

## The Role of Neurogenesis in Anxiety Disorders

Farideh Baghishani<sup>1</sup>, Sajad Sahab Negah<sup>2,3\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Anatomy and Cell Biology, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

<sup>2</sup>Department of Neuroscience, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

<sup>3</sup>Shefa Neuroscience Research Center, Khatam Alanbia Hospital, Tehran, Iran

### Article Info:

Received: 27 Feb 2017

Revised: 10 Apr 2017

Accepted: 1 May 2017

## ABSTRACT

**Introduction:** Anxiety disorders are the most common mental disorders in the community; affected of about one-eighth of the world's populations. These disorders are an important area of research for psychiatrics. Neurogenesis plays a vital role in the pathogenesis of mood and anxiety disorders. Neurogenesis is the process which occurs in the adult mammals' brains and provides the potential for brain repair. Therefore, we might gain a better understanding about the pathophysiology and treatment of anxiety disorders through study of the relationship between neurogenesis and anxiety disorders. **Conclusion:** There is a direct relationship between neurogenesis and anxiety disorders. Reduction of neurogenesis leads to development or enhancement of anxiety disorders. The type of examined animals may influence the neurogenesis and its effect on anxiety disorders. Several internal and external factors play important roles in reduction of neurogenesis and affect the cell behaviors, especially on neurons. Stem cell therapy might be used as a strategy for treatment of anxiety disorders in the future.

### Key words:

1. Anxiety Disorders
2. Neurogenesis
3. Stem Cells

\*Corresponding Author: Sajad Sahab Negah

E-mail: SahabNegahS@mums.ac.ir

## نقش نورون‌زایی در اختلالات اضطرابی

فریده باغیشنی<sup>۱</sup>، سجاد سحاب نگاه<sup>۲،۳\*</sup><sup>۱</sup>گروه آناتومی و بیولوژی سلولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران<sup>۲</sup>گروه علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران<sup>۳</sup>مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، بیمارستان خاتم‌الانبیاء، تهران، ایران

## اطلاعات مقاله:

تاریخ پذیرش: ۱۱ اردیبهشت ۱۳۹۶

اصلاحیه: ۲۱ فروردین ۱۳۹۶

تاریخ دریافت: ۹ اسفند ۱۳۹۵

## چکیده

**مقدمه:** اختلالات اضطرابی شایع‌ترین اختلالات روانی در جامعه هستند که حدود یک هشتم از جمعیت جهان را تحت تأثیر قرار داده‌اند. این اختلالات حوزه مهمی از تحقیق برای روانپزشکی هستند. در بیماری‌زایی اختلالات خلقی و اضطرابی نقش مهمی ایفاء می‌کند. نورون‌زایی فرایندی است که در مغز پستانداران بالغ رخ می‌دهد و پتانسیلی برای ترمیم مغز فراهم می‌کند. بنابراین ممکن است ما درک بهتری در مورد پاتوفیزیولوژی و درمان اختلالات اضطرابی از طریق مطالعه ارتباط بین نورون‌زایی و اختلالات اضطرابی به دست آوریم. **نتیجه‌گیری:** رابطه مستقیمی بین نورون‌زایی و اختلالات اضطرابی وجود دارد. کاهش نورون‌زایی منجر به ایجاد یا افزایش اختلالات اضطرابی می‌شود. نوع حیوانات بررسی شده ممکن است نورون‌زایی و اثر آن بر اختلالات اضطرابی را تحت تأثیر قرار دهد. عوامل متعدد داخلی و خارجی با تأثیر بر رفتارهای سلولی به‌ویژه در نورون‌ها نقش مهمی در کاهش نورون‌زایی ایفاء می‌کنند. سلول بنیادی درمانی ممکن است به‌عنوان یک راهبرد برای درمان اختلالات اضطرابی در آینده استفاده شود.

## کلید واژه‌ها:

۱. اختلالات اضطراب
۲. نورون‌زایی
۳. سلول‌های بنیادی

\* نویسنده مسئول: سجاد سحاب نگاه

آدرس الکترونیکی: SahabNegahS@mums.ac.ir

## مقدمه

می‌توانند نقش مهمی در بیماری‌زایی<sup>۲</sup> اختلالات اضطرابی داشته باشند (۸، ۶).

برآورد شده است که حدود نیمی از بیماران مبتلا به اختلالات اضطرابی از بیماری خود بی‌اطلاع هستند (۶) و در صورت عدم درمان، اضطراب می‌تواند منجر به اختلالات سیستم عصبی مرکزی<sup>۳</sup> آن‌ها شود (۸، ۶). شکل‌های شدید اختلالات اضطرابی می‌توانند کیفیت زندگی سالم را تحت تأثیر قرار دهند و موجب تضعیف آن شوند (۸، ۶) و همچنین منجر به تحمیل هزینه‌های اقتصادی فراوان به جامعه شوند (۱۰). تفاوت در ابعاد کیفیت زندگی اعم از سلامت جسمی، سلامت روانی، فعالیت‌های اجتماعی، محل کار، منزل و از هم گسیختگی خانواده در اختلالات اضطرابی بررسی شده است. یافته‌ها نشان می‌دهند که حوزه کیفیت زندگی روان و عملکرد اجتماعی افراد مبتلا به اختلالات اضطرابی، با بیشترین میزان این اختلالات مرتبط است (۱۱). بر اساس مطالعه Hening و همکاران، افراد با اختلالات اضطرابی در مقایسه با افراد بدون اضطراب کیفیت زندگی پایین‌تری به‌ویژه در رابطه با متغیرهای اعتماد به نفس، اهداف و روش‌ها، وضعیت مالی، کار، یادگیری، خلاقیت، دوستان و خویشاوندان دارند (۱۲).

اختلالات اضطرابی انواع مختلفی دارند که به طور خلاصه در جدول ۱ ارائه می‌شوند:

اضطراب، نخستین بار در اوایل قرن چهارم قبل از میلاد در نوشته‌های بقراط شرح داده شد (۱)؛ اما اهمیت این نوشته‌ها تا حدود ۳۰ سال پیش به طور کامل درک نشد (۲). به عقیده Lang، (به نقل از اکبرزاده) اضطراب مفهومی فرضی است؛ یعنی نوعی تصور است که وجود عینی و خارجی ندارد ولی ممکن است در تفسیر پدیده‌های مشاهده‌پذیر مفید باشد (۳)؛ بنابراین، اضطراب عملکرد حفاظتی فیزیولوژی و واکنشی طبیعی است که در شرایط تهدیدکننده و همچنین در موقعیت‌هایی که تصور می‌شود برای موجود زنده زیان‌آور هستند، رخ می‌دهد (۴). با این حال، اضطراب بیش از حد می‌تواند منجر به توسعه اختلالات اضطرابی<sup>۱</sup> در افراد شود (۵). اختلالات اضطرابی یکی از شایع‌ترین اختلالات روانی در جهان (۶، ۷) و نوعی واکنش رفتاری پیچیده در انسان و حیوان می‌باشند که یک هشتم از جمعیت جهان را تحت تأثیر قرار می‌دهند (۸، ۶). بر اساس گزارش Kessler و همکاران در سال ۲۰۰۵ میلادی میزان شیوع اختلالات اضطرابی حدود ۲۸/۸ درصد برآورد شده است که میانگین سنی افراد مبتلا به این اختلالات ۱۱ سال می‌باشد (۹). علاوه بر عوامل ژنتیکی، عوامل متعددی شامل تغذیه، وضعیت اقتصادی، اجتماعی و زیست محیطی، مصرف سیگار، الکل و غیره می‌توانند به طور فزاینده‌ای به پیدایش و پیشرفت اختلالات اضطرابی کمک کنند. افزون بر این، هورمون‌های جنسی

جدول ۱- مشخصات انواع اختلالات اضطرابی (۱۳، ۵۰).

مشخصات	انواع اختلالات اضطرابی
به وسیله حملات اضطرابی ناگهانی مشخص می‌شود. این حملات بسیار اتفاقی رخ می‌دهند و به طور معمول چند دقیقه (۱۰ دقیقه) و یا گاهی بیشتر (۳۰-۴۵ دقیقه) به طول می‌انجامد.	اختلال هراس (PD) <sup>۴</sup>
به وسیله ترس بیش از حدی که توسط شیء یا موقعیتی خاص (حمله قلبی و سکت) ایجاد شده است، مشخص می‌شود.	ترس اختصاصی (SP) <sup>۵</sup>
به وسیله ترس مداوم و مشخص از موقعیت‌های اجتماعی و یا عملکردی ناشی از مشاهدات و ارزیابی‌های منفی توسط افراد دیگر، شرمساری و یا احساس حقارت مشخص می‌شود.	اختلال اضطراب اجتماعی (SAD) <sup>۶</sup>
به وسیله ترس یا اضطراب در مورد جدایی از وابستگی‌ها (جدایی از خانه و یا حوادث نامطلوبی که ممکن است منجر به جدایی شود) مشخص می‌شود.	اختلال اضطراب جدایی (SAD) <sup>۷</sup>
به وسیله نگرانی و اضطراب بیش از حد و مداوم در زمینه‌های مختلف (نگرانی از بیمار شدن) مشخص می‌شود که به شرایط خاصی محدود نمی‌شود.	اختلال اضطراب فراگیر یا منتشر (GAD) <sup>۸</sup>
به طور معمول چند ماه پس از قرار گرفتن در معرض حوادثی (آسیب‌های جدی، مرگ یا شرایط تهدیدکننده برای سلامت جسمانی) که طی آن فرد احساس درماندگی شدید یا وحشت کند، مشخص می‌شود.	اختلال استرس پس از سانحه (PTSD) <sup>۹</sup>
به وسیله تکرار غیر ارادی و غیر منطقی (وسواسی) افکار و یا اعمال مشخص می‌شود.	اختلال وسواس اجباری (OCD) <sup>۱۰</sup>

شفاخته

<sup>1</sup> Anxiety disorders  
<sup>2</sup> Pathogenesis  
<sup>3</sup> Central Nervous System  
<sup>4</sup> Panic Disorder  
<sup>5</sup> Specific Phobia

<sup>6</sup> Social Anxiety Disorder  
<sup>7</sup> Separation Anxiety Disorder  
<sup>8</sup> Generalized Anxiety Disorder  
<sup>9</sup> Post-Traumatic Stress Disorder  
<sup>10</sup> Obsessive-Compulsive Disorder

گزینه‌های درمانی شامل درمان دارویی و روان‌درمانی می‌باشد. درمان دارویی مؤثر برای اختلالات اضطرابی عبارت‌اند از: مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین<sup>۳۰</sup> برای همه اختلالات، مهارکننده‌های بازجذب سروتونین-نوراپی نفرین<sup>۳۱</sup> برای برخی از اختلالات و پرگابالین<sup>۳۲</sup> فقط برای GAD (۱۸). علاوه بر درمان دارویی که به آن اشاره شد، روان‌درمانی (روان‌درمانی رفتاری و شناختی (۱۹) و همچنین مداخلات خودکمکی<sup>۳۳</sup> (۱۰) نیز برای بهبود کیفیت زندگی بیماران مبتلا به اختلالات اضطرابی وجود دارد (۲). از طرف دیگر، یافته‌های علمی نشان داده‌اند که شناسایی مولکول‌های خاصی که اضطراب و افسردگی را تنظیم می‌کنند، به درک بهتر ما از پاتوفیزیولوژی اختلالات خلقی و اضطرابی کمک می‌کند (۱۶). همچنین نتایج مطالعات Revest و همکاران نشان داد که نورون‌زایی نقش مهمی در تنظیم حالات عاطفی دارد و می‌تواند هدف درمانی جدیدی برای اختلالات اضطرابی باشد (۱۵). بنابراین با توجه به نقش مهم نورون‌زایی در سیستم عصبی، مطالعه مروری پیش رو با هدف شناسایی بهتر مکانیسم‌های دخیل در کاهش‌دهندگی نورون‌زایی و نقش این مکانیسم‌ها در ایجاد یا افزایش اختلالات اضطرابی صورت گرفته است. همچنین، بررسی می‌کنیم آیا سلول‌درمانی در درمان اختلالات اضطرابی می‌تواند کارآمد باشد یا خیر.

### هیپوکامپ و نقش آن در اختلالات اضطرابی

هیپوکامپ، یک برجستگی به درون شاخ تمپورال بطن جانبی است که در بالای سابیکولوم و در لوب تمپورال داخلی مغز قرار گرفته (۲۰، ۲۱) و به دلیل شباهت ظاهری به اسب دریایی، هیپوکامپ نامیده شده است (۲۲). هیپوکامپ از دو بخش عمده تحت عنوان شاخ آمون (CA) و شکنج دنداندار تشکیل شده است (۲۱). CA به چهار ناحیه تقسیم می‌شود که عبارت‌اند از: CA<sub>۱</sub>، CA<sub>۲</sub>، CA<sub>۳</sub> و CA<sub>۴</sub> (۲۲). شکنج دنداندار که به دلیل ساختار دندانهای شکل آن، به این اسم نامگذاری شده است، در پایین با سابیکولوم و در خارج با هیپوکامپ مجاورت دارد و در حد فاصل این شکنج و سابیکولوم شیاری تحت عنوان شیاری هیپوکامپ قرار گرفته است (۲۳). شکنج دنداندار از سه لایه تشکیل شده که این سه لایه عبارت‌اند از: مولکولار<sup>۳۴</sup>، گرانولار<sup>۳۵</sup> و پلی‌مورفیک<sup>۳۶</sup> (۲۴).

مطالعات مختلفی برای شناسایی مناطق مغزی درگیر در اختلالات اضطرابی انجام شده است. به طور کلی، این یافته‌ها دخالت قشر اکسیپیتال<sup>۱۱</sup>، شکنج فوزیفرم<sup>۱۲</sup>، تلاموس<sup>۱۳</sup> و قشر پره فرونتال میانی (mPFC)<sup>۱۴</sup> را نشان داده‌اند. علاوه بر این، مناطقی مانند جسم مخطط<sup>۱۵</sup>، آمیگدال<sup>۱۶</sup>، اینسولا<sup>۱۷</sup> و قشر سینگولیت قدامی پشتی<sup>۱۸</sup> دارای ناهنجاری‌های ساختاری و فعالیت بیش از حد در اختلالات اضطرابی هستند. همچنین یکی دیگر از مناطق درگیر در اختلالات اضطرابی، هیپوکامپ<sup>۱۹</sup> است (۵).

هیپوکامپ، یکی از اجزای سیستم لیمبیک<sup>۲۰</sup> و از مناطق بسیار مهم مغز است (۱۴) که نه تنها در عملکردهای شناختی نقش دارد، بلکه ساختار کلیدی در مغز عاطفی نیز می‌باشد. این ساختار (هیپوکامپ) نقش عمده‌ای در تنظیم حالات عاطفی به خصوص در ارتباط با تنظیم حالات اضطرابی ایفاء می‌کند (۱۵). شکنج دنداندار<sup>۲۱</sup> یکی از مناطق نورون‌زایی<sup>۲۲</sup> در مغز بالغین<sup>۲۳</sup> است که در ناحیه هیپوکامپ قرار گرفته است (۱۶). نورون‌زایی فرایندی است که در طی آن، سلول‌های گرانولار اضافی<sup>۲۴</sup> در طول زندگی به شکنج دنداندار اضافه می‌شوند (۱۷). شکنج دنداندار حاوی سلول‌های پیش‌ساز عصبی<sup>۲۵</sup> و سلول‌های بنیادی عصبی<sup>۲۶</sup> می‌باشد و به طور مداوم نورون‌های جدید تولید می‌کند (۱۶). سلول‌های گرانولار از سلول‌های پیش‌ساز عصبی واقع در ناحیه تحت دانه‌ای<sup>۲۷</sup> شکنج دنداندار تولید می‌شوند و میزان تکثیر، بلوغ و بقای آن‌ها تحت تأثیر شرایط محیطی مانند سن، استرس، ورزش و داروهای ضد افسردگی می‌باشد (۱۷).

مطالعات انجام‌شده نشان می‌دهند اگرچه شیوع اختلالات اضطرابی در دهه گذشته، در حدود ۲۹ درصد ثابت باقی مانده، اما همراه با افزایش آگاهی در مورد اختلالات اضطرابی و تمایل به بهبود کیفیت زندگی، درمان نیز افزایش یافته است. اختلالات اضطرابی اغلب در مراقبت‌های اولیه تحت شرایطی تشخیص داده می‌شوند؛ هر چند که پزشکان عمومی می‌توانند آن‌ها را به طور مؤثری مدیریت کنند. بر همین اساس، سازمان بهداشت جهانی<sup>۲۸</sup> و انجمن روانپزشکی آمریکا<sup>۲۹</sup> دستورالعمل‌های تشخیصی خاص برای درمان اختلالات روانی در مراقبت‌های اولیه ایجاد کرده‌اند (۱۸).

<sup>11</sup> Occipital cortex

<sup>12</sup> Fusiform gyrus

<sup>13</sup> Thalamus

<sup>14</sup> Medial prefrontal cortex

<sup>15</sup> Striatum

<sup>16</sup> Amygdala

<sup>17</sup> Insula

<sup>18</sup> Dorsal anterior cingulate cortex

<sup>19</sup> Hippocampus

<sup>20</sup> Limbic system

<sup>21</sup> Dentate gyrus

<sup>22</sup> Neurogenesis

<sup>23</sup> Adults

<sup>24</sup> Additional granular cells

<sup>25</sup> Progenitor cells

<sup>26</sup> Neural stem cells

<sup>27</sup> Sub-granular zone

<sup>28</sup> World health organization

<sup>29</sup> American psychiatric association

<sup>30</sup> Selective serotonin reuptake inhibitors

<sup>31</sup> Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors

<sup>32</sup> Pregabalin

<sup>33</sup> Self-help interventions

<sup>34</sup> Corn of Ammon

<sup>35</sup> Molecular

<sup>36</sup> Granular

<sup>37</sup> Polymorphic

سرتاسر اختلالات اضطرابی (PTSD و SAD, SP, PD) وجود دارد. همچنین، فعالیت بیش از حد هیپوکامپ نیز در سرتاسر اختلالات اضطرابی متعدد (PTSD و SAD, SP) گزارش شده است. با این حال، این که کدام بخش از عملکرد هیپوکامپ نشان‌دهنده این بیش‌فعالی است، کمتر مشخص شده است (۵).

بر اساس نتایج به دست آمده از مطالعات، اختلالات اضطرابی همانند PTSD با نقص در الگوی جدایی<sup>۴۲</sup> مرتبط می‌باشند که با اختلال عملکرد شکنج دنداندار مشخص می‌شوند. الگوی جدایی یک فرایند فعال است که برای رمزگذاری موفق آثار حافظه مجزا از تجربیات مشابه ضروری است. در نقص الگوی جدایی توانایی تمایز بین اطلاعات حسی مشابه و گروه‌بندی زمینه‌های مختلف حتی اگر آن‌ها متفاوت باشند، مختل می‌شود (۳۴).

علاوه بر این به نظر می‌رسد که تغییرات نورون‌زایی در هیپوکامپ بالغین نقش مهمی در ایجاد اختلالات اضطرابی دارد. ثابت شده است که یک ارتباط مؤثر میان نورون‌زایی و پاتوفیزیولوژی اختلالات اضطرابی وجود دارد، به طوری که کاهش نورون‌زایی در هیپوکامپ شکمی منجر به افزایش رفتارهای اضطرابی می‌شود. کاهش در نورون‌زایی می‌تواند توانایی ادغام مؤثر اطلاعات ورودی جدید را تغییر دهد و یا منجر به واکنش افراطی در پاسخ به نشانه‌های مخرب شود که به‌عنوان تهدید تفسیر می‌شود (۱۵).

#### نورون‌زایی در هیپوکامپ

نورون‌زایی فرایندی است که طی آن نورون‌های جدید متولد شده، زنده می‌مانند و در مدارهای عصبی بالغین ادغام می‌شوند و پتانسیلی را برای شکل‌پذیری و ترمیم در مغز بالغ ارائه می‌دهند. این، یکی از ویژگی‌های برجسته در تشکیلات هیپوکامپ، پیاز بویایی<sup>۴۳</sup> و اپیتلیوم بویایی است. با این حال تنظیم این فرایند و اهمیت کاربردی آن همچنان نامشخص است (۳۶).

نخستین نشانه بروز نورون‌زایی در بالغین در سال ۱۹۱۲ توسط Ezra Allen مطرح شد. Allen تصاویر میتوزی را در بطن‌های جانبی مربوط به موش‌های صحرایی نژاد آلبینو تا سن ۱۲۰ روز نشان داد. پیشرفت در این زمینه متوقف شد تا هنگامی که در دهه ۱۹۶۰ جمع‌آوری شواهد بیشتری آغاز شد. اولین شواهد تشریحی بروز نورون‌زایی در جوندگان بالغ در سال ۱۹۶۵ توسط Dasand Altman با استفاده از روش برچسب زدن خودکار رادیوگرافی ارائه شد. آن‌ها سلول‌های عصبی را که به تازگی در شکنج دنداندار و در ناحیه تحت بطنی تولید شدند، مشاهده نمودند و مسیر مهاجرت به پیاز بویایی را توصیف کردند که در آنجا

در بخش زیرین لایه گرانولار، ناحیه بسیار مهمی به نام تحت دانه‌های واقع شده که نورون‌زایی در این ناحیه صورت می‌گیرد (۲۵). علاوه بر ناحیه تحت دانه‌های، ناحیه تحت بطنی<sup>۳۸</sup> نیز در نورون‌زایی نقش دارد که در قسمت‌های بعدی درباره آن توضیح داده می‌شود.

هیپوکامپ منطقه پیچیده و شگفت‌انگیزی از مغز است که اهمیت بالینی بسیار زیادی دارد (۲۶). هیپوکامپ و آمیگدال به‌عنوان بخشی از سیستم لیمبیک (۲۷) دارای نقش متمایزی در ایجاد اضطراب هستند (۲۹-۲۷). علاوه بر این، مطالعات نشان می‌دهند که نقش هیپوکامپ در ایجاد اضطراب متمایز از نقش آن در حافظه و یادگیری می‌باشد (۳۰). به همین دلیل، هیپوکامپ از نظر عملکردی به دو ناحیه پشتی<sup>۳۹</sup> و شکمی<sup>۴۰</sup> تقسیم می‌شود که هیپوکامپ پشتی بیشتر در یادگیری و حافظه فضایی و هیپوکامپ شکمی بیشتر در رفتارهای اضطرابی نقش دارند (۲۸، ۳۰). از طرفی، اتصال قوی بین هیپوکامپ شکمی و آمیگدال (۲۸) باعث می‌شود که هسته بازو لترال آمیگدال<sup>۴۱</sup> اطلاعات به‌دست‌آمده از هیپوکامپ شکمی و mPFC را پردازش کند و در هسته مرکزی، آمیگدال و هسته کف شیار ترمینالیس، این اطلاعات را تقویت می‌کند (۳۱)؛ بنابراین، هر گونه تغییر در این نواحی منجر به ایجاد رفتارهای اضطرابی می‌شود (۲۹، ۳۱).

تغییرات در هیپوکامپ و آمیگدال در تمامی اختلالات اضطرابی توسط مطالعات متعدد نشان داده شده است. بر اساس نتایج به دست آمده از مطالعات تصویربرداری ساختاری، افزایش و کاهش حجم منطقه‌ای در افراد مبتلا به اختلالات اضطرابی وجود دارد (۵). Kitayama و همکاران با مطالعه بر روی حجم هیپوکامپ بیماران مبتلا به PTSD نشان دادند که حجم هیپوکامپ در بیماران مبتلا به این اختلال در مقایسه با افراد سالم کاهش یافته است (۳۲). در مطالعه‌ای دیگر، Irle و همکاران (به نقل از Salzer) نشان دادند که حجم هیپوکامپ در افراد مبتلا به SAD کاهش می‌یابد (۳۳). از سوی دیگر نتایج مطالعات Duval و همکاران، کاهش حجم و غلظت هیپوکامپ را در PD و GAD نشان دادند (۵). همچنین ثابت شده است که این کاهش حجم ممکن است یک عامل خطر برای آسیب‌پذیری افراد در برابر اختلالات اضطرابی متعدد از جمله PTSD باشد (۳۴). علاوه بر این، مطالعه Tovote و همکاران تحت عنوان مدارهای نورونی برای ترس و اضطراب نشان داد که افزایش و کاهش حجم آمیگدال با ایجاد اختلالات اضطرابی در انسان مرتبط می‌باشد (۳۵).

بسیاری از مطالعات گزارش کرده‌اند که فعالیت بیش از حد آمیگدال در پاسخ به شرایط تهدیدکننده در

<sup>38</sup> Sub-ventricular zone

<sup>39</sup> Dorsal

<sup>40</sup> Ventral

<sup>41</sup> Basolateral nucleus of the amygdala

<sup>42</sup> Pattern separation

<sup>43</sup> Olfactory bulb

آن‌ها به طرف سلول‌های پیرامیدال CA<sub>3</sub> رفته و با آن‌ها سیناپس برقرار می‌کنند (۴۲، ۴۱، ۳۹) - (تصویر ۱).

مطالعات نشان داده‌اند که در طول زندگی، نورون‌زایی در شکنج دندانه‌دار همچنان ادامه دارد (۴۳) و در هیپوکامپ منجر به تلفیق هزاران سلول گرانولار جدید در شکنج دندانه‌دار در هر ماه می‌شود (۴۴). با توجه به اینکه نورون‌زایی محدود به دوران جنینی و اوایل زندگی پس از تولد می‌باشد، بدین ترتیب این ناحیه جزو نواحی نادر مغز است که در زمان بلوغ نیز نورون‌زایی در آن رخ می‌دهد (۴۶، ۴۵) و هر عاملی که تعادل میان تکثیر نورون‌ها و از دست دادن آن‌ها را بر هم بزند، می‌تواند منجر به ایجاد اختلالاتی اعم از حافظه و یادگیری شود (۴۴).

### کاهش نورون‌زایی و تأثیر آن بر اختلالات اضطرابی

یافته‌های حاصل از مطالعات انجام‌شده در زمینه کاهش نورون‌زایی و تأثیر آن بر ایجاد یا افزایش اختلالات اضطرابی در جدول ۲ ارائه می‌شوند:

همانطور که در جدول ۲ مشخص است، غالب مطالعات انجام شده در سال‌های ۲۰۰۷ تا ۲۰۱۶ بود. باید توجه داشت که بسیاری از پژوهشگران در مطالعه خود از موش استفاده کردند در حالی که Barr و همکاران و Kitamura و همکاران از موش صحرایی به‌عنوان مدل حیوانی استفاده نمودند. بدین ترتیب می‌توان چنین استنباط کرد که تفاوت در گونه حیوانی نیز بر مطالعات نورون‌زایی و تأثیر آن بر اختلالات اضطرابی اثرگذار است.

نتایج حاصل از این جدول نشان داد که عوامل متعدد داخلی و خارجی می‌توانند نورون‌زایی را به صورت مستقل تحت تأثیر قرار دهند و منجر به ایجاد یا افزایش اختلالات اضطرابی شوند. همچنین لازم به توضیح است که این عوامل با تأثیر بر رفتارهای سلولی (به‌ویژه تکثیر و بقای نورون‌ها) نقش مهمی در کاهش نورون‌زایی در مدل‌های حیوانی دارند.

علاوه بر این به نظر می‌رسد که میان نورون‌زایی و اختلالات اضطرابی رابطه مستقیمی وجود دارد به طوری که کاهش نورون‌زایی منجر به ایجاد و یا افزایش اضطراب می‌شود.

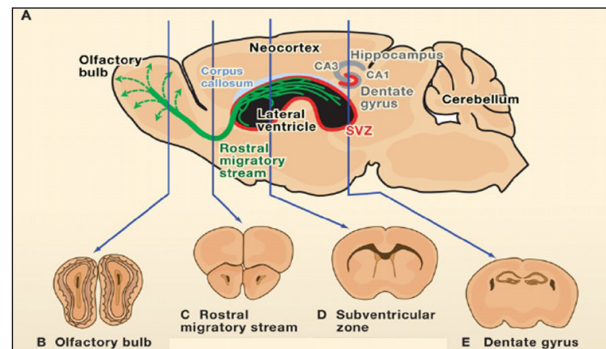
آیا سلول بنیادی درمانی در آینده می‌تواند راهکاری برای درمان اختلالات اضطرابی داشته باشد؟

سلول‌های بنیادی عصبی نه تنها در سیستم عصبی پستاندارانی که سیستم عصبی شان پیچیدگی کمتری دارد، بلکه در سیستم عصبی تمام پستانداران بالغ از جمله انسان وجود دارند. اصطلاح «سلول‌های بنیادی

سلول‌های عصبی به نورون تبدیل می‌شدند (۳۸، ۳۷). در مغز بالغین، نورون‌زایی از سه مرحله تشکیل شده است: تکثیر سلول‌های پیش‌ساز عصبی، تمایز آن‌ها به نورون و بقای نورون‌های نوزاد اصطلاح «سلول‌های پیش‌ساز عصبی» برای توصیف تمام سلول‌های تقسیم شده که دارای ظرفیت برای تمایز هستند، به کار برده می‌شود. بایستی توجه داشت که عوامل متعدد داخلی و خارجی ممکن است این مراحل را به صورت مستقل تحت تأثیر قرار دهند؛ بنابراین، شناسایی سلول‌های تولید شده در مغز بالغین بدون در نظر گرفتن تمایز و بقای آن‌ها دلیل کافی برای انجام نورون‌زایی نیست (۴۰، ۳۹، ۱۶).

در مغز بالغین، نورون‌زایی عمدتاً در دو ناحیه رخ می‌دهد: ناحیه تحت بطنی که در دیواره بطن‌های جانبی قرار گرفته است و ناحیه تحت دانه‌ای که در شکنج دندانه‌دار هیپوکامپ واقع می‌باشد. سلول‌های پیش‌ساز عصبی در ناحیه تحت بطنی بالغین تکثیر یافته و از دیواره‌های بطن، از طریق مسیر مهاجرت روسترال<sup>۴۴</sup> مهاجرت کرده و در پیاز بویایی به نورون‌های گرانولار و گرانولار محیطی تمایز می‌یابند. همچنین، تکثیر نورون‌ها در ناحیه تحت دانه‌ای بالغین روی می‌دهد.

سلول‌های پیش‌ساز عصبی در ناحیه تحت دانه‌ای قابلیت تکثیر داشته و سلول‌های حاصل از تقسیم به لایه گرانولار شکنج دندانه‌دار مهاجرت کرده و به نورون‌های گرانولار دندانه‌دار تمایز می‌یابند. به گونه‌ای که زوائد دندریتی آن‌ها به طرف لایه مولکولار CA<sub>1</sub> و آکسون‌های



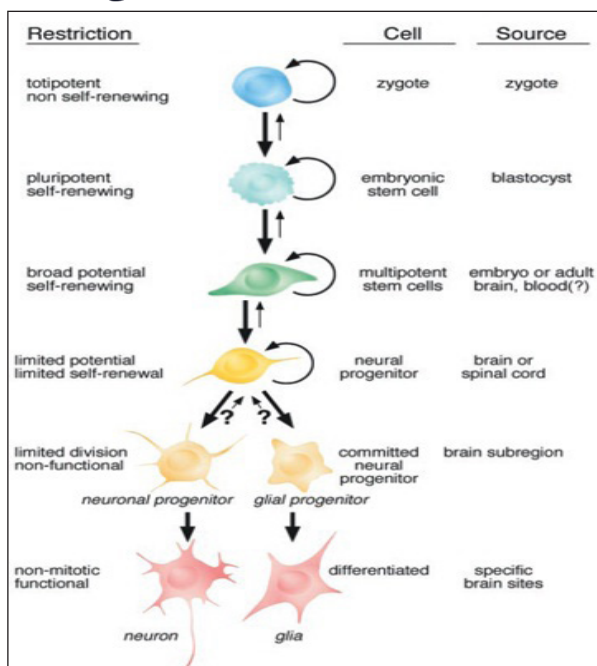
تصویر ۱- نورون‌زایی در مغز جوندگان بالغ. (A) نشانگر ترسیمات نمای سائزیتال و کرونال مغز موش در نواحی است که نورون‌زایی رخ می‌دهد. مناطق قرمز، نواحی ژرمینال در مغز جوندگان بالغ را نشان می‌دهند که شامل این نواحی هستند: ناحیه تحت دانه‌ای شکنج دندانه‌دار در هیپوکامپ و ناحیه تحت بطنی بطن‌های جانبی. نورون‌ها در ناحیه تحت بطنی تولید می‌شوند و از طریق مسیر مهاجرت روسترال، مهاجرت می‌کنند و در ناحیه پیاز بویایی ادغام می‌شوند. در (B-E)، نورون‌زایی به وسیله اتصال BrdU در پیاز بویایی (B)، مسیر مهاجرت روسترال (C)، ناحیه تحت بطنی (D) و شکنج دندانه‌دار (E) نشان داده شده‌اند. اتصال در (C): نمای سائزیتال از مسیر مهاجرت روسترال قبل از رسیدن به پیاز بویایی و اتصال در (E): با بزرگنمایی بالا از منطقه که با فلش در (E) می‌باشد، نشان داده شده است. رنگ‌ها این موارد را نشان می‌دهند: قرمز یعنی وجود BrdU و رنگ سبز یعنی وجود NeuN. در (F و G) نورون تازه متولدشده در پیاز بویایی و شکنج دندانه‌دار، به وسیله بیان با واسطهٔ رتروویروس پروتئین فلورسنت سبز (GFP) نشان داده شده است. اتصال‌ها، نماهایی با بزرگنمایی بالای سلول‌ها را با فلش‌ها نشان می‌دهند. رنگ‌ها نشانگر این موارد هستند: قرمز یعنی وجود NeuN، سبز یعنی وجود GFP و آبی یعنی وجود DAPI (۳۹).

<sup>44</sup> Rostral migratory stream

<sup>45</sup> Self-renewal

جدول ۲- مشخصات مطالعات انجام شده بر اساس گونه، سیستم تنظیم کننده، مکانیسم، اثر بر نورون‌زایی و اثر بر عملکردهای شناختی.

منبع	گونه	سیستم تنظیم کننده	مکانیسم	اثر بر نورون‌زایی	اثر بر عملکردهای شناختی
Eamheart و همکاران - ۲۰۰۷ (۴۷)	موش هتروزایگوت	کاهش متوسط گیرنده‌های GABA <sub>A</sub>	کاهش تکثیر سلول‌های پیش‌ساز عصبی	کاهش	ایجاد اضطراب و افسردگی
Bergami و همکاران - ۲۰۰۸ (۴۸)	موش TrkB <sup>lox/lox</sup>	حذف TrkB در سلول‌های پیش‌ساز عصبی بالغین	اختلال در تقویت طولانی‌مدت و بقای سلول	کاهش	افزایش اضطراب
Murray و همکاران - ۲۰۰۸ (۴۹)	موش CD1	دوز پایین مزمن کورتیکوسترون	تغییرات سلولی در هیپوکامپ (کاهش تکثیر سلولی و حجم لایه گرانول)	کاهش	ایجاد اضطراب و افسردگی
Revest و همکاران - ۲۰۰۹ (۱۵)	موش transgenic	داکسی‌سایکلین (DOX)	تغییر عوامل بیولوژیک مانند گیرنده TrkB یا بیان اکتیوین	کاهش	افزایش اضطراب
Bergami و همکاران - ۲۰۰۹ (۵۰)	موش	حذف مشروط TrkB	اختلال در تقویت طولانی‌مدت و کاهش بقای سلول	کاهش	افزایش اضطراب
Barr و همکاران - ۲۰۱۰ (۵۱)	موش صحرایی Sprague-Dawley	محرومیت از آمفتامین مزمن	کاهش بقای نورون‌های نوزاد	کاهش	ایجاد اضطراب
Pristera و همکاران - ۲۰۱۳ (۵۲)	موش TRE-N-tau	افزایش بیان N-tau	کاهش تکثیر سلول‌های پیش‌ساز عصبی، کاهش بقا و مرگ سلول	کاهش	افزایش اضطراب و اختلال در حافظه ایزودیک
Nishijima و همکاران - ۲۰۱۳ (۵۳)	موش C57BL/6	کاهش فعالیت بدنی	مهار تمایز سلول‌های جدید به نورون‌های نابالغ	کاهش	افزایش اضطراب
Campos و همکاران - ۲۰۱۴ (۵۴)	موش INF-γ K.O.	کاهش اینترفرون گاما	کاهش سطح فاکتور رشد عصبی	کاهش	افزایش اضطراب و افسردگی
Juliandi و همکاران - ۲۰۱۵ (۵۵)	موش	درمان پیش از تولد با داروی ضد تشنج والپروئیک اسید	افزایش نابهنگام نوروژنز جنینی و تخلیه سلول‌های پیش‌ساز عصبی	کاهش	ایجاد اختلالات شناختی
Kitamura و همکاران - ۲۰۱۵ (۵۶)	موش صحرایی ویستار	شیمی‌درمانی با ترکیبی از دو دارو (دوکسوروبیسین و سیکلوفسفامید)	کاهش سطوح BDNF سرم و سایکلین D1	کاهش	ایجاد اضطراب و اختلالات شناختی
Jin و همکاران ۲۰۱۶ (۱۶)	موش OE و KO	حذف miR-17-92	تغییر بیان ژن‌ها در مسیر گلوکوکورتیکوئید و افزایش Sgk1	کاهش	افزایش اضطراب و افسردگی
Zhang و همکاران - ۲۰۱۶ (۵۷)	موش	محرومیت استروژن پس از زایمان	اختلال در بقای نورون‌های نوزاد	کاهش	ایجاد اضطراب و افسردگی
Yun و همکاران ۲۰۱۶ (۵۸)	موش Nestin-DTA.CreER <sup>T2</sup> و R26R-YFP	تاموکسیفن	کاهش سلول‌های دابل کورتین (DCX <sup>+</sup> )	کاهش	ایجاد اضطراب



تصویر ۲- شیوه مشتق شدن سلول‌های عصبی بنیادی (۵۹).

عصبی» برای توصیف سلول‌هایی به کار می‌رود که دارای ظرفیت خود بازسازی<sup>۲۵</sup> هستند و به انواع سلول‌های عصبی از جمله نورون‌ها، آستروسیت‌ها و الیگودندروسیت تمایز می‌یابند. نورون‌ها اجزای عملکردی سیستم عصبی و مسئول پردازش و انتقال اطلاعات هستند؛ در حالی که آستروسیت و الیگودندروسیت در مجموع به‌عنوان گلیا شناخته می‌شوند و نقش حمایت‌کنندگی دارند که برای عملکرد مناسب سیستم عصبی ضروری است. سلول‌های بنیادی عصبی می‌توانند از سلول‌های بدوی که دارای ظرفیت تولید سلول‌های بنیادی عصبی و نیز سلول‌های بنیادی بافت‌های دیگر هستند، مشتق شوند (۳۹، ۵۹، ۶۰) - (تصویر ۲).

اگرچه سلول‌های بنیادی عصبی را می‌توان از مناطق مختلف سیستم عصبی بالغین جدا کرد، اما نورون‌زایی در مغز بالغین عمدتاً در دو ناحیه تحت دانه‌ای و تحت بطنی یافت می‌شود (۳۹، ۶۱). در ناحیه تحت دانه‌ای، سلول‌های پیش‌ساز عصبی هیپوکامپ در نزدیکی لایه متراکم سلول‌های گرانولار قرار گرفته‌اند که

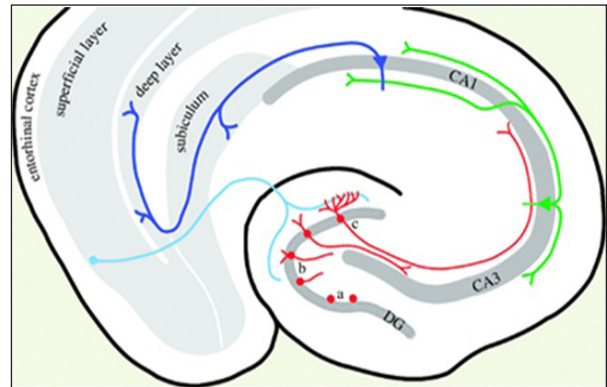
سلول‌های پیش‌ساز عصبی هیپوکامپ در ناحیه تحت بطنی، در نزدیکی لایه سلول‌های اپاندیمال<sup>۴۷</sup> بطن‌های جانبی قرار گرفته‌اند. سلول‌های اپاندیمال منجر به بیان پروتئین نوگین<sup>۴۸</sup> می‌شوند که ممکن است نورون‌زایی را در ناحیه تحت بطنی به وسیله آنتاگونیزه کردن پیام‌رسانی پروتئین‌های مورفوژنتیک استخوان<sup>۴۹</sup> افزایش دهند (۶۱، ۳۸). علاوه بر این، سلول‌های اپاندیمال ممکن است منجر به افزایش خود بازسازی سلول‌های بنیادی عصبی بالغین، از طریق فاکتور مشتق از رگدانه اپیتلیوم در ناحیه تحت بطنی شوند (۶۲).

پیوند سلول‌های بنیادی نشان‌دهنده درمان امیدوار کننده برای آسیب سیستم عصبی مرکزی می‌باشد (۶۶)؛ اما کاربرد آن در بیماری‌های مختلف از جمله اختلالات اضطرابی هنوز نامشخص است. Cui و همکاران به بررسی اثرات سلول‌های بنیادی در درمان بیماری آلزایمر (AD) پرداختند. آن‌ها با استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی بند ناف انسان<sup>۵۱</sup> نشان دادند که این سلول‌ها می‌توانند منجر به بهبود شناخت در موش‌های مبتلا به AD به وسیله بهبود نورون‌زایی هیپوکامپ و کاهش استرس اکسیداتیو شوند (۶۶).

همچنین Ha و همکاران در مطالعه‌ای تجربی، در موش‌های مبتلا به اختلالات طیف اوتیسم<sup>۵۲</sup> نشان دادند که استفاده از سلول‌های بنیادی مشتق از بافت چربی انسان<sup>۵۳</sup>، یک نوع سلول بنیادی مزانشیمی اتولوگ<sup>۵۴</sup> جدا شده از بافت چربی، منجر به کاهش اضطراب و بهبود تعاملات اجتماعی می‌شود (۶۷). در مطالعه‌ای دیگر، Kucharska-Mazur و همکاران نشان دادند هیچ تفاوت قابل توجهی در تعداد سلول‌های بنیادی خون‌ساز در گردش میان افراد سالم و بیماران روانی و بیماران مبتلا به اختلالات اضطرابی وجود ندارد (۶۸). از طرف دیگر، یافته‌های علمی نشان داده‌اند که نورون‌زایی در رفتارهای اضطرابی نقش دارد (۱۵). همچنین، نتایج مطالعات Hill و همکاران در سال ۲۰۱۵ نشان داد که افزایش نورون‌زایی در هیپوکامپ بالغین منجر به کاهش اضطراب و افسردگی می‌شود (۱۷).

تا جایی که نگارندگان بررسی کرده‌اند، پژوهشی در زمینه درمان اختلالات اضطرابی از طریق سلول‌های بنیادی عصبی انجام نشده است. اما با توجه به نتایج امید بخش استفاده از این سلول‌ها در درمان اختلالات مختلف از جمله اختلالات شناختی (۶۶، ۶۷) می‌توان امید داشت که در آینده‌ای نه چندان دور بتوان از سلول‌های بنیادی عصبی در درمان اختلالات اضطرابی

شامل نورون‌های بالغ و نابالغ نوزاد هستند. در این ناحیه، آستروسیت، الیگودندروسیت و همچنین انواع دیگر سلول‌های عصبی وجود دارند. آستروسیت‌های هیپوکامپ نقش مهمی در نورون‌زایی ناحیه تحت دانه‌ای هیپوکامپ ایفاء می‌کنند و منجر به افزایش تمایز سلول‌های پیش‌ساز عصبی و ادغام نورون‌های نوزاد حاصل از سلول‌های پیش‌ساز عصبی در هیپوکامپ بالغین می‌شوند (۶۲، ۳۹). Lie و همکاران پیشنهاد کردند که آستروسیت‌های هیپوکامپ ممکن است از طریق پیام‌رسانی<sup>۴۶</sup> Wnt عمل کنند (۶۳) - (تصویر ۳)



تصویر ۳- نورون‌زایی در شکنج دندانه‌دار. سلول‌های پیش‌ساز عصبی، در ناحیه تحت دانه‌ای هیپوکامپ تقسیم می‌شوند (a). نورون‌های نوزاد در مسیری کوتاه به لایه گرانولار شکنج دندانه‌دار مهاجرت می‌کنند (b) و بدین طریق به طور کامل بالغ می‌شوند؛ با تشکیل زوائد دندریتی به طرف لایه مولکولار، دریافت ورودی از لایه دوم قشر انتورینال (خط آبی) و اتصال از طریق مسیر الیاف خزده‌ای (خط قرمز) به سلول‌های پیرامیدال CA<sub>۳</sub>. سلول‌های پیرامیدال CA<sub>۳</sub>، اطلاعات را از طریق اسکافر کول‌لترال (خط سبز) به سلول‌های پیرامیدال CA<sub>۱</sub> می‌فرستند که به نوبه خود اطلاعات به سایکولوم و لایه‌های عمیق تر قشر انتورینال (خط آبی تیره) بازخورد داده می‌شود. نورون‌زایی در مسیر باریک یک‌طرفه، حلقه تری‌سیناپتیک هیپوکامپ رخ می‌دهد (۴۲).

ژن Wnt انسان، یک خانواده بزرگ از گلیکوپروتئین‌های ترشح شده است که دارای ۱۹ عضو می‌باشد (۶۴). تعامل Wnt ها با گیرنده‌های خود می‌تواند موجب ایجاد چندین مسیر پیام‌رسانی شود که عبارت‌اند از: مسیر پیام‌رسانی Wnt متعارف (Wnt/β-catenin) و مسیر پیام‌رسانی Wnt غیرمتعارف (β-catenin-independent) (۶۳، ۶۴). مسیر پیام‌رسانی Wnt/β-catenin در ناحیه تحت دانه‌ای و شکنج دندانه‌دار فعال است و قابل ذکر است که چندین عضو خانواده Wnt از جمله Wnt3 در آستروسیت‌های هیپوکامپ بیان می‌شوند. Wnt های مشتق از آستروسیت‌های هیپوکامپ پیام‌رسانی Wnt/β-catenin را در اجداد هیپوکامپ بالغین تحریک می‌کنند (۶۳). فعالسازی مسیر پیام‌رسانی Wnt/β-catenin ، پروتئین Dishevelled را به وسیله فسفوریلاسیون فعال می‌کند و موجب ثبات سیتوپلاسمی β-catenin می‌شود. β-catenin وارد هسته شده و موجب رونویسی و تنظیم تمایز سلول‌های بنیادی عصبی می‌شود (۶۴، ۶۵).

<sup>46</sup> Signaling

<sup>47</sup> Ependymal cells

<sup>48</sup> Noggin

<sup>49</sup> Bone morphogenetic proteins

<sup>50</sup> Alzheimer's disease

<sup>51</sup> Human umbilical cord mesenchymal stem cells

<sup>52</sup> Autism spectrum disorder

<sup>53</sup> Human adipose-derived stem cells

<sup>54</sup> Mesenchymal stem cells

اثرات متفاوت و مهمی در نواحی خاصی از مغز دارد. عوامل متعدد داخلی یا خارجی می‌توانند بر رفتارهای سلولی مانند تکثیر، تمایز و بقای نورون‌ها در دوره تکامل و حتی در زمان بلوغ در نواحی خاصی از مغز مانند نواحی تحت دانه‌ای و تحت بطنی اثر بگذارند و منجر به کاهش نورون‌زایی شوند؛ به طوری که این کاهش منجر به ایجاد یا افزایش اختلالات اضطرابی می‌شود. شناخت بهتر و دقیق‌تر از مکانیسم‌های نورون‌زایی در نواحی از مغز که دارای سلول‌های بنیادی می‌باشد و ایجاد ارتباط میان نورون‌زایی و اختلالات اضطرابی می‌تواند به درک بهتری از پاتوفیزیولوژی و درمان اختلالات اضطرابی کمک کند.

بهره گرفت. بر همین اساس، مطالعه هر چه بهتر این سلول‌ها می‌تواند زمینه‌ای را برای درمان اختلالات اضطرابی فراهم آورد. با این حال، درمان اختلالات اضطرابی تنها با تزریق سلول‌های بنیادی عصبی حاصل نخواهد شد. بلکه شناخت مکانیسم‌ها و القای مواد اندوژن<sup>۵۵</sup> می‌تواند به درمان این اختلالات کمک کند. اختلالات اضطرابی با اختلال در سروتونین<sup>۵۶</sup>، نوراپی نفرین<sup>۵۷</sup> و انتقال‌دهنده‌های عصبی دیگر همراه هستند (۱۸).

### نتیجه‌گیری

نتایج مطالعات مختلف نشان داده‌اند که نورون‌زایی

### منابع

- Regier DA, Boyd JH, Burke JD, Rae DS, Myers JK, Kramer M, et al. One-month prevalence of mental disorders in the United States: based on five Epidemiologic Catchment Area sites. *Archives of General Psychiatry*. 1988; 45(11): 977-86.
- Mendlowicz MV, Stein MB. Quality of life in individuals with anxiety disorders. *American Journal of Psychiatry*. 2000; 157(5): 669-82.
- Akbarzadeh S, Rahimi A, Samavati M. Role of anxiety in idiopathic acute anterior uveitis. 2006.
- Saki K, Bahmani M, Rafieian-Kopaei M. The effect of most important medicinal plants on two important psychiatric disorders (anxiety and depression)-a review. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. 2014; 7(1): S34-S42.
- Duval ER, Javanbakht A, Liberzon I. Neural circuits in anxiety and stress disorders: a focused review. *Therapeutics & Clinical Risk Management*. 2015; 11.
- Azizi-Malekabadi H, Pourganji M, Zabihi H, Saeedjalali M, Hosseini M. Tamoxifen antagonizes the effects of ovarian hormones to induce anxiety and depression-like behavior in rats. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2015; 73(2): 132-9.
- Rabbani M, Sajjadi S, Mohammadi A. Evaluation of the anxiolytic effect of *Nepeta persica* Boiss. in mice. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2008; 5(2): 181-6.
- Thakur P, Rana AC. Effect of *cissampelos pareira* leaves on anxiety-like behavior in experimental animals. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*. 2013; 3(3): 188-93.
- Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the national comorbidity survey replication. *Archives of General Psychiatry*. 2005; 62(6): 593-602.
- Cuijpers P, Schuurmans J. Self-help interventions for anxiety disorders: an overview. *Current Psychiatry Reports*. 2007; 9(4): 284-90.
- Olatunji BO, Cisler JM, Tolin DF. Quality of life in the anxiety disorders: a meta-analytic review. *Clinical Psychology Review*. 2007; 27(5): 572-81.
- Henning ER, Turk CL, Mennin DS, Fresco DM, Heimberg RG. Impairment and quality of life in individuals with generalized anxiety disorder. *Depression and Anxiety*. 2007; 24(5): 342-9.
- Gordon RP, Brandish EK, Baldwin DS. Anxiety disorders, post-traumatic stress disorder, and obsessive-compulsive disorder. *Medicine*. 2016; 44(11): 664-71.
- Tamaddonfard E, Farshid AA, Asri-Rezaee S, Javadi S, Khosravi V, Rahman B, et al. Crocin improved learning and memory impairments in streptozotocin-induced diabetic rats. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*. 2013; 16(1): 91-100.
- Revest J, Dupret D, Koehl M, Funk-Reiter C, Grosjean N, Piazza P, et al. Adult hippocampal neurogenesis is involved in anxiety-related behaviors. *Molecular Psychiatry*. 2009; 14(10): 959-67.
- Jin J, Kim S-N, Liu X, Zhang H, Zhang C, Seo J-S, et al. miR-17-92 cluster regulates adult hippocampal neurogenesis, anxiety, and depression. *Cell Reports*. 2016; 16(6): 1653-63.

<sup>55</sup> Endogenous

<sup>56</sup> Serotonin

<sup>57</sup> Norepinephrine

17. Hill AS, Sahay A, Hen R. Increasing adult hippocampal neurogenesis is sufficient to reduce anxiety and depression-like behaviors. *Neuropsychopharmacology*. 2015; 40(10): 2368-78.
18. Bandelow B, Sher L, Bunevicius R, Hollander E, Kasper S, Zohar J, et al. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*. 2012; 16(2): 77-84.
19. Deacon BJ, Abramowitz JS. Cognitive and behavioral treatments for anxiety disorders: a review of meta-analytic findings. *Clin Psychol*. 2004; 60(4): 429-41.
20. Van Hoesen GW. Anatomy of the medial temporal lobe. *Magnetic Resonance Imaging*. 1995; 13(8): 1047-55.
21. Tien RD, Felsberg GJ, Crain B. Normal anatomy of the hippocampus and adjacent temporal lobe: high-resolution fast spin-echo MR images in volunteers correlated with cadaveric histologic sections. *AJR*. 1992; 159(6): 1309-13.
22. El Falougy H, Benuska J. History, anatomical nomenclature, comparative anatomy and functions of the hippocampal formation. *Bratislavske lekarske listy*. 2006; 107(4): 103.
23. Standring S, Ellis H, Healy J, Johnson D, Williams A, Collins P, et al. *Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice*. Am J Neuroradiol. 2005; 26(10): 2703.
24. Carpenter MB. *Core text of neuroanatomy*. 2<sup>nd</sup> ed. English. 1978.
25. Choi YS, Cho HY, Hoyt KR, Naegele JR, Obrietan K. IGF-1 receptor-mediated ERK/MAPK signaling couples status epilepticus to progenitor cell proliferation in the subgranular layer of the dentate gyrus. *Glia*. 2008; 56(7): 791-800.
26. Hayman L, Fuller G, Cavazos J, Pflieger M, Meyers C, Jackson E. The hippocampus: normal anatomy and pathology. *AJR*. 1998; 171(4): 1139-46.
27. File SE, Gonzalez LE, Andrews N. Endogenous acetylcholine in the dorsal hippocampus reduces anxiety through actions on nicotinic and muscarinic receptors. *Behav Neurosci*. 1998; 112(2): 352.
28. Bannerman D, Rawlins J, McHugh S, Deacon R, Yee B, Bast T, et al. Regional dissociations within the hippocampus-memory and anxiety. *Neurosci Biobehav Rev* 2004; 28(3): 273-83.
29. McHugh S, Deacon R, Rawlins J, Bannerman DM. Amygdala and ventral hippocampus contribute differentially to mechanisms of fear and anxiety. *Behav Neurosci*. 2004; 118(1): 63.
30. Engin E, Treit D. The role of hippocampus in anxiety: intracerebral infusion studies. *BBehav Pharmacol*. 2007; 18(5-6):365-74.
31. Baculis BC, Diaz MR, Valenzuela CF. Third trimester-equivalent ethanol exposure increases anxiety-like behavior and glutamatergic transmission in the basolateral amygdala. *Pharmacol Biochem Behav*. 2015; 137: 78-85.
32. Kitayama N, Vaccarino V, Kutner M, Weiss P, Bremner JD. Magnetic resonance imaging (MRI) measurement of hippocampal volume in posttraumatic stress disorder: a meta-analysis. *J Affect Disord*. 2005; 88(1): 79-86.
33. Salzer S, Weniger G. Reduced amygdalar and hippocampal size in adults with generalized social phobia. *JPN*. 2010; 35(2): 126.
34. Kheirbek MA, Klemenhagen KC, Sahay A, Hen R. Neurogenesis and generalization: a new approach to stratify and treat anxiety disorders. *Nat Neurosci*. 2012; 15(12): 1613-20.
35. Tovote P, Fadok JP, Lüthi A. Neuronal circuits for fear and anxiety. *Nat Rev Neurosci*. 2015; 16(6): 317-31.
36. Valley M, Mullen TR, Schultz L, Sagdullaev BT, Firestein S. Ablation of mouse adult neurogenesis alters olfactory bulb structure and olfactory fear conditioning. *Front Neurosci*. 2009; 3: 3.
37. Ihunwo AO, Tembo LH, Dzamalala C. The dynamics of adult neurogenesis in human hippocampus. *Neural Regen Res*. 2016; 11(12): 1869.
38. Mozhddeh HP, Zeynali B, Aligholi H, Radgerdi IK, Negah SS, Hassanzadeh G. The effect of intracerebroventricular administration of streptozocin on cell proliferation in subventricular zone stem cells in a rat model of alzheimer's disease. *Shefaye Khatam*. 2015; 3(4): 80-6.
39. Zhao C, Deng W, Gage FH. Mechanisms and functional implications of adult neurogenesis. *Cell*. 2008; 132(4): 645-60.
40. Wainwright SR, Galea LA. The neural plasticity theory of depression: assessing the roles of adult neurogenesis and PSA-NCAM within the hippocampus. *Neural Plasticity*. 2013.

41. Deng W, Aimone JB, Gage FH. New neurons and new memories: how does adult hippocampal neurogenesis affect learning and memory? *Nat Rev Neurosci*. 2010; 11(5): 339-50.
42. Amrein I, Lipp H-P. Adult hippocampal neurogenesis of mammals: evolution and life history. *Biol Lett*. 2009; 5(1): 141-4.
43. Parent JM, Elliott RC, Pleasure SJ, Barbaro NM, Lowenstein DH. Aberrant seizure-induced neurogenesis in experimental temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol*. 2006; 59(1): 81-91.
44. Ahmadpour S, Haghiri H. Diabetes mellitus type 1 induces dark neuron formation in the dentate gyrus: a study by Gallyas' method and transmission electron microscopy. *Rom J Morphol Embryol*. 2011; 52(2): 575-9.
45. Yang WM, Shim KJ, Choi MJ, Park SY, Choi B-J, Chang MS, et al. Novel effects of *Nelumbo nucifera* rhizome extract on memory and neurogenesis in the dentate gyrus of the rat hippocampus. *Neurosci Lett*. 2008; 443(2): 104-7.
46. Kim S, Jang B-S, Jung U, Jo S-K. Gamma-irradiation is more efficient at depleting hippocampal neurogenesis than D-galactose/NaNO<sub>2</sub>. *Neurosci Lett*. 2011; 498(1): 47-51.
47. Earnheart JC, Schweizer C, Crestani F, Iwasato T, Itohara S, Mohler H, et al. GABAergic control of adult hippocampal neurogenesis in relation to behavior indicative of trait anxiety and depression states. *J Neurosci*. 2007; 27(14): 3745-54.
48. Bergami M, Rimondini R, Santi S, Blum R, Götz M, Canossa M. Deletion of TrkB in adult progenitors alters newborn neuron integration into hippocampal circuits and increases anxiety-like behavior. *Proc. Natl. Acad. Sci*. 2008; 105(40): 15570-5.
49. Murray F, Smith DW, Hutson PH. Chronic low dose corticosterone exposure decreased hippocampal cell proliferation, volume and induced anxiety and depression like behaviours in mice. *Eur. J. Pharmacol*. 2008; 583(1): 115-27.
50. Bergami M, Berninger B, Canossa M. Conditional deletion of TrkB alters adult hippocampal neurogenesis and anxiety-related behavior: The relationship between visual long-term memory and change blindness. *Commun Integr Biol*. 2009; 2(1): 6-14.
51. Barr JL, Renner KJ, Forster GL. Withdrawal from chronic amphetamine produces persistent anxiety-like behavior but temporally-limited reductions in monoamines and neurogenesis in the adult rat dentate gyrus. *Neuropharmacology*. 2010; 59(6): 395-405.
52. Pristerà A, Saraulli D, Farioli-Vecchioli S, Strimpakos G, Coștanza M, di Certo MG, et al. Impact of N-tau on adult hippocampal neurogenesis, anxiety, and memory. *Neurobiol Aging*. 2013; 34(11): 2551-63.
53. Nishijima T, Llorens-Martín M, Tejada GS, Inoue K, Yamamura Y, Soya H, et al. Cessation of voluntary wheel running increases anxiety-like behavior and impairs adult hippocampal neurogenesis in mice. *Behav Brain Res*. 2013; 34: 241-5.
54. Campos AC, Vaz GN, Saito VM, Teixeira AL. Further evidence for the role of interferon-gamma on anxiety-and depressive-like behaviors: involvement of hippocampal neurogenesis and NGF production. *Neurosci. Lett*. 2014; 100: 5785-7.
55. Juliandi B, Tanemura K, Igarashi K, Tominaga T, Furukawa Y, Otsuka M, et al. Reduced adult hippocampal neurogenesis and cognitive impairments following prenatal treatment of the antiepileptic drug valproic acid. *Stem Cell Reports*. 2015; 5(6): 996-1009.
56. Kitamura Y, Hattori S, Yoneda S, Watanabe S, Kanemoto E, Sugimoto M, et al. Doxorubicin and cyclophosphamide treatment produces anxiety-like behavior and spatial cognition impairment in rats: possible involvement of hippocampal neurogenesis via brain-derived neurotrophic factor and cyclin D 1 regulation. *Behav Brain Res*. 2015; 184: 292-3.
57. Zhang Z, Hong J, Zhang S, Zhang T, Sha S, Yang R, et al. Postpartum estrogen withdrawal impairs hippocampal neurogenesis and causes depression-and anxiety-like behaviors in mice. *Psychoneuroendocrinology*. 2016; 138: 49-66.
58. Yun S, Donovan MH, Ross MN, Richardson DR, Reister R, Farnbauch LA, et al. Stress-induced anxiety-and depressive-like phenotype associated with transient reduction in neurogenesis in adult nestin-creer t2/diphtheria toxin fragment A transgenic mice. *PloS One*. 2016; 11(1): e0147256
59. Gage FH. Mammalian neural stem cells. *Science*. 2000; 287(5457): 1433-8.
60. Sahab Negah S, Mohammad Sadeghi S, Kazemi H, Modarres Mousavi M, Aligholi H. Effect of injured brain extract on proliferation of neural stem cells cultured in 3-dimensional environment. *Shefaye Khatam*. 2015; 3(1): 49-56.
61. Sahab Negah S, Khaksar Z, Kazemi H, Aligholi H, Safahani M, Modarres Mousavi M, et al. The role of

dopamine receptors during brain development. *Shefaye Khatam*. 2014; 2(3): 65-76.

62. Song H, Stevens CF, Gage FH. Astroglia induce neurogenesis from adult neural stem cells. *Nature*. 2002; 417(6884): 39-44.

63. Lie D-C, Colamarino SA, Song H-J, Désiré L, Mira H, Consiglio A, et al. Wnt signalling regulates adult hippocampal neurogenesis. *Nature*. 2005; 437(7063): 1370-5.

64. Varela-Nallar L, Inestrosa NC. Wnt signaling in the regulation of adult hippocampal neurogenesis. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2013; 7. doi: 10.3389/fncel.2013.00100.

65. Ashton RS, Conway A, Pangarkar C, Bergen J, Lim K-I, Shah P, et al. Astrocytes regulate adult hippocampal neurogenesis through ephrin-B signaling. *Nat Neurosci*.

2012; 15(10): 1399-406.

66. Cui Y, Ma S, Zhang C, Cao W, Liu M, Li D, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells transplantation improves cognitive function in Alzheimer's disease mice by decreasing oxidative stress and promoting hippocampal neurogenesis. *Behav Brain Res*. 2017; 291: 301-20.

67. Ha S, Park H, Mahmood U, Ra JC, Suh Y-H, Chang K-A. Human adipose-derived stem cells ameliorate repetitive behavior, social deficit and anxiety in a VPA-induced autism mouse model. *Behav Brain Res*. 2017; 479: 317-84.

68. Kucharska-Mazur J, Ratajczak M, Pedziwiatr D, Budkowska M, Salata D, Dolegowska B, et al. The relationship between vegetative nervous system tonus on mobilization of hematopoietic stem and progenitor cells in patients with acute psychotic or anxiety disorders. *European Psychiatry*. 2015; 30: 1679.