

The Role of AMPA Receptor in the Basolateral Amygdala on Aggression and Anxiety in Rats

Milad Ahmadi¹, Ali Karimi-Godarzi^{1*}, Leila Alizadeh²

¹Department of Physiology, College of Veterinary Medicine, Karaj Branch, Islamic Azad University, Alborz, Iran.

²Shefa Neuroscience Research Center, Khatam Alanbia Hospital, Tehran, Iran.

Article Info:

Received: 10 Jan 2015

Accepted: 12 Feb 2015

ABSTRACT

Introduction: According to the previous studies, neural pathway of the basolateral amygdala plays an important role in etiology and pathophysiology of depression, anxiety, and aggression. However, the exact role of the basolateral amygdala in anxiety needs to be elucidated. Using social interaction and elevated plus maze tests, the role of AMPA glutamate subreceptors in the basolateral amygdala on aggression and anxiety-like behaviors was investigated. **Materials and Methods:** After anesthesia, two cannulas were implanted in the basolateral amygdala in Wistar rats. After one week recovery, anxiety levels and different forms of aggression were analyzed by elevated plus maze and social interaction tests. **Results:** AMPA agonist was administered at 0.25, 0.5, and 1 mg/kg doses in the basolateral amygdala. Doses of 0.5 and 1 mg/kg were significantly increased time spent in the open arms and offensive sideway compared to sham group. In addition, activation of AMPA receptor at 1 mg/kg significantly decreased the stay and entrance percentage of open arm and offensive sideway. **Conclusion:** Our data indicate that AMPA receptors modulate the signaling in the basolateral amygdala and may affect anxiety and aggression.

Key words:

1. Receptors, AMPA
2. Amygdala
3. Anxiety
4. Aggression

* **Corresponding Author:** Ali karimi-Godarzi

E-mail: kajalclinic@gmail.com

نقش گیرنده AMPA در هسته قاعده‌ای - جانبی آمیگدال بر روی پرخاشگری و اضطراب در موش‌های صحرایی

میلاد احمدی^۱، علی کریمی گودرزی^{۱*}، لیلا علیزاده^۲^۱گروه فیزیولوژی، دانشکده دامپزشکی، واحد کرج، دانشگاه آزاد اسلامی، البرز، ایران.^۲مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، بیمارستان خاتم الانبیاء، تهران، ایران.

اطلاعات مقاله:

تاریخ پذیرش: ۲۳ بهمن ۱۳۹۳

تاریخ دریافت: ۲۰ دی ۱۳۹۳

چکیده

مقدمه: براساس مطالعه‌های قبلی مسیر نورونی هسته قاعده‌ای -جانبی آمیگدال یک نقش مهمی را در سبب شناسی و پاتوفیزیولوژی افسردگی، اضطراب و خشونت بازی می‌کند. با این حال نقش دقیق هسته قاعده‌ای -جانبی آمیگدال در اضطراب نیاز به توضیح دارد. با استفاده از ارتباط میان‌کنش اجتماعی و آزمایش‌های ماز بعلاوه‌ای شکل مرتفع، نقش زیرواحدهای گیرنده گلوتمات AMPA در هسته قاعده‌ای -جانبی آمیگدال روی پرخاشگری و رفتارهای شبه اضطرابی بررسی شد. **مواد و روش‌ها:** پس از بیهوشی، دو کانول در هسته قاعده‌ای -جانبی آمیگدال در موش‌های صحرایی ویستار جای داده شدند. پس از یک هفته بهبودی، سطوح اضطراب و اشکال گوناگون پرخاشگری توسط آزمون‌های ماز بعلاوه‌ای شکل مرتفع و میان‌کنش اجتماعی بررسی شدند. **یافته‌ها:** آگونیست AMPA در دوزهای ۰/۲۵، ۰/۵ و ۱ میلی گرم/کیلوگرم در هسته قاعده‌ای -جانبی آمیگدال تجویز شد. دوزهای ۰/۵ و ۱ میلی گرم/کیلوگرم به طور معنی‌داری زمان سپری شده در بازوهای باز و پرخاشگری از طرفین را در مقایسه با گروه شم افزایش دادند. علاوه بر این، فعالسازی گیرنده AMPA در دوز ۱ میلی گرم/کیلوگرم درصد ورود و ماندن در بازوی باز و پرخاشگری از طرفین را به طور معنی‌داری کاهش می‌دهد. **نتیجه گیری:** نتایج ما نشان می‌دهند که گیرنده‌های AMPA پیام‌رسانی در هسته قاعده‌ای -جانبی را تعدیل می‌کنند و ممکن است اضطراب و پرخاشگری را تحت تأثیر قرار دهند.

کلید واژه‌ها:

۱. گیرنده‌های APMA
۲. آمیگدال
۳. اضطراب
۴. پرخاشگری

* نویسنده مسئول: علی کریمی گودرزی

آدرس الکترونیکی: kajalclinic@gmail.com

مقدمه

اضطراب ارتفاع در موش‌های صحرایی شده است (۲۲-۲۰). در این مطالعه به بررسی نقش گیرنده AMPA در هسته قاعده‌ای -جانبی آمیگدال بر میزان پرخاشگری و اضطراب از ارتفاع پرداخته شد.

مواد و روش‌ها

حیوانات

به منظور انجام تحقیق، از تعداد ۴۹ عدد موش صحرایی نژاد ویستار با محدوده وزنی ۳۰۰ - ۲۵۰ گرم که در مرکز نگهداری حیوانات مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا پرورش یافته بودند، استفاده گردید. حیوانات به صورت انفرادی و در سیکل روشنایی: تاریکی ۱۲:۱۲ با دسترسی آزاد به آب و غذا و در درجه حرارت $22 \pm 2^\circ\text{C}$ قرار گرفتند. تمامی مراحل آزمایش براساس روش کار تأیید شده کمیته اخلاق مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا اجرا شد. حیوانات به طور تصادفی به ۷ گروه شم، درمان با آگونیست گیرنده AMPA (USA, tocris, RS-AMPA)، hydrobromide در سه دوز ۰/۵، ۰/۲۵ و ۱ میلی گرم/کیلوگرم (USA, tocris, AMPA) و آنتاگونیست (USA, tocris, AMPA) (Ag⁺/۵، Ag⁺/۲۵، Ag⁺) و DNQX در سه دوز ۰/۵، ۰/۲۵ و ۱ میلی گرم/کیلوگرم (Ant⁺/۵، Ant⁺/۲۵، Ant⁺) تقسیم شدند.

جراحی

در ابتدا حیوانات با استفاده از یک ترازوی حساس وزن شده و سپس با تزریق ۱۵ میلی گرم/کیلوگرم کتامین و ۱۰ میلی گرم/کیلوگرم زایلازین به صورت درون صفاقی بیهوش شدند. پس از بیهوشی دو عدد کانول توسط جراحی استریوتاکسی در بالای ناحیه آمیگدال قرار داده شد. موهای روی سر از فاصله دو چشم تا دو گوش تراشیده شده و حیوان در دستگاه استریوتاکس قرار گرفت. با پنبه آغشته به بتادین سطح پوست سر جانور ضد عفونی شده و توسط تیغ جراحی استریل شماره ۲۲ یک برش از فاصله بین چشم‌ها تا گوش‌ها در خط وسط (در امتداد شیار ساژیتال) داده شد. بعد از برش با کنار زدن پوست سر، به وسیله پنبه تمامی چربی‌هایی که بین پوست و استخوان مجسمه بود به طور کامل برداشته شد (۲۳).

با استفاده از اطلس پاکسینوس و واتسون ویرایش ششم، ناحیه هسته قاعده‌ای -جانبی آمیگدال مشخص گردید و سپس با مختصات $AP = -2/30 \text{ mm}$ و $ML = \pm 4/4 \text{ mm}$ ، $DV = -7/8 \text{ mm}$ سوراخی بر روی مجسمه با مت ۲۰ ایجاد شد و کانول‌های استیل با شماره ۲۳ در دو طرف خط میانی و نیمکره کار گذاشته شد. برای حفاظت کانولا از آلودگی و بسته نشدن، با استفاده از کانول‌های مخصوص دندان پزشکی، سرپوشی برای کانول‌های کاشته شده ساخته شد. در نهایت ناحیه جراحی توسط سیمان دندان پزشکی پوشیده شد. پس از انجام مراحل جراحی برای جلوگیری از عفونت، پنی سیلین با دوز ۲۰۰۰۰ تا ۳۰۰۰۰ واحد به ازای هر کیلوگرم وزن موش صحرایی به صورت داخل صفاقی

رفتار پرخاشگری به عنوان خصوصیت‌های بسیاری از اختلال‌های روان پزشکی مختلف شناخته شده است (۳-۱). پرخاشگری با حالاتی مانند افکار پارانوئیدی در اسکیزوفرنی (۴)، شیدایی^۱ در اختلال دو قطبی (۵)، اختلال دیسفوریک قبل از قاعدگی (۶)، خاطره‌های دخیل در اختلال استرس پس از سانحه (۷)، ترس شدید در اختلال هراس^۲ (۸)، خشم و تحریک پذیری در افسردگی (۹) و سوء استفاده از مواد (۱۰) در ارتباط می‌باشد. بخش قابل ملاحظه‌ای از فعالیت‌های اخیر پژوهشگران در مورد سبب شناسی، عصب شناسی و به خصوص دارو درمانی پرخاشگری اعم از شکل‌های عادی و منحرف، براساس مدل‌های آزمایشگاهی تجربی رفتار پرخاشگری در حیوانات می‌باشد. یکی از اصلی ترین قسمت‌های مغز که بر روی آن بررسی زیادی انجام گردیده، اما هنوز نقش آن در پرخاشگری به طور کامل تعیین نشده، هسته آمیگدال است (۱۱).

آمیگدال یا هسته آمیگدال^۳ و یا در فارسی بادامه که از واژه یونانی amygdalē به معنی «بادام» مشتق شده است، قسمت شکمی از دستگاه لیمبیک (سیستم کناره‌ای) در مغز است (۱۳، ۱۲).

هسته قاعده‌ای -جانبی آمیگدال نقش مهمی در یادگیری و حافظه ایفاء می‌کند (۱۴). آمیگدال علاوه بر نقش اصلی در درک احساسات و ایجاد پاسخ به آن‌ها، در تعدیل درد نیز دخالت دارد (۱۵، ۱۱). ترس، پرخاشگری و اضطراب شرایطی هستند که بیشتر از یک سری از نورون‌های ناحیه قاعده‌ای -جانبی آمیگدال منشأ می‌گیرند (۱۳). ژن‌ها، ناقلین عصبی و لایه‌های عصبی مختلفی در شکل گیری ترس، پرخاشگری و اضطراب نقش دارند (۱۶). در این زمینه یکسری مسیرهای درون سلولی وجود دارند که باعث ایجاد تغییراتی در میزان پتانسیل عمل می‌گردند که از جمله آن‌ها می‌توان به مسیرهای میانجی‌های عصبی اشاره کرد (۱۷).

گلوتمات^۴ یکی از این میانجی‌ها است که باعث می‌شود آبخارهای سلولی مختلفی ایجاد گردد. گلوتمات از دسته ناقلین عصبی^۵ اصلی تحریکی در سیستم اعصاب مرکزی به شمار می‌آید که با تحریک سلول‌های عصبی باعث ایجاد پتانسیل عمل می‌شود. این ناقل عصبی از طریق گیرنده‌های خود که شامل دو دسته یونوتروپیک و متابوتروپیک هستند، عمل می‌نماید. به این صورت که یون‌های مثبت (سدیم و کلسیم) را وارد سلول کرده و پتانسیل عمل مثبت را ایجاد می‌کند.

گلوتمات‌های یونوتروپیک دارای سه دسته گیرنده AMPA^۶، NMDA^۷ و Kainate هستند (۱۹، ۱۸). هر کدام از این گیرنده‌ها در حضور گلوتمات فعال می‌شوند و باعث ایجاد یکسری فعالیت‌های درون سلولی می‌شوند. مطالعه‌های گذشته نشان داده است که گیرنده‌های گلوتمات مانند NMDA در هسته آمیگدال مرکزی باعث ایجاد یکسری فعالیت‌ها و تغییر یکسری رفتارها مانند میزان اخذ آب و غذا و همچنین کنترل

^۱ Manic^۲ Panic^۳ Nucleus Amygdala^۴ Glutamate^۵ Neurotransmitters^۶ 3- amino hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid^۷ N-methyl-D-aspartate

آزمون رفتاری پرخاشگری

بعد از آزمون اضطرابی، جهت انجام آزمون پرخاشگری هر یک از موش‌های مورد آزمایش به طور جداگانه در دستگاه الکتروشوک به ابعاد $40 \times 32 \times 50$ سانتی‌متر قرار گرفتند. سپس توسط شوک الکتریکی با شدت ۲ میلی آمپر هر ۳ ثانیه یکبار به مدت ۵ دقیقه تحریک گردیدند (یعنی در یک جلسه ۱۰۰ شوک الکتریکی دریافت کردند) و به این وسیله پرخاشگر شدند. سپس به مدت ۲۰ دقیقه در یک قفس از جنس پلی کربن شفاف در مواجهه با موش شاهد که از نظر وزنی، نژادی و جنسی مشابه بود قرار گرفتند و از دو طرف از آن‌ها فیلمبرداری گردید. رفتارهای پرخاشگرانه که شامل تعقیب کردن، حمله کردن، گاز گرفتن، پرخاشگری از بالا، پرخاشگری از طرفین و حرکت سر تهدید کننده نسبت به موش هم‌تا بود بعد از آزمون توسط فرد بی طرفی آنالیز شدند (۲۵).

آنالیز آماری

تنها آن موش‌هایی که کانول گذاری درستی شده بودند وارد محاسبه‌های آماری شدند. نتایج به دست آمده از آزمون رفتاری توسط نرم افزار مورد ارزیابی آماری قرار گرفت. در این تحقیق برای آنالیز و تحلیل آماری از برنامه IBM SPSS Statistics ۲۰ و آزمون واریانس یکطرفه و آزمون تعقیبی توکی^۸ استفاده گردید. تمامی نتایج به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار گزارش گردید و $P < 0.05$ اختلاف معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

آزمون رفتاری اضطرابی

همانگونه که در نمودار شماره ۱ نشان داده شده است، درصد زمان حضور در بازوهای باز در دوزهای ۰/۵ ($2/12 \pm 23/95$ درصد) و ۱ ($2/08 \pm 23/77$ درصد) میلی گرم/کیلوگرم از آگونیست گیرنده AMPA نسبت به گروه شم افزایش معنی‌داری داشت ($F(42, 6) = 11/63, P < 0.05$). همچنین درصد زمان حضور در بازوهای باز در دوز ۱ ($9/5 \pm 0/64$ درصد) میلی گرم/کیلوگرم از آنتاگونیست گیرنده AMPA نسبت به گروه شم کاهش معنی‌داری را نشان می‌دهد ($F(42, 6) = 15/57, P < 0.01$).

نتایج مربوط به درصد زمان ورود به بازوهای باز در دوزهای ۰/۵ میلی گرم/کیلوگرم ($1/65 \pm 32/25$ درصد) از آگونیست گیرنده AMPA و ۱ میلی گرم/کیلوگرم ($1/55 \pm 17/5$ درصد) از آنتاگونیست گیرنده AMPA در نمودار شماره ۲ به ترتیب افزایش و کاهش معنی‌داری را نسبت به گروه شم نشان دادند ($F(42, 6) = 11/33, P < 0.05$).

آزمون رفتاری پرخاشگری

همانگونه که در نمودار ۳ نشان داده شده است، تعداد حرکت سر

تزیق شد. پس از اتمام جراحی همه حیوانات یک هفته دوره بهبودی بعد از عمل را گذراندند.

تزیق دارو

بعد از گذشت یک هفته دوره بهبودی، در گروه شم به میزان ۱ میکرولیتر نرمال سالین داخل هر دو کانول به مدت ۱ دقیقه تزیق شد و در گروه آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های AMPA داروهای حل شده در نرمال سالین در دوزهای ۰/۲۵، ۰/۵ و ۱ میلی گرم/کیلوگرم به صورت دوطرفه داخل هسته قاعده‌ای -جانبی آمیگدال تزیق شد.

آزمون رفتاری اضطرابی

۵ دقیقه بعد از تزیق داخل هسته قاعده‌ای -جانبی آمیگدال موش‌های صحرایی مورد سنجش اضطراب از مدل رفتاری ماز بعلاوه‌ای شکل مرتفع^۹ استفاده شد. این ابزار از جنس چوب و دارای چهار بازو به شکل علامت بعلاوه است که دارای دو بازوی باز و دو بازوی بسته است. عرض بازوها ۱۰ سانتی‌متر است. در بازوی بسته دیواره‌ها به بلندی ۴۰ سانتی‌متر می‌باشد. برای جلوگیری از سقوط موش‌های صحرایی، در دو طرف و انتهای بازوی باز، لبه‌هایی به ارتفاع یک سانتی‌متر از جنس شیشه تعبیه شده‌اند. محدوده مرکزی یک مربع به ابعاد 10×10 سانتی‌متر است که هر چهار ضلع به یک بازو منتهی می‌شود. ماز به وسیله پایه‌هایی در ارتفاع ۵۰ سانتی‌متر از سطح زمین قرار می‌گیرد.

موش‌ها درون محدوده مرکزی و رو به یک بازوی باز قرار می‌گرفتند. در مدت پنج دقیقه‌ای که حیوان آزادانه در قسمت‌های مختلف ماز حرکت می‌کرد، چهار پارامتر تعداد دفعات ورود حیوان به بازوی باز، تعداد دفعات ورود حیوان به بازوی بسته، مدت زمان درنگ حیوان در بازوی باز و مدت زمان درنگ حیوان در بازوی بسته به روش مشاهده، اندازه گیری می‌شد. منظور از ورود به بازوی باز یا بسته قرار گرفتن هر چهار پای حیوان در بازوی مورد نظر است. مدت زمان ماندن در هر بازو نیز بر همین اساس محاسبه شده است.

درصد ورود به بازوی باز (OAE)^۹ که برای هر حیوان عبارت است از میزان ورود به بازوی باز بر مجموع میزان ورود به بازوی بسته (CAE)^{۱۰} و میزان ورود به بازوی باز، محاسبه شد. همچنین درصد زمان ماندن در بازوی باز (OAD)^{۱۱} از میزان ماندن در بازوی باز تقسیم بر مجموع زمان سپری شده در بازوی بسته (CAD)^{۱۲} و میزان زمان سپری شده در بازوی باز، محاسبه شد (۲۴).

$$OAE\% = \frac{OAE}{OAE + CAE} \times 100 \quad OAD\% = \frac{OAD}{OAD + CAD} \times 100$$

^۸ Elevated plus-maze

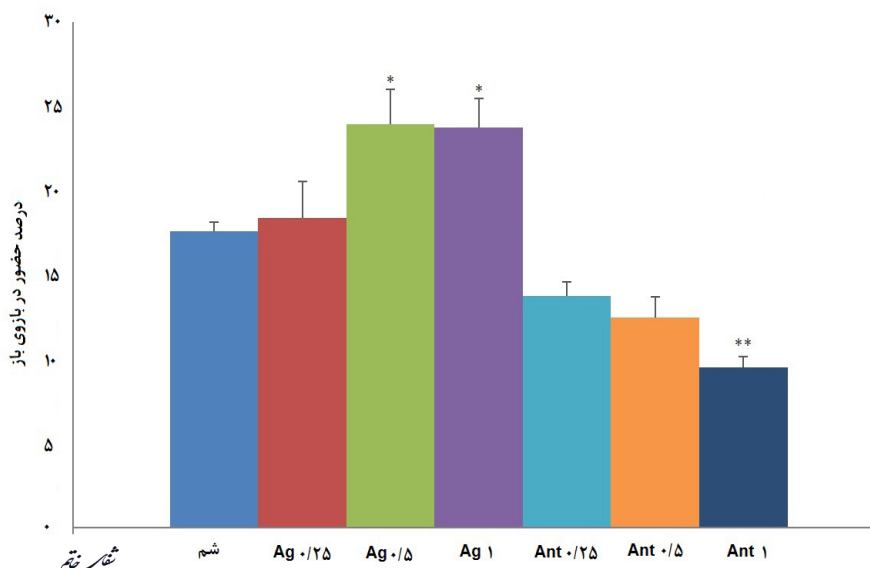
^۹ Open arm entrance

^{۱۰} Close arm entrance

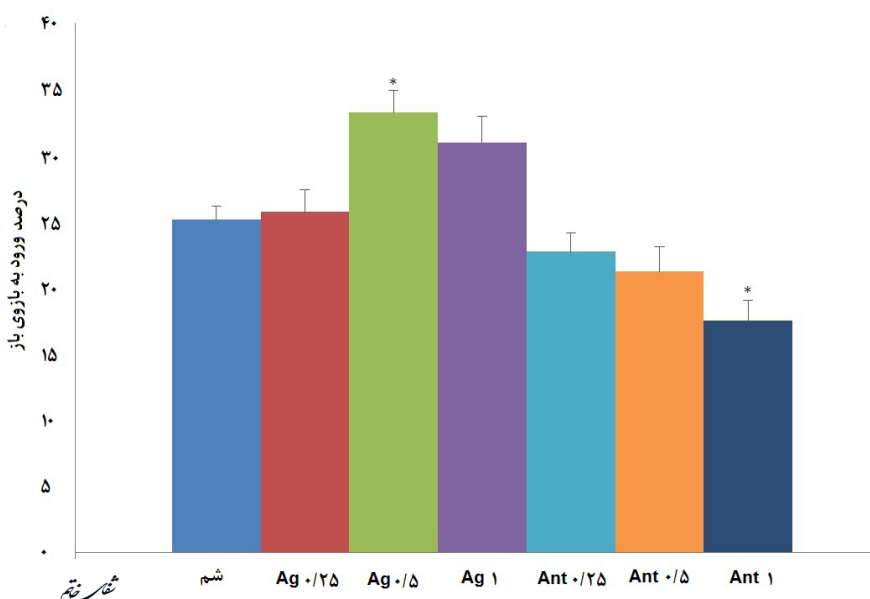
^{۱۱} Open arm duration

^{۱۲} Close arm duration

^{۱۳} Tukey



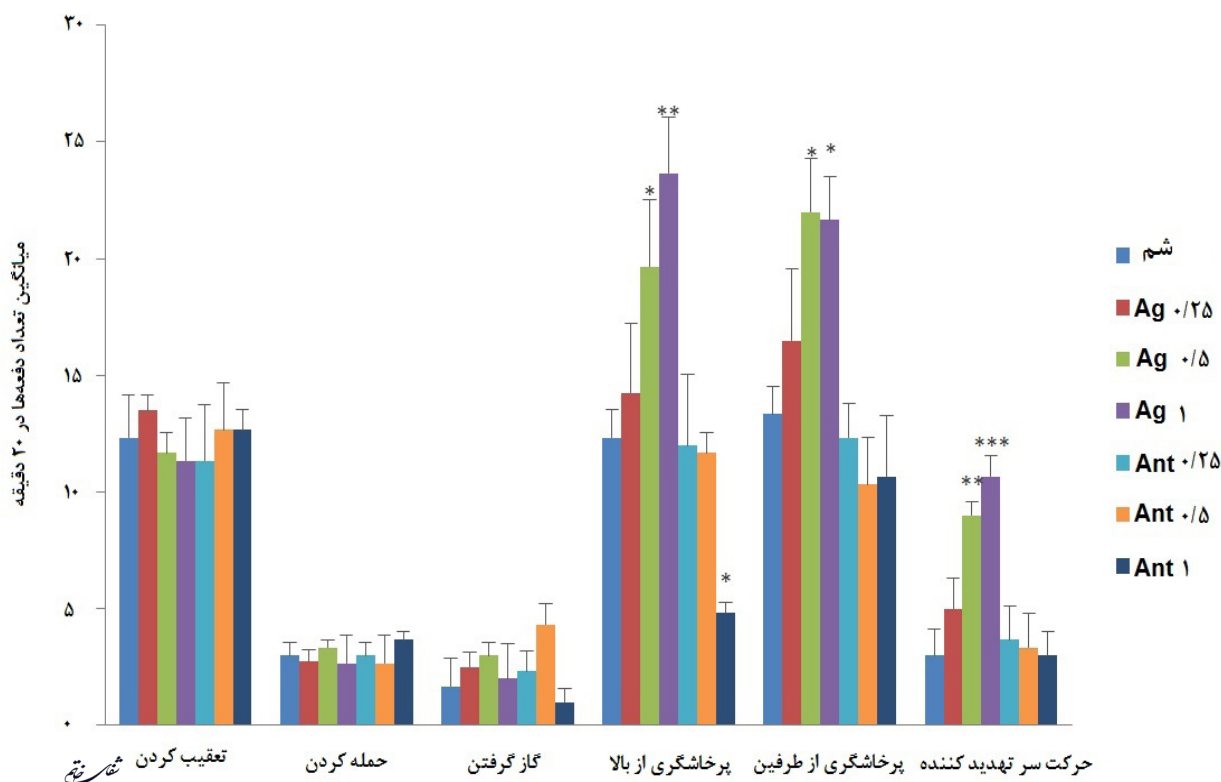
نمودار ۱- مقایسه میانگین درصد حضور در بازوی باز در گروه‌های مختلف. همان‌طور که در نمودار نشان داده شده است میانگین درصد حضور در بازوی باز در گروه آگونیست افزایش و در گروه آنتاگونیست کاهش را نسبت به گروه شم نشان می‌دهد. * نشان دهنده اختلاف معنی دار با $P < 0.01$ و * نشان دهنده اختلاف معنی دار با $P < 0.05$ نسبت به گروه شم می‌باشد.



نمودار ۲- مقایسه میانگین درصد ورود به بازوی باز در گروه‌های مختلف. همان‌طور که در نمودار نشان داده شده است میانگین درصد ورود به بازوی باز در گروه آگونیست افزایش و در گروه آنتاگونیست کاهش را نسبت به گروه شم نشان می‌دهد. * نشان دهنده اختلاف معنی دار با $P < 0.05$ نسبت به گروه شم می‌باشد.

داشت ($F(42, 6) = 6/43$, $P < 0.05$). در ضمن آنتاگونیست گیرنده AMPA فقط در دوز ۱ میلی گرم/کیلوگرم با میانگین ($4/83 \pm 0/44$) در پرخاشگری از بالا تغییر معنی داری در میزان پرخاشگری نسبت به گروه شم با میانگین ($12/33 \pm 1/2$) داشت ($F(42, 6) = 4/43$, $P < 0.05$). همچنین میانگین تعداد گاز گرفتن، حمله کردن، تعقیب کردن در آنتاگونیست گیرنده AMPA در دوزهای ۰/۵ و ۱ میلی گرم/کیلوگرم و آگونیست AMPA در دوزهای ۰/۵ و ۱ میلی گرم/کیلوگرم افزایش معنی داری را نسبت به گروه شم نشان ندادند ($P > 0.05$).

تهدید کننده در آگونیست AMPA در دوزهای ۰/۵ ($9 \pm 0/57$) و ۱ ($10/67 \pm 0/88$) افزایش معنی داری نسبت به گروه شم ($0/15$) داشت ($F(6, 42) = 6/78$, $P < 0.01$). پرخاشگری از طرفین در دوزهای ۰/۵ ($2/03 \pm 2/03$) و ۱ ($21/67 \pm 1/88$) افزایش معنی داری نسبت به گروه شم ($12/33 \pm 1/2$) نشان داد ($F(42, 6) = 4/33$, $P < 0.05$). پرخاشگری از بالا در دوزهای ۰/۵ میلی گرم/کیلوگرم با میانگین ($19/67 \pm 1$) و ۱ میلی گرم/کیلوگرم با میانگین ($23 \pm 2/84$) افزایش معنی داری نسبت به گروه شم با میانگین ($13/3 \pm 1/2$)



نمودار ۳- مقایسه میانگین رفتارهای پرخاشگرانه در گروه‌های مختلف. همان‌طور که در نمودار نشان داده شده است میانگین رفتارهای پرخاشگری از بالا و طرفین و همچنین حرکت سر تهدید کننده در گروه آنتاگونیست افزایش و در گروه آنتاگونیست کاهش را نسبت به گروه شم نشان می‌دهند. $P < 0.001$ ***، $P < 0.01$ **، $P < 0.05$ * و $P < 0.05$ =*

بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه میانگین درصد حضور و ورود به بازوی باز در گروه آنتاگونیست افزایش و در گروه آنتاگونیست کاهش را نسبت به گروه شم نشان می‌دهد. همچنین میانگین رفتارهای پرخاشگری از بالا و طرفین و حرکت سر تهدید کننده در گروه آنتاگونیست افزایش و در گروه آنتاگونیست کاهش را نسبت به گروه شم داشته است. در واقع رفتارهای اضطرابی و پرخاشگری یکی از شایع‌ترین موارد در استرس هستند که باعث می‌شوند افراد در تصمیم‌گیری و انتخاب راه درست، دچار اختلال شوند. هنوز مکانیسم دقیق شروع و افزایش آن شناخته نشده است (۲۶، ۲۷). با توجه به عدم موفقیت در درمان کامل این بیماری و همچنین ایجاد اثرات جانبی زیاد در برخی از بیماران مصرف‌کننده داروهای ضد اضطراب رایج، نیاز مبرمی در یافتن روش‌های درمانی جدید احساس می‌شود (۲۸). طبق داده‌های آماری، دومین بیماری رایج پس از بیماری‌های قلب و عروق، اختلال‌های روانی هستند (۲۹).

آمیگدال به عنوان بخش اصلی در درک احساسات و ایجاد پاسخ تحریکی و نیازهای اولیه شناخته شده است. در این راستا برای مشخص شدن نقش گیرنده‌های یونوتروپیک AMPA در اختلالات اضطرابی و پرخاشگری از موش‌های صحرایی نر بالغ استفاده شد و با القای حالت پرخاشگرانه و بررسی میزان اضطراب از ارتفاع

نقش تحریکی این گیرنده مشخص گردید. در مطالعات گذشته نیز آنتاگونیست‌های گیرنده AMPA نقش ضد اضطرابی را نشان داده بودند (۳۰). در این مطالعه نیز، درصد ورود و حضور در بازوی باز آزمون ماز بعلاوه‌ای مرتفع در گروه آنتاگونیست AMPA می‌تواند تأیید کننده اثرات ضد اضطرابی باشد.

مطالعات گذشته نشان داده‌اند که گیرنده‌های گلوتاماتی بر میزان پرخاشگری مؤثر می‌باشند (۳). همچنین الکل از طریق سیستم گلوتامینرژیک باعث افزایش میزان پرخاشگری می‌شود (۳۱). از جمله مکانیسم‌های دخیل در پاتوفیزیولوژی پرخاشگری تغییرهای ساختاری گیرنده‌های عصبی و تغییر در تعادل بین سیستم گلوتامینرژیک و گابائریژیک می‌باشد (۱۷). افزایش تراکم نورون‌های گلوتامینرژیک و گیرنده‌های آن در بسیاری از نواحی مغز مانند آمیگدال مشاهده شده است (۳۲). از طرف دیگر افزایش میزان ترشح گلوتامات و افزایش تراکم گیرنده‌های آن در نواحی تحت قشری از مهم‌ترین تغییرات در رفتارهای اضطرابی و پرخاشگری است (۱۷). در یک مطالعه گزارش شد که موسیقی یکی از محرک‌های بیرونی است که می‌تواند بر تغییرات عملکردی و هیجانی مانند پرخاشگری مؤثر باشد (۳۳).

گزارش‌های پیشین حاکی از آن هستند که میزان ترشح برخی ناقلین عصبی از جمله دوپامین، گلوتامات و گابا به دنبال گوش دادن به موسیقی دستخوش تغییرات می‌گردند. به طور مثال، در

به نظر می‌رسد اثرات مشاهده شده در این مطالعه به دنبال فعالیت تحریکی در مدار آمیگدال -کورتیکولیمبیک در حیوانات باشد. از این یافته ممکن است این گونه استنباط گردد که گیرنده‌های AMPA در آمیگدال توانسته‌اند اثرات تحریکی بر نورون‌های این ناحیه بگذارند. البته برای روشن شدن و درک بهتر مکانیسم‌های دخیل در این روند بررسی‌های دقیق تر ضروری به نظر می‌رسد.

اوج هیجان‌های ناشی از گوش دادن به موسیقی، میزان ترشح دوپامین در جسم مخطط افزایش می‌یابد. همچنین گوش دادن به موسیقی می‌تواند بیان برخی گیرنده‌های گلوتاماتی از جمله گیرنده GluR2 زیرواحد گیرنده AMPA را در کورتکس شنوایی و سینگولیت تعدیل نماید. بیشتر مناطق مغزی مانند قشر پره فرونتال، هیپوکامپ، آمیگدال و قشر سینگولیت که به دنبال گوش دادن به موسیقی دچار تحول می‌شوند با احساس‌ها و هیجانات در ارتباط هستند (۳۴).

منابع

1. Siever L. Neurobiology of aggression and violence. *Am J Psychiatry*. 2008; 165(4): 429-42.
2. Owen C, Tarantello C, Jones M, Tennant C. Violence and aggression in psychiatric units. *Psychiatr Serv*. 1998; 49(11): 1452-7.
3. Miczek KA, de Almeida RM, Kravitz EA, Rissman EF, de Boer SF, Raine A. Neurobiology of escalated aggression and violence. *Neurosci J*. 2007; 27(44): 11803-6.
4. Hoptman MJ, D'Angelo D, Catalano D, Mauro CJ, Shehzad ZE, Kelly AC, et al. Amygdalofrontal functional disconnectivity and aggression in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2010; 36(5): 1020-8.
5. Goodwin FK, Jamison KR. Manic-depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression. Oxford University Press. 2007.
6. Rapkin A. A review of treatment of premenstrual syndrome & premenstrual dysphoric disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2003; 28: 39-53.
7. Kivisto AJ, Moore TM, Elkins SR, Rhatigan DL. The effects of PTSD symptomatology on laboratory-based aggression. *J Trauma Stress*. 2009; 22(4): 344-7.
8. George DT, Anderson P, Nutt D, Linnoila M. Aggressive thoughts and behavior: another symptom of panic disorder? *Acta Psychiatr Scand*. 1989; 79(5): 500-2.
9. Hale WW, Van Der Valk I, Engels R, Meeus W. Does perceived parental rejection make adolescents sad and mad? The association of perceived parental rejection with adolescent depression and aggression. *J Adolesc Health*. 2005; 36(6): 466-74.
10. Moore TM, Stuart GL, Meehan JC, Rhatigan DL, Hellmuth JC, Keen SM. Drug abuse and aggression between intimate partners: A meta-analytic review. *Clin Psychol Rev*. 2008; 28(2): 247-74.
11. Le Doux JE. Emotion and the amygdala. In: Aggleton. 1992.
12. Swanson LW, Petrovich GD. What is the amygdala? *Trends Neurosci*. 1998; 21(8): 323-31.
13. Davis M, Shi C. The amygdala. *Curr Biol*. 2000; 10(4): R131.
14. Maren S. Neurotoxic basolateral amygdala lesions impair learning and memory but not the performance of conditional fear in rats. *J Neurosci*. 1999; 19(19): 8696-703.
15. Neugebauer V, Li W, Bird GC, Han JS. The amygdala and persistent pain. *Neuroscientist*. 2004; 10(3): 221-34.
16. Taylor S. Anxiety sensitivity: Theory, research, and treatment of the fear of anxiety. 1st ed. Routledge. 2014.
17. Feshbach S, Zagrodzka J. Aggression: Biological, developmental, and social perspectives. Springer Science & Business Media. 2013.
18. Dingledine R, Borges K, Bowie D, Traynelis SF. The glutamate receptor ion channels. *Pharmacol Rev*. 1999; 51(1): 7-62.
19. Masu M, Tanabe Y, Tsuchida K, Shigemoto R, Nakanishi S. Sequence and expression of a metabotropic glutamate receptor. *Nature*. 1991; 349(6312): 760-5.
20. Solati J, Hajikhani R. Microinjection of NMDA receptor agents into the central nucleus of the amygdala alters water intake in rats. *Iran J Basic Med Sci*. 2010; 13(1): 53-8.
21. Solati J, Hajikhani R, Ahmadi M. Microinjection of NMDA Receptor Agents into the Central Nucleus of the Amygdala Alters Food Intake in Rats. *J Appl Chem Res*. 2010; 12:53-8.
22. Adamec RE, Burton P, Shallow T, Budgell J. NMDA receptors mediate lasting increases in anxiety-like

behavior produced by the stress of predator exposure-implications for anxiety associated with posttraumatic stress disorder. *Physiol Behav.* 1998; 65(4): 723-37.

23. Paxinos G, Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates Academic Press. New York. 1986: 55-60.

24. Lister RG. The use of a plus-maze to measure anxiety in the mouse. *Psychopharmacol.* 1987; 92(2): 180-5.

25. Miczek KA. A new test for aggression in rats without aversive stimulation: differential effects of d-amphetamine and cocaine. *Psychopharmacol.* 1979; 60(3): 253-9.

26. Hogben GL, Cornfield RB. Treatment of traumatic war neurosis with phenelzine. *Arch Gen Psychiatry.* 1981; 38(4): 440-5.

27. Strassman HD, Thaler MB, Schein EH. A prisoner of war syndrome: Apathy as a reaction to severe stress. *Am J Psychiatry.* 1956; 112(12): 998-1003.

28. Yap PM. Koro-a culture-bound depersonalization syndrome. *Br J Psychiatry.* 1965; 111(470): 43-50.

29. Tulchinsky TH, Varavikova EA, Bickford JD. The new public health. Academic Press. 2013.

30. Karcz-Kubicha M, Liljequist S. Evidence for an anxiogenic action of AMPA receptor antagonists in the plus-maze test. *Eur J Pharmacol.* 1995; 279(2): 171-7.

31. Newman EL, Chu A, Bahamón B, Takahashi A, DeBold JF, Miczek KA. NMDA receptor antagonism: escalation of aggressive behavior in alcohol-drinking mice. *Psychopharmacol.* 2012; 224(1): 167-77.

32. Tran L, Lasher B, Young K, Keele N. Depletion of serotonin in the basolateral amygdala elevates glutamate receptors and facilitates fear-potentiated startle. *Transl Psychiatry.* 2013; 3(9): e298. doi: 10.1038/tp.2013.66.

33. Ahmadi M, Banazadeh Dardashti M, Karimzadeh F. The Anti-aggressive Effect of Music Therapy in an Animal Model of Schizophrenia. *Shefaye Khatam.* 2014; 2(1): 51-5.

34. Salimpoor VN, Benovoy M, Larcher K, Dagher A, Zatorre RJ. Anatomically distinct dopamine release during anticipation and experience of peak emotion to music. *Nat Neurosci.* 2011; 14(2): 257-62.