

## نقش سیستم هیستامینرژیک مغز در پاسخهای رفتاری استرس

### با استفاده از میکرودیالیز مغز

دکتر عبدالوهاب وهاب زاده<sup>۱\*</sup>، اسماعیل عباسی<sup>۲</sup>، ملیحه خراسانی<sup>۳</sup>

۱- استادیار گروه بیماریهای اعصاب و روان دانشگاه علوم پزشکی ایران ۲- کارشناس ارشد فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

۳- دانشجوی دکتری فیزیولوژی آکادمی علوم آذربایجان


**سابقه و هدف:** استرس یکی از مسائل عمده جوامع بشری می‌باشد، که در بروز بیماریهای روانی نقش بسزائی دارد. این مطالعه با هدف بررسی نقش سیستم هیستامینرژیک مغز در بروز پاسخهای رفتاری استرس انجام شد. **مواد و روشها:** این مطالعه بر روی چهار گروه ۱۵ تایی از موش‌های سفید صحرایی نر به وزن ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم انجام شد که پروبهای میکرودیالیز مغز تحت تأثیر بیهوشی کلرال هیدرات (IP, ۴۰۰ mg/kg) و به روش استرئوتاکسی کاشته شد. بعد از ریکاوری موشها مورد تجربه قرار گرفتند، در حالیکه جریان مایع مغزی نخاعی مصنوعی (حاوی ۲ میلی مول کلسیم) در پروبهای کاشته شده، برقرار بود. ۵ دقیقه استرس تیل پینچ (Tail pinch) به گروه شاهد و گروه Sham اعمال شد، در حالیکه جریان مایع در پروبها برقرار بود، در دو گروه آزمایش هیستامین (۱۰ μM) و پرومتازین (۱۰ μM) به جریان مایع اضافه شد و استرس مشابه اعمال گردید. طول این پاسخها در طی اعمال استرس ثبت و گروه شام با شاهد و گروه آزمایش با شام مقایسه شد. تغییرات بر اساس درصد محاسبه و آنالیز آماری بر مبنای داده‌های مطلق انجام گرفت. برای مقایسه داخل گروه از t-test دو طرفه و برای مقایسه بین گروهی از ANOVA استفاده گردید.

**یافته‌ها:** براساس نتایج این مطالعه در مغز، سیستم هیستامینرژیک نقش تحریکی روی پاسخهای رفتاری مربوط به استرس تیل پینچ را تا ۳۸±۸٪ افزایش و پرومتازین موضعی بعنوان آنتی‌هیستامین آن را تا ۱۳±۴٪ کاهش می‌دهد. **نتیجه‌گیری:** نتایج حاصله پیشنهاد می‌کند که در مغز، سیستم هیستامینرژیک نقش تحریکی، روی پاسخهای رفتاری مربوط به استرس تیل پینچ اعمال می‌کند.

**واژه‌های کلیدی:** استرس، آنتی‌هیستامین، هیستامینرژیک.

#### مقدمه

استرس یکی از مسائل عمده جوامع بشری، خصوصاً جوامع مترقی می‌باشد. سهم آن در بروز بیماریهای روانی مشخص شده است (۱و۲). علیرغم اهمیت این مسئله، مطالعات علمی روی آن، از اوائل قرن نوزده آغاز شد. در این مطالعات اثرات استرس روی کل

بدن و خصوصاً دستگاه اعصاب خود مختار مورد توجه بوده است (۳). تکامل ابزارهای اندازه‌گیری از یک سو و پیشرفتهای حاصل در زمینه  هزینه انجام این پژوهش در قالب طرح تحقیقاتی کد ۲۲۷ از اعتبارات معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ایران تأمین شده است.

هیستامینی در مناطق تنبیه دستگاه لیمبیک در مقابل تحریکات ناخوشایند و درد با استفاده از روش میکرودیالیز مغز اخیراً مورد مطالعه قرار گرفته است (۲۰ و ۲۱). همچنین مطالعاتی در رابطه با ارتباط هیستامین و انسولین و یا هیپوگلیسمی انجام گرفته است (۲۲). اگر چه این مطالعات مستقیماً به نقش هیستامین در روند مغزی استرس نمی‌پردازد ولی بطور غیرمستقیم نتایج آنها به نقش هیستامین در روند مغزی استرس اشاره می‌کند. خصوصاً که ارتباط انسولین و یا هیپوکلسمی با استرس خوب شناخته شده است (۲۳). در مطالعات استرس انواع مختلف عوامل استرس‌زا مورد استفاده قرار گرفته است (۲۴). استرس تیل پینچ در موش سفید یکی از روشهای متداول استرس محسوب می‌شود که مدارک کافی دال بر استرس‌زا بودن آن وجود دارد (۱۹). در این مطالعه، نقش سیستم هیستامینرژیک مغز در بروز پاسخ رفتاری استرس در موش سفید زنده و هوشیار مورد مطالعه قرار گرفت.

### مواد و روشها

در این مطالعه از موش‌های سفید نر آلبینو و ستر به وزن ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم که تحت شرایط متعارف آزمایشگاهی نگهداری و از غذای فشرده استاندارد تغذیه می‌شدند، استفاده شد. پروبهای میکرودیالیز مغز تحت تأثیر بیهوشی کلرال هیدرات (۴۰۰ mg/kg) و به روش استرئوتاکسی در بطن جانبی موشها کاشته شد. برای کاشت پروب از مشخصات فضایی، ۰/۸ میلی‌متر فاصله قدامی خلفی از برگما، ۳/۲ میلی‌متر عمق از سطح سخت شامه، ۱/۴ میلی‌متر فاصله کناری از خط میانی استفاده شد. ۱۲ ساعت بعد از کاشت پروب موشها مورد تجربه قرار گرفتند، در حالیکه جریان مایع نخاع مصنوعی در پروبها به میزان ۲ میکرولیتر در دقیقه برقرار بود. ۵ دقیقه استرس تیل پینچ با بستن گیره مخصوص به ۲/۵ سانتیمتری انتهای دم حیوان به گروه شاهد اعمال شد. برای گروه شم (Sham) نیز همان مدت استرس اعمال شد. در حالیکه جریان مایع در پروبها برقرار بود در گروه آزمایش، آگونست و آنتاگونیست گیرنده HI یعنی هیستامین (۱۰ μM) و پرومتازین (۱۰ μM) به جریان مایع پروب کاشته شده در بطن جانبی اضافه شد و استرس مشابه به گروههای شاهد و شم اعمال گردید. در هر ۴ گروه تجربی یعنی شاهد، شم،

علوم اعصاب از سوی دیگر، توجه پژوهشگران را به مغز معطوف نمود. مطالعات مقدماتی دهه هشتاد، که اکثراً پس از اعمال استرس به حیوان، روی بافت مرده و یا مغز له شده انجام می‌گرفت، به اهمیت نقش سیستمهای منومینرژیک مغز در مکانیسمهای مغزی مربوط به استرس اشاره می‌کرد (۷-۴). در اکثر این مطالعات بجای تغییرات تحریک پذیری و آزاد شدن ماده میانجی شیمیایی، تغییرات سطح متابولیت‌های این مواد میانجی مثل ۵ هیدروکسی اندول استیک اسید (5-HIAA)، و ۳ متوکسی ۴ هیدروکسی فیل گلیکول سولفات (MHPG-So4) مغز در مقابل استرسهای مختلفی مثل شوک پا و محدود کردن حیوان، اندازه گیری شده بود (۸-۱۱). از آنجایی که استرس یک پدیده پویا است، بنابراین لازم است اثرات آن روی موضوعات زنده و هوشیار مورد مطالعه قرار گیرد. تکامل در روش میکرودیالیز مغز (۱۲) این امکان را مهیا ساخت. پژوهشهای اخیر با استفاده از این تکنیک، افزایش سطح سروتونین و نورآدرنالین مغز را در اثر استرس تیل پینچ نشان داد (۱۲).

همچنین نقش این سیستمها در روند مغزی استرس با استفاده از روش میکرودیالیز مغز و پاسخهای رفتاری مربوط به استرس مورد مطالعه قرار گرفته است. آنتی هیستامینها در پزشکی به منظور درمان مورد استفاده قرار می‌گیرند (۱۳). این مواد علیرغم اثرات متنوع درمانی نهایتاً روی گیرنده‌های هیستامینی که همانند سیستمهای سروتونرژیک و نورآدرنرژیک مواد میانجی شیمیایی کلاسیک محسوب می‌شود، اثرات خود را اعمال می‌کنند. این گیرنده‌ها متنوع بوده و در محیط و مرکز پراکنده‌اند. با استفاده از مطالعات میکروالکتروفوریک وجود و اعمال هیستامین به عنوان سیستم ماده میانجی شیمیایی مغز گزارش شده است (۱۴). جالب توجه است که این ماده میانجی شیمیایی در تداخل با نوروپپتیدها مثل وازوپرسین (۱۷-۱۵) و هورمونهای هیپوفیز قدامی (۱۸) و همچنین ارتباط آن با محور هیپوفیز - هیپوتالاموس - آدرنال، روند عملکردی مشابهی با سیستمهای سروتونرژیک و نورآدرنرژیک نشان می‌دهد (۱۹). با این حال درگیری این سیستم ماده میانجی شیمیایی مغز با روند استرس نسبت به آن سیستمهای منوآمینی کمتر مورد توجه و مطالعه قرار گرفته است. آزاد شدن هیستامین در منطقه قدامی هیپوتالاموس و ماده خاکستری اطراف کانال سیلویوس و فعالیت همزمان گیرنده‌های

### نقش سیستم هیستامینرژیک مغز در پاسخ رفتاری استرس

استعمال موضعی هیستامین ( $10\mu\text{M}$ ) و پرومتازین ( $10\mu\text{M}$ ) از طریق جریان مایع در پروب کاشته شده در بطن جانبی پاسخ رفتاری تیل پینچ را نسبت به گروه شاهد تغییر داد. در گروه هیستامین پاسخ رفتاری به  $138\pm 8\%$  شم افزایش یافت ( $p < 0.0001$ ). در حالیکه استعمال پرومتازین در بطن جانبی پاسخ رفتاری تیل پینچ را به  $57\pm 13\%$  شم کاهش داد ( $p < 0.0001$ ) (نمودار ۱).

### بحث

روش میکرودیالیز مغز در سالهای اخیر در تعداد معدودی از مراکز علمی دنیا مورد استفاده پژوهشهای جاری در زمینه علوم اعصاب قرار گرفته است (۳۳-۲۷). این تکنیک هم امکان نمونه برداری و هم تحویل موضعی دارو در هسته‌های مغزی را فراهم می‌کند. با این حال پیچیدگی تکنیکی و نیاز به تجهیزات مدرن، استفاده از این روش را محدود کرده است. در مطالعات حاضر این تکنیک در دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران پیاده شد و با استفاده از آن نتایج موجود در روی حیوان زنده و هوشیار بدست آمد. نتایج این مطالعات نشان می‌دهد که پاسخهای رفتاری استرس در بین گروههای شاهد و شم تفاوت معنی‌داری از لحاظ آماری نداشته است. این بدان معنی است که کاشت پروبهای میکرودیالیز مغز بعد از لحاظ کردن مدت ریکاوری اثر روی پاسخهای قراردادی استرس اعمال نمی‌کند.

نتایج مطالعات نشان می‌دهد که استرس موجب افزایش فعالیت محور HPA می‌گردد (۱۹). با تکیه به این نتایج، افزایش سطح کورتیزون در اثر ۵ دقیقه استرس تیل پینچ مدرک قابل قبولی برای استرس‌زا بودن تیل پینچ با مدت داده شده می‌باشد (۱۹). از سوی دیگر اعمال استرس تیل پینچ همراه با تکنیک میکرودیالیز مغز بطور متداول انجام گرفته است (۲۴ و ۲۳ و ۱۹ و ۱۲). این بدان معنی است که این دو تکنیک محدودیتی بر هم اعمال نمی‌کنند و از نظر فنی برای مطالعه روی موضوعات زنده و هوشیار مناسب هستند.

استفاده از آگونیست و آنتاگونیست‌های سیستمهای مواد شیمیایی در مطالعه نقش آن سیستمها مرسوم بوده است (۳۳). در مطالعه حاضر از آگونیست و آنتاگونیست غیراختصاصی گیرنده‌های

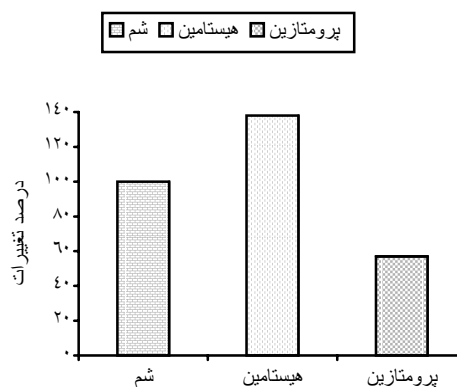
هیستامین و پرومتازین از ۱۵ موش سفید استفاده شد. استرس تیل پینچ رفتارهای مختلفی از قبیل جویدن، دندان قوورچه و حملات تهاجمی را در موش موجب می‌شود (۲۵). طول مدت جویدن چوب که عمده‌ترین پاسخ رفتاری موش سفید در مقابل استرس تیل پینچ می‌باشد (۲۶) در طی اعمال استرس ثبت و در گروه شم با کنترل و در گروه آزمایش با شم مقایسه شد.

بعد از انجام تجارب با استفاده از روشهای بافت شناسی محل کاشت پروبهای میکرودیالیز مغز بررسی و صحت اجرای پروتکل جراحی و کاشت پروب مورد تأیید قرار گرفت. تغییرات بر اساس درصد محاسبه و آنالیز آماری بر مبنای داده‌های مطلق صورت گرفت. برای مقایسه داخل گروه از t-test دوطرفه و برای مقایسه بین گروهی از ANOVA و برنامه آماری Stat View رایانه مکتناش استفاده گردید.

### یافته‌ها

#### اثر تیل پینچ بر روی پاسخ رفتاری در گروه شاهد و شم

بعد از کاشت پروب و منظور کردن دوره ریکاوری در موش سفید، اثر ۵ دقیقه استرس تیل پینچ روی پاسخ رفتاری جویدن چوب در گروه شاهد  $68\pm 21$  ثانیه و در گروه شم  $56\pm 24$  ثانیه بود. این ارقام از نظر آماری با هم مقایسه و اختلاف معنی‌داری را نشان نداد. بنابراین گروه آزمایش من بعد با گروه شم مورد قیاس قرار گرفت.



#### نمودار ۱. اثر استعمال موضعی هیستامین و پرومتازین روی

#### پاسخهای رفتاری استرس

به نظر می‌رسد که تفاوت‌های عمده‌ای نیز در مکانیسم اثر و نقش این سیستمها وجود داشته باشد. اگر سیستمهای سروتونرژیک و نورآدرنرژیک از طریق مزانسفال، فعالیت مراکز موجود در دستگاه لیمبیک را در تلسفال و دیانسفال اداره می‌کنند، سیستم هیستامینرژیک مستقیماً در خود ساختمانهای فوق عمل می‌کند که این امر نیاز به بررسی بیشتر دارد. همچنین اثر آنتی هیستامین در این مطالعه، اثر گاما آمینوبوتیریک اسید (GABA) را تداعی می‌کند (۳۵) که این امر نیز نیاز به بررسی بیشتر دارد.

نهایتاً نتایج موجود، اطلاعات قبلی ما را راجع به نقش منوآمینها در روند استرس کامل می‌کند (۳۵ و ۳۳ و ۲۶ و ۲۴-۲۲ و ۱۹ و ۱۲ و ۱۱). بدیهی است که این مطالعات بیشتر بر روی استرسهای حاد کوتاه مدت و فعال شدن روندهای مغزی تکیه دارد که اطلاعات حاصله به شناخت مکانیسمهای فیزیولوژیک که مقدم بر پاتولوژیک است منتهی می‌گردد و لذا برای درک چگونگی پاتولوژیک شدن این روندها در استرسهای طولانی و غیر قابل کنترل به مطالعات بیشتری در خصوص چگونگی فعال شدن مدارات معیوب در این سیستمهای میانجی مغز نیاز است.

### تقدیر و تشکر

بدینوسیله از حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران قدردانی می‌گردد.

H1 هیستامین استفاده شد. از آنجایی که هدف بررسی نقش سیستم هیستامینرژیک مغز بر روی پاسخهای رفتاری استرس بوده است، این آگونیست و آنتاگونیست غیر اختصاصی ابزار مفیدی در اختیار قرار دادند. اگر چه برای مطالعه روی گیرنده‌های هیستامین، ممکن است به آگونیست و آنتاگونیست اختصاصی نیز نیاز باشد.

در مطالعه حاضر تغییر در فعالیت سیستم هیستامینرژیک مغز نسبت به خط پایه مورد بررسی قرار گرفت. افزایش فعالیت سیستم هیستامینرژیک مغز نسبت به خط پایه توسط افزایش غلظت هیستامین موجب افزایش پاسخهای رفتاری استرس گردید. در حالیکه عکس این روند با کاهش فعالیت سیستم هیستامینرژیک مغز نسبت به خط پایه توسط افزایش غلظت آنتی هیستامین حاصل شد. این نتایج به عنوان اولین نتایج مستقیم روی موضوع زنده و هوشیار، پیشنهاد می‌کند که هیستامین مغز اثر تشدید روی پاسخهای رفتاری استرس تیل‌پینچ اعمال می‌کند. به عبارت دیگر احساس ناخوشایند استرس ممکن است نتیجه تحریک مراکز تنبیه دستگاه لیمبیک توسط پایانه‌های عصبی هیستامینرژیک باشد و یا حداقل مدارک کافی ارائه می‌دهد که بر اساس آنها ادعا نمود که هیستامین به عنوان یکی از مواد میانجی شیمیایی منجر به افزایش پاسخهای رفتاری استرس گردد. این پیشنهاد با توجه به مطالعات غیر مستقیم دیگران نیز تأیید می‌گردد (۳۴ و ۱۶). با تمام تشابهاتی که بین سیستم هیستامینرژیک و سیستمهای سروتونرژیک و نورآدرنرژیک وجود دارد

\*\*\*\*\*

### References

1. Brake WG, Noel MB, Boksa P, Gratton A. Perinatal asphyxia increases sensitization of the mesolimbic dopamine response to repeated stress. Soc Neurosci Abstr 1993; 39: 425-35.
2. Vahabzadeh A, Bolhari J, Niroomand B. Personality Stressful life events and suicide. International Journal of Psychophysiology 2002; 42: 149.
3. Cannon WB. Bodily changes in pain, hunger, fear and rage. Appleton & Co. New York 1915; pp: 42-73.
4. Adell A, Garcia Marquez C, Armario A, Gelpi E. Chronic stress increases serotonin and noradrenaline in rat brain and sensitizes their responses to a further acute stress. Journal of Neurochemistry 1988; 50: 1678-81.
5. Irwin J, Ahluwalia P, Anisman H. Sensitization of norepinephrine activity following acute and chronic footshock. Brain Research 1986; 379: 98-103.

6. Kramarcy NR, Delanoy RL, Dunn DJ. Footshock treatment activates catecholamine synthesis in slices of mouse brain regions. *Brain Research* 1984; 290: 311-19.
7. Richardson JS. Brain part monoamines in the neuroendocrine mechanisms activated by immobilization stress in the rat. *Int J Neurosci* 1984; 23(1): 57-67.
8. Cassens G, Roffman M, Kuruc A, Orsulak PJ, Schildkraut JJ. Alterations in brain norepinephrine metabolism induced by environmental stimuli previously paired with inescapable shock. *Science* 1980; 209: 1138-9.
9. Iuvone PM, Dunn AJ. Tyrosine hydroxylase activation in mesocortical 3,4 dihydroxyphenylethylamine neurons following foot shock. *Journal of Neurochemistry* 1986; 47: 837-44.
10. Nisenbaum LK, Zigmond MJ, Sved AF, Abercrombie ED. Prior exposure to chronic stress results in enhanced synthesis and release of hippocampal noradrenaline in response to a novel stressor. *Journal of Neuroscience* 1991; 11: 1478-84.
11. Vahabzadeh A, Fillenz M. The effect of immobilization on 5-HT and noradrenaline turnover in rat hippocampus. *European Journal of Pharmacology* 1990; 183: 1399.
12. Vahabzadeh A, Fillenz M. Comparison of stress-induced changes in noradrenergic and serotonergic neurons in the rat hippocampus using microdialysis. *European Journal of Neuroscience* 1994; 6: 1205-12.
13. Neal MJ. *Medical pharmacology at a glance*. 28-29 Blackwell Scientific Publication, Oxford 1989; pp: 9-15.
14. Haas HL, Wolf P. Central actions of histamine, Microelectroretic studies. *Brain Research* 1977; 122: 269-79.
15. Khorasani M, Gullewa TT, Mamedov ZG, Vahabzadeh A. The role of oxytocin in regulation of neuronal membrane plasticity, using single unit recording. XXXIII IUPS Abstr 1997; 2: 24.
16. Kjoer A, Knigge U, Vilhardt H, Bach FW, Warberg J. Involvement of vasopressin V1 and V2 receptors in histamine and stress induced secretion of ACTH and beta endorphin. *Neuroendocrinology* 1993; 57: 503-9.
17. Onaka T, Yagi K. A histaminergic H2 receptor antagonist, ranitidine, blocks the suppressive vasopressin response to fear-related emotional stress in the rat. *Neuroscience research* 1992; 15: 199-205.
18. Soe Jensen P, Knigge U, Garbarg M, et al. Responses of anterior pituitary hormones and hypothalamic histamine to blockade of histamine synthesis and to selective activation or inactivation of presynaptic histamine H3 receptors in stressed rats. *Neuroendocrinology* 1993; 57: 532-40.
19. Vahabzadeh A, Khorasani M. The relationship between stress induced changes of brain 5-hydroxytryptamine and noradrenaline and the activation of sympathoadrenal system. *International Congress on Endocrine Disorders* 1995;3:83.
20. Horii A, Takeda N, Matsunaga T, et al. Effect of unilateral vestibular stimulation on histamine release from the hypothalamus of rat in vivo. *Journal of Neurophysiology* 1993; 70: 1822-6.
21. Brake KE, Hough LB. Histamine release and subsequent activation of H2 receptors in the periaqueductal gray (PAG) are thought to be important components of morphine antinociception. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1993; 226: 934-42.

22. Vahabzadeh A, Godarzi G, Mohseni M. Hy poglycemia and personality profile in man. *International Journal of Psychophysiology* 2002; 42: 74.
23. Vahabzadeh A, Fillenz M. Effects of changes in rat brain glucose on serotonergic and noradrenergic neurons. *European Journal of Neuroscience* 1995; 7: 175-9.
24. Vahabzadeh A. In vivo monitoring of the responses to stress of the noradrenergic and serotonergic projections to the rat hippocampus. Oxford University Press Oxford 1993; pp: 1-49.
25. Antelman SE, Szechtman H, Chin P, Fisher AE. Tail pinch induced eating, gnawing and licking behaviour in rats: Dependence on the nigrostriatal dopamine system. *Brain Research* 1975; 99: 319-37.
26. Vahabzadeh A. Studies on the role of insulin on behavioural and neuroendocrinal in dices of stress, using brain microdialysis in rat. *Journal of IUMS* 1999; 6: 153-61.
27. Di Chiara G. In vivo brain dialysis of neurotransmitters. *Trends in Pharmacological Sciences* 1990; 11: 116-21.
28. During MJ. In vivo neurochemistry of the conscious human brain: Intrahippocampal microdialysis in epilepsy, in: *Microdialysis in the neurosciences*. Robinson TE, Justice BV (eds). Elsevier Science Publishers BV 1991; pp: 425-42.
29. Hamberger A, Berthold CH, Jacobson I, et al. In vivo brain dialysis of extra cellular nontransmitter and putative transmitter amino acids. In: *In vivo Perfusion and release of neuroactive substances*. Bayon A, Drucker-Colin R (eds). Academic Press Orlando Florida 1985; pp: 119-39.
30. Hamberger A, Jacobson I, Larsson S, Lonroth P, Nystrom B, Sandberg M. Microdialysis techniques for studing brain amino acids in the extra cellular fluid: Basic and clinical studies. In: *Microdialysis in the neurosciences*. T. E. Robinson B, Jutice V (eds). Elsevier Science Publishers B V 1991; pp: 407-23.
31. Kalen P, Kokaia M, Lindvall O, Bjorklund A. Basic characteristics of noradrenaline release in the hippocampus of intact and 6- hydroxydopamine-lesioned rats as studied by in vivo microdialysis. *Brain Research* 1988; 474: 374-9.
32. Sharp T, Bramwell SR, Clark D, Graham-Smith DG. Measurement of extracellular 5- hydroxytryptamine in hippocampus of the anaesthetized rat using microdialysis: Changes in relation to 5- hydroxytryptaminergic neuronal activity. *Journal of Neurochemistry* 1989; 53: 234-40.
33. Vahabzadeh A, Fillenz M. Studies on the origin of hippocampal dihydroxyphenylacetic acid using microdialysis. *Neuroscience Letters* 1992; 136: 51-5.
34. Oh TY, Lee JS, Ahn BO, et al. Oxidative stress is more important than acid in the pathogenesis of reflux oesophagitis in rats. *Gut* 2001; 49: 364-71.
35. Vahabzadeh A, Fillenz M. The effect of benzodiazepines on the stress induced response of the noradrenergic and serotonergic projection to the rat hippocampus. *Medical Journal of IRI* 1998; 12: 241-7.