مجله دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی
بهار ۱۳۹۰
دوره ۳، شماره۱، صفحات ۶۸-۶۳

Journal of North Khorasan University of Medical Sciences
Spring 2011
Vol. 3; Issue 1, Pages : 63-68

اثر غیر فعال شدن هسته کالیکر فیوز بر پاسخ قلبی– عروقی طولانی مدت گلوتامات در هسته میخی شکل موش صحرایی

محمد ناصر شافعی[1*]، علی نسیمی[2]، حجت اله علایی[3]، علی اصغر پور شاه نظری[2]، لیلی عنایت فرد[4]

چکیده

زمینه و هدف: هسته میخی شکل(CnF) هسته‌ای در مغز میانی است که در تنظیم فعالیت قلبی - عروقی نقش دارد. مشخص شده است که این اثر CnF عمدتاً از مسیر Rostral ventrolateral medulla (RVLM) میانجیگری می‌شود. ولی ارتباط آناتومیکی CnF با RVLM کم و پراکنده می‌باشد. و به نظر می‌رسد نواحی واسط دیگری از جمله هسته کالیکر فیوز (KF) احتمالاً در این ارتباط نقش دارند. لذا در این مطالعه تاثیر غیر فعال شدن KF توسط کوبالت کلراید ($CoCl_2$) بر پاسخ قلبی - عروقی طولانی مدت ناشی از تزریق گلوتامات در CnF مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش کار: در ابتدا حیوانات (n =۳۳) بیهوش و سپس شریان رانی کاتتر گذاری و فشار خون و ضربان قلب در طول آزمایش ثبت شد. داروها بصورت میکرواینجکشن در هسته تزریق و حداکثر تغییرات فشار خون و ضربان قلب نسبت به قبل از تزریق و همچنین با گروه کنترل با استفاده از آزمون تی مستقل و تی زوجی مقایسه گردیدند. نتایج به صورت میانگین ± خطای انحراف معیار بیان شد.

یافته ها: یکی از اثرات تزریق گلوتامات در CnF پاسخ طولانی مدت (افزایش فشار و تاکیکاردی) بود. با غیر فعال شدن KF میانگین حداکثر تغییر فشار شریانی به ۱۰/۳۹ ±۲/۲۵ mmHg رسید که نسبت به گلوتامات ۱۹/۶۲ ±۲/۰۹ mmHg کاهش معنی داری داشت (P < ۰/۰۱). ولی حداکثر تغییر ضربان قلب (۴/۸ ± ۱۶/۳۳ ضربان در دقیقه) اختلاف معنی داری نسبت به گلوتامات (۹/ ۱۱± ۲۱/۶ ضربان در دقیقه) نداشت.

نتیجه گیری: افزایش فشار در پاسخ طولانی مدت CnF احتمالاً از مسیر KF صورت می‌گیرد، ولی چون با غیر فعال شدن KF پاسخ فشاری کاملاً را از بین نرفته احتمالاً نواحی دیگری نیز نقش دارند. غیر فعال کردن KF بر تاکی کاردی اثری نداشته و لذا مسیر افزایش ضربان قلب از KF نیست.

واژه‌های کلیدی: فشار خون، کوبالت کلراید، گلوتامات، موش صحرایی، هسته کالیکر فیوز، هسته میخی شکل

۱- استادیار مرکز تحقیقات علوم اعصاب و فیزیولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد
۲- دانشیار فیزیولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
۳- استاد فیزیولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
۴- کارشناس ارشد فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
* **نویسنده مسئول**: دانشگاه علوم پزشکی مشهد، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی
تلفن: ۸۰۰۲۲۳۰- ۰۵۱۱ پست الکترونیک: shafeimn@mums.ac.ir

مقدمه

تنظیم مرکزی فشار خون فرآیند پیچیده‌ای است که مراکز متعددی در آن نقش دارند. از مهمترین این مراکز، نواحی پیش حرکتی سمپاتیکی می‌باشند. این مراکز نواحی از مغز بوده که رشته‌های آن به قسمت میانی جانبی(IML)[1] نخاع رفته و باعث تنظیم فعالیت سیستمهای قلبی- عروقی و وازوموتور سمپاتیکی می‌شوند (۱،۲). از مهمترین نواحی پیش حرکتی ناحیهRVLM می‌باشد که هسته‌های دیگر عمدتاً اثرات قلبی عروقی خود را از طریق آن اعمال می‌کنند (۱،۲).

یکی از هسته‌هایی که اثرات قلبی عروقی خود را از مسیر RVLM اعمال می‌کند هسته میخی شکل (CnF)[2] می‌باشد (۳). هسته CnF یک هسته مشبکی در مغز میانی است و در اعمال متعددی از جمله کنترل پاسخهای قلبی - عروقی (۴،۳)، فعالیت های حرکتی و کنترل درد (۵) دخالت دارد. مطالعات فارماکولوژیک و الکترفیزیولوژیک نشان داده‌اند که هسته CnF یک هسته تحریک کننده سمپاتیکی می‌باشد بطوریکه با تحریک الکتریکی آن افزایش تخلیه نورونی اعصاب سمپاتیکی در نخاع ایجاد می‌شود (۳،۶). همینطور تحریک الکتریکی و شیمیایی هسته CnF نیز باعث افزایش فشار خون و برادیکاردی و در بعضی موارد باعث تاکیکاردی شده است (۷،۳). با وجودی که مشخص شده است، اثرات قلبی - عروقی هسته CnF عمدتاً از مسیر RVLM میانجیگری می‌شود ولی ارتباط آناتومیکی این هسته با RVLM خیلی کم و پراکنده می‌باشد. لذا به نظر می‌رسد هسته یا هسته‌های واسط دیگری در مسیر ارتباطی CnF به RVLM نقش داشته باشند. یکی از این هسته‌های واسط احتمالی هسته کالیکر فیوز(KF)[3] می‌باشد (۳). هسته KF قسمتی از کمپلکس پارابراکیال/کالیکر فیوز (PB/KF)[4] بوده و دارای نورونهایی است که در کنترل فعالیت قلب و عروق و سیستم تنفسی دخالت داشته و ارتباطات دو طرفه زیادی با نورونهای ناحیه RVLM دارند (۸ ،۹). علاوه بر ارتباط KF با RVLM، ارتباط این هسته با CnF نیز نشان داده شده است (۳). مطالعات هیستوشیمیایی نشان داده‌اند که با تحریک هسته CnF بیان ژن c-fos در هسته KF افزایش می‌یابد (۳). همچنین با قطع ارتباط هسته CnF با هستهKF ۵۰٪ پاسخ فشاری ناشی از هستهKF کاهش می‌یابد (۹). لذا به نظر می‌رسد این هسته یک مرکز مهم در رله اثرات قلبی– عروقی CnF به RVLM باشد.

مطالعه قبلی ما نیز نشان داد که تحریک هسته CnF با گلوتامات باعث پاسخ قلبی- عروقی طولانی مدت می‌شود (۷). در این مطالعه نقش هسته KF در رله پاسخ قلبی - عروقی طولانی مدت هسته CnF به RVLM بررسی شد. بدین منظور ابتدا هستهKF با کوبالت کلراید ($CoCl_2$) غیر فعال و سپس تاثیر غیر فعال شدن هسته KF بر پاسخ قلبی - عروقی طولانی مدت در هسته CnF مورد بررسی قرار گرفت.

روش کار

در این تحقیق از ۳۳ سر موش صحرایی (Rat) نژاد ویستار با میانگین وزنی ۳۳۰ - ۲۷۰ گرم استفاده گردید. موشها در اتاق مخصوص حیوانات و در یک شرایط محیطی ثابت پرورش یافته بودند. حیوانات از نظر خوردن آب و غذا محدودیتی نداشته و در شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری می‌شدند.

در شروع آزمایش حیوانات بوسیله تزریق داخل صفاقی (IP) اورتان[5] با دوز g/kg ۱/۴، بیهوش گردیدند. پس از بیهوشی حیوان تنفس خودبخودی داشته ولی جهت بهبود تنفس نای حیوان کانول گذاری گردید. دمای اتاق $25^{o}C$ و دمای بدن حیوان با قرار دادن دماسنج در مقعد آن اندازه گیری و توسط یک پد حرارتی در حد $37^{o}C$ نگهداری شد. پس از بیهوشی برای ثبت فشار خون و ضربان قلب، شریان رانی توسط یک کاتتر پلی اتیلن (PE =۵۰) حاوی سالین هپارینه کانول گذاری گردید. کاتتر به ترانسدیوسر متصل شد و ترانسدیوسر نیز به فیزیوگراف متصل و فشار خون و ضربان قلب توسط یک برنامه کامپیوتری که توسط دکتر نسیمی در بخش فیزیولوژی دانشکده پزشکی اصفهان نوشته شده بود (۱۰) بطور مداوم قبل و بعد از تزریقات ثبت گردید.

داروهای مورد استفاده سالین، گلوتامات و کوبالت کلراید[6] (یک بلوکر سیناپسی) بوده که به روش میکرواینجکشن در هسته تزریق شدند. برای تزریق حیوان به دستگاه استریوتاکس منتقل و با استفاده از اطلس پاکسینوس و واتسون (۱۱) در سطح جمجمه و در محل هسته CnF به مختصات قدامی خلفی (۸/۵mm - تا ۷/۵- AP =)، جانبی (mm ۱/۹ −۱/۶ ± =L) و ارتفاع (۶/۵mm- تا ۵/۵- H=) و هسته KF با مختصات قدامی خلفی (۸/ ۸mm - تا۸/۴- AP =)، جانبی (mm ۲/۸ − ۲/۴ ± =L) و ارتفاع (۷/۸ mm- تا ۷/۳ - H=) با مته دندانپزشکی سوراخی به قطر ۲ میلیمتر ایجاد گردید. برای تزریق داروها از میکروپیپت شیشه ای بروسیلیک استفاده شد. میکروپیپت با داروی مورد نظر پر شده و دقت لازم صورت گرفت تا بدون حباب هوا باشد. سپس توسط یک تیوب به سرنگ انسولین پر شده از هوا متصل و به دستگاه استریوتاکس منتقل گردید. میکروپیپت توسط استریوتاکس از سوراخی که قبلا در مختصات هسته ایجاد شده بود به آرامی از قشر مغز به طرف هسته فرو برده شد. پس از

1. Intermediolateral
2. Cuneiform nucleus
3. kolliker- fuse
4. parabrachial nucleus/ kolliker- fuse complex

5. Urethane
6. CoCl2

قرار گرفتن نوک میکروپیپت به عمق مورد نظر، با فشردن سرنگ انسولین متصل به میکروپیپت، دارو به حجم ۱۰۰nl به علت فشار هوا به داخل هسته جریان پیدا کرد (۱۰). حجم تزریق شده با مشاهده حرکت مایع در میکروپیپت و توسط یک ذره بین مدرج رصد شد.

گروهای مورد آزمایش: در این پژوهش سه گروه ده تایی به شرح ذیل وجود داشت:

۱- گروه کنترل: محلول سالین به روش میکرو اینجکشن به داخل هسته CnF تزریق شد.

۲- گروه گلوتامات: محلول حاوی ال- گلوتامات (۰/۲۵ M) بداخل هسته CnF تزریق شد.

۳- گروه با هسته KF بلوک شده: قبل از شروع آزمایش هسته KF توسط کوبالت کلرایدکه یک بلوکر سیناپسی است با غلظت ۱ mM غیر فعال گردید و سپس ال - گلوتامات با غلظت ۰/۲۵M به روش میکرو اینجکشن به داخل هسته CnF تزریق شد. در پایان هر آزمایش قفسه سینه حیوان باز شد و با استفاده از تکنیک transcardial perfusion مغز حیوان ابتدا با سالین ۰/۹٪ و متعاقباً با فرمالین ۱۰٪ پرفیوز سپس با احتیاط کامل مغز از جمجمه خارج گردید و پس از جدا کردن قسمتهای اضافی، به مدت ۷۲ ساعت در فرمالین ۱۰٪ قرار داده شد. پس از آن توسط میکروتوم انجمادی برشهایی به ضخامت ۶۰ میکرون و بطور سریال تهیه شدند. سپس با cresyl violet یک درصد رنگ آمیزی شده و با کمک میکروسکوپ نوری و بر اساس اطلس پاکسینوس و واتسون محل تزریق مشخص گردید. فقط داده هایی که تزریق بدرستی صورت گرفته بود مورد استفاده قرار گرفت (۱۰). در انتها تست نرمالیتی روی داده ها (حداکثر تغییرات فشار خون و ضربان قلب) انجام شد و پس از اطمینان از نرمال بودن داده ها برای مقایسه نسبت به پس از تزریق دارو و نسبت به گروه کنترل و گلوتامات از آزمونهای آماری آزمونی تی مستقل و تی زوجی استفاده شد.

یافته ها

جهت بررسی تاثیر مستقیم vehicle بر فشار خون و ضربان قلب در هسته CnF، ۱۰۰ nl سالین بصورت میکرواینجکشن در هسته CnF تزریق گردید. میانگین فشار متوسط شریانی و ضربان قلب قبل از تزریق سالین به ترتیب ۲/۵۰ mmHg ± ۹۳/۵۶ و ۸/۸۴ ± ۳۴۲ ضربان در دقیقه بود. پس از تزریق میانگین فشار متوسط شریانی به ۲/۳۵ mmHg ± ۹۳/۷۴ رسید که اختلاف معنی داری نسبت به قبل از تزریق نداشت. ضربان قلب نیز به ۸/۹۲ ± ۳۴۰/۴۴ ضربان در دقیقه رسید که تغییر معنی داری نسبت به تعداد ضربان قلب قبل از تزریق نداشت (n=۱۰).

قبل از تزریق ال- گلوتامات بر فشار متوسط شریانی و ضربان قلب در هسته CnF میانگین فشار متوسط شریانی و ضربان قلب قبل از تزریق به ترتیب ۶/۴ mmHg ± ۹۱/۲۱ و ۷/۹۶ ± ۳۴۸/۸۰ ضربان در دقیقه بود. تزریق درون هسته‌ای ۱۰۰ نانولیتر از محلول ال- گلوتامات (۰/۲۵ M , n=12) به داخل هسته CnF باعث ایجاد دو پاسخ مشخص شد که یکی از آنها پاسخ طولانی مدت (افزایش طولانی مدت فشار خون و تاکیکاردی) بود.

بعد از تزریق گلوتامات در CnF فشار متوسط شریانی به آهستگی شروع به افزایش کرد و طی ۲ دقیقه به حداکثر پاسخ رسید و سپس شروع به کاهش نموده و بطور آهسته و طی ۸ دقیقه به مقادیر پایه برگشت. یک نمونه از این پاسخ در شکل ۱ نشان داده شده است. حداکثر تغییر فشار متوسط شریانی در این گروه (۰/۹ mmHg ۲ ± ۱۹/۲۶) اختلاف معنی‌داری را نسبت به‌گروه کنترل(۰/۳ mmHg ± ۱/۲۸) نشان داد (n = ۱۲، P<۰/۰۱ ، تی مستقل ، شکل ۲- a).

ضربان قلب نیز افزایش نشان داد. بدین صورت که پس از تزریق گلوتامات ضربان قلب به آهستگی شروع به افزایش کرد و طی ۲ دقیقه به حداکثر پاسخ رسید و سپس شروع به کاهش نمود و پس از چندین دقیقه به مقادیر پایه برگشت. میانگین حداکثر تغییرات ضربان قلب به ۰/۹ ۵ ± ۲۱/۶ ضربان در دقیقه رسید که نسبت به حداکثر میانگین تغییرات گروه کنترل (۰/۳ ± ۱/۲۸- ضربان در دقیقه) اختلاف معنی داری را نشان داد (n= ۱۲ ، P<۰/۰۵ ، شکل ۲ – b).

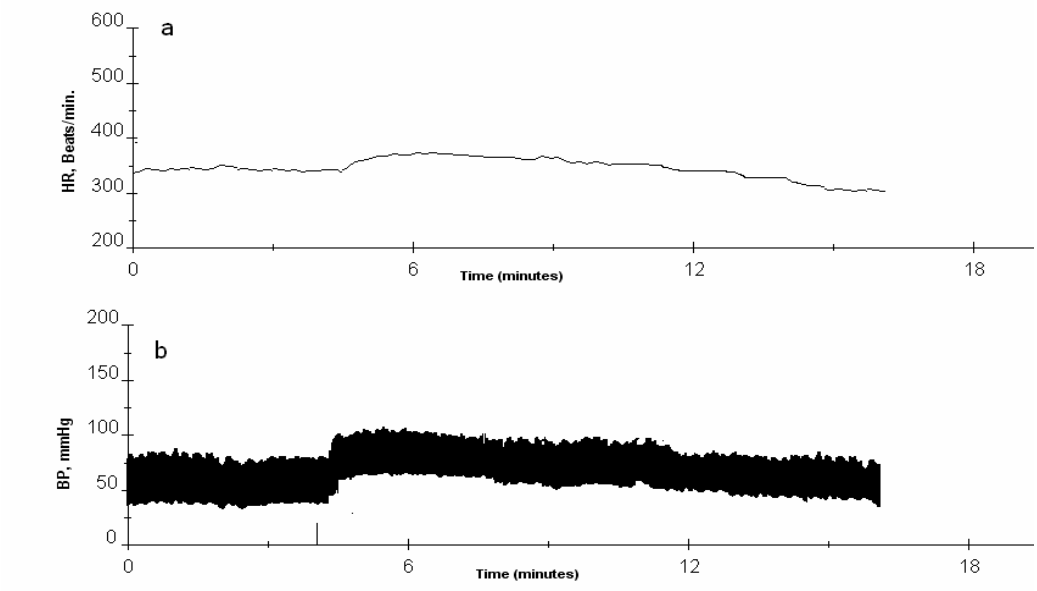
بلوک هسته KF بر پاسخ طولانی مدت ناشی از تزریق گلوتامات در هسته CnF نیز اثر گذاشته و باعث کاهش این پاسخ گردید. میانگین حداکثر افزایش فشار متوسط شریانی به ۲/۲۵ mmHg± ۱۰/۳۹ رسید که نسبت به اثر گلوتامات (۲/۰۹ mmHg± ۱۹/۲۶) کاهش معنی داری داشت (n = ۱۱ ، P < ۰/۰۱، شکل ۳ – a).

ضربان قلب گر چه در این گروه افزایش پیدا کرد ولی حداکثر میانگین تغییرات ضربان قلب پس از غیر فعال شدن هسته KF (۴/۸ ± ۱۶/۳۳ ضربان در دقیقه) اختلاف معنی‌داری را نسبت به گروه گلوتامات (۹/ ۱۱± ۲۱/۶ ضربان در دقیقه) نشان نداد (n=۱۰ ; شکل۳- b).

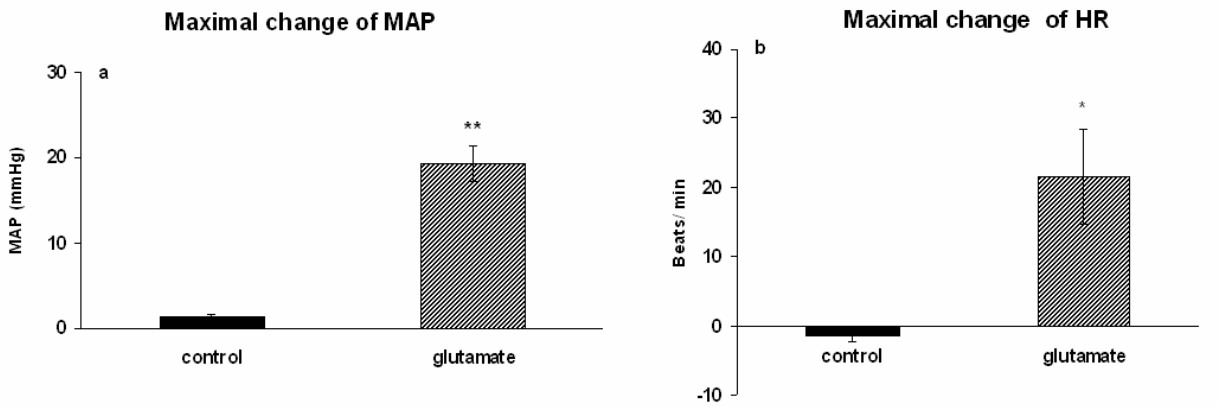
بحث

میکرواینجکشن ال-گلوتامات درهسته CnF باعث دو پاسخ قلبی– عروقی: ۱- پاسخ کوتاه مدت همراه با افزایش فشار خون و برادی کاردی و ۲- پاسخ بلند مدت همراه با افزایش فشار خون و تاکیکاردی گردید. مطالعه ما نشان داد که غیر فعال کردن هسته KF باعث کاهش پاسخ قلبی عروقی طولانی مدت هسته CnF می‌شود.

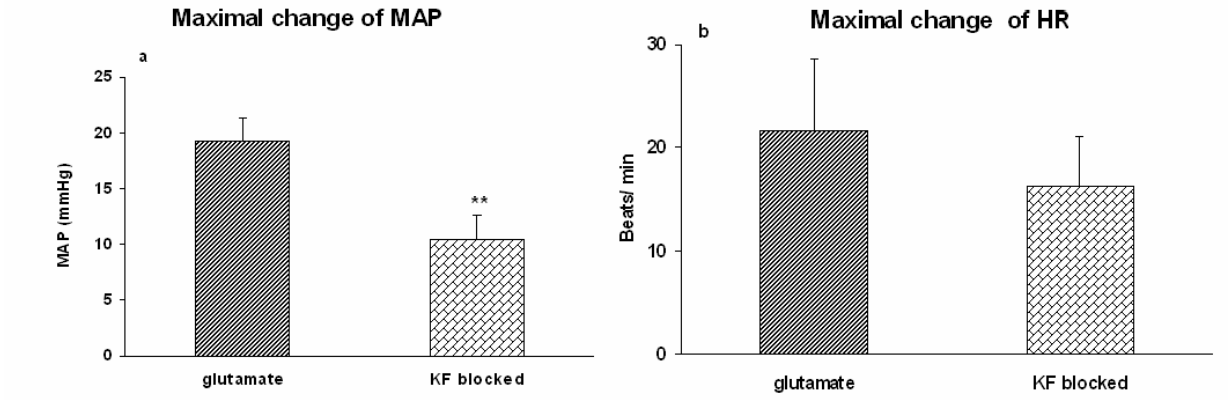
افزایش فشار خون ناشی از میکرو اینجکشن گلوتامات در CnF مشابه مطالعات قبلی است که نشان داده‌اند تحریک شیمیایی و الکتریکی هسته CnF باعث افزایش فعالیت سیستم قلبی- عروقی می‌شود (۶،۷). مشاهده دو نوع پاسخ قلبی عروقی در CnF احتمال وجود حداقل دو مدار نورونی جداگانه در



شکل ۱: اثر طولانی مدت تزریق گلوتامات بر ضربان قلب (a) و فشار خون (b) در هسته CnF خط افقی نشان دهنده زمان است.



شکل۲: مقایسه حداکثر تغییرات فشار متوسط شریانی(a) و ضربان قلب (b) در پاسخ طولانی مدت گلوتامات نسبت به گروه کنترل در هستهCnF



شکل ۳: مقایسه میانگین حداکثر تغییرات فشار متوسط شریانی (a) و ضربان قلب (b) پاسخ طولانی مدت گلوتامات در هسته CnF پس از غیر فعال شدن هسته KF نسبت به گروه گلوتامات

P <۰/۰۰۱**

فعالیتهای قلبی- عروقی هسته CnF را مطرح می‌کند. با توجه به اینکه CnF از مسیر RVLM اثرات خود را اعمال می‌کند و چون این ناحیه دارای دو گروه نورونی C_1 با سرعت هدایت پایین و non-C_1 سرعت هدایت بالایی می‌باشند، لذا تحریک آنها توسط CnF احتمالاً باعث دو نوع پاسخ متفاوت می‌شود (۴).

از طرفی ارتباط آناتومیکی هسته CnF با RVLM خیلی کم و پراکنده می‌باشد (۳) و احتمالاً یک هسته حد واسط که مهمترین آنها هسته KF است در این مسیر وجود دارد (۳،۸) مطالعه ما نشان داد که غیر فعال شدن هسته KF با کوبالت کلراید پاسخ طولانی مدت اثر گلوتامات، بطور معنی داری تضعیف شده است (شکل۳). این نتایج در راستای مطالعات قبلی می‌باشد که نشان داده‌اند با قطع ارتباط هسته CnF با KF، پاسخهای فشاری ناشی از تحریک هسته CnF به مقدار زیادی (حدود ۵۰٪) کاهش می‌یابد (۸، ۹). این نتایج نشان داد که قسمتی از پاسخ طولانی مدتCnF توسط هسته حد واسط KF به ناحیه RVLM منتقل می‌شود. از طرف دیگر چون در نتایج ما بلوک هسته KF باعث حذف کامل اثرات قلبی - عروقی هسته CnF نشده است، احتمالاً مسیر هدایت پاسخ قلبی - عروقی آن علاوه بر هسته KF از مسیرهای دیگری نیز صورت می‌گیرد. مسیرهای قطعی دیگری که در انتقال پیامهای هسته CnF نقش داشته باشند تاکنون شناخته نشده اند، ولی با توجه به مطالعات آناتومیکی و هیستوشیمی چند مسیر احتمالی قابل پیش بینی هستند. یکی از مهمترین نواحی که با هسته CnF در ارتباط می‌باشد ناحیه ماده خاکستری دور قناتی (PAG)[1] است (۱۲). مطالعات آناتومیکی و هیستوشیمی وجود یک ارتباط دو طرفه بین این دو ناحیه را نشان داده‌اند (۳،۱۳) و گفته شده که فعال شدن CnF باعث تحریک نورونهای PAG شده و نورونهای PAG نیز به RVLM رفته و اثرات قلبی- عروقی را بوجود می‌آورند (۳). علاوه برناحیه PAG، هسته سجافی نیز ممکن است در انتقال پیامهای قلبی- عروقی هسته CnF نقش داشته باشند (۶). هسته CnF در درد نیز نقش داشته و اثرات ضد دردی خود را از طریق هسته سجافی بزرگ (NRM) اعمال می‌کند (۱۴) و شواهدی وجود دارد که خود هسته NRM در تعدیل فعالیت قلبی - عروقی نیز نقش دارد و نورونهای این هسته در حالی که فعالیت ضد دردی دارند، یک الگوی فعالیتی مرتبط با تغییرات فشار خون نیز نشان می‌دهند (۱۵). لذا احتمال می‌رود که پاسخ قلبی عروقی CnF مرتبط با درد نیز باشد و این هسته با افزایش میانگین فشار خون و ضربان قلب که طی درد رخ می‌دهد مرتبط باشد.

در هر صورت مسیرهای هدایتی پاسخ قلبی- عروقی هسته CnF مشخص نیست و به نظر میرسد بصورت چند سیناپسی و دارای ارتباطات گسترده می‌باشد. پیچیدگی این مسیرها با توجه به اینکه هسته CnF به عنوان یک ناحیه دخیل در پاسخهای قلبی عروقی وابسته به استرس مطرح است و ممکن است در مکانیسمهای هموستاتیک نظیر پاسخهای رفتاری، تنفسی، و درد که حیوان به محرکهای تهدید کننده نشان می‌دهد (واکنش دفاعی) نقش داشته باشد قابل توجیه است (۱۷،۱۶،۱۴). برای شناخت مسیرهای هدایتی این هسته و اینکه هر کدام از مسیرها در چه مواقعی فعال می‌شوند نیاز به مطالعات بیشتری می‌باشد.

نتیجه گیری

این نتایج نشان داد که افزایش فشار در پاسخ طولانی مدت هسته CnF احتمالا از مسیر هسته KF صورت می‌گیرد، ولی چون غیر فعال شدن KF بطور کامل پاسخ فشاری را از بین نبرده است نواحی دیگری نیز در انتقال این پاسخ نقش دارند. غیر فعال کردن KF بر پاسخ تاکی کاردی اثری نداشته و لذا مسیر هدایت افزایش ضربان قلب توسط KF میانجیگری نمی شود.

تشکر و قدردانی

اعتبار هزینه شده جهت این پژوهش توسط دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تامین گردیده است

References

1. Guyenet PG, The sympathetic control of blood pressure, Nat Rev Neurosci 2006; 7(5):335-46.
2. Dampney RA, Horiuchi J, Functional organisation of central cardiovascular pathways: studies using c-fos gene expression, Prog Neurobiol 2003; 71(5):359-84.
3. Verberne AJ, Lam W, Owens NC, Sartor D, Supramedullary modulation of sympathetic vasomotor function, Clin Exp Pharmacol Physiol 1997; 24 (9-10):748-54.
4. Lam W, Verberne AJ, Cuneiform nucleus stimulation-induced sympathoexcitation: role of adrenoceptors, excitatory amino acid and serotonin receptors in rat spinal cord, Brain Res 1997;757 (2):191-201.
5. Haghparast A, Gheitasi IP, Lashgari R, Involvement of glutamatergic receptors in the nucleus cuneiformis in modulating morphine-induced antinociception in rats, Eur J Pain 2007; 11(8):855-62.
6. Verberne AJ, Cuneiform nucleus stimulation produces activation of modularly sympathoexcitatory neurons in rats,

1. periaqueductal gray

Am J Physiol 1995; 268(3 - 2): 752-8.

7. Shafei, M N, Nasimi A, Alaei H, Pourshanazari A, The role of non- -NMDA receptor of glutamate in cuneiform nucleus on cardiovascular response in anesthetized rats, Pharmacology online 2009; 1: 454-461.
8. Korte SM, Jaarsma D, Luiten PG, Bohus B, Mesencephalic cuneiform nucleus and its ascending and descending projections serve stress-related cardiovascular responses in the rat, J Auton Nerv Syst 1992; 41(1-2):157-76.
9. Bohus B, Koolhaas JM, Korte SM, Roozendaal B, Wiersma A, Forebrain pathways and their behavioural interactions with neuroendocrine and cardiovascular function in the rat, Clin Exp Pharmacol Physiol 1996; 23(2):177-82.
10. Hatam M, Nasimi A, Glutamatergic systems in the bed nucleus of the stria terminalis, effects on cardiovascular system, Exp Brain Res 2007; 178(3):394-40.
11. Paxinos G, Watson C, The rat brain in stereotaxic coordinates, 5th ed. San Diego: Elsevier Academic Press, 2005, 98-106.
12. Lam W, Gundlach AL, Verberne AJ, Increased nerve growth factor inducible-A gene and c-fos messenger RNA levels in the rat midbrain and hindbrain associated with the cardiovascular response to electrical stimulation of the mesencephalic cuneiform nucleus, Neurosci 1996; 71(1):193-211.
13. Bernard JF, Peschanski M, Besson JM, Afferents and efferents of the rat cuneiformis nucleus: an anatomical study with reference to pain transmission, Brain Res 1989; 490(1):181-5.
14. Haghparast A, Soltani-Hekmat A, Khani A, Komaki A, Role of glutamatergic receptors located in the nucleus raphe magnus on antinociceptive effect of morphine microinjected into the nucleus cuneiformis of rat, Neurosci Let 2007;427: 44–49.
15. Farkas E, Jansen AS, Loewy AD, Periaqueductal gray matter input to cardiac-related sympathetic premotor neurons. Brain Res, 1998; 792(2):179-92.
16. Allen LF, Inglis WL, Winn P, Is the cuneiform nucleus a critical component of the mesencephalic locomotor region? An examination of the effects of excitotoxic lesions of the cuneiform nucleus on spontaneous and nucleus accumbens induced locomotion, Brain Res Bull 1996; 41(4):201- 210.
17. Lam W, Gundlach AL, Verberne AJ, Neuronal activation in the forebrain following electrical stimulation of the cuneiform nucleus in the rat: hypothalamic expression of c-fos and NGFI-A messenger RNA, Neurosci 1997; 78(4):1069-85.