

تأثیر تحریک الکتریکی ناحیه افقی دیاگونال باند بروکا بر فشار خون و ضربان قلب رت

دکتر علی نسیمی^۱، صادق یوسفی^۲

۱- استادیار بخش فیزیولوژی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان.

۲- دانشجوی کارشناس ارشد فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان.

تاریخ دریافت: ۸۳/۱۲/۱۶، تاریخ پذیرش: ۸۴/۵/۹

چکیده

مقدمه: قبلاً نشان داده شده است که دیاگونال باند بروکا (DBB) در کنترل مرکزی قلب و عروق نقش دارد. در مطالعه حاضر تاثیر تحریک الکتریکی قسمت افقی (hDB) این منطقه در رت های بیهوش شده بایورتان بررسی شده است.

روش کار: این مطالعه تجربی بر روی ۳۴ رت که با استفاده از داروی یورتان بیهوش شدند، صورت گرفت. جهت ایجاد تحریک الکتریکی از یک الکتروود یک قطبی قرار گرفته در هسته دیاگونال باند و برای کنترل ضربان قلب و فشار خون از کاتتر شریانی استفاده گردید. تحریک توسط جریان ۸۰-۱۵۰ میکرو آمپر به مدت ۱۵ ثانیه صورت گرفت. فشار خون و ضربان قلب به طور پیوسته ثبت گردید. برای مقایسه داده های قبل و بعد از تحریک از آزمون تی زوج استفاده شد.

نتایج: نتایج نشان داد که به دنبال تحریک، افت مشخصی در فشار متوسط شریانی و ضربان قلب ایجاد می شود. پاسخ ها دو نوع کوتاه اثر و طولانی اثر بودند. در مورد نمونه های با پاسخ طولانی اثر تحریک الکتریکی باعث حداکثر افت فشار متوسط شریانی به میزان $1/13 \pm 9/39$ در دقیقه اول پس از تحریک و کاهش ضربان قلب به میزان $3/19 \pm 15/4$ در دقیقه دوم پس از تحریک شد. در مورد نمونه های با پاسخ کوتاه اثر تحریک الکتریکی باعث حداکثر افت فشار متوسط شریانی به میزان $9/08 \pm 1/46$ در دقیقه اول پس از تحریک و کاهش ضربان قلب به میزان $2/36 \pm 7/5$ در ثانیه ۹۰ پس از تحریک شد. انجام آزمون تی زوج نشان گر کاهش معنی دار در هردو مورد بود ($p < 0/001$).

نتیجه گیری: بر اساس نتایج، نقش مهاري hDB روی سیستم وازوپرسیتریک و مهار آزادسازی وازوپرسین به دنبال تحریک الکتریکی را می توان محتمل دانست.

واژگان کلیدی: دیاگونال باند بروکا، تحریک الکتریکی، فشار خون، ضربان قلب، رت بیهوش شده

مقدمه
است. این هسته به دو ناحیه عمودی^۲ و افقی^۳ تقسیم می شود (۱). این ناحیه پروجکشن هائی را به نواحی مختلف درگیر در تنظیم سیستم قلب و عروق، شامل

هسته دیاگونال باند بروکا^۱ جزء سیستم لیمبیک بوده و در قسمت پائینی سپتوم قرار گرفته

2- vDB: vertical diagonal band.
3- hDB: horizontal diagonal band.

1- DBB: Diagonal band broca.

کورتکس پره لیمبیک، هسته بد استریا ترمینالیس، هسته‌های مرکزی امیگدال و اکثر نواحی هیپوتالاموس می‌فرستد (۲، ۳).

نقش این ناحیه در کنترل مرکزی قلب و عروق تا حدودی تحت مطالعه قرار گرفته است. تحریک الکتریکی هسته‌های سبتوم بسته به محل تحریک، افزایش فشار خون و ضربان قلب و نیز در مواردی کاهش آن را در پی داشته است (۴، ۵). در حالی که تحریک شیمیائی hDB در رت بیهوش با ال-گلوتامیت، باعث افت فشار خون و ضربان قلب می‌شود (۸-۶)، تحریک شیمیائی hDB در رت هشیار موجب افزایش فشار خون و ضربان قلب شده است (۸). hDB و vDB نقش متفاوتی در کنترل قلب و گردش خون به عهده دارند، چرا که فقط برخی از نواحی vDB متعاقب تحریک شیمیائی، پاسخ قلبی و عروقی را بروز می‌دهند، در حالیکه همه نواحی تحریک شده hDB باعث پاسخ قلبی و عروقی می‌شوند. از این رو پیشنهاد شده است که پاسخ‌های منتسب به vDB، به دلیل فعال شدن نورون‌های مجاور آن یعنی hDB است (۶).

چون اثر تحریک الکتریکی این ناحیه بر قلب و گردش خون بررسی نشده است، هدف این مطالعه بررسی اثر تحریک الکتریکی hDB بر فشار خون و ضربان قلب در رت بیهوش با یورتان است.

روش کار

در این تحقیق تجربی از ۳۴ موش سفید آزمایشگاهی بزرگ رت از نژاد ویستار استفاده شده است. میانگین وزنی آنها ۲۵۰-۳۵۰ گرم بود و از نظر آب و غذا محدودیتی نداشته و در درجه حرارت محیط پرورش یافته بودند. هم‌چنین شرایط مساوی

تاریکی و روشنایی در لانه حیوانات رعایت شده بود. اصول اخلاقی نگهداری و آزمایش در حیوانات مورد توجه بوده است.

ابتدا حیوانات پس از وزن شدن با تزریق داخل صفاقی داروی یورتان با دوز ۱/۷-۱/۵ گرم بر کیلوگرم بیهوش می‌شدند. عمق بیهوشی حیوان از طریق فشردن بین انگشتان پا برای مشاهده رفلکس بررسی می‌گردید. دمای اتاق در حد ۲۵ درجه و دمای بدن حیوان با قراردادن دماسنج در مقعد حیوان در ۳۷ درجه کنترل می‌شد.

توسط اسکالپ شکافی در پای چپ حیوان ایجاد نموده و پس از تمیز کردن بافت‌های پیوندی ابتدا به کمک قطعه پلاستیکی نرم، ورید و شریان رانی از محیط اطراف جدا شده آنگاه شریان از ورید جدا شده و کاتتر پلی اتیلن (PE=۵۰) پر شده از محلول سالین هپارین را در شریان قرارداده آنرا با نخ جراحی فیکس نمودیم. سپس حیوان را در دستگاه استریوتاکس (استولینگ، ایالات متحده آمریکا) قرار دادیم. سپس یک شکاف عمودی در پوست سر ایجاد کرده و بافت‌های پیوندی کاملاً از سطح جمجمه تمیز می‌گردید. برگما به عنوان نقطه مرجع مورد استفاده قرار می‌گرفت و به کمک اطلس (۹) مختصات استریوتاکسی هسته hDB به صورت قدامی-خلفی ۰/۶، جانبی ۰/۶، و عمودی ۸/۵-۸/۲ از سطح سخت شامه به دست آمد. آنگاه با مته دندانپزشکی، جمجمه در مکان مزبور سوراخ شده و الکترودی یک قطبی (منفی) که به جز در انتهای آن با پوشش شیشه ای عایق بندی شده بود به داخل هسته هدایت می‌شد. الکتروود دوم نیز به نقطه ای خارج از بافت

هدف مانند پوست جدا شده اطراف سر متصل می‌شد.

کاتر فیکس شده در شریان را به یک رانسدیوسر فشار (هوگو ساچز الکترونیک، آلمان^۱) متصل نمودیم که سیگنال را به یک اسیلوگراف (هوگو ساچز الکترونیک، آلمان) انتقال می‌داد. سپس خروجی اسیلوگراف به کارت A/D کامپیوتر انتقال پیدا کرده توسط نرم افزار heartdos ثبت و نمایش داده می‌شد. ابتدا به مدت چندین دقیقه فشارخون و ضربان قلب بدون هیچ گونه تحریکی ثبت می‌گردید تا از عدم بروز نوسانات احتمالی وثابت ماندن فشارخون اطمینان حاصل شود. سپس هم زمان و متعاقب تحریک (۱۰۰ الی ۱۵۰ میکروآمپر و ۱۰۰ هرتز طی ۱۵ ثانیه) توسط یک استیمولاتور (دبلیو پی آی، ایالات متحده امریکا^۲) نیز فشارخون و ضربان قلب ثبت می‌شد. فشار خون با دقت ۱ میلی‌متر جیوه و ضربان قلب با دقت ۱ ضربان در دقیقه ثبت می‌شد.

در پایان هر آزمایش الکتروود موجود در هسته را خارج نموده سپس با استفاده از تکنیک تزریق درون قلبی، مغز داخل مجسمه فیکس می‌شد تا از تخریب بافتی به هنگام در آوردن آن جلوگیری شود. جهت این امر قفسه سینه را باز نموده از طریق ایجاد شکافی در بطن چپ یک کانول فلزی را به مدخل آئورت وارد می‌نمودیم و برای خروج مایع نیز دهلیز راست سوراخ می‌شد و آئورت نزولی نیز توسط گیره‌ای مسدود می‌گردید. سپس به میزان ۱۰۰ میلی لیتر محلول سالین هیپارین با سرعت ثابت وارد عروق می‌شد تا از خون پاک شوند، پس از آن مقدار ۱۰۰ میلی لیتر فرمالین ۱۰ درصد تا سفت شدن سر و گردن

حیوان به آهستگی تزریق می‌شد. آنگاه مدتی به حال خود رها و سپس مغز خارج می‌شد و جهت بهتر فیکس شدن، قسمت‌های اضافی آن بریده شده و منطقه مورد نظر به مدت ۴۸ ساعت در فرمالین ۱۰ درصد و سپس ۳-۱ روز در فیکساتور سوکروز قرار می‌گرفت. پس از آن به وسیله میکروتوم انجمادی برش‌هایی به ضخامت ۶۰-۵۰ میکرون تهیه شده و مقاطع پشت سرهم با در نظر گرفتن موقعیت آناتومیکی روی لام‌ها چیده می‌شد و پس از خشک شدن، توسط رنگ کریزول و یوله رنگ آمیزی شده و با استفاده از میکروسکوپ نوری و اطلس مغز رت (۹) موقعیت الکتروود در مغز مشخص می‌شد. داده‌هایی که خارج از hDB بودند کنار گذاشته می‌شدند.

فایل اطلاعات جمع آوری شده در برنامه heartdos به نرم افزار heartwin منتقل، آنالیز و چاپ گردید و داده‌ها برای آنالیز آماری به اکسل منتقل شده و با استفاده از آزمون آماری تی زوج، فشار خون و ضربان قلب قبل و بعد از تحریک مورد مقایسه قرار گرفت.

نتایج

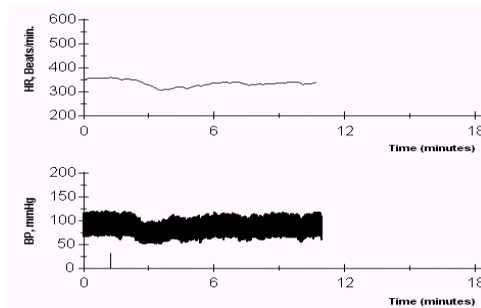
تحریک الکتریکی ناحیه hDB باعث افت مشخصی در فشار سیستولی، دیاستولی و فشار متوسط شریانی شد. دو نمونه از ثبت‌های حاصله در نمودارهای ۱ و ۲ آمده است. پاسخ‌ها به دو دسته کوتاه اثر (نمودار ۱) و طولانی اثر (نمودار ۲) تقسیم شدند. چنانچه در نمودار ۱ مشاهده می‌شود کاهش فشار از ۳۰ ثانیه پس از تحریک شروع و حداکثر تا ۳ دقیقه ادامه داشت ولی در نمونه طولانی اثر (نمودار ۲) افت فشار و ضربان قلب تا حدود دقیقه ۸ ادامه داشت.

1- Hugo Sachs Elektronik, Germany.
2 - WPI, USA.

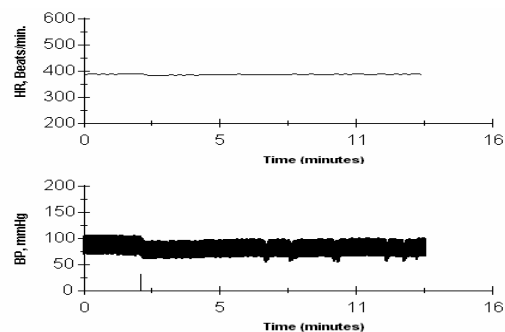
در دقیقه اول پس از تحریک در مورد نمونه‌های با پاسخ طولانی اثر و به میزان $9/87 \pm 1/62$ در دقیقه اول پس از تحریک در مورد نمونه‌های با پاسخ کوتاه اثر شده است. انجام آزمون جهت مقایسه مقدار دقیقه اول با قبل از تحریک بیانگر تفاوت معنی‌دار بود ($p < 0/001$).

تحریک الکتریکی این ناحیه موجب کاهش ضربان قلب به میزان $10/4 \pm 3/19$ در دقیقه دوم در نمونه‌های با پاسخ طولانی و کاهش ضربان قلب به میزان $7/5 \pm 2/3$ در دقیقه دوم در نمونه‌های با پاسخ کوتاه شد و پس از آن ضربان قلب رو به افزایش گذاشت و به حد طبیعی برگشت. انجام آزمون تی زوج نشانگر تفاوت معنی‌دار میانگین ضربان قلب در قبل و زمان ماکزیمم کاهش بعد از تحریک بود ($p < 0/001$).

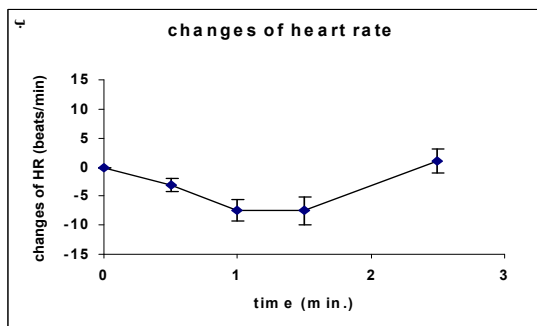
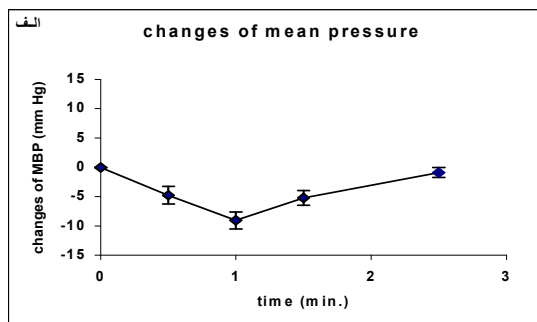
این سیر کلی تغییرات در تمامی آزمایشات وجود داشت.



نمودار ۱. فشار خون و ضربان قلب با پاسخ کوتاه اثر



نمودار ۲. فشار خون و ضربان قلب با پاسخ طولانی اثر



نمودار ۳ الف. میانگین تغییرات فشار متوسط شریانی در زمان‌های مختلف متعاقب تحریک در نمونه‌های با اثر کوتاه

میانگین فشار متوسط شریانی و تغییرات آن در زمان‌های مختلف پس از تحریک در نمودارهای ۳ و ۴ آمده است. نمودارهای ۳ الف و ب به ترتیب نمودار میانگین تغییرات فشار متوسط شریانی و میانگین تغییرات ضربان قلب در زمان‌های مختلف متعاقب تحریک در نمونه‌های با پاسخ کوتاه اثر و نمودارهای ۴ الف و ب به ترتیب نمودار میانگین تغییرات فشار متوسط شریانی و میانگین تغییرات ضربان قلب در زمان‌های مختلف متعاقب تحریک در نمونه‌های با پاسخ طولانی اثر می‌باشد.

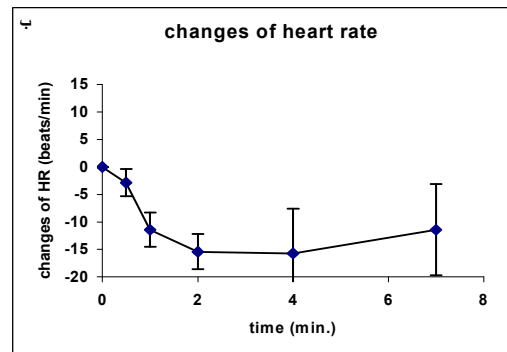
چنانچه مشاهده می‌شود تحریک الکتریکی باعث افت فشار متوسط شریانی به میزان $9/4 \pm 1/13$

قلب می‌شود. در مطالعات قبلی نشان داده شده است که تحریک شیمیائی این منطقه با اسید آمینه‌های تحریکی مثل ال-گلوتامیت نیز در رت‌های بیهوش پاسخ کوتاه کاهشی در پی دارد (۹-۶). از آنجائی که پاسخ‌های مذکور به وسیله تزریق داخل وریدی گانگلیون بلوکرها از بین می‌رود، احتمالاً مهار یا کاهش جریان‌های سمپاتیکی که به قلب و عروق می‌روند، مسئول این کاهش هستند. البته پاسخ دپرسور ناشی از تحریک شیمیائی کوتاه اثر بوده و این خود می‌تواند دلیلی بر نقش مهم عوامل عصبی در پاسخ‌های حاصله باشد (۶).

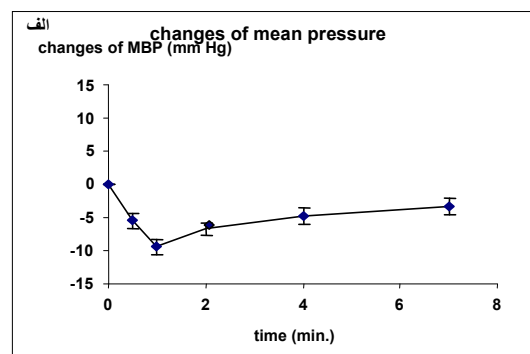
علاوه بر آن hDB پروجکشن‌هائی را به نواحی مختلف درگیر در تنظیم سیستم قلب و عروق ارسال می‌نماید. پروجکشن‌های وسیعی از hDB به لترال هیپوتالاموس می‌روند و مشخص شده است که این ناحیه، باعث افت فشار خون و ضربان قلب (دپرسور) به دنبال تحریک با اسید آمینه‌های تحریکی در رت‌های بیهوش می‌شود. نواحی پره لیمبیک و اینفرا لیمبیک کورتکس مدیال پره فرونتال هم بوسیله hDB عصب دهی می‌شود و تحریک شیمیائی این نواحی قشری هم باعث پاسخ‌های دپرسور قلبی عروقی می‌شود. سرانجام پروجکشن‌های غیرمستقیمی هم به هسته بداستریا ترمینالیس می‌فرستد که تحریک شیمیائی این منطقه هم پاسخ‌های افت فشار خون و ضربان قلب را به دنبال دارد (۱۳-۱۰). بنابر این ممکن است اثرات کاهنده فشار و ضربان قلب گلوتامات ناشی از ارسال پیام‌های تحریکی از hDB به این نواحی باشد.

از طرفی در رت‌های هوشیار، DBB یک ناحیه افزایشنده فشار خون و ضربان (پرسور) است، چرا که تحریک شیمیائی آن با اسید آمینه‌های تحریکی

ب. میانگین تغییرات تعداد ضربان در زمان‌های مختلف متعاقب تحریک در نمونه‌های با اثر کوتاه



نمودار الف. میانگین تغییرات فشار متوسط شریانی در



زمان‌های مختلف متعاقب تحریک در نمونه‌های با اثر طولانی

ب. میانگین تغییرات تعداد ضربان در زمان‌های مختلف متعاقب تحریک در نمونه‌های با اثر طولانی

بحث

مطالعه حاضر جهت بررسی اثرات تحریک الکتریکی ناحیه hDB، بر فشارخون و ضربان قلب در رت صورت گرفت. در این مطالعه یافت شد که تحریک الکتریکی این ناحیه در رت‌های بیهوش شده با یورتان باعث پاسخ‌های افت فشار خون و ضربان

کننده اثر طولانی متعاقب تحریک الکتریکی باشد. به علاوه hDB محل عبور بسیاری از آکسون‌هایی است که به نواحی مختلف دخیل در کنترل سیستم قلب و عروق می‌روند و می‌توان تحریک الکتریکی آکسون‌های عبوری از منطقه را در پاسخ‌های حاصله دخیل دانست.

هم‌چنین از آنجائی که تجربه ما در رت‌های بیهوش شده با یورتان صورت گرفته است باید نقش یورتان را در پاسخ‌ها غیرمحمّل ندانست، اگر چه این کار نیاز به مطالعه دیگری دارد.

در مجموع می‌توان گفت که نقش مهارى hDB روی سیستم وازوپرسینژیک و مهار آزادسازی آن به دنبال تحریک الکتریکی محتمل‌تر به نظر می‌رسد. لیکن سایر عوامل ذکرشده به خصوص عوامل عصبی را نیز نمی‌توان از نظر دور داشت.

ضمناً باید توجه داشت که بیهوشی موجب کاهش فشار خون و ضربان قلب می‌شود، اما چون ثبت قبل و بعد از تحریک در زمان بیهوشی حیوان انجام گرفته، موجب خطا نمی‌شود. در انتها پیشنهاد می‌شود که تحریک الکتریکی در فشارهای بالا و پائین نیز مورد مطالعه قرار گیرد.

منابع

1. Martin B, Bannister LH, Standring SM. Grary's anatomy. London: Charchill livingstone; 1995. p.1032-1035.
2. Gaykema RPA, Luiten PGM, Nyakas C, Taber J. Cortical projection patterns of the medial septum-diagonal band complex. J Comp Neurol 1990;293:103-124.
3. Renaud L P, Jhamandas JH, Baijs R, Raby W, Randle JC. Cardiovascular input to hypothalamic neurosecretory neurons. Brain Res Bull 1988;20(6): 771-777.
4. Calaresu FR, Mogenson GJ. Cardiovascular responses to electrical stimulation of the septum in the rat. Am J Physiol 1972;223:777-782.

باعث افزایش فشار خون و ضربان قلب می‌شود و از آنجائی که پاسخ مذکور به وسیله تزریق داخل وریدی آنتاگونیست‌های وازوپرسین بلوک می‌شود، نقش وازوپرسین را در پاسخ پرسور حاصله مطرح مینماید(۸). در تأیید این مدعا نشان داده شده است که تزریق ال-گلوتامیت به DBB در رت‌های هوشیار هیپوفیزکتومی شده فقط باعث پاسخ دپرسور می‌شود(۸). چون پاسخ‌های حاصله در مطالعه ما در مقایسه با اثر تحریک شیمیائی طولانی اثر هستند و میزان تاخیر نیز در تحریک الکتریکی بسیار بیشتر از تحریک شیمیائی است، بنابراین نقش عوامل هورمونی یعنی کاهش رهایش وازوپرسین قابل قبول تراز عوامل عصبی است.

با توجه به تضاد پاسخ در شرایط هوشیاری و بیهوشی لازم است که حداقل دو سیستم واسطه مخالف قلبی و عروقی در DBB وجود داشته باشد. به طوری که در حیوان بیهوش تحریک شیمیائی این منطقه از طریق عوامل عصبی باعث افت فشار خون و ضربان قلب می‌شود، در حالیکه در شرایط هوشیاری تحریک شیمیائی آن باعث آزادسازی وازوپرسین از هیپوتالاموس می‌شود.

در آزمایشات ما نمونه‌هایی که تحریک در عمق hDB صورت گرفته بود پاسخ‌های طولانی اثرتری را نسبت به نمونه‌های سطحی‌تر در پی داشت و پاسخ نمونه‌های اخیر کوتاه اثر بود. از طرفی از آنجایی که تحریک الکتریکی برخلاف تحریک شیمیائی (که باعث تحریک رسپتورخاصی می‌شود)، باعث تحریک کلیه نورون‌ها می‌شود، پس می‌توان گفت پاسخ بوجود آمده در مطالعه ما برآیند تحریک کلیه نورون‌های موجود در hDB با اثر قویتر نورون‌های غالب است. این خود می‌تواند توجیه

7. Nasimi A, and Hatam M. GABA and Glutamate receptors in the horizontal limb of diagonal band of Broca (hDB): effects on cardiovascular regulation. *Exp Br Res* 2005, in press.

8. Tavares FR, Morgan F, Correa A. Pressor effects of L-glutamate injected into the diagonal

band of Broca of unanesthetized rats. *Brain Res* 2003;959: 312-319.

9. Paxions G, Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinate. New York Academic 1997.

10. Kirouac GJ, Ganguly PK. Topographical organization in the nucleus accumbens of afferents from the basolateral amygdala and efferents to the lateral hypothalamus. *Neuroscience* 1995;67 :625-630.

11. Mathieson Wb, Federico P, Veale WL, Pittman QJ. Single-unit activity in the bed nucleus of the stria terminalis during fever. *Brain Res* 1989;486:49-53.

12. McKittrick DJ, Krukoff TL, Calaresu FR. Expression of c-fos protein in rat brain after electrical stimulation of the aortic depressor nerve. *Brain Res* 1992;599:215-222.

13. Sun, MK. Central neuronal organization and control of sympathetic nervous system in mammals. *Prog Neurobiol* 1995;47:157-233.

5. Calaresu FR, Ciriello J, Mogenson GJ. Identification of pathways mediating cardiovascular responses elicited by stimulation of the septum in the rat. *J Physiol* 1976;260: 515-530.

6. Kirouac GJ, Ciriello J. Cardiovascular responses to Glutamate stimulation of diagonal band of Broca. *Am J Physiol* 1997;273:H540-H545.

