

مراکز عصبی موثر بر عملکرد سیستم قلبی-عروقی

ویدا علیخانی (PhD)^۱، رضا محبتی (PhD)^۲، محمد ناصر شافعی (PhD)^{۲*}

۱-گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۲-مرکز تحقیقات کاربردی زیست پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

دریافت: ۹۹/۹/۲۱، اصلاح: ۹۹/۱۱/۱۵، پذیرش: ۹۹/۱۲/۶

خلاصه

سابقه و هدف: فعالیت سیستم قلبی-عروقی توسط سیستم عصبی خودکار (Autonomic Nervous System=ANS) صورت می گیرد. خود ANS نیز توسط مراکز متعدد عصبی کنترل می گردد. در حال حاضر اطلاعات کم و پراکنده ای از آنها به زبان فارسی وجود دارد. هدف از این مقاله مروری، جمع آوری اطلاعات موجود در مورد مراکز عصبی کنترل کننده ANS مرتبط با فعالیت قلبی-عروقی به زبان فارسی می باشد.

مواد و روش ها: در این مقاله مروری، با جستجو در نمایه های بین المللی و فارسی ISC, PubMed, Google Scholar, Scopus, web of science و Magiran تا سال میلادی ۲۰۲۰ و با استفاده از کلمات کلیدی سیستم قلبی عروقی، بارو رفلکس، ناحیه نوکی شکمی جانبی بصل النخاع (RVLM)، ناحیه شکمی جانبی بصل النخاع (CVLM)، هسته دسته منزوی (NTS)، هسته دور بطنی (PVN)، هسته فوق بصری (SON)، آمیگدال، هسته سجافی (Raphe)، ناحیه خاکستری دور قناتی (PAG)، هسته میخی شکل (CnF)، ناحیه سری شکمی میانی بصل النخاع (RVMM) و هسته تگمنتوم پلی مغز (PPT)، اطلاعات لازم در مورد سیستم عصبی خودکار جمع آوری گردید.

یافته ها: بررسی ها نشان داد مهمترین مراکز مغزی موثر تنظیم فشار خون بخش نوکی شکمی جانبی بصل النخاع، هسته دسته منزوی، هسته دور بطنی هیپوتالاموس، ماده خاکستری دور قناتی و هسته های سجافی می باشند که عمدتاً از طریق تاثیر بر سیستم سمپاتیک فعالیت قلبی عروقی را کنترل می کنند.

نتیجه گیری: بر اساس نتایج این مطالعه، نگهداری سطح پایه فشار خون، تنظیم ضربان قلب و کنترل رفلکسی فشار خون و ضربان قلب عمدتاً توسط مراکز عصبی خودکار و به خصوص سمپاتیک صورت می گیرد.

واژه های کلیدی: سیستم قلبی-عروقی، هسته های مغزی، سیستم عصبی خودکار، بارو رفلکس، فشار خون.

مقدمه

یکی از مهمترین فاکتورهای تنظیم فعالیت سیستم قلبی-عروقی سیستم عصبی خودکار (Autonomic Nervous System=ANS) می باشد. سیستم ANS از دو بخش سمپاتیک و پاراسمپاتیک تشکیل شده که دارای نورون های پیش و پس گانگلیونی هستند. جسم سلولی نورون های پیش گانگلیونی سمپاتیک در نخاع و پس گانگلیونی آن در زنجیره سمپاتیک قرار داشته و خروجی های آنها به اندام های هدف مثل قلب و عروق می رسند. در سیستم پاراسمپاتیک نورون های پیش گانگلیونی در دو بخش ساکرال و خاجی قرار گرفته اند و نورون های پس گانگلیونی آنها در بافت هدف قرار دارند. فعالیت سیستم ANS توسط نواحی فوق نخاعی که به مراکز پیش حرکتی (Premotor) مشهور هستند، تنظیم می گردد. تعداد این مراکز زیاد بوده و عمدتاً در بصل النخاع، پل مغزی، مزانسفال و هیپوتالاموس و حتی قشر مغز قرار دارند. از مهمترین آنها می توان به بخش نوکی شکمی جانبی بصل النخاع (Rostral = RVLM، Caudal Ventrolateral Medulla، Ventrolateral Medulla)

(CVLM)، هسته دسته منزوی (Nucleus Tractus = NTS)، هسته های دور بطنی هیپوتالاموس (Solitarius، PVN)، هسته های دور بطنی هیپوتالاموس (Paraventricular Nucleus=)، ماده خاکستری دور قناتی (PAG)، هسته سجافی (Raphe)، هسته میخی شکل (Cuneiform nucleus= CnF) و هسته تگمنتوم پلی (Pedunculo pontine nucleus= PPT) اشاره کرد (۱۲). در این مقاله مروری اطلاعات مفیدی از فعالیت قلبی عروقی این نواحی ارائه می گردد.

مواد و روش ها

این مطالعه مروری پس از تصویب در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مشهد با کد اخلاق IR.MUMS.MEDICAL.REC.1398.338 انجام شد. مطالب با استفاده از کلمات کلیدی سیستم قلبی عروقی، بارو رفلکس، ضربان

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی به شماره ۹۷۱۸۳۲ دانشگاه علوم پزشکی مشهد می باشد.

*مسئول مقاله: دکتر محمد ناصر شافعی

آدرس: مشهد، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مرکز تحقیقات کاربردی زیست پزشکی. تلفن: ۰۵۱-۳۸۸۲۸۵۶۵

E-mail: ShafeiMN@mums.ac.ir

قلب، RVLm، CVLm، NTS، PVN، PAG، CnF و PPT در پایگاه های اطلاعاتی Scholar Google، Scopus، web of science، ISC، PubMed و Magiran تا سال ۲۰۲۰ جمع آوری و بررسی گردید.

یافته‌ها

یک مرکز مهم تنظیم کننده فعالیت قلبی - عروقی در بصل النخاع وجود دارد که به مرکز محرکه عروقی (VMC) مشهور است. این مرکز مسئول حفظ و تنظیم

فشار خون و کنترل رفلکس ها می باشد. مطالعات نشان داده که اولاً این مرکز خودش شامل چند ناحیه از جمله RVLm، CVLm و NTS بوده و ثانیاً مراکز دیگری مثل هسته های سجاغی، PAG، PVN، CnF و PPT در تنظیم فعالیت های قلبی عروقی موثر هستند. در جدول ۱، خلاصه ای از ورودی ها و خروجی های این نواحی مغزی درگیر در فعالیت قلبی - عروقی آمده است. در ادامه، خصوصیات آناتومی و فیزیولوژیکی در رابطه با تنظیم فعالیت های قلبی عروقی مورد بررسی قرار می گیرد.

جدول ۱. جدول زیر خلاصه ای از ورودی ها و خروجی های نواحی مغزی درگیر در فعالیت قلبی - عروقی به همراه نوروترانسمیترها و محل قرارگیری شان را نشان می دهد.

هسته مغزی	محل قرارگیری	مهمترین نوروترانسمیتر	عملکرد قلبی - عروقی	ورودی	خروجی
RVLm	قدام بصل النخاع (۳)	(گلوتامات، GABA، آنزوتانسین II) (۴)	محرک سمپاتیک و تون عروقی، تنظیم فشارخون، کمورفلکس، بارورفلکس (۴)	PAG، CVLm، NTS، PVN، هیپوتالاموس کمپلکس پارابراکیال - کالیکریوز، آمیگدال، هسته میخی شکل، هسته رافه	ستون میانی - جانبی نخاع (۴)
CVLm	بصل النخاع	GABA، گلوتامات	کاهش فشار خون از طریق مهار RVLm	NTS	RVLm (۵)
NTS	خلف بصل النخاع	گلوتامات، استیل کولین، آدنوزین تری فسفات	بارورسپتور، کمورسپتور	فیبرهای آوران بارورسپتور، آوران های اجسام کاروتید	آمیگوس، RVLm، CVLm
PVN	دو طرف بطن سوم	وازوپرسین، اکسی توسین	تنظیم فشارخون، کنترل احساسی قلب و عروق	هسته منزوی	نورون های پره گانگلیونی، برجستگی میانی هیپوفیز، هسته منزوی، سیستم لیمبیک و آمیگدال، ساقه مغز
هسته سجاغی	بصل النخاع	سروتونین	بارورفلکس، تنظیم فشارخون	فیبرهای قوسی شکل	RVLm، نخاع
PAG	مزانسفال	گلوتامات	تعدیل درد (۶)، بارورفلکس، تنظیم فشارخون، فعالیت قلبی عروقی	هیپوتالاموس، بخش بازال مغز جلویی (basal forebrain)، هسته میخی شکل، جسم سیاه، تشکیلات مشبک، رافه مگنوس (۷)	NTS، RVM، RVLm
هسته میخی شکل	مزانسفال	گلوتامات، استیل کولین	کنترل قلبی عروقی، تعدیل درد، تنظیم فشارخون	ناحیه Inserta، آمیگدال، هیپوتالاموس، برجستگی فوقانی، PAG، جسم سیاه، هسته میخی شکل طرف مقابل	RVLm، هسته مشبک جایتگنوسولولار، هسته های حرکتی واگ، هسته دسته منزوی، لیمبیک، کمپلکس پارابراکیال - کالیکریوز
PPT	بالای پل مغزی (۸)	گلوتامات، استیل کولین، GABA (۸)	تنظیم اتونوم (۹)، تنظیم فشارخون (۱۰)	عقد ه های قاعده ای، سیستم اکسترپیرامیدال (۸)	هسته های ساب تلامیکی، قسمت متراکم جسم سیاه، گلوبوس پالیدوس داخلی (۱۱)

هترورژن بوده و دو گروه نورونی C1 و non-C1 با خواص شیمیایی متفاوت در آن شناسایی شده که تعداد نورون های گروه C1، بیشتر است (۱۶). نورون های C1 با وجودی که حدود ۷۰-۵۰٪ نورون های وارده به نخاع را تشکیل می دهند ولی نقش اصلی را در نگهداری و تنظیم فشار خون ندارند (۱۷و۱۸). به طوریکه تخریب آنها اثر فشاری ناشی از تحریک گلوتامات را حدود ۴۰٪ کاهش می دهد. لذا گرچه این گروه نورونی در بر انگیختن فشار خون دخالت دارند ولی برای نگهداری فشار خون پایه و تون عروقی ضروری نبوده (۱۴) بلکه در تنظیم پاسخ های رفلکسی ناشی از بارورسپتورها و دیگر رفلکس های قلبی - عروقی دخالت دارند. گروه C1 پروجکشن هایی نیز به پاراسمپاتیک، نورون های نورآدرنژیک سیستم عصبی مرکزی و ساختارهای هیپوتالاموسی مانند PVN، ناحیه پره اپتیک میانی دارند (۴). بررسی ها نشان داده که تحریک کمورسپتورهای مرکزی (افزایش CO₂) و همچنین افزایش فشار خون موجب فعال شدن نورون های RVLm می گردد که

ناحیه نوکی شکمی جانبی بصل النخاع Rostral Ventrolateral Medulla (RVLm): ناحیه RVLm بین هسته های عصب صورتی در جلو، عصب سه قلو در قسمت جانبی و آمیگوس در عقب قرار داشته و اولین بار به وسیله Ross و همکارانش نشان داده شد که نقش مهمی در کنترل فعالیت قلبی - عروقی دارد (۱۲). تحریک شیمیایی و الکتریکی RVLm باعث افزایش شدید فشار خون و ضربان قلب شده و در مقابل با تخریب دو طرفه یا غیر فعال کردن شیمیایی آن فشار خون حیوان در حد قطع نخاع افت می کند (۱۳). غیر فعال کردن RVLm همچنین باعث مهار واکنش بارورفلکسی (۱۴)، رفلکس های شیمیایی و قلبی گردیده (۴) که بیان کننده نقش مهم و اصلی RVLm در کنترل تونیک و فازیک فشار خون می باشد. ناحیه RVLm محرک سمپاتیکی بوده و نورون هایی آن مستقیماً به نورون های پیش گانگلیونی سمپاتیکی نخاع پروجکت و سبب افزایش فعالیت آنها می گردند (۱۵و۱۶و۱۷). ناحیه RVLm یک بافت

ورودی های تحریکی از NTS دریافت و با افزایش فعالیت بارورفلکس ها، از طریق نورون های گابارژیک خود باعث مهار RVLN می شوند (۲۵و۲۶). به نظر می رسد مهار RVLN کاملاً به ورودهای تحریکی به نورون های گابارژیک ناحیه CVLM وابسته نیست به طوریکه در نبود طولانی مدت ورودی های بارورسپتوری، ورودی های گابارژیک غیر وابسته به بارورسپتورهای CVLM، به مقدار زیادی فعالیت نورون های RVLN را مهار می کنند. لذا این ورودی غیر وابسته به بارورسپتور در تنظیم مجدد فشار خون در فقدان رفلکس بارورسپتور نقش مهمی دارد (۲۵).

هسته دسته منزوی (NTS): هسته NTS در بخش خلفی بصل النخاع واقع شده و نقش اساسی در رفلکس های فشاری و شیمیایی دارد (۲۷). ناحیه NTS، جایگاه اولین سیناپس فیبرهای آورانی است که از بارورسپتورها، کمورسپتورها و قلب منشأ می گیرند (۲۷و۲۸). این آوران ها در NTS تشکیل سیناپس می دهند. آوران های بارورسپتور در هسته های مدیال و آوران های کمورسپتورها به هسته های متقاطع داخلی NTS ختم می شوند (۲). نوروترانسمیتر این آوران ها گلوتامات است که به گیرنده های non-NMDA واقع در NTS باند می شوند اگرچه گیرنده های NMDA نیز ممکن است نقش داشته باشند. نورون های NTS این اطلاعات را به چندین ناحیه از جمله ساقه مغز و نخاع پروجکت می کنند (۲۹و۳۰).

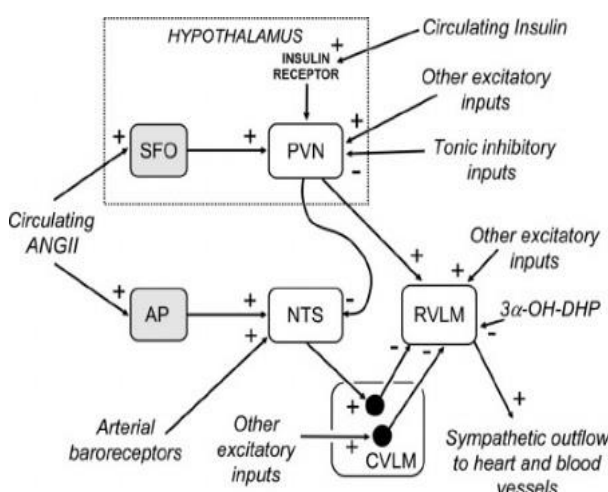
ناحیه NTS نیز به منظور تنظیم عملکرد قلبی عروقی، آکسون های خود را به جسم سلولی نورون های پیش گانگلیون های پاراسمپاتیک در هسته حرکتی پشتی عصب واگ، هسته آمیگوس و نورون های گابارژیک در CVLM، تا حدودی RVLN و همچنین مغز جلویی ارسال می کند. لذا فعال شدن بارورسپتورها منجر به افزایش واگ و کاهش سمپاتیک در قلب و نهایتاً برادی کاردی، کاهش برون ده قلبی، کاهش جریان سمپاتیک به عروق، افزایش ظرفیت وریدی و کاهش مقاومت عروقی می شود (۳۰).

هسته دور بطنی هیپوتالاموس (پاراونتریکولار) PVN: هیپوتالاموس یکی از مراکز مهم تنظیم کننده فعالیت قلبی- عروقی می باشد. قسمت های جانبی و شکمی میانی و هسته دوربطنی آن (PVN) از نواحی می باشد که در تنظیم نورون های وازوموتور دخالت دارند. مهمترین ناحیه بخش PVN آن است که پروجکشن های مستقیم و غیرمستقیم به نخاع داشته و نورون های پیش گانگلیونی سمپاتیک را عصب دهی و در تولید تون عروقی سمپاتیک در پاسخ به نوسانات تنظیمات قلبی عروقی، نقش دارد (۳۱).

هسته PVN در دو طرف بطن سوم مغزی واقع شده و دارای نورون های مگنوسولوار و پاروو سلولار (parvocellular neurosecretory neurons) است. نورون های مگنوسولوار به هیپوفیز خلفی پروجکت کرده و مسئول ترشح هورمون های وازوپرسین و اکسی توسین هستند ولی نورون های پاروو سلولار (parvocellular neurosecretory neurons) به مراکز مرکزی که در کنترل فعالیت خودکار بدن دخالت دارند، پروجکت می کنند (۳۲). اگرچه نورون های حاوی وازوپرسین که در کنترل قلبی- عروقی و فعالیت های نورواندوکرینی شرکت می کنند از نظر آناتومیک جدا هستند، ولی در پاسخ به چالش های فیزیولوژیکی که نیازمند پاسخ هموستاتیک هستند، به صورت هماهنگ عمل می کنند (۳۲). PVN حاوی نورون های مهاری و تحریکی است که باعث تعادل در تون سمپاتیکی می شود. مطالعات با استفاده از بیان ژن c-fos نشان می دهد که نورون های PVN وارد به نخاع گرچه در کنترل هموستاتیک بدن

دخالت آن در رفلکس های شیمیایی و فشاری را نشان می دهد (۱۴). بر این اساس می توان گفت RVLN یک مرکز رله کننده اطلاعات قلبی- عروقی به اعصاب محیطی سمپاتیک می باشد که ورودی هایی را از گیرنده های فشاری، شیمیایی و قلبی- ریوی و همین طور چندین ناحیه مغزی از جمله NTS، CVLM (۴)، PAG (۲)، PVN (۱۹)، کمپلکس پارابراکیال-کالیکرفیوز (۱۲)، هسته رافه (۲۰)، آمیگدال (۲۱)، CnF (۲۲) و PPT و نواحی دیگر دریافت و سپس پروجکشن های خود را به نورون های پیش گانگلیونی سمپاتیک نخاع می فرستد (۴).

نوروترانسمیترهای متعددی مثل گلوتامات، گامامینوبوتیریک اسید (GABA)، نور اپی نفرین، آنژیوتانسین II، استیل کولین، سروتونین، اپیویدهای اندوژن و نیتریک اکساید (NO) در RVLN شناسایی شده اند. با این وجود بیشترین نورون های خروجی آن (حدود ۸۰٪) گلوتاماتریک می باشند. از سه نوع ناقل گلوتاماتی (VGLUT₁، VGLUT₂ و VGLUT₃)، نوع VGLUT₂ مربوط به پایانه آکسونی نورون های نزولی RVLN می باشد. این ناقل در هر دو گروه نورونی C1 و non-C1 وجود دارد و نشان می دهد که هر دو گروه نورونی در RVLN دارای مسیر گلوتاماتریکی بوده و از گلوتامات به عنوان نوروترانسمیتر جهت تنظیم فعالیت قلبی- عروقی استفاده می کنند (۲۳). گلوتامات، (-) ۷-aminobutyric acid (GABA) نیز به عنوان نوروترانسمیتر مهاری در RVLN وجود دارد. جریانات سمپاتیکی فعال شده توسط RVLN عمدتاً به تعادل بین نوروترانسمیترهای تحریکی و مهاری گلوتامات، GABA و همچنین آنژیوتانسین II بستگی دارد (۱۹). شکل شماره ۱ مسیرهای عمده مرتبط با RVLN را نشان می دهد.



شکل ۱- ورودی ها و خروجی های RVLN. ناحیه RVLN از هسته دسته منزوی، هسته رافه و هسته پاراونتریکولار ورودی تحریکی و از CVLM ورودی مهاری دریافت می کند. سپس با ارسال نورون ها به IML بر قلب و عروق اثر می گذارد.

ناحیه دمی شکمی جانبی بصل النخاع (CVLM): ناحیه CVLM در خلف RVLN واقع و تحریک آن با گلوتامات باعث کاهش فشار خون می شود (۲۴). CVLM محتوی تعداد زیادی از نورون های گابارژیک است که به RVLN پروجکت و یک اثر مهاری قوی بر فعالیت سمپاتیک و فشار شریانی اعمال می کند (۲۵و۲۶). ناحیه CVLM یک بخش مهم از سیستم بارورفلکسی می باشد بطوریکه

عروقی می شود. مثلاً تحریک بخش نوکی IPAG موجب افزایش فشار خون همراه با انقباض شدید در عضله اسکلتی و تحریک بخش دمی آن باعث افزایش شدید انقباض عروق کلیه با اثر کمی روی عضله اسکلتی می شود. پاسخ های دپرسور و برادی کاردی PAG مربوط به بخش های مختلف vIPAG است که به طور ترجیحی عضلات عروق اسکلتی و کلیوی را عصب دهی می کنند (۴۶). تزریق استیل کولین به vIPAG موجب کاهش فشار خون بدون تغییر در ضربان قلب می شود (۴۷)، در حالی که تزریق نورآدرنالین به این ناحیه موجب افزایش فشار خون به همراه برادی کاردی می گردد (۴۸). به علاوه نشان داده شده که فعالیت پروجکشن های گلوتاماترژیک vIPAG می تواند از طریق RVLM موجب تغییرات قلبی-عروقی شود. این نتایج نقش vIPAG را در عملکرد قلبی-عروقی پررنگ تر می کنند (۲). به علاوه، dPAG موجب تعدیل جزء سمپاتیکی در رفلکس بارورسپتوری می گردد. از طرف دیگر تحریک الکتریکی یا شیمیایی PAG موجب افزایش ضربان قلب و فشار خون می شود (۲).

نتایج مطالعه نشان داده که نورون های نیتراژیک قسمت dIPAG دارای اثر تحریکی بر فعالیت قلبی-عروقی هستند. به طور خلاصه، تزریق مستقیم SNP و L-Arg به طور معنی داری فشار خون را افزایش داد، در حالی که L-NAME تأثیر قابل توجهی بر روی پارامترها نداشت. لذا سنتز NO در dIPAG باعث ایجاد پاسخ فشاری و برادی کاردی بارورفلکسی می شود اما اثر افزایش فشار آن بیشتر است (۴۹). همچنین مطالعات نشان داده که PAG از طریق ارتباط با بصل النخاع، پل مغزی و هیپوتالاموس اثرات سمپاتیک خود را اعمال می کند. مهمترین مسیر PAG در بصل النخاع قرار دارد، به طوریکه بیشتر خروجی های آن به RVLM است. مسیر PAG به RVLM به نظر می رسد یک مسیر مهم برای کنترل فعالیت های قلبی-عروقی PAG باشد (۵۰).

هسته میخی شکل (CnF): هسته CnF، یک هسته محرک سمپاتیکی است که در مزانسفال واقع شده و با بخش های مرکزی مرتبط با تنظیم فعالیت قلبی-عروقی شامل RVLM، NTS، PAG و کمپلکس پارابراکیال-کالیکرفیوز در ارتباط بوده و در تنظیم فعالیت قلب و عروق نقش دارد (۵۱-۵۲). هسته CnF در کنترل اعمال گوناگونی دخالت دارد که از مهمترین آنها، اثر ضد دردی و کنترل قلبی-عروقی آن می باشد (۵۳).

گزارش شده CnF در مرکز مداری واقع شده که در تنظیم فعالیت سمپاتیک و پاراسمپاتیک مرتبط با قلب و عروق نقش دارد. هسته CnF خروجی هایی به هسته های مشبک ژینگانتوسولار، هسته های حرکتی واگ و NTS می فرستد. این پروجکشن ها احتمالاً با پاسخ های برادی کاردی این هسته در ارتباط است. به علاوه CnF خروجی هایی به ناحیه لیمبیک، کمپلکس پارابراکیال-کالیکرفیوز، RVLM و IML نخاع دارند. عمده ورودی های این هسته از مغز میانی و ساختارهای مغز جلویی، هسته مرکزی آمیگدال، نواحی جانبی هیپوتالاموس، PAG و هسته میخی شکل طرف مقابل است. مشخص شده که اثر قلبی عروقی این هسته عمدتاً توسط RVLM صورت می گیرد. این مسیر چند سیناپسی است و هسته های کالیکرفیوز (KF) و PAG در این انتقال نقش دارند (۵۱). گلوتامات و استیل کولین و NO از مهمترین نوروترانسمیترهای موثر بر فعالیت قلبی-عروقی در CnF هستند (۵۴-۵۳). تزریق گلوتامات در هسته باعث افزایش مدت و بلند مدت فشار خون شده و غیر فعال شدن هسته KF پاسخ کوتاه مدت را به مقدار زیادی کاهش می دهد (۵۵). به علاوه میکرواینجکشن استیل کولین در این

در پاسخ به هیپوکسی و هیپوتانسیون نقش دارند ولی از مراکز اصلی نیستند. برخی محققان معتقدند که مسیرهای PVN در کنترل شناختی و کنترل قلبی-عروقی دخالت دارند (۳۳). نورون هایی که از هسته PVN منشأ می گیرند گلوتاماترژیک بوده و با پایانه های دوپامینی سیناپس برقرار می کنند. به طوریکه تحریک الکتریکی PVN موجب تحریک آزادسازی دوپامین در هسته آکومینس می شود. در حالیکه رهایی پیش سیناپسی دوپامین توسط PVN ناشناخته است، ولی آزادسازی دوپامین، از طریق تسهیل انتقال اطلاعات در هسته آکومینس، می تواند اثر انگیزشی بر رفتار داشته باشد (۳۴). تغییرات فشار شریانی و تغییرات حجم خون موجب بیان ژن c-fos در نورون های ساقه مغز می گردد که به PVN پروجکت می کند (۳۵). مطالعه ای نشان داده که هیپوتانسیون ناشی از خونریزی نیز موجب بیان ژن c-fos در تعدادی از هسته های هیپوتالاموسی از جمله PVN می گردد (۳۶).

هسته های سجافی (Raphe): نقش هسته سجافی در کنترل فعالیت های قلبی-عروقی به خوبی مشخص شده است (۳۹-۳۷). این هسته در خط وسط بصل النخاع قرار داشته و دارای چند زیر گروه می باشد. هسته های سجافی که در قسمت دمی خط وسط قرار دارند شامل Pallidus، Obscurus و Magnus می باشند و پروجکشن هایی به نخاع دارند (۴۰). بیشتر نورون های پیش حرکتی هسته سجافی حاوی سروتونین بوده و لذا نورون های سروتونرژیک نامیده می شوند (۴۱). در شرایط پایه نورون های سجافی اثر زیادی بر فعالیت تونیک سمپاتیک ندارد و بسته به محل تزریق می توانند اثرات متفاوتی داشته باشند (۴۲).

مشخص شده تحریک شیمیایی و الکتریکی این هسته بسته به محل تحریک، باعث افزایش و کاهش فشار خون و فعالیت سمپاتیک می شوند. نورون هایی که به IML نخاع پروجکت می کنند با تحریک بارورسپتورها فعال شده و به نظر می رسد مهار کننده سمپاتیک باشند و نورون هایی که به مناطق مغز جلویی می رسند از طریق RVLM عمل کرده و محرک سمپاتیک می باشند (۴۳). نورون های سروتونرژیک که به RVLM پروجکت می کنند از طریق گیرنده های 5-HT_{1A} موجب تسهیل فعالیت رفلکس های قلبی-عروقی سمپاتیکی در RVLM می شوند (۴۱).

همچنین بر اساس مطالعات ایمونوهیستوشیمی، بیان ژن c-fos در نورون های سروتونرژیک که به IML نخاع پروجکت می کنند، در پاسخ به تغییراتی مثل هیپوتانسیون، هیپوولومی و هیپوکسی ایجاد نمی شود (۴۱). غیرفعال شدن ناحیه و ترومدیال هسته سجافی، شرایط هیپوتانسیون را بدتر کرده و سیر برگشت فشار خون و ضربان قلب را آهسته می کند، در حالیکه غیرفعال شدن ناحیه نوکی هسته سجافی، شروع هیپوتانسیون را به تأخیر می اندازد (۴۱). علاوه بر سروتونین، نوروپپتیدهای دیگر مثل ماده P، هورمون آزاد کننده تیروتید و انکفالین نیز در این نورون ها شناسایی شده اند (۴۴).

ناحیه خاکستری دور قناتی (PAG): ناحیه PAG واقع در مغز میانی بوده و نقش مهمی در واکنش های دفاعی، جنگ و گریز، درد، اضطراب، تولید مثل و فعالیت های قلبی-عروقی و تنفسی دارد. از نظر آناتومیک PAG به چهار ناحیه با عملکرد متفاوت شامل: dorsomedial (dmPAG)، dorsolateral (dlPAG)، ventrolateral (vlPAG) و lateral (lPAG) تقسیم می شود (۴۵). تحریک موضعی نواحی مختلف PAG، بسته به محل تزریق، باعث بر انگیزختن پاسخ های متفاوت قلبی-

(۵۸و۵۹). همچنین اثر این هسته در تنظیم فعالیت های قلبی- عروقی ناشی از هموراژی نیز نشان داده شده است (۶۰).

بحث و نتیجه گیری

تنظیم عملکرد سیستم قلب و عروق توسط عوامل عصبی، هورمونی و موضعی صورت می گیرد و در این میان نقش سیستم عصبی مهم تر می باشد. مراکز عصبی که در تنظیم پایه فعالیت قلب و عروق نقش دارند عمدتاً در تنه مغزی و نواحی دیگر از جمله قشر مغز قرار دارند و اثر محیطی آنها از طریق سیستم عصبی خودکار (سمپاتیک و پاراسمپاتیک) صورت می گیرد (۴). علاوه بر این مراکز عصبی موثر بر عملکرد قلب و عروق در شرایطی مثل پر فشاری خون، خونریزی، استرس و ورزش نیز با هم متفاوت بوده و مسیرهای عصبی گوناگونی دارند (۳۰). در این مطالعه بیشتر هدف ما شناسایی مهمترین مراکز عصبی کنترل کننده فعالیت قلب و عروق بدون در نظر گرفتن مسیرهای عصبی در شرایط گوناگون بوده است.

نتایج این بررسی نشان داد که مهمترین نواحی تنظیم کننده فعالیت قلب و عروق شامل RVLM، NTS، CVLM، PVN، هسته های سجافی و همین طور CnF و PPT می باشند. در میان این نواحی، ناحیه RVLM به عنوان مهمترین مرکز محرک سمپاتیک، اصلی ترین نقش را در تنظیم پایه فعالیت سیستم قلب و عروق بر عهده دارد. مراکز عصبی بسیار زیادی نیز وجود دارند که در تنظیم فعالیت های قلبی- عروقی در شرایط گوناگون نقش دارند.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مشهد تقدیر و تشکر می گردد.

هسته موجب کاهش فشار خون بدون اثر بر ضربان قلب می گردد که این اثر توسط گیرنده های موسکارتینی انجام می شود (۵۰). در مطالعه دیگری نیز نقش هسته در هیپوتانسیون ناشی از هموراژی نشان داده شده است. همچنین نقش گیرنده سروتونینی نوع a₁ (5-HT_{1A}) نیز در این هسته در کنترل فعالیت قلبی- عروقی در شرایط نرمال و خونریزی نشان داده شده است (۴۹). اثر مهارى سیستم نیتراژیک این هسته نیز بر پاسخ های قلبی- عروقی گزارش شده است (۲۲).

هسته نگمنتوم پلی مغ (PPT): هسته PPT، یک ناحیه هتروژن و شامل چندین گروه نورونی است که در بالای پل مغزی قرار دارد و به دو قسمت متراکم با گروه های نورونی بزرگ (حاوی نورون های کولینرژیک) و قسمت مشبک با نورون های کوچک و متوسط (حاوی نورون های گلوتاماترژیک و نورون های غیر کولینرژیک) تقسیم شده است (۸).

هسته PPT دارای پروجکشن های آوران و وایران زیادی به کورتکس مغز، تالاموس، عقده های قاعده ای، مخچه و نخاع می باشد. ۸۰ الی ۹۰ درصد نورون های قسمت متراکم حاوی نورون های کولینرژیک هستند. نورون های بخش غیر متراکم عمدتاً گلوتامینرژیک و قسمتی هم کولینرژیک هستند. هر دو بخش نورونی، همچنین حاوی نورون های مهارى گابارژیک نیز می باشند. ورودی ها به PPT از کورتکس مغز، طریق عقده های قاعده ای و سیستم خارج هرمی می باشد (۸) و خروجی های مرتبط با قلب و عروق این هسته به RVLM و NTS و PAG می باشد (۵۷و۹). مهمترین نورون های این ناحیه کولینرژیک، گابارژیک و گلوتاماترژیک می باشند. گرچه نورون های دیگری با اهمیت کمتر نیز مثل نیتریک ارژیک نیز شناسایی شده اند (۵۸).

هسته PPT در فعالیت هایی مثل حرکت، خواب، تنظیم تنفس و درد و پاداش نقش دارد. همچنین نقش آن در فعالیت های قلبی- عروقی نیز به خوبی مشخص شده است (۵۷و۹۱). در مطالعات قبلی ما نقش سیستم کولینرژیک، گابارژیک و نیتریک ارژیک هسته بر فعالیت های قلبی عروقی نشان داده شده است

Nerve Centers Affecting the Function of the Cardiovascular System

V. Alikhani (PhD)¹, R. Mohebbati (PhD)², M. N. Shafei (PhD)*²

1.Department of Physiology, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, I.R.Iran

2.Applied Biomedical Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, I.R.Iran

J Babol Univ Med Sci; 23; 2021; PP: 412-420

Received: Dec 11st 2020, Revised: Feb 3rd 2021, Accepted: Feb 24th 2021.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: The activity of the cardiovascular system is carried out by the Autonomic Nervous System (ANS). ANS itself is controlled by multiple nerve centers. At present, there is little and scattered information about them in Persian language. The aim of this review article is to collect information about nerve centers that control ANS and their relationship with cardiovascular activity in Persian.

METHODS: In this review article, by searching the international and national databases of web of science, Scopus, Google Scholar, PubMed, ISC and Magiran until 2020 and using the keywords cardiovascular system, baroreflex, the rostral ventrolateral medulla (RVLM), the caudal ventrolateral medulla (CVLM), the nucleus tractus solitarius (NTS), the hypothalamic paraventricular nucleus (PVN), the hypothalamic supraoptic nucleus (SON), amygdala, raphe nucleus, the periaqueductal gray (PAG), cuneiform nucleus (CnF), the rostral ventromedial medulla (RVM) and the pedunculopontine tegmental nucleus (PPT), data about Autonomic Nervous System were collected.

FINDINGS: Evaluations have shown that the most important brain centers for regulating blood pressure are the rostral ventrolateral medulla, the nucleus tractus solitarius, the hypothalamic paraventricular nucleus, the periaqueductal gray, and raphe nucleus, which control cardiovascular activity mainly by affecting the sympathetic system.

CONCLUSION: According to the results of this study, the maintenance of basal blood pressure, heart rate regulation and reflex control of blood pressure and heart rate are mainly done by autonomic and especially sympathetic nerve centers.

KEY WORDS: Cardiovascular System, Brain Nuclei, Autonomic Nervous System, Baroreflex, Blood Pressure.

Please cite this article as follows:

Alikhani V, Mohebbati R, Shafei MN. Nerve Centers Affecting the Function of the Cardiovascular System. J Babol Univ Med Sci. 2021; 23: 412-20.

*Corresponding Author: M. N. Shafei (PhD)

Address: Applied Biomedical Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, I.R.Iran

Tel: +98 51 38828565

E-mail: : ShafeiMN@mums.ac.ir

References

1. Deuchars SA, Lall VK. Sympathetic preganglionic neurons: properties and inputs. *Compr Physiol*. 2015;5(2):829-69.
2. Lagatta DC, Ferreira-Junior NC, Deolindo M, Corrêa FM, Resstel LB. Ventrolateral periaqueductal grey matter neurotransmission modulates cardiac baroreflex activity. *Euro J Neurosci*. 2016;44(11):2877-84.
3. Dampney RA, Goodchild AK, Robertson LG, Montgomery W. Role of ventrolateral medulla in vasomotor regulation: a correlative anatomical and physiological study. *Brain Res*. 1982;249(2):223-35.
4. Guyenet PG, Stornetta RL, Holloway BB, Souza GM, Abbott SB. Rostral Ventrolateral Medulla and Hypertension. *Hypertension*. 2018;72(3):559-66.
5. Dupont AG, Légar L. GABA is a mediator of brain AT 1 and AT 2 receptor-mediated blood pressure responses. *Hypertens Res*. 2020;43(10):995-1005.
6. Dampney R. Emotion and the cardiovascular system: postulated role of inputs from the medial prefrontal cortex to the dorsolateral periaqueductal gray. *Front Neurosci*. 2018;12:343.
7. Beitz AJ. The organization of afferent projections to the midbrain periaqueductal gray of the rat. *Neuroscience*. 1982;7(1):133-59.
8. French IT, Muthusamy KA. A Review of the Pedunculopontine Nucleus in Parkinson's Disease. *Front Aging Neurosci*. 2018;10:99.
9. Topchiy I, Waxman J, Radulovacki M, Carley DW. Functional topography of respiratory, cardiovascular and pontine-wave responses to glutamate microstimulation of the pedunculopontine tegmentum of the rat. *Respir Physiol Neurobiol*. 2010;173(1):64-70.
10. Pasandi H, Abbaspoor S, Shafei MN, Hosseini M, Khajavirad A. GABA_A receptor in the Pedunculopontine tegmental (PPT) nucleus: Effects on cardiovascular system. *Pharmacol Rep*. 2018;70(5):1001-9.
11. Garcia-Rill E. The pedunculopontine nucleus. *Prog Neurobiol*. 1991;36(5):363-89.
12. Ross CA, Ruggiero DA, Park DH, Joh TH, Sved AF, Fernandez-Pardal J, et al. Tonic vasomotor control by the rostral ventrolateral medulla: effect of electrical or chemical stimulation of the area containing C1 adrenaline neurons on arterial pressure, heart rate, and plasma catecholamines and vasopressin. *J Neurosci*. 1984;4(2):474-94.
13. Babic T, Ciriello J. Medullary and spinal cord projections from cardiovascular responsive sites in the rostral ventromedial medulla. *J Comp Neurol*. 2004;469(3):391-412.
14. Kimmerly DS. A review of human neuroimaging investigations involved with central autonomic regulation of baroreflex-mediated cardiovascular control. *Auton Neurosci*. 2017;207:10-21.
15. Oshima N, Onimaru H, Yamagata A, Ito S, Imakiire T, Kumagai H. Rostral ventrolateral medulla neuron activity is suppressed by Klotho and stimulated by FGF23 in newborn Wistar rats. *Auton Neurosci*. 2020;224:102640.
16. Dash KE, Stornetta RL, Holloway BB, Guyenet PG. Do Non-C1 Cells In The Rostral Ventrolateral Medulla Increase Blood Pressure?. *FASEB J*. 2017;31(S1):827-30.
17. Madden CJ, Sved AF. Rostral ventrolateral medulla C1 neurons and cardiovascular regulation. *Cell Mol Neurobiol*. 2003;23(4-5):739-49.
18. Madden CJ, Sved AF. Cardiovascular regulation after destruction of the C1 cell group of the rostral ventrolateral medulla in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003;285(6):H2734-48.
19. Lozić M, Tasić T, Martin A, Greenwood M, Šarenac O, Hindmarch C, et al. Over-expression of V1A receptors in PVN modulates autonomic cardiovascular control. *Pharmacol Res*. 2016;114:185-95.
20. Bago M, Marson L, Dean C. Serotonergic projections to the rostroventrolateral medulla from midbrain and raphe nuclei. *Brain Res*. 2002;945(2):249-58.
21. Kalin NH, Shelton SE, Davidson RJ. The role of the central nucleus of the amygdala in mediating fear and anxiety in the primate. *J Neurosci*. 2004;24(24):5506-15.
22. Farrokhi E, Shafei MN, Khajavirad A, Hosseini M, Ebrahimzadeh Bideskan AR. Role of the nitrenergic system of the cuneiform nucleus in cardiovascular responses in Urethane-Anesthetized male rats. *Iran J Med Sci*. 2017;42(5):473-80.

23. Abbott SB, Holloway BB, Viar KE, Guyenet PG. Vesicular glutamate transporter 2 is required for the respiratory and parasympathetic activation produced by optogenetic stimulation of catecholaminergic neurons in the rostral ventrolateral medulla of mice in vivo. *Eur J Neurosci*. 2014;39(1):98-106.
24. Sved AF, Ito S, Madden CJ. Baroreflex dependent and independent roles of the caudal ventrolateral medulla in cardiovascular regulation. *Brain Res Bull*. 2000;51(2):129-33.
25. Mandel DA, Schreihof AM. Glutamatergic inputs to the CVLM independent of the NTS promote tonic inhibition of sympathetic vasomotor tone in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;295(4):H1772-9.
26. Soares ER, Barbosa CM, Campagnole-Santos MJ, Santos RA, Alzamora AC. Hypotensive effect induced by microinjection of Alamandine, a derivative of angiotensin-(1-7), into caudal ventrolateral medulla of 2K1C hypertensive rats. *Peptides*. 2017;96:67-75.
27. Zoccal DB, Furuya WI, Bassi M, Colombari DS, Colombari E. The nucleus of the solitary tract and the coordination of respiratory and sympathetic activities. *Front Physiol*. 2014;5:238.
28. Saha S. Role of the central nucleus of the amygdala in the control of blood pressure: descending pathways to medullary cardiovascular nuclei. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2005;32(5-6):450-6.
29. MacDonald AJ, Ellacott KL. Astrocytes in the Nucleus of the Solitary Tract: Contributions to Neural Circuits Controlling Physiology. *Physiol Behav*. 2020;223:112982.
30. Michelini LC. The NTS and integration of cardiovascular control during exercise in normotensive and hypertensive individuals. *Curr Hypertens Rep*. 2007;9(3):214-21.
31. Pyner S. The paraventricular nucleus and heart failure. *Exp Physiol*. 2014;99(2):332-9.
32. Stern JE. Neuroendocrine-Autonomic Integration in the Paraventricular Nucleus: Novel Roles for Dendritically Released Neuropeptides. *J Neuroendocrinol*. 2015;27(6):487-97.
33. Cho JH, Moon JB, Park CW, Ohk TG, Shin MC, Won MH. Differential activation of c-Fos in the paraventricular nuclei of the hypothalamus and thalamus of the rat following myocardial infarction. *Resuscitation*. 2016;106(Suppl 1):E90.
34. Kirouac GJ. Placing the paraventricular nucleus of the thalamus within the brain circuits that control behavior. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015;56:315-29.
35. Krukoff TL, MacTavish D, Harris KH, Jhamandas JH. Changes in blood volume and pressure induce c-fos expression in brainstem neurons that project to the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *Mol Brain Res*. 1995;34(1):99-108.
36. Jin G-S, Li X-L, Jin Y-Z, Kim MS, Park BR. Role of peripheral vestibular receptors in the control of blood pressure following hypotension. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2018;22(4):363-8.
37. Arami MK, Mirnajafi Zade J, Komaki A, Amiri M, Mehrpooya S, Jahanshahi A, et al. Nitric oxide in the nucleus raphe magnus modulates cutaneous blood flow in rats during hypothermia. *Iran J Basic Med Sci*. 2015;18(10):989-92.
38. Kirouac GJ, Li S, Mabrouk G. GABAergic projection from the ventral tegmental area and substantia nigra to the periaqueductal gray region and the dorsal raphe nucleus. *J Comp Neurol*. 2004;469(2):170-84.
39. Moazzami A, Tjen-A-Looi SC, Guo Z-L, Longhurst JC. Serotonergic projection from nucleus raphe pallidus to rostral ventrolateral medulla modulates cardiovascular reflex responses during acupuncture. *J Appl Physiol* (1985). 2010;108(5):1336-46.
40. Hettigoda NS, Fong AY, Badoer E, McKinley MJ, Oldfield BJ, Allen AM. Identification of CNS neurons with polysynaptic connections to both the sympathetic and parasympathetic innervation of the submandibular gland. *Brain Struct Funct*. 2015;220(4):2103-20.
41. Kung L-H, Glasgow J, Ruszaj A, Gray T, Scrogin KE. Serotonin neurons of the caudal raphe nuclei contribute to sympathetic recovery following hypotensive hemorrhage. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2010;298(4):R939-53.
42. Zaretsky DV, Zaretskaia MV, Samuels BC, Cluxton LK, DiMicco JA. Microinjection of muscimol into raphe pallidus suppresses tachycardia associated with air stress in conscious rats. *J Physiol*. 2003;546(Pt 1):243-50.

43. Rahmouni K. Cardiovascular regulation by the arcuate nucleus of the hypothalamus: neurocircuitry and signaling systems. *Hypertension*. 2016;67(6):1064-71.
44. McClintick JN, McBride WJ, Bell RL, Ding Z-M, Liu Y, Xuei X, et al. Gene expression changes in serotonin, GABA-A receptors, neuropeptides and ion channels in the dorsal raphe nucleus of adolescent alcohol-preferring (P) rats following binge-like alcohol drinking. *Pharmacol Biochem Behav*. 2015;129:87-96.
45. Keay KA, Bandler R. Periaqueductal gray. In: Paxinos G, editor. *The Rat Nervous System*, 4th ed. Elsevier; 2015. p. 207-21.
46. O'Callaghan EL, McBryde FD, Burchell AE, Ratcliffe LE, Nicolae L, Gillbe I, et al. Deep brain stimulation for the treatment of resistant hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2014;16(11):493.
47. Deolindo MV, Pelosi GG, Busnardo C, Resstel LBM, Corrêa FMA. Cardiovascular effects of acetylcholine microinjection into the ventrolateral and dorsal periaqueductal gray of rats. *Brain Res*. 2011;1371:74-81.
48. Pelosi GG, Corrêa FMA. Cardiovascular effects of noradrenaline microinjected into the dorsal periaqueductal gray area of unanaesthetized rats. *Eur J Neurosci*. 2005;22(12):3188-94.
49. NejadShahrokhAbadi R, Zangouei AS, Mohebbati R, Shafei MN. Determining the cardiovascular effects of nitric oxide in the dorsolateral Periaqueductal Gray (dlPAG) in anaesthetized rats. *J Taibah Univ Med Sci*. 2020;15(6):502-8.
50. Hao Y, Liu T-T, He Z-G, Wu W, Xiang H-B. Hypothesis: CeM-PAG GABAergic circuits may be implicated in sudden unexpected death in epilepsy by melanocortineric signaling. *Epilepsy Behav*. 2015;50:25-8.
51. 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.
52. Verberne AJ. Cuneiform nucleus stimulation produces activation of medullary sympathoexcitatory neurons in rats. *Am J Physiol*. 1995;268(3 Pt 2):R752-8.
53. Shafei MN, Nasimi A, Alaei H, Pourshanazari AA, Hosseini M. Role of cuneiform nucleus in regulation of sympathetic vasomotor tone in rats. *Pathophysiology*. 2012;19(3):151-5.
54. 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.
55. Shafei MN, Nasimi A. Effect of glutamate stimulation of the cuneiform nucleus on cardiovascular regulation in anesthetized rats: Role of the pontine Kolliker-Fuse nucleus. *Brain Res*. 2011;1385:135-43.
56. Shafei MN, Niazmand S, Enayatifard L, Hosseini M, Hasanzade Daloe M. Pharmacological study of cholinergic system on cardiovascular regulation in the cuneiform nucleus of rat. *Neurosci Lett*. 2013;549:12-7.
57. Padley JR, Kumar NN, Li Q, Nguyen TB, Pilowsky PM, Goodchild AK. Central command regulation of circulatory function mediated by descending pontine cholinergic inputs to sympathoexcitatory rostral ventrolateral medulla neurons. *Circ Res*. 2007;100(2):284-91.
58. Shafei MN, Nikyar T, Hosseini M, Niazmand S, Paseban M. Cardiovascular effects of nitrergic system of the pedunclopontine tegmental nucleus in anesthetized rats. *Iran J Basic Med Sci*. 2017;20(7):776-82.
59. Nikyar T, Hosseini M, Niazmand S, Shafei MN. Evaluation of nicotinic receptor of pedunclopontine tegmental nucleus in central cardiovascular regulation in anesthetized rat. *Iran J Basic Med Sci*. 2018;21(4):376-81.
60. Mohebbati R, Hosseini M, Khazaei M, Khajavirad A, Shafei MN. The Effects of Inactivation of Pedunclopontine Tegmental Nucleus by Cobalt (II) Chloride on Cardiovascular Responses in Hemorrhagic Hypotensive Rats. *Basic Clin Neurosci*. 2019;10(3):235-44.