Archive of SID

بررسی نقش گیرنده های موسکارینی کولینرژیکی هسته پاراجیگانتو سلولاریس تنه مغزی بر شدت درد موشهای صحرایی

دکتر علیرضا سرکاکی*، سید محمدتقی منصوری**، سیدمهدی زارعی**، وحید آماری امیر**

هسته پاراجیگانتو سلولاریس (PGI) جزو تشکیلات مشبک بصل النخاعی- پلی تنه مغزی می باشد که نقش مهمی را در پردازش حس درد بازی می نماید. تحقیقات نشان داده اند که نورونهای موجود در هسته PGI حاوی نروترانسیمترهای گابا، نوروپتیدها، مونوآمینها، مادهP، انکفالین و سروتونین می باشند. پیشنهاد گردید که هسته PGI نیز یک منبع قوی کولینرژیکی در ساقه مغز موش می باشد. در زمینه وجود و اهمیت گیرنده های موسکارینی کولینرژیک نورونهای این هسته در کنترل درد اطلاعات اندکی وجود دارد که در تحقیق حاضر مورد بررسی قرار گرفت.در این مطالعه موشهای صحرایی نر جوان نژاد N-MRI با محدوده وزنی ۲۳۰-۲۰۰ گرم با تزریق داخل صفاقی مقدار ۱۱۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن کتامین هیدروکلراید بیهوش شدند. با روش جراحی استرئوتاکسیک در زیر بخشهای پشتی (DPGI) و یا جانبی (LPGI) هسته PGI نیمکره چپ مغز حیوانات گروههای دریافت کننده دارو و سالین نرمال یکعدد کانول راهنما به صورت یکطرفه کاشته شد . ده دقیقه پس از تزریق یک میکرولیتر حاوی ۷۸۱ میکرومول اسکوپولامین(۰/۳میلی گرم درمیلی لیتر) به داخل زیر بخشهای پشتی و یا جانبی هسته PGI نیمکره چپ گروههای جداگانه، با تزریق ۵۰ میکرولیتر فرمالین ۲/۵ درصد به زیر پوست کف پای راست آنها، شدت درد حاد و مزمن اندازه گیری شد. حیوانات گروههای شاهد تزریق تنها همان حجم از سالین نرمال در DPGI یا LPGI دریافت کرده اند.نتایج نشان داده اند که تزریق اسکوپولامین در هر یک از زیر بخشهای پشتی و جانبی هسته PGI موجب گردید تا شدت درد در هر دو مراحل حاد و مزمن متعاقب تزریق زیر پوستی فرمالین نسبت به گروههای کنترل یا شاهد تزریق به طور معنی داری کاهش یافته و موجب بی دردی گردد. همچنین دوام اثر تزریق اسکوپولامین در زیر بخش جانبی این هسته در بی دردی تداوم بیشتری داشت.بنابراین با توجه به اینکه مهار گیرنده های کولینرژیک هسته PGI توانسته است شدت درد را در موشهای صحرایی کاهش دهد می توان نتیجه گرفت که اولاً نورونهای این هسته دارای گیرنده های موسکارینی کولینرژیک هستند، ثانیاً، این گیرنده ها در پردازش درد توسط این هسته دخالت می نمایند. ثالثاً اثر اسکوپولامین در بخش جانبی هسته PGI بر شدت درد دوام اثر بیشتری دارد.

واژه‌های کلیدی: هسته پاراجیگانتو سلولاریس، اسکوپولامین، گیرنده موسکارینی، شدت درد، آزمون فرمالین.

---

* استادیار گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی اهواز

** دانشجوی تحقیقاتی دوره دکترای داروسازی اهواز

دریافت مقاله: ۷۹/۱۰/۱۹ دریافت مقاله اصلاح شده: ۸۱/٤/۲۹ اعلام قبولی: ۸۱/۵/۲۳

www.SID.ir

Archive of SID

مقدمه:

درد در واقع یک عامل هشدار دهنده برای ضایعات بافتی در بدن است که می تواند به صورتهای حاد یا مزمن وجود داشته باشد. درد راحتی بیمار را سلب خواهد نمود و موجب بروز واکنشهای رفتاری متفاوتی در فرد می شود. درد حاد زودگذر است ولی درد مزمن طولانی مدت بوده و در صورت عدم رفع ضایعه بافتی مربوطه، آستانه درد را کاهش داده و موجب آزار و اذیت بیمار می گردد(۱).

تاکنون مطالعات بسیاری در زمینه مکانیزمهای مسئول انتقال و تعدیل درد انجام شده که نشانگر وجود یک شبکه تعدیل درد در مغز میانی، پل مغزی و بصل النخاع است (۲). در بررسیهای انجام شده ماده خاکستری دورقناتی(PAG) [1] قسمت جلویی- شکمی بصل النخاع (RVM)[2] و دسته خلفی- جانبی نخاع (DLF)[3] به عنوان سیستم مهار درد در مکانیزمهای ایجاد بی دردی شناخته شده اند. در بخش RVM هسته های رافه مگنوس (NRM)[4] و مشبکی پاراجیگانتو سلولاریس (PGI) [5] وجود دارند(۴-۳). نقش این هسته ها در تعدیل درد مورد بررسی قرار گرفته و تحقیقات نشان داده اند که هسته PGI که اولین بار در سال ۱۹۵٤ در مغز انسان و پس از آن در سال ۱۹۸۱ در مغز موش صحرایی شناسایی و مورد تحقیق قرار گرفت و منطقه وسیعی از RVM را شامل می گردد، در تعدیل درد از اهمیت زیادی برخوردار می باشد(۵).

آورانهای اصلی شناخته شده به هسته PGI عمدتا" از ساقه مغزی (هسته های پلی، بصل النخاعی، دهلیزی، راه منزوی[6] ، لمنیسکوسی[7]) ، هیپوتالاموس طرفی و نخاع منشاء می شوند، ولی از دیانسفال و تلانسفال هم آوران دریافت می نماید. ضمنا" هسته PGI فیبرهای وابرانی را نیز به هسته های NRM، لوکوس سرولئوس[8] و PAG می فرستد. سایر مطالعات نیز دخالت هسته PGI در کنترل مهاری نزولی بر روی نورونهای مسئول درد در شاخ خلفی نخاع را نشان داده اند(۷-٦ و۱). نورونهای موجود در PGI حاوی گابا، نوروپتیدها، مونوآمینها، مادهP، انکفالین و سروتونین می باشند. همچنین پیشنهاد گردید که هسته PGI یک منبع قوی کولینرژیکی در تنه مغزی موش می باشد.(۸-۷).

در زمینه وجود و اهمیت گیرنده های موسکارینی کولینرژیک نورونهای این هسته در کنترل حس درد اطلاعات کافی موجود نمی باشد. تحقیق حاضر به منظور بررسی وجود یا عدم وجود گیرنده های موسکارینی کولینرژیک در دو بخش پشتی (DPGI) و جانبی (LPGI)هسته پاراجیگانتوسلولاریس و نیزنقش آنها در کنترل دردهای حاد و مزمن موشهای صحرایی جوان بالغ با آزمون فرمالین طراحی و انجام گردید .

1- Periaqueductal Gray Matter
2- RostroVentral Medulla
3- Dorsolateral Fasciculus
4- Nucleus Raphe Magnus
5- Paragigantocellularis

6- Nucleus Tractus Salitarius
7- Lemniscus
8- Locus Ceruleus

www.SID.ir

Archive of SID

مواد و روشها:

حیوانات: تعداد ۳۸ سر موش صحرایی نر جوان و بالغ از نژاد N-MRI با محدوده وزنی ۲۳۰-۲۰۰ گرم (تهیه شده از مؤسسه سرم سازی رازی حصارک-کرج) استفاده شدند. حیوانات قبل از شروع آزمایش یک دوره قرنطینه ای ۱۵ روزه و نیز سازگاری با شرایط اقلیمی محل آزمایش را سپری نمودند. در تمام مدت نگهداری به استثنای زمان انجام عمل جراحی و آزمون فرمالین، حیوانات در شرایط استاندارد و ثابت محیطی ۲±۲۱ درجه سانتی گراد، دوره های ۱۲ ساعته متوالی روشنایی- تاریکی (۷ صبح تا ۱۹ عصر روشنایی) و نیز دسترسی کافی به آب و غذای مناسب شامل غذای فشرده شده یا کنسانتره (تولید شرکت خوراک دام پارس تهران) و هفته دو بار غذای تازه (کاهو و هویج) به صورت گروههای پنج تایی درون قفس های استاندارد پلی کربنات (ساخت شرکت رازی راد تهران) نگهداری شدند. حیوانات به پنج گروه کنترل (n =۱۰)، دریافت کننده اسکوپولامین در زیر بخش DPGI نیمکره چپ مغز (n =۵)، شاهد تزریق دریافت کننده سالین نرمال در زیر بخش DPGI نیمکره چپ مغز (n =۸)، دریافت کننده اسکوپولامین در زیر بخش LPGI نیمکره چپ مغز (n =۸)، و شاهد تزریق دریافت کننده سالین نرمال در زیر بخش LPGI نیمکره چپ مغز (n =۷)، تقسیم شدند.

جراحی: عمل جراحی طی دوره روشنایی و تحت شرایط کاملا" استریل انجام می شد. به منظور کاشتن یکعدد کانول راهنمای تزریق در هسته PGI نیمکره چپ مغز، با تزریق داخل صفاقی ۱۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن داروی کتامین هیدروکلراید Chemical Works of Gedeon LTD) بوداپست- مجارستان) بیهوش شده و سر آنها در دستگاه جراحی استرئوتاکسیک به نحوی ثابت می‌شد که نقاط برگما و لامبدای روی سطح پشتی استخوان جمجمه در یک سطح قرار می‌گرفتند. با استفاده از کوتر جراحی یک شکاف طولی مناسب در پوست سر حیوانات ایجاد گردید و با آب اکسیژنه رقیق بافتهای روی سطح استخوان در محل ایجاد زخم حذف و تمیز می شد تا دو نقطه برگما و لامبدا بر روی سطح استخوان جمجمه نمایان شوند. طبق اطلس استرئوتاکسیک جراحی مغز موش صحرایی (۹) با مشخصات P =۱۱/۸۰ نسبت به برگما: L =۰/۶ و H =۵/۶ و نیز با مشخصات P =۱۱/۹۶ نسبت به برگما، L = -۱/۶ و H =۹/۸ از روی سطح استخوان جمجمه برای کاشتن یکعدد کانول راهنمای تزریق (سوزن تزریق شماره۲۰ با قطر خارجی ۰/۹ میلیمتر) در زیر بخش های پشتی و جانبی هسته PGI نیمکره چپ مغز در گروههای جداگانه، و همچنین برای کاشتن یکعدد پیچ کوچک از جنس فولاد زنگ نزن دو عدد سوراخ در استخوان جمجمه تعبیه گردید. پس از پاشیدن مقدار مناسب پودر پنی سیلین G (ویال پنی سیلین G ۱۲۰۰۰۰۰/ واحد داروسازی جابربن حیان ایران) در محل زخم، کانول راهنما و پیچ کاشته شده با سیمان دندانپزشکی (شرکت Bayer آلمان) بر روی سطح استخوان جمجمه حیوانات

www.SID.ir

Archive of SID

محکم شدند. دمای بدن، تنفس و ضربان قلب حیوانات در تمام مدت بیهوشی و انجام عمل جراحی کنترل می شد. پس از خاتمه عمل جراحی و پانسمان حیوانات تا خارج شدن از بیهوشی، بر روی تشک برقی گرم تحت مراقبت و پرستاری بودند.

ارزیابی شدت درد: پس از طی مدت ۱۰-۷ روز دوره بهبودی از عمل جراحی، آستانه درد حیوانات کنترل و جراحی شده با روش آزمون فرمالین اندازه گیری شد(۱۱ -۱۰ و۱٤ -۱۳). به این منظور با استفاده از سوزن تزریق شماره ۲٦ مقدار ۵۰ میکرولیتر فرمالین ۲/۵ درصد به زیر پوست پنجه پای راست حیوانات تزریق گردید. هر موش بلافاصله پس از دریافت فرمالین درون یک جعبه شیشه ای شفاف به ابعاد ۳۰×۳۵×٤۰ سانتیمتر که روی یک سطح صاف شیشه ای قرار گرفته بود گذاشته می شد. آینه مسطحی با زاویه ٤۵ درجه زیر سطح شیشه ای قرار داشت تا رفتار دردناک و شدت درد در پنجه حیوانات به راحتی قابل مشاهده و ارزیابی باشد. قبل از انجام آزمون فرمالین، حیوانات به منظور آشنایی با شرایط آزمایش و کاستن از استرس احتمالی در آنها، به مدت ۲۰ دقیقه درون جعبه شفاف قرار داده می شدند. کل زمان آزمون فرمالین ۵۰ دقیقه طول می کشید که ۱۵ دقیقه اول بعد از تزریق فرمالین به صورت ۳ بلوک ۵ دقیقه به عنوان درد حاد (فازیک) و ۳۵ دقیقه بعدی به صورت ۷ بلوک پنج دقیقه ای به عنوان درد مزمن (تونیک) در نظر گرفته شد. هر ۱۵ ثانیه یکبار به رفتار دردناک حیوانات امتیاز مربوط داده می شد(۱٤-۱۲).

تزریق دارو: در حیوانات گروههای دریافت کننده اسکوپولامین یا سالین (شاهد تزریق) با استفاده از سرنگ میکرولیتری و سوزن تزریق شماره ۲۷ که ۰/۵ میلیمتر بلندتر از کانول راهنمای تزریق بود، ۱۰ دقیقه قبل از تزریق فرمالین در زیر پوست پنجه پای راست حجم یک میکرولیتر حاوی ۷۸۱ میکرومول اسکوپولامین (۰/۳ میلی گرم در میلی لیتر) ، آنتاگونیست گیرنده موسکارینی کولینرژیک (شرکت Sigma آمریکا) (۱۵) در طی مدت ۱ دقیقه به داخل DPGI و یا LPGI نیمکره چپ حیوانات گروههای مربوطه تزریق گردید. حیوانات گروههای شاهد تزریق هم حجم یکسانی از سالین نرمال را با همان شرایط دریافت کردند.

بافت شناسی: برای پی بردن به محل دقیق تزریق بعد از مشاهدات رفتاری، حیوانات با تزریق داخل صفاقی مقدار زیادی داروی کتامین هیدروکلراید به طور عمیق بیهوش و کشته شدند. آنگاه مقدار ۰/۵ میکرولیتر محلول رنگی تیونین به داخل زیر بخشهای DPGI و LPGI مغز آنها تزریق شد. مغزهایشان از جمجمه خارج و به مدت یک هفته در محلول فرمالین ۵ درصد قرار داده می شد. با تهیه برشهای مناسب از مغز، محل دقیق تزریق دارو با نقشه اطلس جراحی مغز تطبیق داده می شد. نتایج بدست آمده از هر حیوان در صورتی جهت تجزیه و تحلیل آماری پذیرفته می شد که تزریق ها در موقعیت صحیح انجام گرفته بود.

www.SID.ir

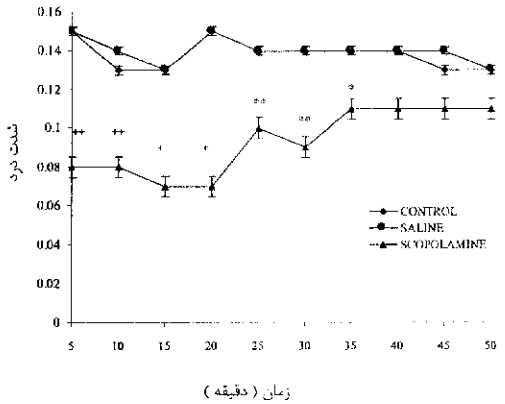
Archive of SID

آنالیز آماری: یافته های این تحقیق با استفاده از رابطه Standard Score در هر بلوک ۵ دقیقه ای (۱۲) به صورت میانگین ± خطای از معیار محاسبه شد. آنگاه با استفاده از روشهای آماری Student t-test و آنالیز واریانس یکطرفه تفاوت شدت درد در گروههای مختلف و در مراحل درد حاد و مزمن با $P< ۰/۰۵$ معنی دار تلقی شده است.

نتایج:

در شکل ۱ اثر تزریق ۷۸۱ میکرومول اسکوپولامین به داخل زیر بخش پشتی هسته پاراجیگانتو سلولاریس (DPGI) نیمکره چپ تنه مغزی بر شدت درد و مقایسه آن با گروههای کنترل و شاهد تزریق (دریافت کننده سالین نرمال) با آزمون فرمالین را نشان می دهد. همانطور که ملاحظه می شود در گروه دریافت کننده اسکوپولامین شدت درد حاد (دقایق ۵ تا ۱۵) بطور معنی داری نسبت به گروههای کنترل و شاهد تزریق کاهش یافت و هیپوآلژزی ایجاد نمود ($P< ۰/۰۰۰۱$ و $P<۰/۰۳$) . همچنین شدت درد مزمن در دقایق ۲۰ تا ۳۵ در گروه دریافت کننده اسکوپولامین نسبت به گروههای کنترل و شاهد تزریق دریافت کننده سالین نرمال به طور معنی داری کاهش نشان داد ($P< ۰/۰٤$ و $P< ۰/۰۵$). شدت درد مزمن در دقایق ٤۰، ٤۵ و ۵۰ اگر چه مقداری کاهش نشان می دهد ولی از لحاظ آماری نسبت به گروههای کنترل و شاهد تزریق تفاوت معنی داری نداشت.

شکل ۱: مقایسه شدت درد حاد و مزمن ناشی از تزریق فرمالین در زیر پوست پنجه پای راست حیوانات گروههای کنترل، شاهد (دریافت کننده سالین نرمال) و دریافت کننده اسکوپولامین در زیر بخش پشتی هسته پاراجیگانتو سلولاریس (DPGI) نیمکره چپ تنه مغزی (مقادیر به صورت میانگین ± خطای از معیار هستند، $P< ۰/۰٤$ * ، $P < ۰/۰۵$ ** ، $P < ۰/۰۳$ + و $P < ۰/۰۰۰۱$ ++)



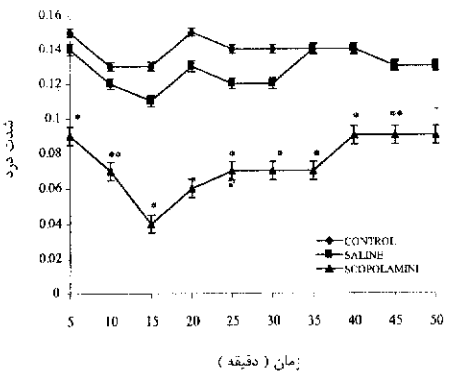
در شکل ۲ اثر تزریق اسکوپولامین به داخل زیر بخش جانبی هسته پاراجیگانتو سلولاریس (LPGI) نیمکره چپ تنه مغزی بر شدت درد و مقایسه آن با گروههای کنترل و شاهد تزریق را نشان می دهد.

همانطور که ملاحظه می شود شدت درد حاد در گروه دریافت کننده اسکوپولامین (دقایق ۵ تا ۱۵) نسبت به گروههای کنترل و شاهد تزریق به طور معنی‌داری ($P<۰/۰۰۰۱$ و $P<۰/۰۰۰۱$ و $P<۰/۰۰۱$) کاهش یافت. همچنین شدن درد مزمن در دقایق ۲۰ تا ۵۰ به طور معنی داری نسبت به گروههای کنترل و شاهد تزریق کاهش یافت ($P<۰/۰۰۰۱$ ، $P<۰/۰۰۰۱$ و $P<۰/۰۰۱$).

www.SID.ir

Archive of SID

شکل۲: مقایسه شدت درد حاد و مزمن ناشی از تزریق فرمالین در زیر پوست پنجه پای راست حیوانات گروههای کنترل، شاهد (دریافت کننده سالین نرمال) و دریافت کننده اسکوپولامین در زیر بخش جانبی هسته پاراجیگانتو سلولاریس (LPGI) نیمکره چپ تنه مغزی (مقادیر به صورت میانگین ± خطای از معیار هستند، ۰/۰۰۰۱ > P * ، ۰/۰۰۰۱>P ** و ۰/۰۰۲ > P +)



بحث:

نتایج بدست آمده از این مطالعه نشان می دهند که تزریق یک میکرولیتر حاوی ۷۸۱ میکرومول اسکوپولامین (۰/۳ میلی گرم در میلی لیتر) در هر دو زیر بخش های پشتی (DPGI) و جانبی (LPGI) هسته پاراجیگانتو سلولاریس نیمکره چپ تنه مغزی شدت درد حاد را به طور معنی داری کاهش داده است. شدت درد مزمن نیز تا پایان آزمون فرمالین (دقایق ۲۰ تا ۵۰) در گروه دریافت کننده اسکوپولامین در زیر بخش LPGI نیمکره چپ نسبت به گروههای کنترل و شاهد تزریق به طور معنی داری کاهش یافته است. شدت درد مزمن دریافت کننده اسکوپولامین در زیر بخش DPGI ، علیرغم کاهش، در دقایق ۵۰-۴۰ از نظر آماری معنی دار نبود.

نتایج این تحقیق نشان می دهند که نورونهای زیر بخشهای پشتی و جانبی هسته PGI دارای گیرنده موسکارینی کولینرژیک هستند که در درک درد نقش بازی می کند.تزریق داروی اسکوپولامین که آنتاگونیست این گیرنده است، درون هر دو زیر بخشهای DPGI و LPGI موجب بی دردی معنی داری در هر دو مراحل درد حاد و مزمن گردید. تزریق اسکوپولامین در LPGI نیمکره چپ مغز توانسته است شدت درد مزمن را در تمامی مدت ارزیابی یعنی دقایق ۲۰ تا ۵۰ به طور معنی داری کاهش دهد. تزریق اسکوپولامین در LPGI همان نیمکره مغزی اگر چه درد حاد را به طور معنی داری کاهش داده است ولی بر خلاف گروه DPGI ، دوام اثر دارو در کاهش معنی دار شدت درد مزمن تنها تا دقیقه ۳۵ ارزیابی شدت درد متعاقب تزریق فرمالین در زیر پوست پنجه پای حیوانات بوده است. این نتیجه بیانگر آن است که اولاً گیرنده های موسکارینی موجود در زیر بخش جانبی هسته PGI نیمکره چپ مغزی نقش بیشتری از گیرنده های موسکارینی درون زیر بخش پشتی هسته PGI همان نیمکره بر روی کنترل شدت درد اندام حرکتی نیمه مقابل بدن ایفاء می نمایند. ثانیاً، دانش موجود در مورد انواع گیرنده های نورونهای این هسته بزرگ مشبکی در تنه مغزی که در کنترل درد مؤثر هستند را گسترش داده، و مشخص می نماید که علاوه بر گیرنده های گلوتامینرژیکی، گاباارژیکی، انکفالینرژیکی و مونوآمینرژیکی(۸-۷ و ۱۶)، گیرنده های موسکارینی کولینرژیک هم بر روی

www.SID.ir

Archive of SID

نورونهای این هسته وجـود داشته و در پـردازش درد دخیل می باشند.

بنابراین با توجه به یافته های دیگران کـه پیشـنهاد شده است با فعال شـدن نورونـهای هسـته PGI ورودیـهای حـس درد بـه سیسـتم عصبـی مرکزی(CNS)[1] مهار می‌گردد و بـاعث بـی دردی خواهد شـد (۲-۱ و ۵-٤ و ۱٦ و۱۷)، و همچنیـن مهار درد متعـاقب تزریـق اسـکوپولامیـن در زیـر بخشهای این هسته، می تـوان پیشـنهاد نمـود کـه احتمالاً تحریک انشـعابات عصبـی کولینـرژیکـی آورانی به هسته پاراجیگانتو سلولاریس، می توانـد موجـب فعـال شـدن گـیرنده هـای موسـکارینی موجود در این هسته شده و یک اثر مخالفت کننده با مهار حس درد ناشـی از تحریـک نورونـهای آن ایجاد نماید. همچنین یافته های این تحقیـق یافتـه های برخی از محققین را کـه پیشـنهاد نمـوده انـد نورونهای هسته PGI تنها در پـردازش درد مزمـن نقش دارد و درد حاد را تحت تأثیر قـرار نخواهـد داد (۱و۱۸) تأیید نمی نمـاید، زیـرا مـهار گـیرنده های موسکارینی در هر دو زیر بخشهای DPGI و LPGI توانسته است درد حاد را هم به طور معنی داری تسـکین نمـاید. در مـورد منشـاء انشـعابات آورانی کولینرژیک و نـیز وجـود یـا عـدم وجـود گیرنده های نیکوتینی کولینرژیک درون این هسـته و نقش آنها در پـردازش درد اطلاعـات کـافی در دست نیست.

تقدیر و تشکر

بدین وسیله از اساتید ارجمنـد سـرکارخانم دکـتر فرشته معتمدی اسـتاد فـیزیولوژی دانشـگاه علـوم پزشکی شهید بهشتی تهران و جنـاب آقـای دکـتر صالح زاهدی اصل استاد فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشـکی اهـواز کـه بـه ترتیـب در تهیـه داروی اسکوپولامین و مشـاوره در اصـلاح پیـش نویـس متن مقاله به نویسندگان این مقاله کمک کرده انـد، و از آقای سلطانعلی ایرانیاک در مرکز تحقیقـات و سـرکار خـانم منصـوره الـهی در بخـش کـامپیوتر معاونت پژوهشی دانشـگاه علـوم پزشـکی اهـواز بخاطر همکاری در تایپ مقالـه سپاسـگزاری مـی گـردد.

منابع:

۱- عزیزی ز- سمنانیان س، بررسی اثر تخریـب هسته مشبک پـاراژیگانتوسـلولاریس بـر درد مزمن. مجله فیزیولوژی- فارمـاکولوژی. بـهار و تابستان ۱۳۷۷، جلد۲، شـماره ۱، صفحـات ۸۱-۷٤

2- Arita H.Kogo N, Lchicawa K. Location of medullary neurons with non- phasic discharge excited by stimulation of central and for peripheral chemoreceptors and by activation of nociceptors in cat. Brain Research , 1988; 442: 1-10

3- Du H.J. Medullary neurons with projections to lamin X of the rat as demonstrated by retrograde labelling after HRP microelectrophoresis. Brain Research , 1989; 505: 135-140

4- Young EG, Wathins LR. And Mayer D., Comparison of the effects of ventral medullary lesions on systemic and microinjection morphine analgesia. Brain Research , 1984; 290: 119-129

5- Van Bockstaele E.J., Akaoka H. and Aston-Jones G, Brain stem afferents to the rostral (Juxtafacial) nucleus paragigantocellularis : integration of exteroceptive and interoceptive sensory

1- Centeral Nfervous System

www.SID.ir

Archive of SID

in the ventral tegmentum. Brain Research , 1993; 603:1-18
6-Willis WD, The origin and destination of pathways involved in pain transmission in : P.D. Wall, R. Melzack (eds), Textbook of pain, Churchill Livingstone, Edinburgh; 1989; 112-127.
7- Lovick TA, Tonic GABAergic and cholinergic infleunces on pain control and cardiovascular control neurons in nucleus paragigantocellularis lateralis in the rat. Pain, 1987; 31: 401-409.
8- Cho HJ, Basbaum A.I., GABAergic in the rostral ventral medulla circuitry of the rat and its relationship to descending antinociceptive controls.J. Comp. Neurology, 1991; 303: 316-328.
9- Paxinos G. and Waston C., The rat brain in stereotaxic coordinates. 2nd ed. Academic Press, Orlando, 1986.
10- Tjqlson A, Berg O.G., Hunskaar S., Rosland J.H., Hole K., The formalin test: an evaluation of the method. Pain, 1992; 51:5-17.
11- Wheeler-Aceto H, Porreca F., and Cowan A., The rat paw formalin test : Comparison of noxious agents, pain, 1990; 40:229-238.
۱۲- سرکاکی ع ، حیدری ا ، شهرکی م ؛ بررسی اثر استرس سروصدا در دوره جنینی بر شدت درد موشهای صحرایی بالغ، مجله دانشگاه علوم پزشکی کرمان، ۱۳۷۹ ، دوره هفتم ، شماره ۲: صفحات ۵۹-۵۳.
13- Porro CA , Cavezzuti M., Galetti A. and Sassatelki L., Functional activity mapping of the rat brain stem during formaline-induced noxious stimulation. Neuroscience, 1991; 41: 667-680.
14- Dallel R., Raboisson P., Clavlou P., Saade M., and Woda A., Evidence for a peripheral origin of the tonic nociceptive response to subcutaneous formalin. Pain, 1995; 61: 11-16.
15- Sarkaki A, Mei Z.T., and Tong-Yi, The role of Scopolamine on learning and memory using nictitating membrane response recording in rabbit. xxxII Congress of The International Union of Physiological Sciences, Aug. 1st-6Th 1993 (GlasGow)-Uk; Monday, Page : 169 (abstract).
۱۶- امینی مقدم ش ، سمنانیان س، فتح الهی ی ،اثر بی دردی ناشی از تحریک الکتریکی و تزریق ال – گلوتامات به داخل هسته پاراژیگانتوسلولاریس در درد حاد و مزمن، مجله فیزیولوژی – فارماکولوژی ، بهار و تابستان ۱۳۷۷ ، جلد ۲ ، شاره ۱ ، صفحات ۲۰-۱۱.
17- Armando Almeida, Arne Jjolsen, Deolinda Lima, and et al. , The medullary dorsal reticular nucleus facilitates acute nociception in the rat. Brain Research Bulletin, 1996; Vol. 39(1) : 7-15.
18- Sheriff FE, Jemderson A., ,The paragigantocellularis nucleus of the ventral medulla : a secondary source of cholinergic innervation of rat brain stem nuclei. Brain Research , 1994; 636: 119-125.

www.SID.ir