Archive of SID

بررسی تأثیر زمان تغذیه بر میزان فعالیت حرکتی موش صحرایی قبل و بعد از تخریب هسته سوپراکیاسماتیک

*دکتر سینا قیاسی، دکتر سید شهاب الدین صدر، دکتر شهریار غریب زاده

*گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

خلاصه

در مورد مرکز تغذیه ساعت سیرکادین دو پرسش اساسی وجود دارد که عبارتند از: ۱)محل مرکز تغذیه ساعت سیرکادین ۲) چگونگی ارتباط این مرکز با مرکز نوری ساعت سیرکادین. این پژوهش با بررسی تغییرات فعالیت حرکتی در شروع شب و پایان شب در موشهای صحرایی، به نقشهای احتمالی هسته سوپراکیاسماتیک و مرکز عصبی تغذیه ساعت سیرکادین در این تغییرات و چگونگی ارتباط مرکز تغذیه با مرکز نوری ساعت سیرکادین می پردازد. در این پژوهش فعالیت حرکتی به روش مشاهده مستقیم اندازه گیری گردید و آزمایشات به ترتیب زیر انجام شد: ۱)بررسی نقش دوره روشنایی و تاریکی طبیعی با دسترسی آزاد به غذا در موشهای صحرایی سالم(فقط مرکز روشنایی ساعت سیرکادین فعال است) که میانگین فعالیت حرکتی و رفتار روی دو پا ایستادن در شروع شب بیشتر از پایان شب بود. ۲) بررسی نقش دوره روشنایی و تاریکی طبیعی همراه با دسترسی به غذا فقط در شروع شب یا فقط در پایان شب در موشهای صحرایی سالم (هم مرکز روشنایی و هم مرکز تغذیه ساعت سیرکادین فعال است) که در این قسمت از آزمایش اختلاف معنی دار از لحاظ آماری مشاهده نشد. ۳) بررسی تخریب هسته سوپراکیاسماتیک همراه با دسترسی به غذا فقط در شروع شب یا فقط در پایان شب (فقط مرکز تغذیه ساعت سیرکادین فعال است) که در این حالت بر خلاف قسمت اول آزمایش میانگین فعالیت حرکتی و رفتار روی دو پا ایستادن در پایان شب بیشتر از شروع شب بود.

ما از این پژوهش نتیجه گیری کردیم که:۱) مرکز تغذیه ساعت سیرکادین از مرکز نوری ساعت سیرکادین مجزا است۲)مرکز تغذیه ساعت سیرکادین از مرکز نوری قویتر است. ۳) مرکز تغذیه ساعت سیرکادین اطلاعات نوری دریافت می دارد واین اطلاعات نوری از طریق هسته سوپراکیاسماتیک وارد این هسته نمی‌شوند. ۴) مرکز تغذیه از نظر قدرت بر عکس مرکز نوری ساعت سیرکادین در شروع شب و پایان شب عمل می کند. ۵) ساعت سیرکادین می‌تواند باعث جمع بندی تأثیر محرکهای نوری و غیر نوری شود. ۶) مرگ ومیر در اثر جراحی در موشهای صحرایی در پایان شب بیشتر از شروع شب است که این حالت احتمالاً ناشی از وضعیت محیط داخلی بدن در اثر عملکرد ساعت درونی بدن می‌باشد.

کلمات کلیدی: ساعت سیرکادین، محرکهای نوری و غیرنوری، هسته سوپراکیاسماتیک

مقدمه

بسیاری از عملکردهای فیزیولوژیک مانند سطح خونی هورمونها، درجه حرارت بدن، ریتمهای رفتاری و خواب و بیداری در موجودات زنده از یک ریتم ۲۴ ساعته پیروی می‌کنند(۲۶). این ریتمها در روشنایی کامل یا تاریکی کامل هم ادامه می‌یابند، اما ریتم آنها اندکی از ۲۴ ساعت بیشتر یا کمتر می‌شودکه نشان دهنده آن است که این ریتمها درون زا بوده و توسط یك تنظیم کننده عصبی در داخل خود موجود زنده تنظیم می‌شود(۱۲). در آزمایش دیگری نشان داده شد که جوندگان مختلف از نظر تنظیم ریتمهای سیرکادین با هم تفاوتهایی دارند(۳۲). پستانداران را می‌توان به دو دسته روزگرد و شبگرد تقسیم کرد(۹). ریتم فعالیت حرکتی، خوردن ونوشیدنی در موشهای صحرایی در تاریکی افزایش یافته و در طی روشنایی کاهش می‌یابد اما در انسان این ریتم بر عکس می‌باشد(۳۴).

عواملی که باعث تغییر در ریتم سیرکادین می‌شوند zeitgeber نامیده می‌شوند (۱۱) که بعضی از آنها شامل نور، آشامیدن وخوردن (۲۸)، دمای محیط (۲۱)، ورزش (۱۶) و بنزودیازپینی به نام تریازولام (۷) می‌باشند.

www.SID.ir

Archive of SID

پرقدرت ترین و مهمترین تنظیم کننده ریتم سیرکادین سیکل روشنایی و تاریکی است (۲۱) که مرکز عصبی آن در هسته سوپرا کیاسماتیک (SCN) قرار دارد (۱۰). دوره های نوری روشنایی وتاریکی به وسیله ورودیهای مستقیم از طریق مسیر رتینوهیپوتالامیک (۲۲) و غیر مستقیم ازطریق هسته اینترژنیکولیت (IGL) که قسمتی از تالاموس است، به هسته سوپرا کیاسماتیک وارد می‌شوند (۷،۴). تخریب هسته سوپرا کیاسماتیک، ریتمهای وابسته به نور را آشفته می کندکه شامل از دست رفتن قسمت مربوط به نور ریتمهای رفتاری، نوشیدن، فعالیت حرکتی، خواب و بیداری و فعالیت غده آدرنال می باشد (۱۷) .

اگر درموشهای صحرایی دسترسی به غذا فقط در فواصل زمانی ۲۴ ساعته امکان پذیر باشد قبل از زمان دسترسی به غذا افزایشی در میزان کورتیکواستروییدهای پلاسما، درجه حرارت (۳۵) و فعالیت حرکتی (۳۱) دیده می‌شود. مرکز عصبی که تغذیه از طریق آن بر روی ریتم سیرکادین عمل می کند، هنوز به درستی شناخته نشده است (۸). برای آنکه در موشها، افزایش فعالیت حرکتی پیش از زمان غذا خوردن ایجاد شود، باید فواصل دسترسی به غذا در حدود ۲۴ ساعت باشد. اگر این فواصل از ۱۹ ساعت کمتر و یا از ۲۹ ساعت بیشتر باشد، دیگر این ریتم فعالیت حرکتی وابسته به تغذیه به وجود نمی‌آید (۲۷). دانشمندی بنام Abe درسال ۱۹۹۲ نتیجه گیری کرد که افزایش فعالیت حرکتی قبل از تغذیه در موشهایی که فقط در فواصل ۲۴ ساعته دسترسی به غذا داشته اند، دارای مکانیسم مجزا ازهسته سوپرا کیاسماتیک بوده وتخریب هسته سوپرا کیاسماتیک موجب از بین رفتن ریتم سیرکادین مربوط به تغذیه نمی‌شود (۱). به نظر می‌رسد که تنظیم ریتمهای سیرکادین توسط گرسنگی عامل قویتری از نور باشد (۴). در موشهای صحرایی محدودیت غذایی طولانی، موجب افزایش فعالیت حرکتی می‌شود که قسمت اعظم آن برخلاف حالت طبیعی در طی دوره روشنایی انجام می‌شود (۱۲). درموشهای صحرایی کور شده در طی رژیم محدودیت غذایی با دسترسی به غذا در فواصل ۲۴ ساعته، جزء نوری فعالیت حرکتی به صورت نامنظم درآمده، در حالی که در فعالیت حرکتی وابسته به زمان تغذیه، تغییری ایجاد نمی‌شود (۴). چند روز پس از قطع رژیم محدودیت غذایی، فعالیت حرکتی قبل از موعد دسترسی به غذا ادامه می‌یابد که نشانگر درون زا بودن مرکز گرسنگی ریتم سیرکادین می‌باشد (۱۳). قدرت تنظیم کنندگی محدودیت غذایی با دسترسی به غذا فقط یکبار در روز از قدرت تنظیم کنندگی سیکل روشنایی و تاریکی قویتر است (۱۴). ریتم وابسته به تغذیه، به آرامی ۳ تا ۷ روز پس از شروع برنامه محدودیت غذایی ایجاد می‌شود (۲۷). ثابت شده است که محرکهای غیر نوری در شروع روشنایی اثر بیشتری نسبت به پایان روشنایی دارند (۶). رژیم محدودیت غذایی با دسترسی به غذا در فواصل ۲۴ ساعته، موجب جابجایی در ریتم فعالیت حرکتی به میزان ۱۲ ساعت می‌شود (۱۸).

با وجود تحقیقات فراوان در مورد مرکز تغذیه ساعت سیرکادین، به دو پرسش اساسی پاسخ داده نشده است که عبارتند از: محل مرکز تغذیه ساعت سیرکادین و چگونگی ارتباط این مرکز با مرکز نوری ساعت سیرکادین. این تحقیق با بررسی تغییرات فعالیت حرکتی در شروع شب و پایان شب سعی در پاسخ دادن به این پرسشها دارد.

روش کار

۷۰ عدد موش صحرایی نر در محدوده وزنی ۲۵۰-۲۰۰ گرم، به طور تصادفی به ۱۰ گروه مساوی به شرح زیر تقسیم شدند.

گروه اول) موشهایی که هسته سوپرا کیاسماتیک آنها سالم بود ودسترسی آزاد به آب و غذا داشتند. فعالیت حرکتی این گروه در پایان شب سنجیده شد.

گروه دوم) موشهایی که هسته سوپرا کیاسماتیک آنها سالم بود ودسترسی آزاد به آب و غذا داشتند. فعالیت حرکتی این گروه در شروع شب سنجیده شد.

گروه سوم) موشهایی که هسته سوپرا کیاسماتیک آنها سالم بود و به مدت دو هفته در شبانه روزفقط در پایان شب دسترسی به

www.SID.ir

Archive of SID

غذا داشتند. فعالیت حرکتی این گروه قبل از دسترسی به غذا سنجیده شد.

گروه چهارم) موشهایی که هسته سوپرا کیاسماتیك آنهاسالم بود و به مدت دو هفته در شبانه روزفقط در شروع شب دسترسی به غذا داشتند. فعالیت حرکتی این گروه قبل از دسترسی به غذا سنجیده شد.

گروه پنجم) موشهایی که هسته سوپرا کیاسماتیك آنها تخریب شده بود و به مدت دو هفته در شبانه روزفقط در پایان شب دسترسی به غذا داشتند. فعالیت حرکتی این گروه قبل از دسترسی به غذا سنجیده شد.

گروه ششم) موشهایی که هسته سوپرا کیاسماتیك آنها تخریب شده بود و به مدت دو هفته در شبانه روزفقط در شروع شب دسترسی به غذا داشتند. فعالیت حرکتی این گروه قبل از دسترسی به غذا سنجیده شد.

گروه هفتم) موشهایی که تحت عمل جراحی قرار گرفتند ولی هسته سوپراکیاسماتیك آنها خراب نشد و دسترسی به آب و غذا آزاد بود و در پایان شب فعالیت حرکتی این گروه سنجیده شد.

گروه هشتم) موشهایی که تحت عمل جراحی قرار گرفتند ولی هسته سوپراکیاسماتیك آنها خراب نشد و دسترسی به آب و غذا آزاد بود. فعالیت حرکتی این گروه در شروع شب سنجیده شد.

گروه نهم) موشهایی که تحت عمل جراحی قرار گرفتند ولی هسته سوپراکیاسماتیك آنها خراب نشد و تحت محدودیت غذایی با دسترسی به غذا فقط در پایان شب بودند. فعالیت حرکتی این گروه در پایان شب سنجیده شد.

گروه دهم) موشهایی که تحت عمل جراحی قرار گرفتند ولی هسته سوپراکیاسماتیك آنها خراب نشد و تحت محدودیت غذایی با دسترسی به غذا فقط در شروع شب بودند. فعالیت حرکتی این گروه درشروع شب سنجیده شد.

چون زمان آزمایش یا در انتهای شب یا درابتدای شب بود، برای یکسان شدن شرایط آزمایش، حیوانخانه خاصی طراحی شد. حیوانخانه مورد نظر از وسط توسط یك پارتیشن چوبی از هم مجزا شد و سیستم روشنایی هر طرف به صورت مستقل توسط یك روشن و خاموش کننده الکتریکی طوری تنظیم شد که زمانی که یك طرف لامپ های الکتریکی روشن می‌شد، در طرف دیگرلامپ های الکتریکی خاموش می‌شد. در هنگام تاریکی هم به طور اتوماتیك یك لامپ قرمز ۱۰ وات روشن می‌شد که حیوانات به این نور قرمز در هنگام تاریکی عادت کرده و برای شخص آزمایش کننده امکان اندازه گیری فعالیت حرکتی در هنگام تاریکی مهیا می‌گردید. لازم به ذکر است که در جلو هر قسمت از اطاق یك پرده پارچه ای نصب شد که از ورود نورهای اضافه جلوگیری می کرد. به وسیله این سیستم برای حیوان شب وروز مجازی ایجاد می‌گردید. مزایای طراحی این سیستم به قرار زیر است : ۱) از آنجایی که شرایط محیطی ازنظر درجه حرارت و غیره برای هر دو طرف حیوانخانه یکسان بود درمقایسه بین گروه هایی که در ابتدای شب فعالیت حرکتی آنها اندازه گیری می‌شد با گروه هایی که در انتهای شب فعالیت حرکتی آنها اندازه گیری می‌شد، اختلالی ایجاد نمی گردید. ۲) برای محقق امکان آن فراهم می‌شد که در ساعت مناسبتری از روز به غذا دادن و اندازه گیری فعالیت حرکتی اقدام کند.

در ابتدای آزمایش موشها به مدت دو هفته جهت تطبیق با شرایط جدید که عبارت بود از: دمای حدود ۲۰ تا ۲۵ درجه سانتیگراد در اطاقی با شرایط کنترل نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی (با دسترسی آزادانه به غذا و آب)، قرار گرفتند. سپس موشهای گروههای ۱ تا ۴ که احتیاج به عمل جراحی نداشتند، تحت رژیم غذایی مخصوص قرارگرفتند و موشهای گروه های ۵ و۶ که احتیاج به عمل جراحی برای تخریب هسته سوپراکیاسماتیك داشتند، پس از تخریب این هسته، تحت رژیم غذایی مورد نظر قرار گرفتند و پس از ۱۰ روز فعالیت حرکتی در آنها اندازه گیری شد (۲۷).

روش جراحی و دسترسی، به هسته سوپرا کیاسماتیک هیپوتالاموس

ابتدا حیوان با مخلوط کتامین و کلرپرومازین بیهوش شد. پس از کنار زدن نسوج فوقانی سر حیوان و رسیدن به سطح

www.SID.ir

Archive of SID

استخوان جمجمه، نواحی برگما و لامبدا آشکار شد. سپس حیوان به دستگاه استریوتاکسی منتقل و با مختصات ۱/۳۵ میلیمترخلفی به برگما و ۰/۲ میلیمتر لترال برای هر طرف مغز و ۹/۲ میلیمترعمودی نسبت به دورامتر، محل هسته سوپرا کیاسماتیك مشخص گردید (۲۴). سپس الکترود تنگستن با قطر ۰/۲ میلیمتر که به جز نوك آن بقیه قسمتهای آن عایق بندی شده بود (۱)، در محل قرار داده شد و به وسیله دستگاه ضایعه ساز الکتریکی,lesion maker,gross company) (USA به مدت ۱۵ ثانیه با جریان الکتریکی ۱/۵ میلی آمپر یکسویه، هسته سوپرا کیاسماتیك، درهر دو طرف مغز تخریب گردید (۳۳).

روش جمع آوری داده ها

نتایج آزمایش از طریق اندازه گیری فعالیت حرکتی در موش به روش مشاهده مستقیم و از طریق امتیاز دادن به حرکات موش انجام شد (۲۳، ۲۵، ۲۰و۲۹). به این طریق که سطح کف قفس به ۶ قسمت مساوی تقسیم شد و برای ارزیابی حرکت موش به مدت ۱۰ دقیقه (۱۵،۳) در فاصله زمانی یك ساعت قبل از دسترسی به غذا به آن نگاه شده وتعداد دفعاتی که موش از یك مربع به مربع دیگر می رفت به عنوان ملاکی از فعالیت حرکتی موش در آن ساعت در نظر گرفته می‌شد. برای ارزیابی رفتارهای حرکتی در موش پس از گذاشتن موش در قفس جدید و خو گرفتن حیوان با محیط جدید (۵) از فاصله ۲ متری طوری که از دید حیوان حتی المقدور دور باشد اقدام به شمارش فعالیت حرکتی موش شد و برای اندازه‌گیری فعالیت حرکتی برای هر موش ابتدا قفس تمیز می گردید.

بافت شناسی

پس از اتمام آزمایشات با ملاحظه موازین اخلاقی سر حیوان به وسیله گیوتین قطع گردید. جمجمه حیوان به کمك اسکالپل شکافته و مغز حیوان خارج گردید. پس از فیکس شدن در فرمالین ۱۰٪ ، به وسیله رنگ آمیزی هماتوکسیلین- ائوزین تخریب هسته سوپراکیاسماتیك مورد بررسی قرار گرفت.

روش تجزیه وتحلیل داده ها

برای مقایسه گروه های چند گانه از آزمون Kruskal-Wallis استفاده شد. پس از مشاهده اختلاف در این آزمون، از آزمونMann-Whitney برای تفاوت بین گروه ها استفاده شد.

نتایج

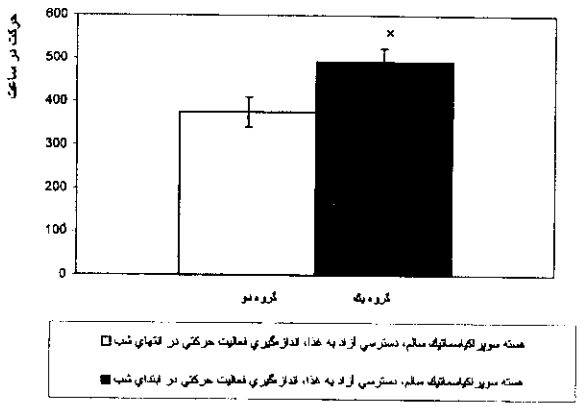
نتیجه آزمون کروسکال-والیس نشانگر اختلاف معنی دار از نظر آماری (P< ۰/۰۱) هم برای فعالیت حرکتی و هم برای رفتار روی دو پا ایستادن در بین کل گروه های مورد آزمایش بود (جدول ۱).

دسترسی آزاد به آب و غذا

در موشهای صحرایی گروههای ۱ و۲ با شرایط نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و دسترسی آزاد به آب و غذا، تستهای رفتاری در شروع شب (گروه ۱) و پایان شب (گروه ۲) اندازه گیری شد. نتایج به دست آمده از آزمون من ویتنی نشان می‌دهد که فعالیت حرکتی با P< ۰/۰۵ (نمودار۱) از لحاظ آماری بطور معنی دار درشروع شب بیشتر از پایان شب بود.

تأثیر گرسنگی با دسترسی به غذا فقط در شروع تاریکی و یا پایان تاریکی

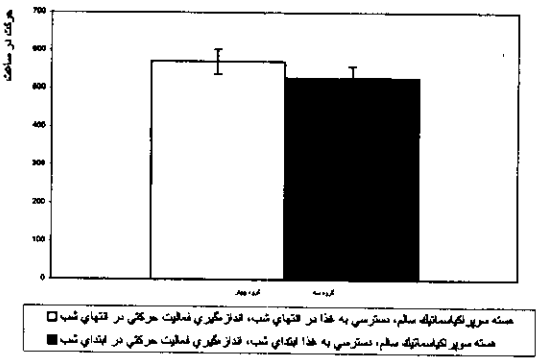
در دو گروه بعدی غذا در شبانه روز فقط یك بار که زمان آن برای موشهای گروه ۳ در شروع شب و برای گروه ۴ در



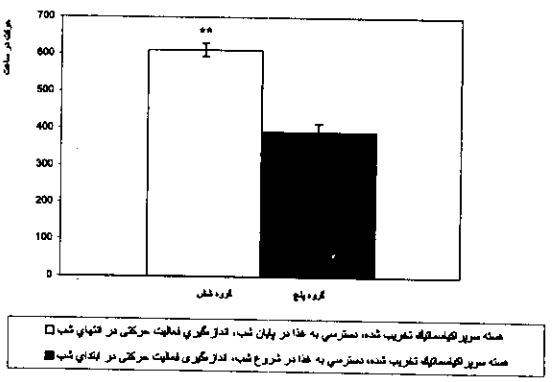
نمودار ۱: اختلاف میانگین فعالیت حرکتی در پایان شب و شروع شب در موشهای صحرایی با هسته سوپراکیاسماتیک سالم و دسترسی آزاد به غذا

www.SID.ir

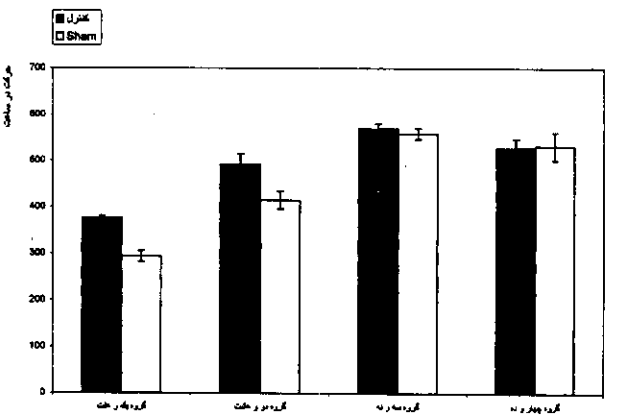
Archive of SID



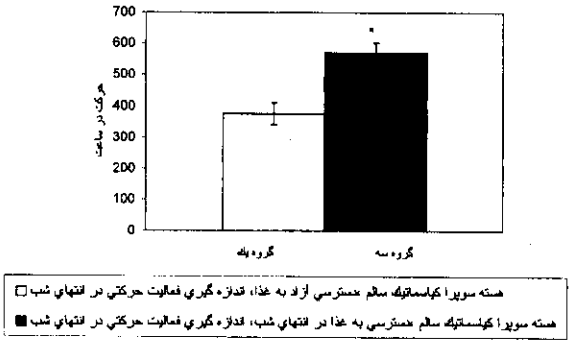
نمودار ۲: اختلاف میانگین فعالیت حرکتی در پایان شب و شروع شب در موشهای صحرایی با هسته سوپراکیاسماتیک سالم و محدودیت غذایی



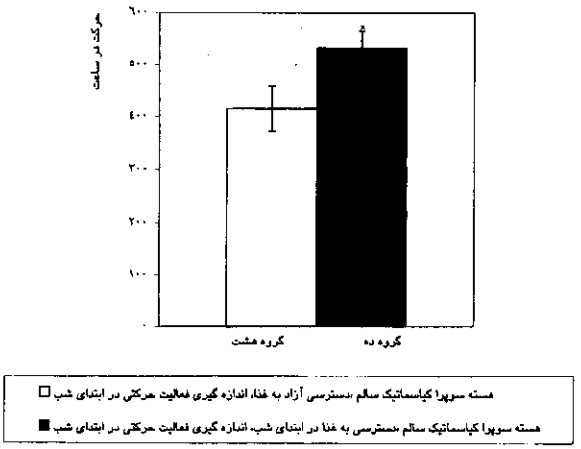
نمودار ۳: اختلاف میانگین فعالیت در موشهای صحرایی با هسته سوپراکیاسماتیک تخریب شده و محدودیت غذایی



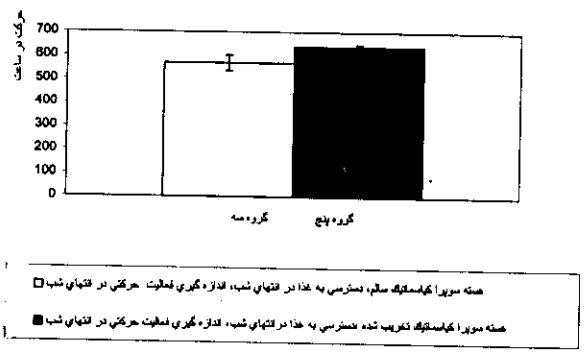
نمودار ٤: مقایسه میانگین فعالیت حرکتی بین گروه های کنترل و Sham



نمودار ٥: اختلاف میانگین فعالیت حرکتی در شروع شب در موشهای صحرایی با هسته سوپراکیاسماتیک سالم قبل و بعد از محدودیت غذایی



نمودار ٦: اختلاف میانگین اندازه گیری فعالیت حرکتی در ابتدای شب در موشهای صحرایی با هسته سوپراکیاسماتیک سالم قبل و بعد از محدودیت غذایی



نمودار ۷: مقایسه میانگین فعالیت حرکتی در موشهای صحرایی با دسترسی به غذا در انتهای شب، قبل و بعد از تخریب هسته سوپراکیاسماتیک

www.SID.ir

Archive of SID

جدول ۱: میانگین و انحراف معیار گروه ها ی پژوهش

	میانگین فعالیت حرکتی	انحراف معیار فعالیت حرکتی
گروه یك	۳۷۶±۳۵	۹۴
گروه دو	۴۹۲±۳۲	۸۵
گروه سه	۵۷۰±۳۲	۸۵
گروه چهار	۵۲۸±۳۱	۸۲
گروه پنج	۶۱۱±۱۸	۴۰
گروه شش	۳۹۸±۲۸	۶۳
گروه هفت	۳۰۸±۳۶	۹۷
گروه هشت	۳۷۵±۵۴	۱۴۳
گروه نه	۵۶۷±۲۵	۶۷
گروه ده	۵۳۲±۳۳	۸۷

پایان شب دردسترس حیوان قرار می گرفت و در این دو گروه هیچ عمل جراحی بر روی هسته سوپراکیاسماتیك انجام نشد. تستهای رفتاری در فاصله زمانی یك ساعت قبل از غذا خوردن اندازه گیری می‌شد. نتایج حاصله از آزمون آماری بیانگر عدم اختلاف برای فعالیت حرکتی(نمودار۲) بین این دو گروه بود.

تأثیر گرسنگی با دسترسی به غذا فقط در شروع تاریکی یا پایان تاریکی همراه با تخریب هسته سوپراکیاسماتیک

در این حالت، در موشهای گروه ۵ و گروه ۶ ، هسته سوپراکیاسماتیك آنها تخریب شد و سپس موشهای گروه ۵ فقط در پایان شب به غذا دسترسی داشتند و موشهای گروه ۶ فقط در شروع شب به غذا دسترسی داشتند و در این موشها فعالیت حرکتی پیش از موعد غذا خوردن اندازه گیری شد. نتایج آزمایش بیانگر آن بود که فعالیت حرکتی(نمودار۳) در گروه ۵ بطور معنی دار ($P<0/05$) بیشتر از گروه ۶ می باشد.

تبدیل رژیم غذایی دسترسی آزاد به رژیم محدودیت غذایی

در مقایسه بین گروه های ۱ با ۳، گروه های ۷ با ۹ و گروه های ۸ با ۱۰ اختلاف معنی دار از نظر آماری از نظر افزایش فعالیت حرکتی مشاهده شد ($P<0/005$) (نمودار۵ و ۶).

تخریب هسته سوپراکیاسماتیک در موشهای دچار محدودیت غذایی

در مقایسه بین گروه های ۳ با ۵ و گروه های ۴ با ۶ مشاهده شد که از نظر آماری اختلافی وجود نداشت (نمودار ۷).

مقایسه گروه های sham با آزمایش

در آزمایش انجام شده بین گروه های sham و گروه های آزمایش (گروه ۱ با ۷، گروه ۲ با ۸، گروه۳ با ۹ و گروه ۴ با ۱۰) اختلاف معنی داری از نظر آماری ($P>0/05$) مشاهده نشد (نمودار۴).

میزان مرگ و میر در اثر جراحی

در آزمایشی که انجام شد، میزان مرگ و میر به طور بارزی در موشهایی که دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند و در پایان شب تحت عمل جراحی قرار گرفته بودند(۱۰ مورد) از موشهایی که در شروع شب تحت عمل قرار گرفته بودند (۲ مورد)، بیشتر بود.

بحث

این تحقیق اثرات گرسنگی بر روی فعالیت حرکتی را در دو زمان شروع شب و پایان شب بررسی کرده است و همچنین به بررسی نقش هسته سوپراکیاسماتیك در این تغییرات می‌پردازد.

آزمایش ما از سه قسمت اصلی تشکیل شده است :

۱) دسترسی آزاد به آب و غذا

۲) تأثیر گرسنگی با دسترسی به غذا فقط در شروع تاریکی و یا پایان تاریکی

۳) تأثیر گرسنگی با دسترسی به غذا فقط در شروع تاریکی و یا پایان تاریکی همراه با تخریب هسته سوپراکیاسماتیك.

www.SID.ir

Archive of SID

دسترسی آزاد به آب و غذا

در موشهای صحرایی گروههای ۱ و ۲ با شرایط نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و دسترسی آزاد به آب و غذا، فعالیت حرکتی و رفتار روی دو پا ایستادن در شروع شب و پایان شب اندازه‌گیری شد که در این قسمت از آزمایش در حقیقت فقط مرکز وابسته به نور ساعت سیرکادین فعال بود زیرا مرکز گرسنگی ساعت سیرکادین در شرایط دسترسی آزاد به غذا فعالیتی ندارد. نتایج به دست آمده مطابق با تحقیقات قبلی بوده (۳۴) و نشانگر آن می باشد که رفتارهای حرکتی در موش‌های صحرایی درشروع شب بیشتر از پایان شب است.

تأثیر گرسنگی با دسترسی به غذا فقط در شروع تاریکی یا پایان تاریکی

در تحقیقات قبلی بیان شده است که دسترسی به غذا در فواصل ۲۴ ساعته موجب فعال شدن مرکز گرسنگی ساعت سیرکادین شده (۲۷) و فعالیت این مرکز به صورت افزایش فعالیت حرکتی قبل از زمان تغذیه نمایان می‌شود. در این قسمت از آزمایش مرکز وابسته به نور ساعت سیرکادین که هسته سوپراکیاسماتیک می‌باشد، چون تخریب نشده بود، به فعالیت خود ادامه می‌داد و چون برای حیوانات مورد آزمایش محدودیت غذایی اعمال شده بود، مرکز تغذیه ساعت سیرکادین هم فعال شده بود. پس نتایج به دست آمده از این قسمت از آزمایش نشانگر جمع بندی فعالیت هر دو مرکز با هم بود. از آنجایی که فعالیت حرکتی و رفتار روی دو پا ایستادن در شروع شب و پایان شب با هم اختلاف معنی‌دار نداشتند، پس احتمالاً این دو مرکز نسبت به هم عملکرد معکوس داشته‌اند که منجر به از بین رفتن اختلاف فعالیت حرکتی در شروع شب و پایان شب در این بخش از آزمایش شده بود.

تأثیر گرسنگی با دسترسی به غذا فقط در شروع تاریکی و یا پایان تاریکی همراه با تخریب هسته سوپراکیاسماتیک

در این قسمت از آزمایش مانند بخش دوم مطالعه موشهای صحرایی تحت رژیم محدودیت غذایی با دسترسی به غذا در فواصل ۲۴ ساعته قرار گرفتند که باعث فعالیت مرکز گرسنگی ساعت سیرکادین شد (۲۷) علاوه بر این با تخریب هسته سوپراکیاسماتیک مرکز نوری ساعت سیرکادین غیر فعال شد (۱۷). پس در این قسمت از آزمایش عملکرد مرکز گرسنگی ساعت سیرکادین به تنهایی بررسی شد. نتایج آزمایش ما نشان می‌دهد که پس از تخریب هسته سوپراکیاسماتیک میانگین فعالیت حرکتی به طور معنی‌دار از لحاظ آماری در پایان شب نسبت به شروع شب بیشتر شده است که احتمالاً نشان دهنده آن است که عملکرد مرکز تغذیه بر عکس هسته سوپراکیاسماتیک می‌باشد یعنی تمایل دارد که ساعت درونی بدن را کاملاً برعکس نماید. در تحقیقات قبلی هم در موشهای صحرایی که تحت گرسنگی قرار گرفته بودند، بر خلاف حالت طبیعی فعالیت حرکتی آنها در روز بیشتراز شب شده بود (۱۲). همچنین نتیجه‌گیری شد که ساعت درونی بدن می‌تواند محرکهای نوری و غیرنوری را جمع بندی کند گرچه با آزمایشی که ما انجام دادیم، مشخص نشد که مرکز عصبی که باعث این جمع بندی می‌شود در داخل هسته سوپراکیاسماتیک است و یا در خارج آن قرار دارد.

نکته دیگری که می‌توان نتیجه‌گیری کرد این است که قدرت مرکز تغذیه ساعت سیرکادین در انتهای شب بیشتر از ابتدای شب است که بر خلاف عملکرد مرکز نوری ساعت سیرکادین می‌باشد.

مورد دیگری که می‌توان نتیجه‌گیری کرد این است که احتمالاً مرکز تغذیه ساعت سیرکادین ورودیهای عصبی از شبکیه دریافت می‌کند زیرا این مرکز در شروع تاریکی و پایان تاریکی عملکرد متفاوت داشت که نشانگر پاسخ به نور می‌باشد.

همچنین نتیجه‌گیری شد که این پیامهای نوری از طریق هسته سوپراکیاسماتیک وارد این مرکز نمی‌شوند زیرا پس از تخریب هسته باز هم اختلاف فعالیت حرکتی در شروع شب و پایان شب وجود داشت که این موضوع می‌تواند برای پیدا کردن محل مرکز تغذیه ساعت سیرکادین کمک کننده باشد.

www.SID.ir

Archive of SID

تبدیل رژیم دسترسی آزاد غذایی به رژیم محدودیت غذایی

در آزمایشی که انجام شد، پس از ایجاد محدودیت غذایی به طور معنی‌دار افزایش در فعالیت حرکتی و رفتار روی دو پا ایستادن مشاهده شد که مشابه با تحقیقات قبلی بود و نشانگر آن است که محدودیت غذایی با دسترسی به غذا در فواصل ۲۴ ساعته موجب تغییر در ریتمهای سیرکادین به صورت افزایش در میزان فعالیت حرکتی قبل از زمان دسترسی به غذا می‌شود (۲۷).

تخریب هسته سوپراکیاسماتیک در موشهای دچار محدودیت غذایی

از مقایسه میانگین‌ها در مورد گروه‌های ۳ با ۵ و گروه‌های ۴ با ۶ که هر چهار گروه تحت رژیم محدودیت غذایی بودند اما گروه‌های ۳ و ۴ هسته سوپراکیاسماتیک آنها سالم ولی گروه‌های ۵ و ۶ هسته سوپراکیاسماتیک آنها تخریب شده بود، مشاهده شد که فقط افزایش میانگین رفتار روی دو پا ایستادن در گروه ۵ نسبت به گروه ۳ افزایش پیدا کرده بود و در بقیه موارد از لحاظ آماری تغییری ایجاد نشد که احتمالاً نشان دهنده قدرت بیشتر مرکز تغذیه ساعت سیرکادین نسبت به مرکز نوری ساعت سیرکادین می‌باشد زیرا ایجاد محدودیت غذایی بر خلاف تخریب هسته سوپراکیاسماتیک منجر به تغییر معنی‌دار در میانگین تست‌های رفتاری در تمامی گروه‌های مورد آزمایش شد. در آزمایشات قبلی نیز به قدرت بیشتر مرکز تغذیه ساعت سیرکادین نسبت به مرکز نوری اشاره شده است (۱۴،۴). همچنین با توجه به این که افزایش فعالیت حرکتی قبل از زمان تغذیه در هیچ کدام از گروههای مورد نظر پس از تخریب هسته سوپراکیاسماتیک کاهش نیافت، نشان دهنده آن است که مرکز تغذیه ساعت سیرکادین از مرکز نوری ساعت سیرکادین جدا است.

اثر جراحی بدون تخریب هسته سوپراکیاسماتیک

از آنجائی که در موشهای صحرایی که عمل جراحی روی آنها انجام شده بود، ولی هسته سوپراکیاسماتیک آنها تخریب نشده بود، هیچ تفاوتی از نظر فعالیت حرکتی با گروههای آزمایش مشابه که عمل جراحی بر روی آنها انجام نشده بود، نداشتند، نتیجه‌گیری شد که احتمالاً بیهوشی و عمل جراحی اثر معنی‌دار برروی فعالیت حرکتی ندارند.

میزان مرگ و میر در اثر جراحی

نکته دیگر که در آزمایشات ما مشخص شد اختلاف در میزان مرگ و میر در طی اعمال جراحی بود به طوری که میزان مرگ ومیر درموشهایی که در ابتدای شب مورد عمل جراحی قرار گرفتند به طور بارزی نسبت به موشهایی که در انتهای شب مورد عمل جراحی قرار گرفتند، کمتر بود که احتمالاً به علت وضعیت مناسب تر محیط داخلی بدن در اثر عملکرد ساعت درونی بدن می‌باشد. از این مسئله از لحاظ بالینی می‌توان نتیجه گرفت که چون ساعت درونی بدن انسان برخلاف موش صحرایی در روز فعالیت بیشتری دارد شاید در اعمال جراحی سخت برای بیماران بهتر باشد که در صبح عمل شوند.

Reference

1. Abe H. and Rusak B., 1992, Anticipatory activity and entrainment of circadian rhythms in Syrian hamsters exposed to restricted palatable diets, Am. J. physiol., 263(32): R116-R124.
2. Amir S. and Stewart J., 1996, Resetting of the circadian clock by a conditioned stimulus, Nature, 379:542-545.
3. Alvarez E. and Banzan A., 1985, Further evidence that histamine in hippocampus affects the exploratory behavior in the rat, Physiol. Behav., 34(5): 661-4.
4. Aschoff J., Honma K. and Goetz V., 1983, Effects of restricted daily feeding on free running circadian rhythms in rats, Physiology&Behavior, 30(6): 905-913.
5. Cabib S., Algeri S. and Perego C., 1990, Behavioral and biochemical changes monitored in two inbred strains of mice during exploration of an unfamiliar environment, Physiol. Behav., 47(4): 749-53.
6. Challet E., Jacob N. and Malan A., 1997, Fos-like immunoreactivity in the circadian timing system of caloric-restricted rats fed at dawn: daily rhythms and light pulse induced changes. Brain Research, 770:228-236.
7. Challet E., Pevet P. and Malan A., 1996, Intergeniculate leaflet lesion and daily rhythms in food restricted rats fed during daytime, Neuroscience Letters, 216:214-218.
8. Choi S., Wong L., Yamat C. and Dallman M., 1998, Hypothalamic ventromedial nuclei amplify

www.SID.ir

Archive of SID

circadian rhythms: do they contain a food-entrained endogenous oscillators?, The Journal of Neuroscience. 18(10): 3483-3852.
9. Edmonds S. and Adler N., 1976, Food and light as entrainers of circadian running activity in the rat, Physiology& Behavior, 18: 915-919.
10. Escobar C. and Diaz M., 1998, Persistance of metabolic rhytmicity during fasting and its entrainment by restricted feeding schedules in rats, Am. J. Physiology, 274(43): R1309-R1316.
11. Foster D., Wilson J., Williams textbook of endocrinology. 8th edition, WB Saunders Company, Philadelphia, 1992: 168-169.
12. Honma K. and Hiroshige T., 1978, Internal synchronization among several circadian rhythms in rats under constant light, Am. J. Physiology, 235 (5): R243-R249.
13. Honma K., Honma S. and Hiroshige T., 1984, Feeding-associated corticosterone peak in rats under various feeding cycles, Am. J. Physiol., 246(15): R721-R726.
14. Inouye S., 1983, Does ventromedial hypothalamic nucleus contain a self-sustained circadian oscillator associated with periodic feeding?, Brain Research, 279: 53-63.
15. It U., 2000, L-NAME precipitate catatonia during ethanol withdrawal in rats, Behav. Brain Res., 119(1): 75.
16. Kas M. and Edgar D. A., 1999, Non-photic stimulus inverts the diurnal-nocturnal phase preference in octodon degus, The journal of neuroscience, 19 (1): 328-333.
17. Kriger D. and Hauser H., 1997, Suprachiasmatic nuclear lesions do not abolish food-shifted circadian adrenal and temperature rhytmicity, Science, 197: 398-399.
18. Kriger D., 1974, Food and water restriction shift corticosteron, temperature, activity and brain amin periodicity, Endocrinology, 95: 1195-1201.
19. Lax P., Zamora S. and Madride J., 1998, Coupling effect of locomotor activity on the rat's circadian system,\ Am. J. Physiology, 275(2): R580-R587.
20. Looser R., Elsner J. and Zbinden G., 1984, Behavioral effects of cyclazocine on rats assessed in the open field and residental maze, Psychopharmacology, 84(3):323-30.
21. Meijer J. H. and Rietveld W. J., 1989, Neurophysiology of the suprachiasmatic circadian pacemaker in rodents, Physiol. Rev., 69: 671-707.
22. Mistlberger R. and Rusak B., 1987, Palatable daily meals entrains anticipatory activity rhythms in free-feeding rats: dependence on meal sized and nutrient content, Physiology& Behavior 41: 219-226.
23. Pavlin E., Haschke R., Marathe P. and Butler S. H., 1998, Resistance to atracurium in thermally injured rats. The roles of time, activity, and pharmacodynamics, Anesthesiology, 69(5): 696-701.
24. Phillips J. and Mikulka P., 1979, The effects of restricted food access upon locomotor activity in rats with suprachiasmatic nucleus lesions, Physiology&Behavior, 23: 257-262.
25. Poxinos G., Watson C., The rat brain in streotaxic coordinates, Academic, London, 1986.
26. Ranaldi R., Munn E. and Wise R., 2000, Morphine and amphetamine sensitization in rats demonstrated under moderate- and high dose-NMDA reseptor blockade with MK-801, Psychopharmachology, 151(2):192-201.
27. Rusac B. and zucker I., 1979, Neural regulation of circadian rhythms, Physiological Reviews, 59(3): 449-523.
28. Rosenwasser A. and Adler T., 1984, Memory for feeding time: possible dependence on coupled circadian oscillator, Physiology&Behavior, 32(1): 25-30.
29. Rosenwasser A., Boulos Z. and Terman M., 1981, Circadian organization and meal pattern in the rat, Physiology&Behavior, 27(1): 33-39.
30. Sharp T., Ljungberg T., Zetterstorm T., Ungerestedt U., 1986, Intracerbral dialysis coupled to a novel activity box- a method to monitor dopamine release during behavior, Pharmacol. Biochem. Behav., 24(6): 1755-9.
31. Spiteri N., 1982, Circadian pattetrning of feeding, drinking, and activity during diurnal food access in rats, Physiology Behavior, 28(1): 139-147.
32. Stephan F., 1984, Phase shift of circadian rhythms in activity entrained to food access, Physiology Behavior, 32(4): 663-671.
33. Stephan F.K., 1983, Circadian rhythmicity in the rat: constant darkness, entrainment to T cycles and to skeleton photoperiod, Physiology&Behavior, 30(3): 451-462.
34. Stephan F. K., 1989, Entrainment of activity to multiple feeding times in rats with suprachiasmatic lesions, Physiology&Behavior, 46(3): 489-497.
35. Stewart K., Rosenwasser A., 1985, Interaction between nocturnal feeding and wheel running patterns in the rat. Physiology&Behavior, 34(4): 601-608.
36. Yoshihara T., Honma S., Mitome M. and Honma K., 1997, Independence of feeding-associated circadian rhythm from light condition and meal intervals in SCN lesioned rats, Neuroscience Letters, 222: 95-98.

www.SID.ir