

Effect of phasic electrical locus coeruleus stimulation on inhibitory and excitatory receptive fields of layer V barrel cortex neurons in male rat

Vahid Sheibani^{1*}, Sahel Motaghi¹, Rasoul Farazifard¹, Hossein Joneidi² and Mohammad reza Afarinesh¹

¹Kerman Neuroscience Research Center, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran.

²Department of Veterinary Medicine, Shaheed Bahonar University, Kerman, Iran.

Abstract

Introduction: It is believed that Locus Coeruleus (LC) influences the sensory information processing. However, its role in cortical surround inhibitory mechanism is not understood. In this experiment, using controlled mechanical displacement of whiskers; we investigated the effect of phasic electrical stimulation of LC on response of layer V barrel cortical neurons in anesthetized rat.

Methods: LC was stimulated 0, 50, 100, 200 and 400ms before principal or adjacent whiskers deflection. For assessing the effect of LC stimulation on inhibitory receptive field of the barrel neurons, adjacent whisker was also deflected 20ms before principal whisker deflection, and LC stimulation was applied 0-400ms before principal whisker displacement.

Results: We found that LC stimulation increased the response magnitude of layer V neurons to principal whisker deflection (significance level ($p < 0.05$) at 50-400ms intervals). This increase in response magnitude was observed to adjacent whisker deflection too (significant ($p < 0.01$) at 100ms interval). The response latency of neurons was decreased when LC was stimulated 400ms before principal whisker deflection ($p < 0.01$). LC stimulation did not affect the neuronal response latency to adjacent whisker displacement or spontaneous activity of neurons. Inhibitory effect of adjacent whisker deflection on neuronal response magnitude was increased by LC stimulation when tested when combined whisker displacement.

Conclusion: These findings suggest that LC by modulating the neuronal responses enhances the neuronal responsiveness to sensory stimuli and increases their surround inhibition in cortex.

Keywords: Somatosensory cortex, Locus coeruleus, Electrical stimulation, Barrel cortex.

* Corresponding Author Email: vsheibani2@yahoo.com

اثر تحریک الکتریکی فازیک هسته لوکوس سرلئوس بر میدان دریافتی مهاری و تحریکی نورونهای لایه ۷ قشر بشکه ای (بارل) موش صحرائی نر

وحید شبیانی^{۱*}، ساحل متقی^۱، رسول فرازی فرد^۱، حسین جنیدی^۲ و محمدرضا آفرینش خاکی^۱

۱- مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی کرمان

۲- دانشکده دامپزشکی دانشگاه شهید باهنر کرمان

دریافت: آذر ۱۳۸۴، بازبینی: اردیبهشت ۱۳۸۵، پذیرش: شهریور ۱۳۸۵

چکیده

مقدمه: مطالعات متعدد نشان داده اند که هسته لوکوس سرولئوس (LC) نقش مهمی را در پردازش اطلاعات حسی بر عهده دارد. ولی تاکنون نقش آن در مورد مکانیسم مهار جانبی (Surround inhibition) شناخته نشده است. در این تحقیق، با استفاده از خم نمودن کنترل شده سیپلها، اثر تحریک الکتریکی LC بر پاسخ نورونهای لایه پنجم قشر بارل مورد بررسی قرار گرفت.

روشها: در این مطالعه از موش های صحرائی بالغ نژاد Wistar با وزن ۳۵۰-۲۵۰ گرم استفاده شد. بدین منظور، هسته LC، در زمان های ۵۰، ۱۰۰، ۲۰۰، ۴۰۰ میلی ثانیه قبل از خم نمودن سیپل اصلی یا سیپل کناری به تنهایی و یا قبل از خم شدن توأم سیپلها تحریک می شد. برای بررسی اثر تحریک الکتریکی هسته LC بر میدان دریافتی مهاری نورونهای قشر بارل، سیپل اصلی ۲۰ ms بعد از خم شدن سیپل کناری جا به جا می شد.

یافته ها: نتایج نشان داد که تحریک الکتریکی LC در فواصل زمانی ۴۰۰-۵۰ ms، سبب افزایش بزرگی پاسخ نورونهای لایه پنجم قشر بارل، در پاسخ به جا به جایی سیپل اصلی می شود ($P < 0.05$). همچنین این افزایش پاسخ متعاقب تحریک الکتریکی LC در فاصله زمانی ۰.۰۱ ms نیز در مورد جابجایی سیپل کناری مشاهده می شود ($P < 0.01$). تأخیر پاسخ نورونها، هنگامی که LC، ۴۰۰ ms قبل از جا به جایی سیپل اصلی تحریک می شد، کاهش پیدا کرد ($P < 0.01$)، در حالی که تحریک فازیک LC اثری بر تأخیر پاسخ نورونها، در رابطه با جا به جایی سیپل کناری نشان نداد. در اثر تحریک الکتریکی LC اثر مهاری خم شدن سیپل کناری بر بزرگی پاسخ نورونها، به خم شدن سیپل اصلی افزایش می یافت.

نتیجه گیری: این یافته ها، نشان می دهد که هسته LC، با تعدیل پاسخ نورونها، باعث افزایش پاسخ دهی آنها به تحریکات حسی و نیز افزایش میدان دریافتی نورونها می شود.

واژه های کلیدی: قشر حسی، لوکوس سرولئوس، تحریک الکتریکی، قشر بارل.

مقدمه

(Adjacent whisker) نامیده می شوند [۲، ۲۳]. ویژگی های خاص این قشر سبب شده است که به عنوان یک مدل مناسب برای بررسی پردازش اطلاعات حسی مورد استفاده قرار گیرد. نوروترانسمیترهای مختلفی از جمله نوراپی نفرین (NE) در شکل گیری و سازمان بندی ویژگی های پاسخی نورونهای قشر بارل دخالت دارند. مشخص شده است که هسته لوکوس سرولئوس (LC) تنها منبع NE در قشر مغز می باشد. این هسته با قشر بارل نیز ارتباط آناتومیکی دارد [۳، ۴، ۲۱]. George نشان داد که تزریق ایونتوفورتیک NE در قشر بارل، سبب تغییر در اندازه میدان دریافتی مرکزی و اطراف قشر بارل می شود [۵]. اثرات مشابهی نیز بدنال تحریک هسته LC مشاهده شده است. بعنوان مثال در سال ۱۹۹۸، مشخص شد که تحریک فازیک LC، باعث افزایش

نقشه توپوگرافیک از سیپلهای جوندگان، روی قشر حسی پیکری اولیه وجود دارد که ناحیه بارل (Barrel field) نامیده می شود. تحقیقات متعدد نشان داده اند که یک ارتباط یک به یک بین هر یک از سیپلها و بارلها وجود دارد [۲۲، ۲۴]. هر بارل به خم نمودن یک سیپل قوی ترین پاسخ را می دهد بطوری که این پاسخ نسبت به پاسخ سایر سیپلهای کناری دارای زمان تأخیر کمتر و بزرگی بیشتری می باشد. این سیپلها به ترتیب سیپل اصلی (Principal whisker) و سیپل کناری

* پست الکترونیک نویسنده مسئول مکاتبات:

vsheibani2@yahoo.com

دستگاه موج بیس (WIP - آمریکا) می رفت. با استفاده از یک پنجره ولتاژی که به وسیله دستگاه موج بیز ایجاد می شود فعالیت یک نورون منفرد ایزوله می شد. و همزمان از طریق یک دستگاه مدار تأخیری (Delay line) با زمان تأخیر ۲/۵ میلی ثانیه به اسیلوسکوپ حافظه دار منتقل می گردید. بدین ترتیب شکل فعالیت الکتریکی نورون ایزوله شده در آن قابل مشاهده می شد. پالسهای مربعی مربوط به نورون ایزوله شده که خروجی دستگاه موج بیز می باشند به کامپیوتر فرستاده می شد. با استفاده از نرم افزار مربوطه، پاسخ نورونها به خم شدن مکانیکی کنترل شده سیبلها، بصورت هیستوگرامهای زمانی بعد از تحریک (PSTH, post stimulus time histogram) ثبت می شد.

خم نمودن مکانیکی سیبلها

برای خم نمودن مکانیکی کنترل شده سیبلها از دو بلندگو استفاده می شد. یک لوله شیشه ای نازک با قطر داخلی ۰/۶۹ mm. به مرکز هر بلندگو وصل شده و با اعمال ولتاژ مناسب به بلندگوها جا به جایی با مشخصات ذیل در آنها ایجاد می شد: زمان بالا رفتن سیبل ۵ ms، مدت زمان خم شدن ۲۰۰ ms، میزان خم کردن ۵۰۰ μm، دفعات خم کردن ۴۰ مرتبه با فرکانس ۰/۵ هرتز. سیبلی که قوی ترین پاسخ نورونی را بر می انگیخت بعنوان سیبل اصلی و سیبل عقبی آن بعنوان سیبل کناری در نظر گرفته می شد. این سیبلها به فاصله ۱۰ mm از سطح صورت کوتاه و نوک آنها داخل لوله های شیشه ای قرار می گرفتند [۱].

تحریک الکتریکی هسته LC

در سمت راست خط وسط، روی مجموعه سوراخی با قطر ۱-۲ mm در بالای هسته LC (D = ۹ mm) نسبت به صفحه اینتراورال و ۱/۲ mm در جانب خط وسط ایجاد می شد. سپس یک الکتروود تحریکی ۳/۲ mm بالاتر از خط اینتراورال با زاویه ۱۸ درجه و از عقب در هسته LC قرار می گرفت [۱۰]. این الکتروود تحریکی از دو الکتروود نازک در هم تابیده از جنس فولاد زنگ نزن که با لایه ای از تفلون پوشانده شده، تشکیل می شود (۰/۱۲۵ mm، WPI). هسته LC بوسیله یک دستگاه استیمولاتور (WPI, A365)، با ۵ پالس ۰/۲ میلی ثانیه ای (۲۰۰ μA، ۱۰۰ Hz) تحریک می شد [۹]. شکل یک، محل الکتروود تحریکی را در هسته LC نشان می دهد.

پروتوکل آزمایش

جهت بررسی اثر تحریک الکتریکی LC بر میدان دریافتی تحریکی و مهاری نورونها، سیبل اصلی و کناری به تنهایی خم می شدند، در حالی که برای بررسی اثر میدان دریافتی مهاری نورونها سیبل اصلی ۲۰ میلی ثانیه بعد از خم شدن سیبل کناری جابجا می شد [۱۳]. تحریک الکتریکی هسته LC در فواصل زمانی ۰، ۵۰، ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی ثانیه قبل از خم نمودن هر سیبل (اصلی یا کناری)

پاسخ های تحریکی و مهاری نورونها نسبت به تحریک پنجه جلویی پا در موش صحرایی می شود [۱۸]. همچنین گزارش شده که با تحریک فازیک هسته LC بزرگی پاسخ نورونها در قشر حسی پیکری مربوط به پنجه جلویی پا افزایش و تأخیر پاسخ نورون ها کاهش می یابد [۸]. مشخص شده که در اثر تحریک تونیک هسته LC (نه فازیک)، با افزایش فرکانس تحریک، تأخیر پاسخ نورون های ناحیه ی قشر بارل کاهش می یابد [۴]. علاوه بر آن Snow و همکارانش در سال ۱۹۹۹ نشان دادند که تحریک فازیک هسته LC سبب تعدیل پاسخ مهاری ناشی از دو تحریک متوالی به یک نقطه از پنجه پا به فاصله زمانی ۴۰ میلی ثانیه (In-field inhibition) در ناحیه قشر حسی مربوط به پنجه جلویی پا میشود [۱۵].

با توجه به این که تاکنون در مورد اثر تحریک الکتریکی فازیک هسته LC بر مهار جانبی نورونها (Surround inhibition) در ناحیه قشر بارل گزارشی یافت نشده، این مطالعه به بررسی اثر تحریک الکتریکی فازیک هسته LC بروی خصوصیات پاسخ نورونها و همچنین مهار جانبی در لایه پنجم قشر بارل با استفاده از خم نمودن مکانیکی کنترل شده سیبلها می پردازد.

مواد و روشها

آماده سازی و ثبت

در این تحقیق از موش های صحرایی بیهوش نژاد ویستار با میانگین وزنی ۲۵۰-۳۵۰ گرم استفاده شد. حیوانات به کار برده شده تحت شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و تاریکی با دسترسی آزاد به غذا و آب نگهداری می شدند. داروی بیهوشی یورتان به میزان ۱/۲ mg/kg بصورت داخل صفاقی (IP) تجویز می شد. موشها در دستگاه استریوتاکس ثابت می شدند. پس از ایجاد برش روی پوست سر برای دسترسی به قشر بارل، استخوان جمجمه به فاصله ۱-۴ mm عقب تر از برگما و ۴-۷ mm در جانب خط وسط با دقت برداشته می شد تا سخت شامه کاملاً مورد دید قرار گیرد [۴].

به منظور جلوگیری از دهیدراتاسیون کورتکس، لایه نازکی از آگار گرم ۳٪ که در سالیین حل شده بود روی سطح قشر قرار می گرفت. درجه حرارت بدن بوسیله یک پتوی تنظیم حرارت (Harvard Apparatus) در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد ثابت نگه داشته می شد. برای ثبت خارج سلولی فعالیت الکتریکی نورونها، از میکروالکتروود شیشه ای با قطر ۲-۵ میکرون استفاده شد. این میکروالکتروود با محلول کلرید سدیم ۲ مولار پر می شد. سپس میکروالکتروود شیشه ای در یک نگهدارنده میکروالکتروود قرار داده شده و با استفاده از دستگاه میکرومنیپولاتور (WPI) با زاویه ۲۰ درجه به لایه V قشر بارل (عمق ۱۵۰۰-۱۰۰۰ میکرومتر) وارد می شد. فعالیت الکتریکی ثبت شده از هر نورون که از میکرو الکتروودها بدست می آمد تا ۱۰۰۰۰ برابر تقویت (WPI, DAM 80) و پالایش (۳۰۰-۱۰۰۰۰-Hz) می شد. خروجی دستگاه آمپلی فایر به ورودی

مورد بررسی قرار گرفت. همچنین $p < 0.05$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

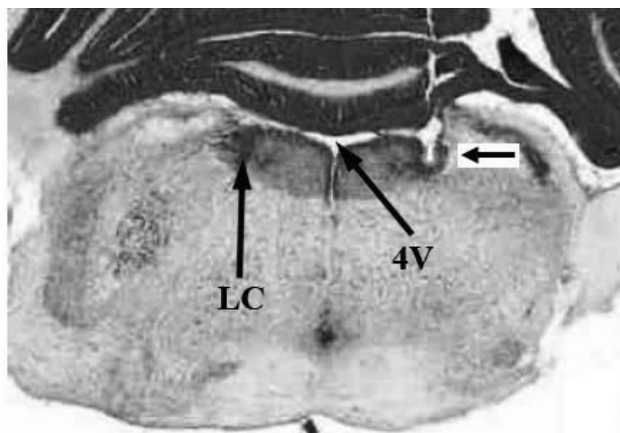
نتایج

با استفاده از جابه‌جایی مکانیکی کنترل شده سبیل‌ها، اثر تحریک الکتریکی LC بر ۳۰ نورون لایه V قشر بارل مورد مطالعه قرار گرفت. لازم به ذکر است که در این مطالعه فقط پاسخ On نورون‌ها، یعنی زمانی که لوله شیشه‌ای سبیل را به سمت بالا حرکت می‌داد مورد ارزیابی قرار گرفت. در این مطالعه فقط نورون‌هایی مورد بررسی قرار گرفتند که به اندازه کافی پایدار باقی می‌مانند تا بتوان کل پروتوکل را در مورد آنها به‌اجرا درآورد.

اثر تحریک الکتریکی LC بر بزرگی پاسخ نورون‌های لایه V قشر بارل

نتایج نشان داد تحریک الکتریکی LC باعث افزایش در بزرگی پاسخ نورون‌های قشر V به جابه‌جایی سبیل‌ها شد. در حالی که بر فعالیت خود بخودی نورون‌ها، اثر نداشت.

شکل ۲، یک نمونه از PSTH رسم شده از پاسخ یک نورون به جابه‌جایی سبیل اصلی در حالت قبل از تحریک (A) و در بازه‌های زمانی ۱۰۰، ۵۰، ۱۰، ۲۰۰، ۴۰۰ میلی ثانیه متعاقب تحریک الکتریکی (B-F) هسته LC را نشان می‌دهد. همانطور که مشخص است تحریک الکتریکی هسته LC سبب افزایش بزرگی پاسخ On در زمان‌های ۱۰۰، ۲۰۰، ۴۰۰ میلی ثانیه بعد از تحریک LC، در پاسخ نورون‌ها به جابه‌جایی سبیل اصلی می‌شود. در شکل ۳-الف، نشان داده شده، هنگامی که LC قبل از جابه‌جایی سبیل اصلی تحریک شود، بتدریج با افزایش فاصله زمانی بین جابه‌جایی سبیل اصلی با تحریک الکتریکی هسته LC، اندازه پاسخ افزایش می‌یابد و $p < 0.05$ و paired t-test ($F(2/58, 74/9) = 3/09$)، RMA .



شکل ۱- نوک فلش با زمینه سفید محل تحریک هسته LC را نشان می‌دهد (رنگ آمیزی نیسل). 4V: بطن چهارم.

به تنهایی و یا قبل از خم شدن توأم سبیل اصلی و کناری (در حالت جفتی) اعمال می‌گردید. لازم به ذکر است که جابه‌جایی مکانیکی هر سبیل ۴۰ مرتبه با فرکانس ۰/۵ هرتز تکرار می‌شد و پاسخ نورون‌ها ثبت می‌گردید

بعد از اتمام مراحل فوق با استفاده از جریان مستقیم DC ($10 \mu A$ ، S_{10}) لیژن داده می‌شد. سپس با تهیه برشهایی به ضخامت ۸۰ میکرون و رنگ‌آمیزی نیسل محل قرار گرفتن الکترود تحریکی در هسته LC مورد تأیید قرار می‌گرفت.

روند آزمایش و آنالیز داده‌ها

با استفاده از هیستوگرام‌های پس از تحریک (Post stimulus time histograms) ابتدا پاسخ نورون‌ها در ۱۰۰ میلی ثانیه اول هر فایل ثبتی (جایی که هیچگونه تحریک مکانیکی یا الکتریکی وجود نداشت) بعنوان فعالیت خودبخودی مورد محاسبه قرار می‌گرفت. سپس بزرگی پاسخها (Response magnitude) در بازه زمانی ۲۵-۵ میلی ثانیه بعد از جابه‌جایی سبیل‌ها محاسبه شدند. برای محاسبه تغییرات مطلق بزرگی پاسخها بزرگی پاسخ نورون‌ها در زمانهای مختلف تحریک هسته LC از بزرگی پاسخ نورون‌ها در زمانی که سبیل‌ها بدون تحریک هسته جابه‌جا می‌شدند کم می‌شد. همچنین برای محاسبه زمان تأخیر پاسخ (Response Latency)، زمانی به عنوان زمان تأخیر پاسخ در نظر گرفته می‌شد که پاسخ نورون‌ها بعد از جابه‌جایی سبیل‌ها از میانگین به اضافه ۲ برابر انحراف معیار فعالیت خودبخودی بیشتر می‌شد. این پارامترها در زمان جابه‌جایی جداگانه سبیل‌ها اندازه‌گیری نیز می‌شدند. برای محاسبه اثر تسهیلی یا مهارتی سبیل‌های اصلی و کناری بر یکدیگر از Condition test ratio (CTR) استفاده شد که بصورت زیر محاسبه می‌شد [۱۳]. لازم به ذکر است که سبیل‌ها با اختلاف زمانی ۲۰ میلی‌ثانیه جابه‌جایی شدند:

$$\text{PC (5-25ms)}$$

$$\text{CTR} = \frac{\text{Aa} + \text{Pa}}{\text{Aa} + \text{Pa} + \text{PC}}$$

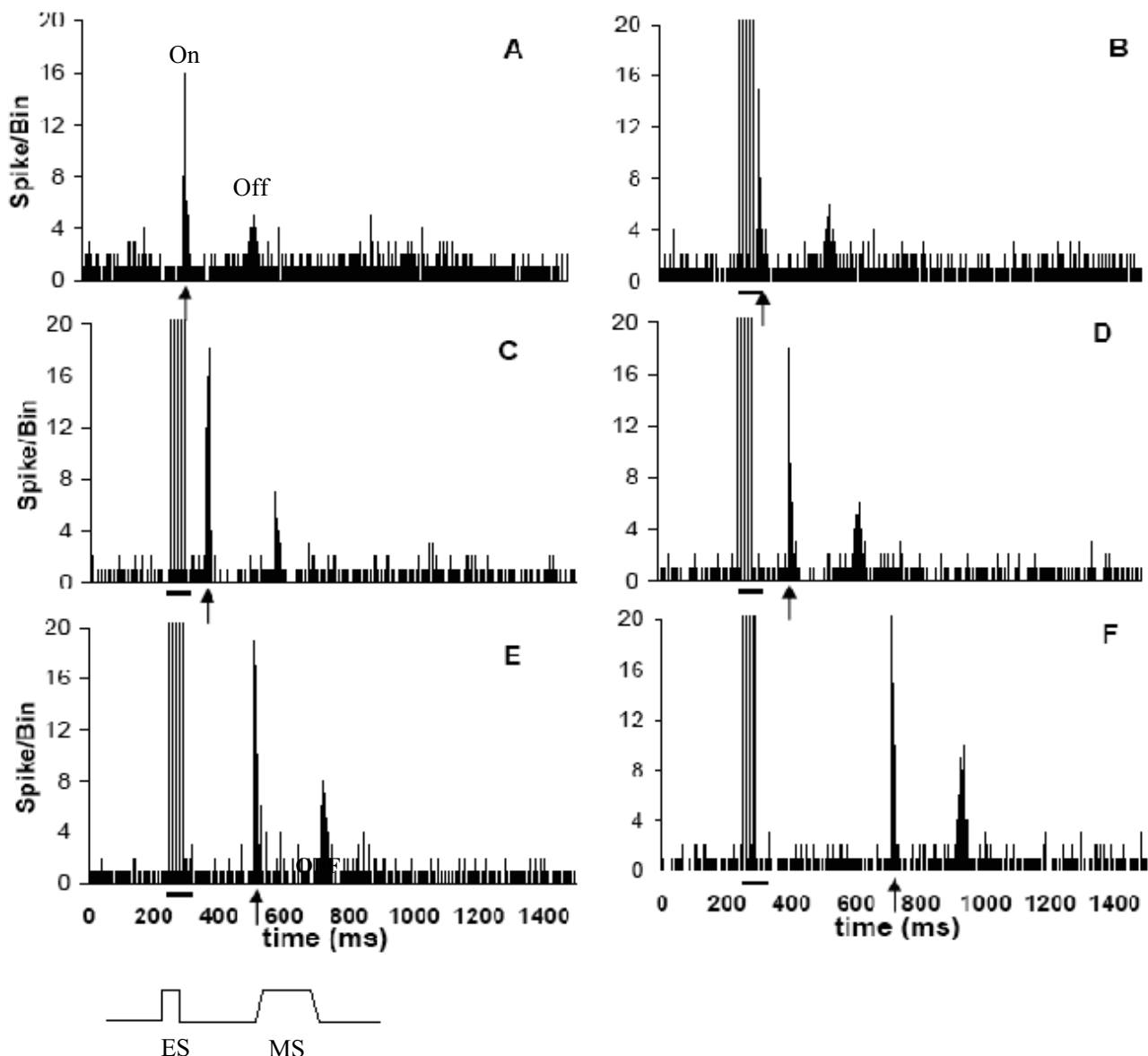
$$\text{Aa} = (25-45\text{ms}), \text{Pa} = (5-25\text{ms})$$

PC = بزرگی پاسخ سبیل اصلی در حالت جفتی در ۲۵-۵ میلی‌ثانیه بعد از جابه‌جایی.

Pa = بزرگی پاسخ سبیل اصلی به تنهایی در ۲۵-۵ میلی‌ثانیه بعد از جابه‌جایی.

Aa = بزرگی پاسخ سبیل کناری به تنهایی در ۲۵-۴۵ میلی‌ثانیه بعد از جابه‌جایی.

در صورتی که مقدار CTR از یک کمتر باشد بعنوان اثر مهارتی و اگر از یک بیشتر باشد بعنوان تسهیل در پاسخ نورون در نظر گرفته می‌شد [۱۳]. داده‌های بدست آمده با استفاده از آزمون ANOVA (RMA) و paired t-test



شکل ۲- شمایی از پاسخ نورونهای لایه پنجم به جابه‌جایی سیبل اصلی (A) و پاسخ آن در ۴۰۰، ۲۰۰، ۱۰۰، ۵۰ میلی‌ثانیه بعد از تحریک الکتریکی هسته LC (B-F)، خطوط بزرگ زیر هر هیستوگرام زمان تحریک LC را نشان می‌دهد. فلشها زمان شروع پاسخ های On را نشان می‌دهد. ES=تحریک الکتریکی، MS=تحریک مکانیکی (رجوع به متن).

سیبل کناری روند مشابهی دیده می‌شود ولی این کاهش از نظر آماری معنی دار نیست.

اثر تحریک LC بر میدان دریافتی مهاری نورونها

شکل ۳-ج، اثر تحریک الکتریکی هسته LC را بر میدان دریافتی مهاری نورونهای قشر بارل نشان می‌دهد، همانگونه که مشاهده می‌شود تحریک هسته LC باعث ایجاد کاهش معنی‌داری در بازه‌های ۰، ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌ثانیه بر CTR می‌شود (paired t-test و $p < 0.05$) و $(RMA, F(3/23, 87/4) = 3/46)$. این کاهش نشان می‌دهد که تحریک فازیک LC باعث تقویت مهار جانبی در میدان دریافتی نورونهای لایه V قشر بارل می‌گردد.

این افزایش در زمان‌های ۴۰۰، ۲۰۰، ۱۰۰، ۵۰ میلی‌ثانیه از نظر آماری معنی دار می‌باشد. این روند افزایش پاسخ متعاقب جابه‌جایی سیبل کناری نیز مشاهده شد، ولی تنها در زمان ۱۰۰ میلی‌ثانیه متعاقب تحریک الکتریکی LC به سطح معنی‌داری رسید (paired t-test و $p < 0.01$) و $(RMA, F(4/124, 46/9) = 4/38)$.

اثر تحریک LC بر تأخیر پاسخ نورونهای لایه V قشر بارل

شکل ۳-ب، نشان می‌دهد که تحریک هسته LC در زمان‌های ۴۰۰-۱۰۰ میلی‌ثانیه قبل از جابه‌جایی سیبل اصلی، سبب کاهش زمان تأخیر پاسخ نورونها می‌شود که این کاهش تنها در بازه زمانی ۴۰۰ میلی‌ثانیه به سطح معنی‌داری می‌رسد (paired t-test, $P < 0.01$). در مورد

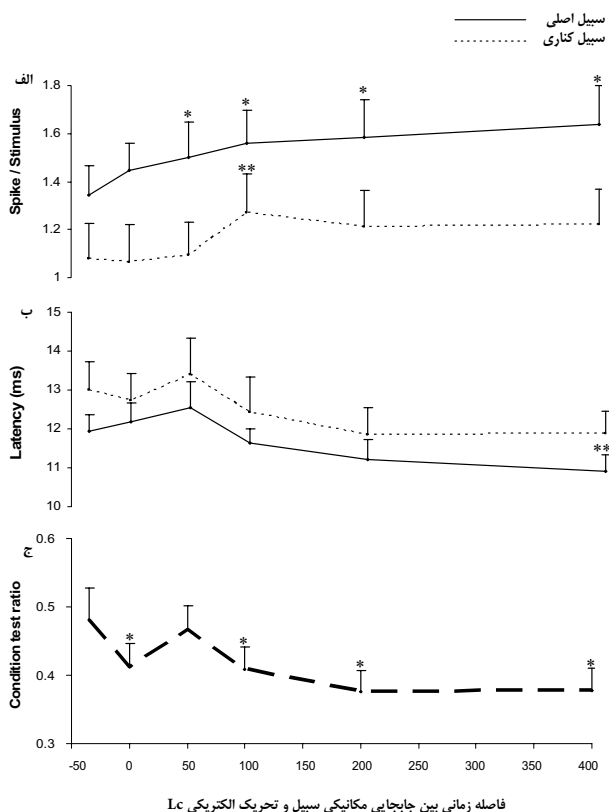
حسی تحریکی و هم به شکل تضعیف مونوتونیک مشاهده می شود، بعلاوه با افزایش فرکانس تحریک تونیک تأخیر پاسخ نورو ن های ناحیه ی بارل کاهش می یابد [۴]. نشان داده شده است که LC دارای هر دو اثر تحریکی و مهارتی روی نورونهای قشر حسی پیکری می باشد [۱۵]. در مطالعه ای که توسط Lecus و همکارانش در سالهای اخیر صورت پذیرفته است نیز، مشاهده شد که تحریک فازیک هسته ی LC سبب تسهیل بزرگی پاسخ نورو ن ها در قشر حسی پیکری مربوط به پای جلویی موش صحرایی می شود، بعلاوه تأخیر پاسخ نورو ن ها نیز کاهش می یابد [۸]. ما نیز در این پژوهش نشان دادیم که تحریک فازیک LC، بزرگی پاسخ نورو نهای لایه پنجم قشر بارل را نسبت به جابه جایی مکانیکی کنترل شده سیبلها افزایش می دهد و تأخیر پاسخ نورو نها به جابه جایی سیبل اصلی بعد از تحریک فازیک LC، را کاهش می دهد. برخی از مطالعات نشان داده اند که به کارگیری NE از طریق تزریق ایونتوفورزیس، مشابه تحریک LC [۱۱۶]، دارای دو اثر متضاد فوق (تحریکی و مهارتی) روی نورونهای قشر حسی پیکری است [۳، ۱۶، ۲۱]. این تفاوت در پاسخ ممکن است ناشی از فعال شدن گیرنده های متفاوت آدرنرژیک باشد، بطوری که فعال شدن α -رستپورها منجر به تسهیل در پاسخ می شود [۳، ۹]. در حالی که β -رستپورها، سرکوب پاسخ را منجر می شوند [۵، ۱۷].

البته نمی توان از تفاوت در پروجکشن های متفاوت هسته LC به لایه های مختلف هم گذشت. به طوری که Sato و همکاران نشان دادند که در قشر بینایی گربه، تحریک فازیک هسته LC موجب اثرات تضعیفی در لایه های ۲، ۳، ۴ و ۵ اثرات تسهیلی در لایه پنجم و بعضی از سلول های لایه ششم شده است [۱۱]. ما هم در مطالعات قبلی مشاهده کردیم که تحریک فازیک هسته LC در لایه چهارم قشر بارل باعث کاهش اندازه پاسخ نورو ن ها متعاقب جابجایی سیبل اصلی می شود [۱].

با توجه به این که Waterhouse گزارش کرد که تزریق ایونتوفورزیس NE باعث افزایش پاسخدهی نورونهای دارای اسپایک منظم regular spike می شود، در حالی که منجر به کاهش پاسخ نورو نهای برست Burst می شود [۲۱]. این احتمال وجود دارد که ما بیشتر پاسخ نورو نهای دارای فعالیت منظم را ثبت کرده باشیم که در نتیجه تسهیل در پاسخ نورو نها بدنبال تحریک فازیک LC مشاهده گردید.

در این مطالعه ما سیبل کناری را قبل از سیبل اصلی جابه جا کردیم و پاسخ نورو نها را با استفاده از CTR آنالیز نمودیم که این روش اطلاعاتی را در مورد میدان دریافتی مهارتی نورو نها در اختیار ما قرار می دهد [۶، ۱۳].

در این مطالعه برای اولین بار مشخص شد که تحریک الکتریکی LC، اثر مهارتی جابه جایی سیبل اول (سیبل کناری) را بر پاسخ نورو نها در رابطه با جابه جایی سیبل دوم (سیبل اصلی) افزایش می دهد. مطالعات نشان داده اند که مهار جانبی در قشر بارل بیشتر از طریق رستپورهای گاباژرژیک اعمال می گردد [۱۴، ۷]. از طرف دیگر این اعتقاد وجود دارد که بین NE و GABA در قشر اثر متقابل وجود دارد. Waterhouse



شکل ۳- اثر تحریک فازیک هسته LC در زمانهای مختلف بر بزرگی پاسخ (الف) و زمان تأخیر (ب). نمودار (ج) اثر فواصل زمانی مختلف بین جابجایی سیبل و تحریک LC را بر CTR نورونهای لایه پنجم قشر بارل نشان می دهد. داده ها به صورت میانگین \pm خطای انحراف معیار میانگین می باشد ($P > 0.05$ و $P > 0.01$).

بحث

این مطالعه نشان می دهد که تحریک فازیک LC، بزرگی پاسخ نورو نهای لایه پنجم قشر بارل را نسبت به جابه جایی مکانیکی کنترل شده سیبلها افزایش می دهد در حالی که روی فعالیت خودبخودی آنها بی تأثیر است. تأخیر پاسخ نورو نها به جابه جایی سیبل اصلی بعد از تحریک فازیک LC، در زمان ۴۰۰ میلی ثانیه بعد از تحریک هسته LC کاهش یافت. بعلاوه میدان مهارتی نورو نها بدنبال تحریک LC تقویت می شد. این نتایج نشان می دهد که LC می تواند باعث تعدیل در میدان دریافتی نورو نها شود و پاسخ آنها را به اطلاعات حسی دریافتی تغییر دهد. برای بررسی اثر تحریک فازیک LC روی پاسخهای تحریکی قشر حسی پیکری از سیستم بارل استفاده شد. ما دریافتیم که تحریک LC باعث افزایش پاسخدهی نورو نها به تحریکات حسی می شود. افزایش پاسخ جابه جایی سیبلهای اصلی و کناری به معنی افزایش در اندازه میدان دریافتی تحریکی نورونهای قشر بارل می باشد [۷]. علاوه بر آن در مطالعه ای که توسط Devilbiss و همکارانش در سال ۲۰۰۴ و بر روی موش های هوشیار صورت پذیرفت، نیز مشخص شد که با افزایش فرکانس تحریک تونیک هسته ی LC، اثر NE هم به شکل تسهیل پاسخ های

- [6] Kyriazi HT, Carvell GE, Brumberg JC, Simons DJ, Effects of baclofen and phaclofen on receptive field properties of rat whisker barrel neurons. *Brain Res* 712 (1996) 325-328.
- [7] Kyriazi HT, Carvell GE, Brumberg JC, Simons DJ, Quantitative effects of GABA and bicuculline methiodide on receptive field properties of neurons in real and simulated whisker barrels. *J Neurophysiol* 75 (1996) 547-560.
- [8] Lecas JC, Locus coeruleus activation shortens synaptic drive while decreasing spike latency and jitter in sensorimotor cortex. Implications for neuronal integration, *Eur J Neurosci* 19 (2004) 2519-2530.
- [9] Mouradian RD, Sessler FM, Waterhouse BD, Noradrenergic potentiation of excitatory transmitter action in cerebrocortical slices: evidence for mediation by an alpha 1 receptor-linked second messenger pathway. *Brain Res* 546 (1991) 83-95.
- [10] Paxinos G, Watson C, The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. Academic Press, San Diego, (1986).
- [11] Sato H, Fox K, Baw NW, Effect of electrical Stimulation of locus Coeruleus on the activity of neurons in the cat visual cortex. *J Neurophysiol* 62 (1989)946-958.
- [12] Sessler FM, Liu W, Kirifides ML, Mouradian RD, Lin RC, Waterhouse BD, Noradrenergic enhancement of GABA-induced input resistance changes in layer V regular spiking pyramidal neurons of rat somatosensory cortex. *Brain Res* 657 (1995) 171-182.
- [13] Sheibani V, Farazifard R, Dorsal raphe nucleus stimulation modulates the response of layers IV and V barrel cortical neurons in rat. *Brain Res Bull* 68(2006)430-450.
- [14] Simons DJ. Temporal and spatial integration in the rat SI vibrissa cortex. *J Neurophysiol* 54 (1985) 615-635.
- [15] Snow PJ, Andre P, Pompeiano O, Effects of locus coeruleus stimulation on the responses of SI neurons of the rat to controlled natural and electrical stimulation of the skin. *Arch Ital Biol* 137 (1999) 1-28.
- [16] Warren RA, Dykes RW, Transient and long-lasting effects of iontophoretically administered

و همکارانش [۱۷،۲۱] نشان دادند که NE باعث افزایش مهار پاسخ در رابطه با بکارگیری GABA در قشر موش صحرایی می‌گردد. این اثر بالقوه NE روی مهار ناشی از گابا در لایه پنجم قشر بارل نیز گزارش شده است و این نقش تعدیل کننده را ناشی از β -رستورها دانسته‌اند [۱۲].

بنابراین ممکن است نقش تعدیل کننده تحریک LC روی مهار ناشی از تحریک سیل‌های کناری که ما در این مطالعه مشاهده کردیم، ناشی از اثر متقابل بین NE و GABA باشد. این تحقیق نشان داد که هسته LC با تعدیل پاسخ نورونهای قشر، تعاملات مهاری و تحریکی آنها را تغییر می‌دهد. البته برای بررسی دقیق تر اثر متقابل بین NE و GABA، نیاز به تحقیقات بیشتری در این زمینه وجود دارد.

تقدیر و تشکر

یافته این پژوهش با حمایت مالی سازمان مدیریت و برنامه ریزی استان کرمان (ماده ۱۰۲) و مرکز تحقیقات علوم اعصاب کرمان صورت پذیرفته است. بدینوسیله مراتب تشکر و قدردانی نویسندگان این مقاله از مراکز مذکور اعلام می‌گردد.

منابع

- [۱] شیبانی وحید، استکی حسین، بهزادی ژیا، گنجی فرزانه. اثر تحریک الکتریکی فازیک هسته لوکوس سرلئوس بر پاسخ نورون های قشر بشکه ای موش صحرایی متعاقب جابجایی مکانیکی کنترل شده. **فیزیولوژی و فارماکولوژی**، ۶ (۱۳۸۱) ۲۷ تا ۳۷.
- [2] Armstrong-James M, Fox K, Spatiotemporal convergence and divergence in the rat S1 "barrel" cortex. *J Comp Neurol* 263 (1987) 265-281.
- [3] Devilbiss DM, Waterhouse BD, Norepinephrine exhibits two distinct profiles of action on sensory cortical neuron responses to excitatory synaptic stimuli. *Synapse* 37 (2000) 273-282.
- [4] Devilbiss DM, Waterhouse BD. The effects of tonic locus ceruleus output on sensory-evoked responses of ventral posterior medial thalamic and barrel field cortical neurons in the awake rat. *J Neurosci* 24 (2004) 10773-10785.
- [5] Gorge MJ, Modification of receptive fields of posteromedial barrel subfield neocortical single units by known concentrations of iontophored noradrenaline in the rat. *Int J Neurosci* 65 (1992) 69-81.

- synaptically driven responses of layer V barrel field cortical neurons. *Brain Res* 868 (2000) 39-47.
- [21] Waterhouse BD, Woodward DJ, Interaction of norepinephrine with cerebrocortical activity evoked by stimulation of somatosensory afferent pathways in the rat. *Exp Neurol* 67 (1980) 11-34.
- [22] Welker C, Receptive fields of barrels in the somatosensory neocortex of the rat. *J Comp Neurol* 166 (1976) 173-189.
- [23] Welker E, Armstrong-James M, Van der Loos H, Kraftsik R, The mode of activation of a barrel column: response properties of single units in the somatosensory cortex of the mouse upon whisker deflection. *Eur J Neurosci* 5 (1993) 691-712.
- [24] Woolsey TA, Van der Loos H, The structural organization of layer IV in the somatosensory region (SI) of mouse cerebral cortex. The description of a cortical field composed of discrete cytoarchitectonic units. *Brain Res* 17 (1970) 205-242.
- norepinephrine on somatosensory cortical neurons in halothane-anesthetized cats. *Can J Physiol Pharmacol* 74 (1996) 38-57.
- [17] Waterhouse BD, Moises HC, Woodward DJ, Noradrenergic modulation of somatosensory cortical neuronal responses to iontophoretically applied putative neurotransmitters. *Exp Neurol* 69 (1980) 30-49.
- [18] Waterhouse BD, Moises HC, Woodward DJ, Phasic activation of the locus coeruleus enhances responses of primary sensory cortical neurons to peripheral receptive field stimulation. *Brain Res* 790 (1998) 33-44.
- [19] Waterhouse BD, Moises HC, Yah HH, Woodward DJ, Norepinephrine enhancement of inhibitory synaptic mechanisms in cerebellum and cerebral cortex: mediation by beta adrenergic receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 221 (1982) 495-506.
- [20] Waterhouse BD, Mouradian R, Sessler FM, Lin RC, Differential modulatory effects of norepinephrine on