

تأثیر سیستم گلوتامینرژیک در تنظیم سیستم قلبی عروقی رت

دکتر معصومه حاتم^۱ امیر حسابی^۲ مجید وطنخواه^۲ شهین نامدار^۳ دکتر علی نسیمی^۴
^۱ استادیار گروه فیزیولوژی^۲ دانشجوی پزشکی^۳ کارشناس علوم آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان^۴ استادیار گروه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

مجله پزشکی هرمزگان سال دهم شماره اول بهار ۸۵ صفحات ۲۲-۱۵

چکیده

مقدمه: ناحیه *Bed nucleus stria terminalis (BST)* جزء سیستم لیمبیک است که نقش آن در کنترل قلب و گردش خون نشان داده شده است. تزریق ال - گلوتامیت به این هسته فشارخون و ضربان قلب را کاهش می‌دهد. در این تحقیق نقش زیرگروه‌های رسپتورگلوتامات در کنترل قلب و گردش خون مورد بررسی قرار گرفت.

روش کار: در این مطالعه آزمایشگاهی، آزمایشات بر روی ۱۸ موش آزمایشگاهی بزرگ بیهوش با یورتان انجام گرفت. تزریق داروها توسط میکروپیپت و بصورت داخل هسته‌ای و به میزان ۵۰ نانولیتتر صورت گرفت. فشارخون و ضربان قلب حیوان قبل و بعد از تزریق اندازه‌گیری شد. میانگین تغییرات فشارخون و ضربان قلب در داخل هر گروه و در مقایسه با گروه کنترل با استفاده از آزمون آنالیز واریانس مورد ارزیابی قرار گرفت.

نتایج: نتایج نشان داد که تزریق ۵۰ نانولیتتر ال - گلوتامات ۰/۲۵ مولار باعث کاهش فشارخون به میزان $25/8 \pm 3/7$ میلی‌متر جیوه و کاهش ضربان قلب $19/2 \pm 2/8$ ضربان در دقیقه شد. تزریق دوزهای ۲/۵ و ۵ میلی‌مول *Ap5* آنتاگونیست رسپتور *NMDA* و دوزهای ۰/۵ و یک میلی‌مول *CNQX* آنتاگونیست رسپتور *AMPA* تغییری در فشارخون و ضربان قلب در مقایسه با گروه کنترل نداشت.

نتیجه‌گیری: نتایج تحقیق حاضر نشان می‌دهد تحریک سیستم گلوتامینرژیک در *BST* باعث افت فشارخون و ضربان قلب می‌گردد که مشابه یافته‌های قبلی است در حالی که مهار گیرنده‌های *NMDA* و *AMPA* تغییری بر فشارخون و ضربان قلب نداشت. این یافته‌ها نشان می‌دهند که نورونهای گلوتامینرژیک در *BST* در شرایط آزمایش و با تزریق آنتاگونیست‌ها در شرایط آزمایش و فشارخون طبیعی فعالیت ناچیزی دارند و یا خاموشند.

کلیدواژه‌ها: لیمبیک سیستم - قلبی و عروقی - فیزیولوژی - رتها - گیرنده‌های *N-methyl-D-Aspartate*

گیرنده‌های *AMPA*

نویسنده مسئول:
دکتر معصومه حاتم - گروه
فیزیولوژی - دانشکده پزشکی
دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان
بندرعباس - ایران
تلفن ۳۳۳۲۴۲۴ ۰۹۸
پست الکترونیکی:
Hatam_m@yahoo.com

دریافت مقاله: ۸۳/۱۰/۲۴ اصلاح نهایی: ۸۴/۱/۲۲ پذیرش مقاله: ۸۴/۷/۱

مقدمه:

جانبی، میانی و شکمی تقسیم می‌شود (۳). قبلاً نقش این هسته در تنظیم دمای بدن هم نشان داده شده بود (۴). از لحاظ آناتومیکی *BST* بطور ایده‌آل در محلی قرار دارد که ارتباطات مستقیمی با هسته‌ای پاراونتر یکولار هیپوتالاموس (۵) هسته و نترال مدولا (۶،۷) هسته آمیگوس و هسته مسیر منزوی (۶،۸) دارد. همه این

هسته *Bed nucleus stria terminalis (BST)* یکی از هسته‌های سیستم لیمبیک واقع در مغز جلویی است. این هسته در مطالعات کلاسیک به بخشهای جانبی، میانی و شکمی تقسیم شده است (۱،۲). در حالی که با تکنیکهای پیشرفته بافت شناسی و سلول شناسی به ۱۵ بخش

هسته‌ها در کنترل اتونومیک قلب و گردش خون نقش دارند.

هسته پاراونتریکولارهپیوتالاموس همراه با هسته سوپرااپتیک با ترشح وازپرسین در افزایش فشار شریانی نقش محوری دارد (۹،۱۰،۱۱). هسته و نترال مدولا نیز حاوی نورونهایی است که فعالیت آنها منجر به بروز رفلکسهایی می‌شود که در ایجاد تون عروقی و حفظ آن نقش اصلی را دارد (۱۲). هسته آمیگوس نیز منشاء اعصاب پاراسمپاتیکی برای کنترل ضربان قلب است (۱۳،۱۴) و در نهایت هسته مسیر منزوی محل ختم آورانه‌های اولیه قلب و گردش خون است (۱۵). ارتباط هسته BST با این هسته‌ها نشان می‌دهد که BST یکی از محلهایی است که از یک سو با اعصاب سمپاتیکی و پاراسمپاتیکی و از سوی دیگر با اثر بر ترشح وازپرسین از غده نورهیپوفیز بر قلب و عروق تأثیر می‌گذارد.

هسته BST ارتباطات شناخته شده‌ای با آمیگال دارد. تزریق کلورکبالت به BST به منظور مسدود نمودن انتقال پیام و سپس تحریک نورونهای بخش مرکزی آمیگال پاسخهای قلبی عروقی BST را به مدت ۲۰ دقیقه پس از تزریق از بین می‌برد (۳).

بنا بر این شواهد موجود نشان می‌دهد که BST یک جزء مهم مکانیزمهای مرکزی برای تنظیم قلب و عروق است. تزریق ال گلوتامات به BST موجب افت فشارخون در محدوده ۶ تا ۵۵ میلی‌متر جیوه و کاهش ضربان در محدوده ۱۵ تا ۴۰ ضربه در دقیقه می‌شود (۳) اما هنوز معلوم نشده چرا فعال شدن نورونهای این هسته موجب پاسخهای کاهنده فشارخون در ضربان قلب می‌شود. برای دستیابی به این سؤال بایستی گیرنده‌ها و نوروترانسمیترها و ارتباطات نورونی در داخل خود هسته و با هسته‌های اطراف مورد بررسی قرار گیرد. این تحقیق در پاسخ به بخشی از این سؤالات انجام گرفته است.

وجود نورونها گلوتامتریژیک و نقش فیزیولوژیک گلوتامات بر فشارخون و ضربان قلب در BST نشان داده شده است. اما نقش زیرگروه‌های رسپتور گلوتامات یعنی رسپتور NMDA و NonNMDA تاکنون مورد مطالعه

قرار نگرفته است. در بررسی حاضر بر آن شدیم تا نقش این سیستم و زیرگروه‌های این رسپتور را در تنظیم قلب و گردش خون مورد مطالعه قرار دهیم.

روش کار:

جراحی: آزمایشات بر روی ۲۲ موش صحرایی نراز نژاد Wistar در محدوده وزنی ۲۵۰-۳۵۰ گرم انجام شد. حیوانات در قفس‌های چهارتایی در دمای ۲۲ تا ۲۵ درجه سانتی‌گراد با ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی با آب و غذای کافی در دسترس نگهداری می‌شدند.

حیوانات با یوروتان $1/4 \text{ g/kg}$ و دوز تکمیلی $0/7 \text{ g/kg}$ هر ۲-۱ ساعت بصورت داخل صفاقی بیهوش گردیدند. عمق بیهوشی با فشار دم و رفلکس Withdrawal بررسی می‌شد. نای حیوان کانول‌گذاری شد و به منظور ثبت فشارخون و ضربان قلب شریانی رانی سمت چپ با قرار دادن کاتتر پلی‌اتیلن PE.50 حاوی سالیین هپارین کانول‌گذاری گردید.

فشارخون توسط ترانس‌دیوسر فشار هاروارد و اوسیلوگراف یونیورسال هاروارد و ضربان قلب توسط کاردیوتاکوگراف هاروارد بصورت پیوسته در تمام مدت آزمایش ثبت گردید. همچنین توسط یک نرم‌افزار که در گروه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تهیه و نصب گردیده، فشارخون و ضربان قلب از اوسیلوگراف به کامپیوتر انتقال و در آن ذخیره می‌گردید.

دمای بدن حیوان توسط کنترل‌کننده دما (Narco-Bio System, USA) در محدوده 37 ± 1 درجه سانتی‌گراد حفظ می‌گردید و سپس حیوان در موقعیت رو به شکم در استریوتاکس (Stolting USA) قرار داده شد و دو سوراخ کوچک توسط دریل در استخوان آهیانه ایجاد گردید.

تحریک شیمیایی: تحریکات شیمیایی هسته BST توسط یک میکروپمپت شیشه‌ای که به کمک میکروالکتروپولر (Stolting USA) با قطر داخلی ۴۵-۳۵ میکرومتر تهیه شده بود، انجام گرفت. میکروپمپت توسط یک لوله پلاستیکی به سرنگ انسولین وصل گردید. تزریق مواد با فشار هوای داخل سرنگ صورت می‌گرفت و حجم

مشاهده گردید. آزمایشات خارج از BST از آنالیز آماری حذف می‌شد.

جمع‌آوری و آنالیز داده‌ها: ابتدا در تمام گروه‌ها به مدت ۱۵ دقیقه فشارخون و ضربان قلب بدون هیچ تزریقی ثبت گردید تا از ثابت ماندن فشارخون اطمینان حاصل شود. سپس ثبت تا پایان هر آزمایش ادامه داشت. پس از آزمایش توسط برنامه کامپیوتر مقادیر فشار سیستول، فشار دیاستول و فشار متوسط شریانی و ضربان قلب از این برنامه به برنامه Excel انتقال داده شد و میانگین و خطای معیار داده‌ها در هر گروه بدست آمد.

برای انجام آزمونهای آماری ابتدا تست نرمالیتی روی هر نمونه انجام گرفت و پس از اطمینان از نرمال بودن داده‌ها برای مقایسه میانگین‌ها در داخل هر گروه از آنالیز واریانس با اندازه‌گیری مکرر (ANOVA, repeated measures) استفاده گردید. همچنین تغییرات فشار متوسط شریانی و ضربان قلب در دقایق مختلف در هر گروه آزمایشی با فاکتور زمان بعنوان *Within subject* و فاکتور *Case-control* بعنوان *between subject* مورد مقایسه قرار گرفت. در صورت معنی‌دار بودن تفاوتها، میانگین زمانی که بیشترین تفاوت را نشان می‌داد با میانگین قبل، با استفاده از *Paired-t-test* مورد مقایسه قرار گرفت. آزمونهای آماری *Paired-t-test* با استفاده از نرم‌افزار Excel 7 و آزمونهای ANOVA با استفاده از SPSS10 انجام گرفت.

نتایج:

بررسی نقش سیستم گلوتامینرژیک: برای بررسی نقش سیستم گلوتامینرژیک در تنظیم قلب و گردش خون، در اولین گروه از آزمایشات ۵۰ نانولیتزر محلول ۰/۲۵ مولار گلوتامیت در فسفات بافر سالین با PH ۷/۴ به داخل BST تزریق شد. در شکل ۱، یک نمونه از ثبت نشان داده شده است. کاهش فشار و ضربان قلب ۳۰ ثانیه پس از تزریق آغاز شد و حداکثر تا ۲ دقیقه ادامه داشت و تا ۱۰ دقیقه بعد به میزان اولیه برگشت. در حالی که تزریق حجم مشابهی از سالین در گروه کنترل (n=۲۱) تأثیری بر

تزریق تمام محلولها ۵۰ نانولیتزر بود و با مشاهده مستقیم حباب مایع و هوا توسط یک میکروسکوپ مخصوص با عدسی چشمی مدرج (ساخت دانشگاه UWO کانادا) کنترل گردید. مختصات BST به کمک اطلس استریوتاکسی (۱۶) به اندازه ۸/۷۴-۸/۲ میلیتر جلو خط *intra-aural* و جانبی ۱ تا ۲ میلیتر از خط وسط و عمق ۵/۵-۷/۵ میلیتر تعیین گردید. به منظور مطالعه همه بخشهای هسته میکروپیپت به تدریج در فواصل ۳۰۰ میکرون پس از هر تزریق پایین و به اطراف برده می‌شد. بطوری که بطور چند تزریق در هر حیوان انجام گرفت.

کلیه داروها در نرمال سالین حل شدند بجز CNQX که ابتدا در *dimethyl sulfoxid* (Merk) حل گردید و سپس نرمال سالین اضافه شد. آزمایشات در گروههای ذیل انجام شد:

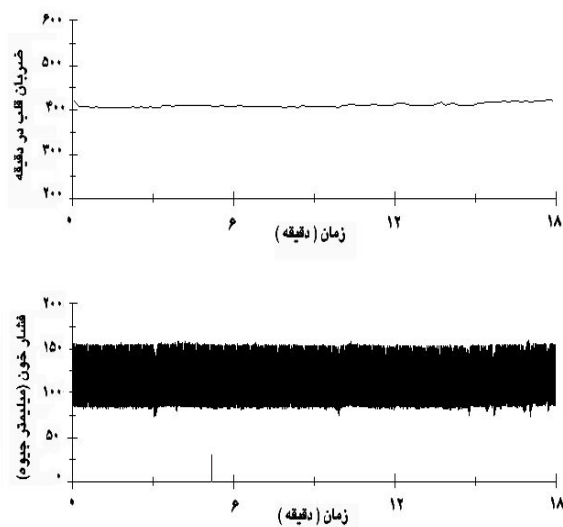
تزریق گلوتامیت (*L-Glutamate, Sigma*) ۰/۲۵ مولار که در محلول فسفات بافر سالین ۰/۴ مولار با PH=۷/۴ حل شده بود (n=۴).

تزریق دوزهای ۵mM و ۲/۵mM از محلول *DL-2-amino-5-phosphopentotanic acid, Sigma* (AP5) آنتاگونیست رسپتور NMDA.

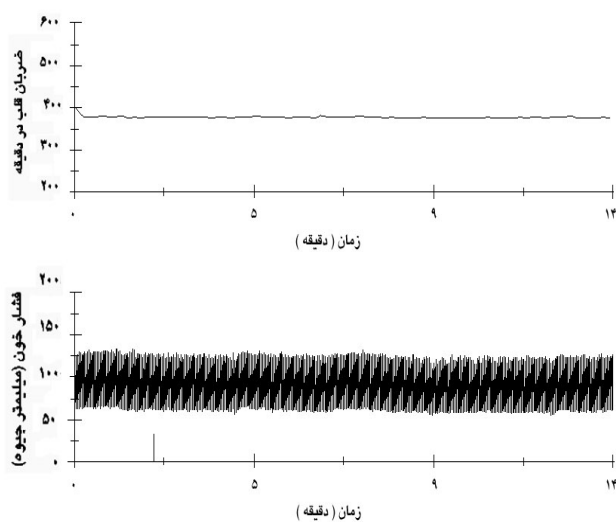
تزریق دوزهای ۰/۵mM و ۱mM از محلول *cyano-7-nitroquinoxaline-2-3-dione Sigma* (CNQX) آنتاگونیست رسپتور AMPA.

در گروه کنترل (n=۴) نیز ۵۰ نانولیتزر فسفات بافر سالین ۰/۴ مولار (Vehicle) تزریق شد و در سه حیوان بطور جداگانه DSMO حلال CNQX تزریق گردید.

بافت شناسی: در پایان هر آزمایش از طریق پرفیوژن درون قلبی *Transcardial Perfusion* ۱۰۰ میلی‌لیتر محلول نرمال سالین هیپارین و سپس ۱۰۰ میلی‌لیتر فرمالین ۱۰٪ تزریق شد و مغز حیوان در درون جمجمه فیکس گردید و پس از چند ساعت مغز خارج شد و پس از بریدن قسمتهای اضافی منطقه موردنظر در فرمالین ۱۰٪ قرار داده شد و برشهای پشت سرهم (Serial) انجمادی توسط میکروتوم انجمادی (Crayo cut 1800) با ضخامت ۶۰ میکرون تهیه و به کمک *Neutral red* رنگ شد. پس از آن به کمک میکروسکوپ نوری محل تزریق

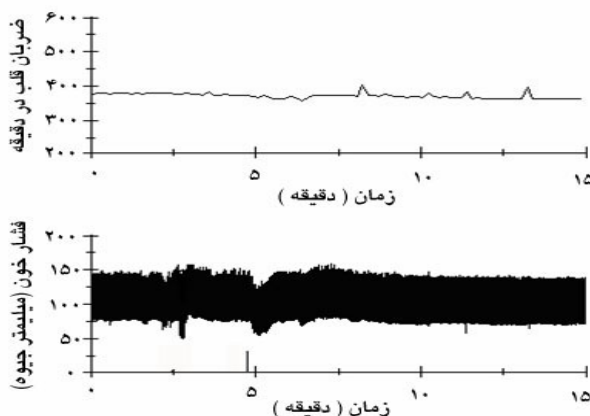


شکل ۳- یک نمونه از ثبت فشار خون و ضربان قلب پس از تزریق ۵۰ نانولیتزر محلول ۵ میلی مول $AP5$ خط عمودی روی محور X ها نشانگر زمان تزریق است

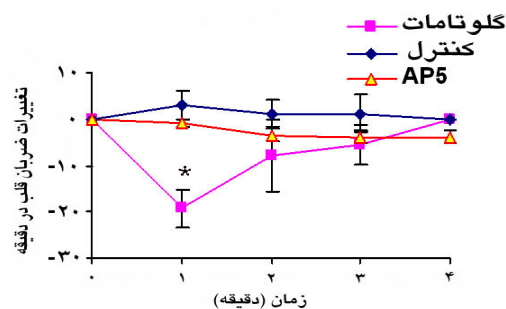
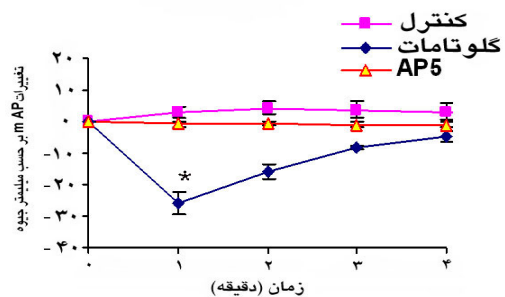


شکل ۴- یک نمونه از ثبت فشار خون و ضربان قلب پس از تزریق ۵۰ نانولیتزر محلول ۵ میلی مول $CNQX$ خط عمودی روی محور X ها نشانگر زمان تزریق است.

فشارخون و ضربان قلب ایجاد نکرد. در شکل ۲ میانگین تغییرات فشار متوسط شریانی و ضربان قلب در دو گروه کنترل و گلوتامیت بر حسب زمان رسم شده است.

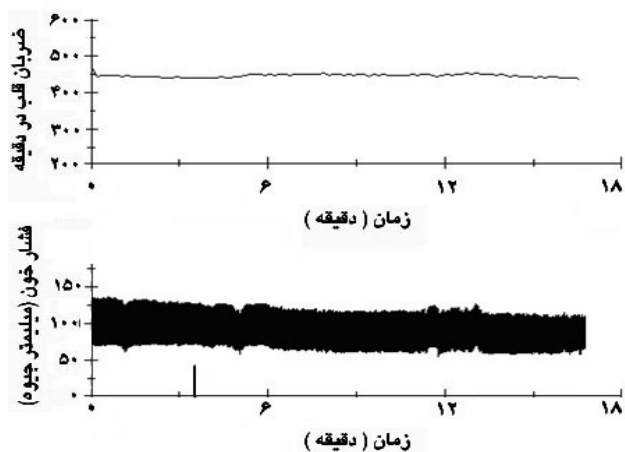


شکل ۱- یک نمونه از ثبت فشار خون و ضربان قلب بعد از تزریق ۵۰ نانولیتزر گلوتامات ۰.۲۵ مولار خط عمودی روی محور X نشانگر زمان تزریق است.

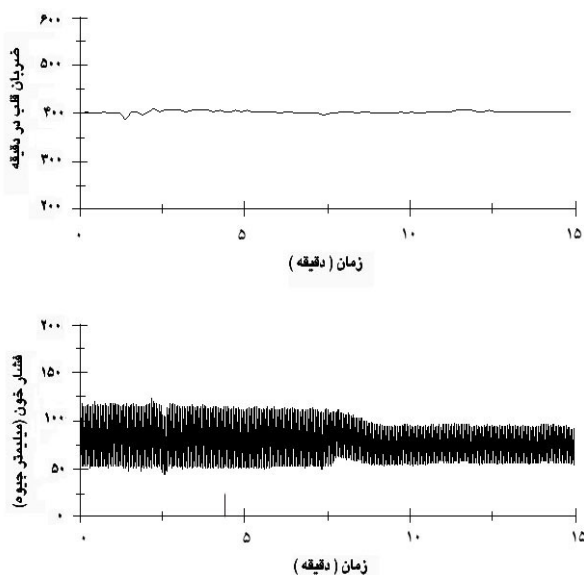


شکل ۲- میانگین تغییرات فشار متوسط شریانی A و ضربان قلب B در گروههای کنترل و گلوتامات (دوز: ۵۰ نانولیتزر محلول ۲۵/۰ مولار و $AP5$ (۵mM) مقایسه میانگین تغییرات بین گروه گلوتامات با گروههای کنترل و $AP5$ تفاوت معنی داری را نشان داد ستاره ها معنی دار بودن میانگین را نسبت به قبل از تزریق نشان می دهد. $P > 0.001$

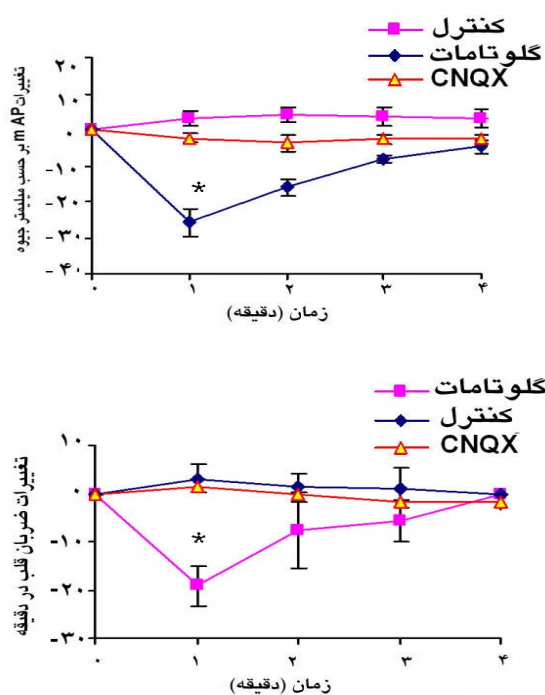
داده شده است. همچنین تزریق دوزهای ۰/۵ و یک میلی مول CNQX (n=۱۱) تغییر معنی داری در فشارخون و ضربان قلب در مقایسه با گروه کنترل ایجاد نکرد. بافت شناسی: در شکل ۵ نقاط تزریق گلوتامات و AP5 و CNQX موارد تزریقی که خارج از BST بودند، پاسخ معنی داری ایجاد نکردند و در آنالیز استفاده نشدند.



شکل ۶- یک نمونه از ثبت فشار خون و ضربان قلب بعد از تزریق ۵۰ نانولیتزر محلول گلوتامات و ۵ میلی مول $Ap5$ (۵mM) خط عمودی روی محور X نشانگر زمان تزریق است.



شکل ۷- یک نمونه از ثبت فشار خون و ضربان قلب بعد از تزریق ۵۰ نانولیتزر محلول گلوتامات و ۱ میلی مول CNQX (1mM) خط عمودی روی محور X نشانگر زمان تزریق است.



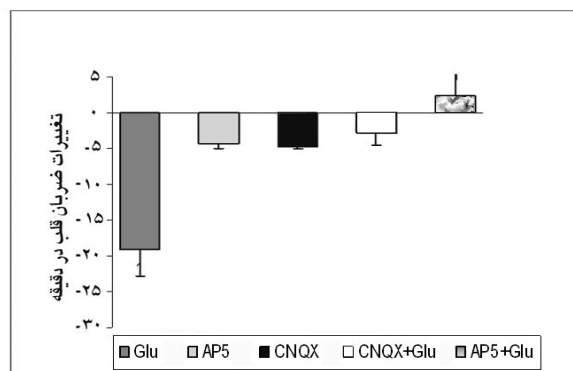
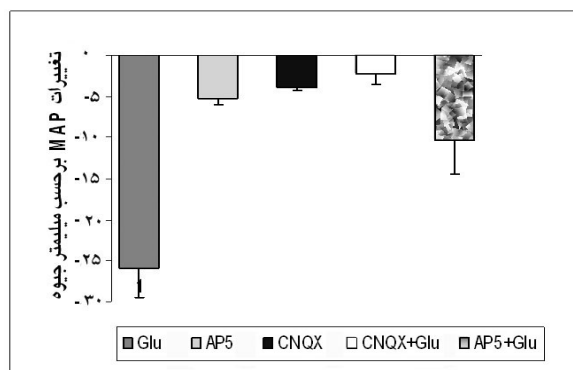
شکل ۵- میانگین تغییرات فشار متوسط شریانی A و ضربان قلب B در گروههای کنترل و گلوتامات (دوز: ۵۰ نانولیتزر محلول ۲۵/۰ مولار و CNQX (1mM). مقایسه میانگین تغییرات بین گروه گلوتامات با گروههای کنترل و CNQX تفاوت معنی داری را نشان داد. ستاره ها معنی دار بودن میانگین را نسبت به قبل از تزریق نشان می دهد $P > 0/001$

چنانچه مشاهده می شود تزریق گلوتامیت موجب افت فشار متوسط شریانی به میزان $25/8 \pm 3/7$ میلیمتر جیوه و ضربان قلب به میزان $19/2 \pm 13/08$ ضربان در دقیقه اول شده است. انجام آزمون ANOVA نشانگر تفاوت معنی دار میانگین فشار متوسط شریانی و ضربان قلب در قبل و دقایق بعد از آزمایش بود ($P < 0/001$) و مقایسه میانگین تغییرات فشار متوسط شریانی ($P < 0/001$) و ضربان قلب ($P < 0/001$) نسبت به قبل، بین گروه آزمایش و گروه کنترل نیز تفاوت معنی داری را نشان داد.

برای بررسی نقش زیرگروههای رسپتور گلوتامیت از آنتاگونیستهای رسپتور NMDA و AMPA استفاده شد.

دوزهای ۲/۵ و ۵ میلی مول $Ap5$ (n=۱۱) تغییر

معنی داری در فشارخون و ضربان قلب در مقایسه با گروه کنترل ایجاد نکرد. در شکل ۳ یک نمونه از ثبت نشان



شکل ۸- ماکزیم تغییرات در فشار متوسط شریانی A و ضربان قلب B اختلاف معنی دار بین چهار گروه با گروه گلوتامات وجود دارد.

شکل ۹- مناطق تزریق گلوتامات و Ap5 و CNQX و گلوتامات + Ap5 و گلوتامات + CNQX



بحث و نتیجه‌گیری:

هسته BST بعنوان بخشی از هسته قدامی هیپوتالاموس است. مطالعات قبل نشان داده بود تحریک شیمیایی این هسته توسط گلوتامات منجر به افت فشارخون و ضربان قلب می‌گردد (۳).

مطالعاتی توسط Calaresu و Gelsema (۱۷) نشان داده بود که تحریک نواحی جانبی BST فشارخون و ضربان قلب را کاهش می‌دهد. در مطالعه دیگری توسط Janssen, Ciriello نشان داده شد که تحریک شیمیایی همه بخشهای BST باعث افت فشارخون می‌شود. این نورونهای در نواحی پشتی و جانبی و قدامی رابط قدامی قرار دارند (۳).

مطالعات فارماکولوژی در درون این هسته نشان داد که پاسخهای کاهنده فشارخون به علت مهار فیبرهای تنگ‌کننده سمپاتیک رگی و کاهش ضربان قلب به علت فیبرهای سمپاتیکی قلبی می‌باشد. زیرا تزریق داخل وریدی آتروپین برای مهار رسپتورهای موسکارینی پاراسمپاتیکی تأثیری بر این پاسخها ندارد. در حالی که تزریق داخل وریدی هگزامتوفیوم آنتاگونیست رسپتور نیکوتینی گانگلیونی و به دنبال آن تحریک BST با گلوتامات پاسخهای مهاری BST را از بین می‌برد (۳).

این یافته‌ها نشان می‌دهد که نقش BST در کاهش فشارخون و ضربان قلب به دلیل مهار سیستم سمپاتیک است. با توجه به اینکه BST پیامهای خود به عروق را از طریق هسته ventrolateral medalla VLMS ارسال می‌کند، به نظر می‌آید که BST موجب تغییر در فعالیت نورونهای تحریکی - سمپاتیکی VLM (۶،۷) می‌شود. در تأیید این فرضیه قطع ارتباط سیناپسی توسط کلرور کبات در VLM و به دنبال آن تحریک BST با گلوتامات تغییری در فشارخون ایجاد نکرد (۱۸).

با توجه به اینکه فیبرهای مرکزی و همچنین نقش BST در کنترل هموستاتیک بدن ناشناخته مانده است، در این تحقیق برای اولین بار به منظور بررسی تأثیر

گلوتامات اندروژن و تأثیر زیرگروههای رسپتور گلوتامات بر قلب و عروق از AP5 بعنوان آنتاگونیست رقابتی رسپتور NMPA استفاده شد. نتایج بدست آمده نشان داده که مهار رسپتورهای AMPA و NMDA سیستم گلوتامتریژیک تغییر معنی‌داری در فشارخون و ضربان قلب نداشت. در حالی که نشان داده شده که تحریک نورونهای BST توسط گلوتامات اگزوژن باعث مهار اعصاب سمپاتیک می‌شود. این موضوع نشان می‌دهد که در محدوده فشار طبیعی در BST گلوتامات اندروژن ترشح نمی‌شود. در آزمایشگاه ما تحقیقات جداگانه‌ای در یکی دیگر از هسته‌های سیستم لیمبیک به نام Horizontal limb of diagonal band of broca (HDB) انجام شده بود که نتایج مشابهی با تحقیق حاضر دارد.

این دو هسته از لحاظ آناتومیکی در مجاورت یکدیگر هستند و ارتباطات نورونی فراوانی بین این دو بخش موجود است (۴، ۱۹). به نظر می‌آید که هر دو این بخشها هماهنگ و مشابه در کنترل عصبی قلب و گردش خون ایفای نقش می‌نمایند.

سپاسگزاری:

این تحقیق در گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی هرمزگان انجام شد که بر خود لازم می‌دانم مراتب سپاس عمیق خود را از جناب آقای دکتر علی نسیمی عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان که نرم‌افزار این تحقیق را تهیه و نصب نمودند و خانم شهین نامدار کارشناس گروه اعلام نمایم. همچنین هزینه‌های انجام آن توسط معاونت پژوهشی دانشگاه هرمزگان پرداخت شد که بدینوسیله قدردانی می‌شود.

References

منابع

1. Berman AL, Jones EG. The thalamus and the basal telencephalon of the cat. A cytoarchitectonic atlas with stereotaxic coordinates. Madison: University of Wisconsin Press; 1982.
2. Bleier R. The hypothalamus of the cat: A cytoarchitectonic atlas in the Horsley-Clarke coordinates. Baltimore: The Johns Hopkins Univ Press; 1961.
3. Ciriello J, Janssen SA. Effect of glutamate stimulation of bed nucleus of the stria terminalis on arterial pressure and heart rate. *Am J Physiol*. 1993; 265. (*Heart Circ Physiol*. 34):H1516-1522.
4. Mathieson WB, Federico P, Veale WL, Pittman QJ. Single-unit activity in the bed nucleus of the stria terminalis during fever. *Brain Res*. 1989; 486 (1):49-55.
5. Sawchenko PE, Swanson LW. The organization of forebrain afferents to paraventricular and supraoptic nuclei of the rat. *J comp Neurol*. 1983; 218(2):121-144.
6. Holstege G, Meiners L, Tan K. Projections of the bed nucleus of the stria terminalis to the mesencephalon, pons and medulla oblongata in the cat. *Exp Brian Res*. 1985; 58(2):379-391.
7. Phelix CF, Paull WK, Hartle DK. Immunocytochemistry and electrical stimulation of bed nucleus of stria terminalis: connections with medullary cardiovascular regulatory centers in spontaneously hypertensive and normotensive rats. *Soc Neurosc Abstr*. 1990; 16:557.
8. Holstege G, Graveland G, Bijker-Biemoed C, Schuddeboom I. Location of motorneurons innervating soft palate, pharynx and upper esophagus. Anatomical evidence for a possible swallowing center in the pontine reticular formation. *Brain Behav Evol*. 1983; 23:47-62.
9. Gray TS, Magnuson DJ. Neuropeptide neuronal efferents from the bed nucleus of the stria terminalis and central amygdaloid nucleus to the dorsal vagal complex in the rat. *J Comp Neurol*. 1987; 262(3):365-374.
10. Caverson MM, Ciriello J. Contribution of paraventricular nucleus to afferent renal nerve pressor response. *Am J Physiol*. 1988; 254 (3 pt 2):R531-543.
11. Ciriello J. Contribution of forebrain mechanisms in the maintenance of deoxycorticosterone acetate -self hypertension. *Clin Exp Hypertens Part A Theory Pract* 10; 1988: 169-178.
12. Ciriello J, Calaresu FR. Role of paraventricular and supraoptic nuclei in central cardiovascular regulation in the cat. *Am J Physiol*. 1980; 239(1):R137-142.
13. Zhang TX, Ciriello J. Effect of paraventricular nucleus lesions on arterial pressure and heart rate after aortic baroreceptor denervation in the rat. *Brain Res*. 1985; 341:101-109.
14. Ciriello J, Calaresu FR. Distribution of vagal cardioinhibitory neurons in the medulla of the cat. *Am J Physiol*. 1980; 238(1):R57-64.
15. Ciriello J, Caverson MM, Polosa C. Function of the ventrolateral medulla in the control of the circulation. *Brain Res*. 1986;396(4):359-391.
16. Paxions G, Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates (2nd ed). New York: Academic. 1985.
17. Gelsema AJ, Calaresu FR. Chemical microstimulation of the septal area lowers arterial pressure in the rat. *Am J Physiol*. 1987; 252(4 pt 2):R760-767.
18. Giancola SB, Roder S, Ciriello J. Contribution of caudal ventrolateral medulla to the cardiovascular responses elicited by activation of bed unclous of the stria terminalis. *Brain Res*. 1993; 606(1):162-166.
19. Wilkinson MF, Mathieson WB, Pittman QJ. Interleukin-1 β has excitatory effects on neurons of the bed nucleus of the stria terminalis. *Brain Res*. 1993; 625(2):342-346.