مقاله تحقیقی

بررسی اثر تخریب اختصاصی مسیر نزولی سروتونرژیک بر مورفولوژی نورونهای هسته رافه ماگنوس در موشهای صحرایی نر

محمدتقی جغتایی .Ph.D*، ژیلا بهزادی .Ph.D**، فرناز نیکبخت .M.Sc***

* دانشیار گروه آناتومی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ایران

** استاد گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

*** دانشجوی دکتری گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شیراز

تاریخ وصول: دی ماه ۸۲، تاریخ پذیرش: اسفند ماه ۸۲

چکیده

هدف: بررسی نقش نورونهای غیرسروتونرژیک هسته رافه ماگنوس (NRM: Nucleus Raphe Magnus) در درک درد و نیز تغییرات سیتولوژیک ایجاد شده در آنها، پس از تخریب اختصاصی مسیر سروتونرژیک رافه به نخاع.

مواد و روشها: برای ایجاد تخریب اختصاصی، ابتدا نوروتوکسین ۵,۶ DHT (5,6 Dihydroxytryptamine) به‌صورت اینتراتکال (intrathecal) به داخل لوله‌های پلی‌اتیلن شماره ۱۰ که از قبل در فضای زیر عنکبوتیه کاشته شده بودند تزریق شد. ۵، ۱۴ و ۳۰ روز پس از تزریق نوروتوکسین، حیوانات پرفیوز شده و مقاطع ۵ تا ۸ میکرومتری از ناحیه هسته رافه ماگنوس تهیه شدند. این مقاطع تحت رنگ‌آمیزی نیسل قرار گرفتند و تغییرات سیتولوژیک ایجاد شده در نورونهای این هسته با میکروسکوپ نوری بررسی شدند.

یافته‌ها: یافته‌ها نشان دادند که تعداد نورونهای هسته رافه ماگنوس در هر سه مورفولوژی نورونی آن پس از تزریق نوروتوکسین کاهش یافته. و این کاهش تا یک ماه پس از تزریق نوروتوکسین همچنان ادامه می‌یابد اگرچه آستانهٔ درد به میزان نرمال قبلی خود برمی‌گردد. همچنین طویل‌ترین قطر جسم سلولی نورونها (long axis) در نورونهای باقیمانده در هسته رافه ماگنوس به‌صورت معنی‌داری افزایش می‌یابد ($p<0.001$).

نتیجه‌گیری: در کل می‌توان نتیجه گرفت که پس از تخریب مسیر اختصاصی نزولی سروتونرژیک، هیچ‌گونه بهبودی در تعداد نورونهای سروتونرژیک هسته رافه ماگنوس مشاهده نشده و برگشت آستانهٔ درد به حد طبیعی می‌تواند نشان دهندهٔ این احتمال باشد که سایر سیستم‌های نورونی موجود در NRM به‌صورت جبرانی وارد عمل شده‌اند.

کلید واژه‌ها: هسته رافه ماگنوس، نوروتوکسین ۵,۶ DHT، تغییرات سیتولوژیک

مقدمه

نقش نورونهای قسمت قدامی شکمی میانی بصل‌النخاع (RVM: Rosteroventromedial of medulla) در پردازش اطلاعاتی که از نخاع به سمت مراکز بالاتر می‌روند از سال ۱۸۵۷ شناخته شده است [۱] مهمترین مسیر نزولی برای کنترل درد، فونیکولوس خلفی - کناری (DLF: Dorsal longitodinal Foniculus) است. تزریق رتروگراد (HRP) Horseradish pesaxidase در نخاع نشان داده است که مسیر DLF بیشترین فیبر خود را از هسته‌های رافه‌ماگنوس و پاراژیگانتوسلولاریس در بصل‌النخاع دریافت می‌کند. بنابراین هسته رافه ماگنوس در سیستم نزولی تعدیل درد به‌عنوان یک هسته مهم واسطه بین آثار بی‌دردی مراکز بالاتر و نورونهای شاخ خلفی نخاع عمل می‌کند. به‌دلیل تراکم بالای نورونهای سروتونرژیک در هسته رافه ماگنوس، برای مدتها مسیر رافه به نخاع یک مسیر سروتونرژیک شناخته می‌شد [۴،۳،۲ و۵]. اکنون

آدرس‌مکاتبه: تهران، دانشگاه علوم پزشکی ایران، گروه آناتومی
صندوق پستی ۱۴۱۵۵-۶۱۸۳ Email: Joghataei@uswr.ac.ir

مشخص شده است که هسته رافه‌ماگنوس فقط از سلولهای مروتونرژیک تشکیل نشده بلکه حاوی نورونهای غیر سروتونرژیک نیز هست به طوری که مسیر سروتونرژیک فقط ۵۲ درصد از کل مسیر رافه به نخاع را تشکیل می‌دهد [۱ و ۶].

برای روشن شدن بیشتر نقش نورونهای غیر سروتونرژیک هسته رافه‌ماگنوس در تعدیل درد، در این تحقیق تغییرات سلولی ایجاد شده در نورونهای باقیمانده در این هسته پس از غیر فعال کردن اختصاصی مسیر سروتونرژیک رافه به نخاع، بررسی شد.

با توجه به فاکتور مهم زمان در مطالعه فوق، تحقیق در سه گروه زمانی ۵، ۱۴ و ۳۰ روز پس از تزریق نوروتوکسین انجام گرفت.

مواد و روشها

در این تحقیق از ۱۶ موش صحرایی نر نژاد Sprague Dawley با میانگین وزنی ۲۰۰ الی ۳۰۰ گرم استفاده شد. حیوانات در ۴ گروه و در قفسهای ۶ تایی در شرایط طبیعی ۱۲ ساعت نور و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند و آب و غذا به‌طور معمول در دسترس آنها قرار گرفت و در هر گروه ۴ موش قرار داشت.

گروههای مطالعه عبارت بودند از:

گروه اول: گروه کنترل بافتی (n=4) در این گروه پس از طی مراحل پرفیوژن و رنگ‌آمیزی نورونهای هسته رافه ماگنوس بررسی میکروسکوپی شدند.

گروه آزمون ۱: در این گروه ابتدا موشها تحت تزریق داخل نخاعی نوروتوکسین قرار گرفته و ۵ روز پس از آن موشها پرفیوز شده و بررسی بافتی روی مغز آنها صورت گرفت (n=4).

گروه آزمون ۲: در این گروه موشها ۱۴ روز پس از تزریق نوروتوکسین پرفیوز شده و مطالعات بافتی روی آنها انجام گرفت (n=4).

گروه آزمون ۳: در این گروه موشها ۳۰ روز پس از تزریق نوروتوکسین تحت بررسیهای بافتی قرار گرفتند (n=4).

برای تزریق نوروتوکسین در فضای زیر عنکبوتیه ناحیه کمری نخاع، ابتدا حیوان با تزریق داخل صفاقی مخلوط کتامین ۱۰۰mg/kg و Rampun ۵mg/kg بیهوش شده، سپس در داخل استریوتاکس قرار داده شدند. پوست پشت گردن در محل اتصال استخوان پس سر با اولین مهرهٔ گردن باز شده و پس از کنار زده شدن عضلات این ناحیه غشای آلانتواوکیپیتال (alanto-occipital) به آرامی سوراخ شده و لوله پلی‌اتیلن شماره ۱۰ با قطرهای ۰/۶۷ میلی متر :OD و ۰/۲ میلی متر :ID به آرامی تا طول ۸ سانتی متر وارد فضای زیر عنکبوتیه شد. طول لوله به گونه‌ای انتخاب شده بود که انتهای آن در ناحیه حجیم کمری نخاع قرار بگیرد [۷]. طول کل لوله پلی‌اتیلن ۱۰ سانتی‌متر انتخاب شده بود. ۲ سانتی‌متر اضافی لوله از پوست پشت گردن حیوان بیرون گذاشته شد تا تزریق مواد از طریق آن صورت گیرد. حجم کل لوله (لول پلی‌اتیلن ۱۰ و لوله رابط برای تزریق) ۱۱ میکرولیتر بود. حیوانات پس از کاشت لوله، ۴ روز برای بهبودی در قفسهای جداگانه نگهداری شدند. برای اطمینان از قرارگیری صحیح لوله در فضای زیر عنکبوتیه، لیدوکائین ۲ در صد به میزان ۱۰ میکرولیتر در داخل لوله تزریق شد. بی حسی و فلج اندامهای تحتانی نشانه قرارگیری صحیح لوله‌ها بوده و این حیوانات برای تزریق نوروتوکسین یک روز دیگر نیز در قفسهای جداگانه نگهداری شدند.

کلیه حیواناتی که پس از کاشت لوله دچار مشکل حرکتی بودند یا پس از تزریق لیدوکائین علائم فلج اندام تحتانی را از خود نشان ندادند از سایر مراحل آزمون کنار گذاشته شدند. نوروتوکسین ۵/۶DHT در حلال نرمال سالین ۹ در صد به همراه ۰/۲mg/ml اسیدآسکوربیک حل شده و با غلظت نهایی ۲۰ میکروگرم در حجم نهایی ۱۰ میکرولیتر توسط سرنگ هامیلتون به داخل لوله پلی‌اتیلن شمارهٔ ۱۰ به آرامی تزریق شد [۷، ۸ و ۹].

پس از تزریق نوروتوکسین لوله‌های پلی‌اتیلن حداقل با ۱۳ میکرولیتر محلول ایزوسالین شستشو شدند.

بررسیهای بافتی، ۵ روز، ۱۴ روز و یک ماه پس از تزریق نوروتوکسین در موشها انجام شد. برای پرفیوز، ابتدا قفسه‌سینه حیوان بیهوش باز شده و کانولی از طریق نوک قلب در آئورت صعودی حیوان قرار داده شد. سپس عروق خونی مغز با ۱۵۰سی‌سی سرم فیزیولوژی به دنبال آن با ۵۰۰ سی‌سی مادهٔ تثبیت کننده حاوی فرم آلدئید ۱۰ در صد در بافر فسفات ۰/۱ مولار (pH = ۷/۴) شستشو داده شدند. پس از خروج مغز از

جمجمه، بلوکهای ۵-۲ میلی متر از ناحیه ساقه مغز تهیه شده و پس از طی مراحل رنگ‌آمیزی تیونین [۱۰] با استفاده از میکروتوم روتاری برشهای ۸-۵ میکرونی از آنها تهیه شد. برشها از ناحیه دمی به سری هسته رافه ماگنوس تهیه شده و هسته رافه ماگنوس براساس اطلس پاکسینوز و واتسون به دو بخش دمی، (برگما ۱۱/۶۰- الی ۱۰/۵۲- میلی متر) و سری (برگما ۱۰/۵۲- الی ۹/۸۰- میلی متر) تقسیم شد.

از هر سطح ۱۰ برش انتخاب شده مورد مطالعه نهایی میکروسکوپی قرار گرفتند. بنابراین در نهایت از هر مغز ۲۰ برش منتخب از ناحیه هسته رافه ماگنوس بررسی میکروسکوپی شدند. نورونها با استفاده از میکروسکوپ مجهز به کامرا لوسیدا (Camer lucida) رسم شده و توسط میکروسکوپ زیس (Ziess) عکسبرداری شدند. همچنین تعداد نورونها و قطر طولی آنها و تعداد اجسام مخروطی در آنها در نورونهای ترسیم شده محاسبه شدند. برای شمارش سلولها در هسته رافه ماگنوس مربعی به مساحت ۹۰/۰۰۰ میکرومتر مربع در نظر گرفته شد و بررسی نهایی فقط برروی نورونهایی که در این محدوده قرار گرفته بودند انجام گرفت. داده‌های تجربی از نظر آماری با استفاده از روش آنالیز واریانس یک طرفه (Anova) تجزیه و تحلیل و نتایج در همه موارد به‌صورت Mean±SEM بیان شد.

یافته‌ها

بررسیهای انجام شده در این تحقیق روی تعیین مورفولوژی نورونهای هسته رافه ماگنوس و تغییرات شاخصهای سیتولوژیک آن شامل اندازه قطر طولی جسم سلولی و تعداد اجسام مخروطی سیتوپلاسم[1]، متمرکز شده است. در بررسی میکروسکوپی سه نوع نورون از نظر مورفولوژی در هسته رافه ماگنوس تشخیص داده شدند.

۱- دوکی شکل (FS)[2]، ۲- مثلثی (TA)[3]، ۳- چند قطبی (MP)[4]

درصد فراوانی نورونهای هسته رافه ماگنوس برحسب مورفولوژی آنها در جدول ۱ آمده است.

پس از تزریق نوروتوکسین DHT ۵/۶ و تخریب مسیر نزولی سروتونرژیک، کلیه نورونهای هسته رافه ماگنوس کاهش شدید یافتند که این امر در مورد نورونهای دوکی شکل شدیدتر بود.

جدول ۱. مرفولوژی تعداد شمارش شده و درصد فراوانی نورونهای موجود در NRM

نوع نورون	دوکی	مثلثی	چند قطبی
تعداد کل نورون n=۹۵۰	۵۵۶	۲۴۹	۱۴۵
درصد فراوانی	۵۶	۲۹	۱۵

جدول ۲ درصد کاهش نورونهای هسته رافه ماگنوس را در روزهای پنجم، چهاردهم و سی‌ام پس از تزریق DHT ۵,۶ نشان می‌دهد.

جدول ۲. درصد کاهش انواع نورونهای هسته رافه ماگنوس در سه گروه ۵، ۱۴ و یک ماه پس از تزریق نوروتوکسین DHT ۵,۶

گروه	نورون دوکی	نورون مثلثی	نورون چند قطبی
آزمون ۱	٪۷۹	٪۶۰	٪۴۰
آزمون ۲	٪۶۹	٪۶۰	٪۵۰
آزمون ۳	٪۷۱	٪۶۲	٪۴۵

اندازه قطر طویل سلول (Lang axis) و مقایسه تغییرات آن بین گروه کنترل و گروههای تزریق نوروتوکسین (۵، ۱۴ و ۳۰ روز) در جدول ۳ آورده شده است.

جدول ۳. مقایسه میانگین قطر طویل سلولی نورونهای NRM در گروه کنترل و گروههای آزمون

گروه آزمون ۳	گروه آزمون ۲	گروه آزمون ۱	گروه کنترل
۴۹/۵۹±۲/۳۸*	۵۰/۱۲±۲/۱۷*	۵۰/۱۰±۲/۰۷*	۲۹/۵۸±۲/۳۸

*: $p<0.001$

این جدول نشان می‌دهد که افزایش شدید قطر طولی نورونهای NRM تا یک ماه پس از تزریق نوروتوکسین همچنان ادامه می‌یابد.

تعداد اجسام مخروطی (Cones) در گروههای تزریق نوروتوکسین و گروه کنترل تفاوت معنی‌داری از خود نشان نداد.

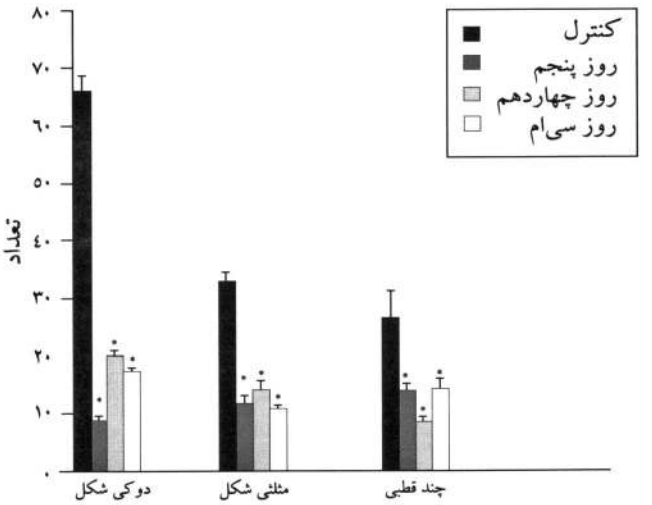
تغییرات ایجاد شده در تعداد سلولهای هسته رافه ماگنوس

1- Cones
2- Fusi Form
3- Triangle
4- Multipolar

در دو سطح دمی (سطح ۱) و سری (سطح ۲) روی سه گروه نورونی آن به‌صورت جداگانه بررسی شد.

نمودار ۱ کاهش تعداد نورونهای هسته رافه ماگنوس را در سطح ۱ نشان می‌دهد، کاهش تعداد نورونی در این سطح برای هر سه مورفولوژی دوکی، مثلثی و چند قطبی معنی‌دار است ($p<0.001$ برای نورونهای دوکی و مثلثی و $p<0.05$ برای نورونهای چندقطبی) این نمودار همچنین نشان می‌دهد که در سطح ۱ رافه ماگنوس با گذشت زمان کاهش تعداد نورونی بهبود نمی‌یابد که این امر نشان‌دهنده عدم رژنراسیون نورونها حتی پس از گذشت یک ماه است.

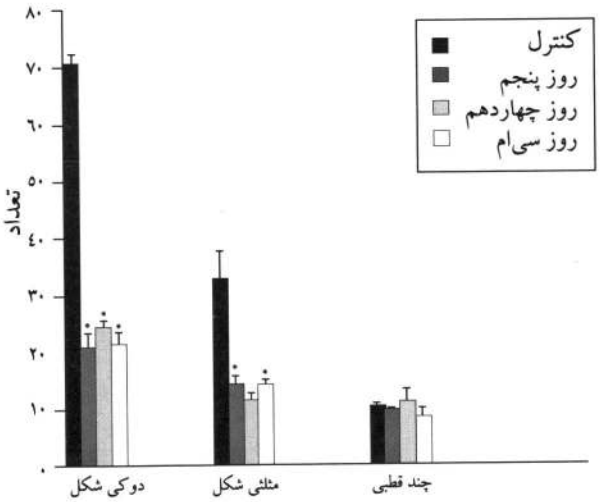
نورونهای دوکی و مثلثی در سه مرحله زمانی ۵، ۱۴ و ۳۰ روز پس از دریافت نوروتوکسین کاهش معنی‌داری را ($p<0.001$) از خود نشان می‌دهد. این کاهش برای نورونهای چندقطبی در گروه ۵، ۳۰ ($p<0.05$) و ۱۴ روز معنی‌دار بود ($p<0.01$).



نمودار ۱. در این نمودار تغییرات تعداد سلول هسته رافه ماگنوس پس از تخریب مسیر نزولی سروتونرژیک آن در سطح دمی نسبت به گروه کنترل مقایسه شده است. *: $p<0.05$

نمودار ۲ بیانگر کاهش تعداد نورونهای هسته رافه ماگنوس در سطح ۲ است. مشاهده می‌شود که کاهش تعداد نورونهای دوکی در هر سه گروه مشابه سطح ۱ بوده معنی‌دار است ($P<0.001$) از طرف دیگر کاهش تعداد نورونهای مثلثی با $P<0.01$ معنی‌دار بوده و نورونهای چندقطبی نسبت به وضعیت کنترل خود کاهش معنی‌داری را از خود نشان نمی‌دهند.

نورونهای چند قطبی از خود کاهش معنی‌داری را نشان نمی‌دهد. این کاهش برای نورونهای دوکی شکل معنی‌دار بوده ($p<0.01$) و در نورونهای مثلثی به جز گروه ۱۴ روزه ($p<0.001$) کاهش نورونی معنی‌دار است ($p<0.01$).



نمودار ۲. در این نمودار تغییرات تعداد سلولهای هسته رافه ماگنوس پس از تخریب مسیر نزولی سروتونرژیک در سطح ۲ (سطح سری) نسبت به گروه کنترل مقایسه شده است. *: $p<0.05$

بحث

نتایج نشان می‌دهند که سه نوع مورفولوژی با درصد فراوانی زیر در هسته رافه ماگنوس وجود دارند:

۱- دوکی شکل ۵۵ در صد

۲- مثلثی شکل ۲۹ در صد

۳- چند قطی ۱۵ در صد

تحقیقات نشان می‌دهند که نورونهای سروتورژیک و غیر سروتونرژیک هسته رافه ماگنوس هر دو در تعدیل درد دخالت داشته و پایانه‌های خود را به شاخ خلقی نخاع می‌فرستند. از آنجایی که نوروتوکسین DHT ۵/۶ به‌صورت اختصاصی روی نورونهای سروتونرژیک مؤثر است استفاده از آن در نخاع کمری صرفاً منجر به تخریب اختصاصی نورونهای سروتونرژیک رافه ماگنوس خواهد شد [۱ و ۷].

نتایج نشان می‌دهند که پس از تزریق این نوروتوکسین هر سه گروه نورونی کاهش معنی داری پیدا می‌کنند. بنابراین هر سه مورفولوژی هسته رافه ماگنوس جزء نورونهای سروتونرژیک این

هسته بوده و نورونهای سروتونرژیک منحصر به یک مورفولوژی خاص نیستند. با این وجود نورونهای دوکی و مثلثی شکل با بیشترین میزان کاهش ۷۹ در صد و ۶۰ در صد بیشترین درصد نورونهای سروتونرژیک این هسته را به خود اختصاص می‌دهند. میزان نورونهای سروتونرژیک در بین نورونهای چند قطبی با ۴۰ در صد کاهش. کمتر است، به خصوص آنکه تعداد این نورونها در سطح ۲ هسته رافه ماگنوس کاهش معنی‌داری از خود نشان نمی‌دهد.

محققان از سال ۱۹۸۹ با مطالعات ایمنوراکتیو سروتونین در هسته رافه ماگنوس نشان دادند که نورونهای سروتونرژیک این هسته به شکل دوکی یا بیضوی وجود داشته و از نظر ساختار سلولی تفاوت چندانی با نورونهای غیرسروتونرژیک ندارند [۶].

محققان دیگری در سال ۱۹۹۲ با مطالعات ایمنوراکتیو سروتونین، نورونهای سروتونرژیک این هسته را با دو مرفولوژی دوکی و مثلثی نشان داده‌اند [۱].

کوردرو (Cordero) و همکاران در سال ۲۰۰۱ نورونهای چند قطبی (بزرگتر از ۴۰ میکرون) و نورونهای دوکی شکل (بزرگتر از ۲ میکرون) و نورونهای بیضی (بزرگتر از ۱۵ میکرون) را در این هسته گزارش کرده‌اند [۱۱].

وضعیت کاهش نورونی که از روز پنجم پس از تزریق نوروتوکسین مشاهده می‌شود در روزهای چهاردهم و سی‌ام پس از تزریق همچنان ادامه می‌یابد که نشان دهنده عدم وجود رژنراسیون در این نورونها تایک ماه پس از تزریق است. با این حال مطالعات قبلی نشان داده است که با وجود عدم رژنراسیون دو هفته پس از تزریق نوروترکسین آستانهٔ درد حیوان به حد طبیعی بر می‌گردد [۱۲]. این امر می‌تواند نشان دهنده وجود یک سیستم نورونی جبران کننده باشد.

افزایش معنی‌دار قطر طویل نورونها در هر سه گروه آزمون پس از تزریق نوروتوکسین نشان دهنده طویل شدن نورونهای باقی مانده در هسته رافه ماگنوس پس از تخریب نورونهای سروتونرژیک آن است ($p<0.0001$). طویل شدن نورونها بیانگر افزایش فعالیت در این نورونها است.

مطالعهٔ قبلی نویسندگان حاضر نشان داده است که درد تونیک فرمالین پس از گذشت یک هفته توانسته است با اثر برروی نورونهای هسته رافه ماگنوس موجب افزایش معنی‌دار قطر طویل این نورونها شود [۱۰]. عکس این پدیده در حالت پیری اتفاق می‌افتد که با کاهش فعالیت سلولها اندازه آنها کاهش می‌یابد [۱۳] در مطالعهٔ اخیر افزایش قطر طولی سلولها و افزایش فعالیت آنها حتی در عدم حضور محرکهٔ درد نشان دهنده توانایی نورونهای غیر سرتونرژیک هسته رافه ماگنوز در تطبیق با از دست دادن نرون‌های سرتونرژیک این هسته بوده که در واقع به عنوان نوعی رژنراسیون عملکردی و یا پلاتیسیته نورونی تلقی می‌شود [۹].

در مطالعهٔ قبلی یک هفته پس از القای درد فرمالین، تعداد اجسام مخروطی در نورونهای هسته رافه ماگنوس به میزان ۵۸ در صد افزایش نشان داد [۱۰]. در مطالعهٔ اخیر تعداد اجسام مخروطی در گروههای تزریق نوروتوکسین ۵/۶DHT تغییر معنی‌داری نسبت به گروه کنترل از خود نشان نداد.

در کل می‌توان نتیجه گرفت که تغییرات دژنراتیو در نورونهای هسته رافه ماگنوس تا یک ماه پس از تزریق نوروتوکسین ادامه می‌یابد. اگرچه بازگشت آستانهٔ درد به حد طبیعی می‌تواند نشان دهنده به کارگرفتن یک سیستم جبرانی درد برای ایجاد تطابق با وضعیت جدید (از دست دادن نرونهای سروتونرژیک) باشد. با توجه به تغییرات سیتولوژیک در سایر نورونهای هسته رافه ماگنوس (بزرگ شدن قطر طویل نورونی) می‌توان احتمال داد که فعالیت نورونهای غیر سروتونرژیک در این هسته برای جبران از دست رفتن نورونهای سروتونرژیک آن افزایش یافته است.

References

1. **Jones SL, Light AR.** Serotonergic medullary raphe spinal projection to the lumbar spinal cord in the rat: A retrograde immunohistochemical study. J Comp Neurol 1992; 322: 599-670.

2. **Liya, Kanekot, Mizuno N.** Colateral projections of nucleus raphe dorsalis neurons to the caudae putamen and regions around the nucleus raphe magnus and nucleus reticularis gigantocllularis pars alpha in the rat.

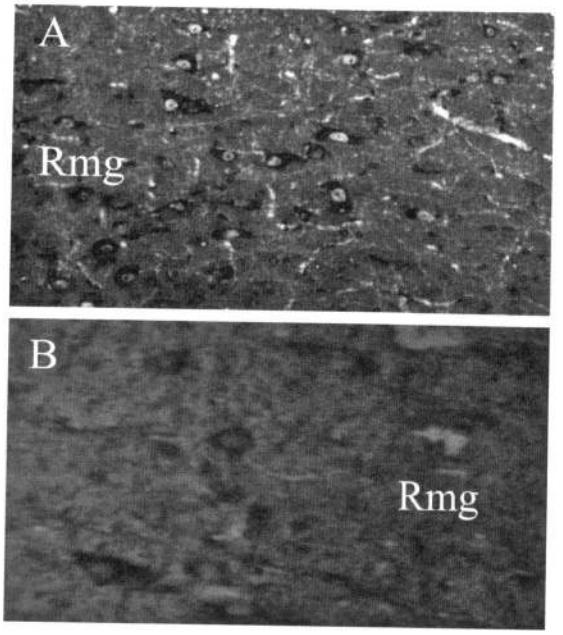
Neuro Sci Lett 2001 Feb 16; 299(1-2): 33-6.

3. **Li YQ, Shinonaga Y, Takada M, Mizuno N.** Demonstration of axon terminals of projection fibers from the periaqueductal gray to neurons in the nucleus raphe magnus which send their axons to the trigeminal sensory nuclei. Brain Res 1993; 608: 138-140.
4. **Tjolsen A, Berge OG.** The formalin test: an evaluation of method pain. Brain Res 1992; 510: 17.
5. **Harderstadt AL, Alaban CD.** Organization of projections from the raphe nuclei to the vestibular nuclei in rats. Neuroscience 2003; 120(2): 573-94.
6. **Chazal G, Ma W.** An ultrastructural analysis of serotonergic neurons in the nucleus raphe magnus of the rat. Neuroscience 1989; 33(2): 301-10.
7. **Fasmer OB, Berge OG, Hole K.** Changes in nociception after lesions of descending serotonergic pathways induced with 5/6 DHT. Neuropharmacology 1985; 24: 729-34.
8. **Fasmer OB, Berge OG.** Similar behavioral effects of 5,6 DHT and substance P injected intratecally in mice. Neuropharmacology 1983; 22: 485-87.
9. **Gainutdinova TKh, Andrianov VV, Gainvtdinov KhL.** Electrophysiological stuies of the effects of 5,6 DHT on the aquisition of a condition defense reflex in mice. Neuro Physiol 2003; 33(6): 623-7.

۱. نیکبخت فرناز. پایان‌نامه کارشناسی ارشد دانشگاه شهید بهشتی گروه فیزیولوژی. سال تحصیلی ۱۳۷۸؛ صفحه ۳۷۷.

11 **Cordero ME, Rodrigez A, Torres R, Valenzuela CY.** Human raphe magnus nucleus: a morphometric Gagi-Cox study with emphasis on sex differences. Brain Res 2001; 26: 2185-92.

12. **Berge OG, Fasme OB.** Time Course of changes in nociception after 5, 6 DHT lesions of descending 5-HT pathways. Pharmacol Biochem Behav 1983; 18: 637-43.
13. **Liu R, Yamvy J, Engelhardf JK.** Cell size and geometry of spinal cord motoneurons in the adult cat following the intramuscular injection of Adrimycin, comparison with data from aged cats. Brain Res 1996; 931(1): 121-30.



شکل ۱. نورونهای هسته رافه ماگنوس قبل و بعد از تزریق DHT ۵/۶. A: موقعیت و فراوانی نورونها در محدوده هسته رافه ماگنوس در گروه کنترل نشان داده شده است. B: کاهش نورونها ۳۰ روز پس از تزریق نوروتوکسین نشان داده شده است. هیچ‌گونه رژنراسیون در تعداد نورونها مشاهده نمی‌شود.