

**ROLE OF THE CENTRAL AMYGDALA AND THE
MEDULLARY RAPHE IN TACHYCARDIC RESPONSES TO
PSYCHOLOGICAL STRESSES**

The image features a large, semi-transparent watermark of the Mahidol University logo in the background. The logo is circular with a gold border and contains a central emblem with Thai script. The name of the author, Sukonthar Ngampramuan, is printed in black text across the center of the logo.

SUKONTHAR NGAMPRAUAN

**A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT
OF THE REQUIREMENTS FOR
THE DEGREE OF DOCTOR OF PHILOSOPHY
(NEUROSCIENCES)**

**FACULTY OF GRADUATE STUDIES
MAHIDOL UNIVERSITY**

2008

COPYRIGHT OF MAHIDOL UNIVERSITY

บทบาทของเซ็นทรัลอะมิกดาลาและเมดัลลารีราเฟในการตอบสนองต่อการตื่นเร็วขึ้นของหัวใจ
ที่มีผลมาจากความเครียด (ROLE OF CENTRAL AMYGDALA AND THE MEDULLARY
RAPHE IN TACHYCARDIC RESPONSES TO PSYCHOLOGICAL STRESSES)

สุคนธา งามประมวญ 4736871 STNS/D

ปร.ด. (ประสาทวิทยาศาสตร์)

คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์ : นายพินิจ คุชภักดี, Ph.D., Eugene Nalivaiko, Ph.D.,

ปิยะรัตน์ โกวิททรงษ์, Ph.D., นวลจันทร์ จุฑาภักดีกุล Ph.D.

บทคัดย่อ

ในปัจจุบันมีความรู้ค่อนข้างมากเกี่ยวกับกลไกในระบบประสาทกลางที่ควบคุมการทำงานของหัวใจผ่านระบบซิมพาเทติกซึ่งสามารถถูกเหนี่ยวนำให้หัวใจเต้นเร็วขึ้นในระหว่างที่มีความเครียด การศึกษาครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาบริเวณในสมองสองส่วนที่ควบคุมการเต้นของหัวใจระหว่างที่มีความเครียดทางจิตใจ โดยการศึกษาส่วนแรกเกี่ยวข้องกับการฉีดสารเพื่อกระตุ้นตัวรับกาบ้าชนิดเอที่ชื่อ muscimol เข้าไปโดยที่เซ็นทรัลอะมิกดาลาทั้งสองข้างระหว่างที่ถูกกระตุ้นให้เกิดความเครียด พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจของหนูจะเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วจนถึงจุดสูงสุดประมาณ ๑-๒ นาทีขณะที่หนูอยู่ในกล่องเครื่องมือที่ทำให้เกิดความเครียดเนื่องจากถูกจำกัดการเคลื่อนไหว หลังจากนั้นจะค่อยๆลดลงจนสู่ภาวะปกติภายใน ๑๐-๑๕ นาที หลังจากฉีดน้ำเกลือธรรมดาพบว่าเมื่อกระตุ้นให้เกิดความเครียดหัวใจจะเต้นเร็วขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนถูกกระตุ้น แต่หลังจากฉีด muscimol พบว่าหัวใจเต้นเร็วขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเพียงสิบนาทีแรกและหลังจากนั้นลดลงจนกระทั่งเท่ากับก่อนการถูกกระตุ้น การศึกษาส่วนที่สอง ฉีดสารตอบรับตัวกระตุ้นของซีโรโทนิน 8- OH- DPAT เข้าทางใต้ผิวหนังและฉีดที่สมองส่วนราเฟ พบว่าสารนี้ลดอัตราการเต้นของหัวใจลงโดยผ่านระบบนอร์เอปิเนฟรินและระบบที่ไม่ใช่โคลิเนอริก เมื่อฉีดสารยับยั้งตัวตอบรับ ของเบต้าอะดีนาลิก คือ Atenolol พบว่าสารดังกล่าวสามารถยับยั้งการเพิ่มขึ้นของอัตราการเต้นของหัวใจได้แต่ถ้าฉีดสารยับยั้งตัวตอบกลับ มัสคารินิก Methyl-scopolamine มีผลในทางตรงข้าม จากผลในการศึกษาครั้งนี้ชี้ให้เห็นว่า การกระตุ้นของเส้นประสาทซิมพาเทติก ร่วมกับการลดการทำงานของเส้นประสาทวากัส มีผลต่ออัตราการเต้นของหัวใจ นอกจากนี้ผลของ 8- OH- DPAT ขึ้นอยู่กับปริมาณการฉีดในแต่ละครั้งด้วย การฉีดสารต้านตัวตอบรับซีโรโทนินชนิดเอ WAY- 100, 635 เพียงอย่างเดียวไม่มีผลในการยับยั้งการทำงานของตัวตอบรับซีโรโทนินชนิดเออย่างมีนัยสำคัญ ข้อมูลการทดลองแสดงว่าการเต้นของหัวใจที่เร็วขึ้นเนื่องจากถูกจำกัดการเคลื่อนไหวเกิดขึ้นเพราะการเพิ่มการทำงานของระบบซิมพาเทติกที่ไปเลี้ยงหัวใจพร้อมกับการลดลงชั่วคราวของระบบวากัส

119 หน้า

ROLE OF CENTRAL AMYGDALA AND THE MEDULLARY RAPHE IN TACHYCARDIC RESPONSES TO PSYCHOLOGICAL STRESSES.

SUKONTAR NGAMPAMUAN 4736871 STNS/D

Ph.D. (NEUROSCIENCES)

THESIS ADVISORS: NAIPHINICH KOTCHABHAKDI, Ph.D.

EUGENE NALIVAICO, Ph.D., PIYARAT GOVITRAPONG, Ph.D. NUANCHAN JUTAPAKDEEGUL, Ph.D.

ABSTRACT

At present, little is known about the central mechanism of the stress-induced cardiac sympathetic drive responsible for stress-induced tachycardia. The aims of this study were to determine the effects of two brain regions involved in the increase of heart rate during psychological stress. The first part involved the examination of the effects of bilateral microinjections of GABA_A receptor agonist, muscimol, into the amygdaloid complex on both heart and cardiac autonomic activity during restraint stress. The heart rate increased sharply after the onset of the restraint and reached a peak 1-2 min later. Subsequently, the heart rate began to fall, and during the next 10-15 min it approached the steady-state level. After injection of the vehicle, the mean heart rate during each of the three 10-min restraint periods was significantly higher compared to the pre-restraint level. After muscimol, the mean heart rate was significantly elevated only during the first 10 min of restraint. There was no difference in the early peak tachycardia between both conditions. Muscimol substantially accelerated the fall of the HR from the peak to the steady-state level, and thus the area under the curve value for muscimol was significantly smaller than that for the vehicle. The second part examined the effects of systemic and intra-medullary (raphe region) administration of the 5-HT_{1A}-receptor agonist 8-OH-DPAT on cardiac changes elicited by restraint in rats. 8-OH-DPAT reduced the basal heart rate predominantly via a non-adrenergic, non-cholinergic mechanism. Restraint stress caused tachycardia (an initial transient increase with a sustained component).

β-adrenoreceptor blockade with atenolol suppressed the sustained component, whereas muscarinic blockade with methyl-scopolamine abolished the initial transient increase, indicating that sympathetic activation and vagal withdrawal were responsible for the tachycardia. Systemic administration of 8-OH-DPAT at 3 doses (10, 30 and 100 μg/kg) attenuated stress induced tachycardia in a dose-dependent manner and this effect was suppressed by the 5-HT_{1A} antagonist WAY-100,635. Given alone, the antagonist had no effect. Systemically injected 8-OH-DPAT (100μg/kg) attenuated both the sympathetically-mediated sustained component and the vagally-mediated transient. Activation of 5-HT_{1A} receptors in the medullary raphe by microinjection of 8-OH-DPAT mimicked the anti-tachycardic effect of the systemically administered drug but did not affect the basal heart rate. This suggests that tachycardia induced by restraint stress occurs due to a sustained increase in cardiac sympathetic activity associated with a transient vagal withdrawal.

**KEY WORDS: PSYCHOLOGICAL STRESS/ HEART RATE/ SYMPATHETIC
TELEMETRY/ MEDULLARY RAPHY/ AMYGDALA**

119 pp.