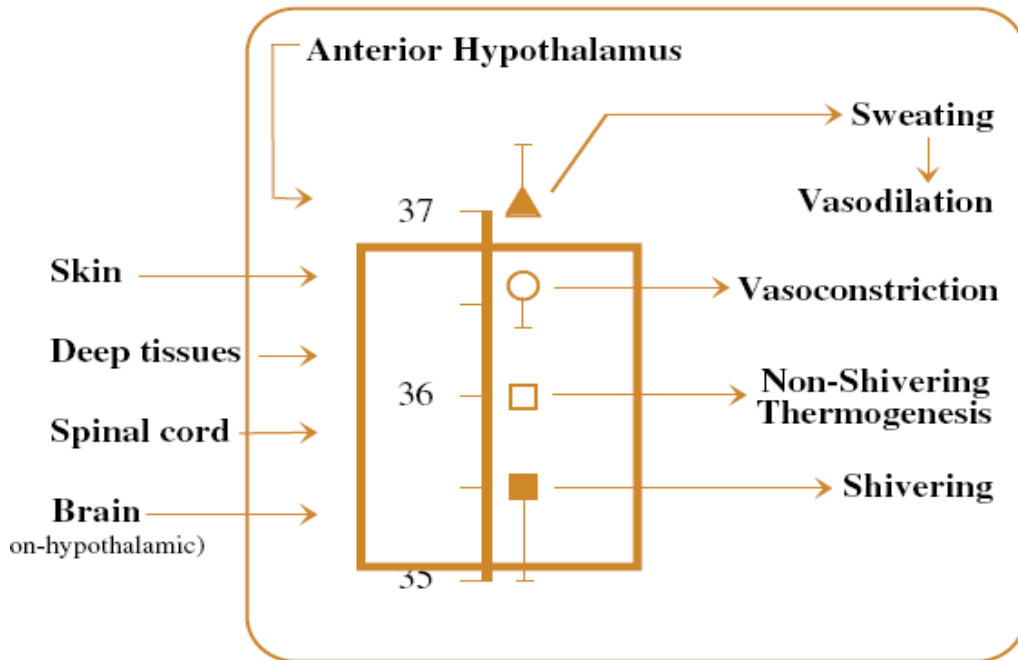


## فیزیولوژی تنظیم دمای بدن

دمای مرکزی بدن یکی از پارامترهای فیزیولوژی انسان است که به سختی تنظیم می شود. در هر زمان معین، دمای بدن از مقدار قابل انتظار تا مقدار کمتر از یک دهم درجه تغییر می کند. اگر چه تغییرات روزانه ناچیزی به واسطه ریتم شبانه روزی و تغییرات ماهیانه در زنان به واسطه چرخه قاعدگی وجود دارد.

تنظیم دمای بدن نیز همانند تعداد زیادی از سیستم های کنترل فیزیولوژیکی دیگر، از فیدبک منفی استفاده می کند تا انحراف از اندازه طبیعی را به حداقل برساند. بررسی های اولیه در سال 1912 نشان دادند که اگر هیپوتالاموس تخریب شود، حیوانات نمی توانند به اندازه کافی دمای بدن را تنظیم کنند. در اواخر دهه 1950 آزمایشات نشان دادند که موش های سوری قرار داده شده در محیط سرد می لرزند بدون آنکه دمای هیپوتالاموس آنها کاهش یابد. بنابراین اهمیت گرمای ورودی از سطح پوست مشخص شد. سپس در اوایل دهه 1960 فیزیولوژیست ها از تنظیم دمای فعال در پاسخ به گرم شدن و سرد شدن مجزا در جایگاه های دیگر از هیپوتالاموس یا سطح پوست گزارش دادند. این جایگاه ها عبارتند از: بخش هایی از مغز خارج هیپوتالاموس، بافت های شکمی عمقی و نخاع شوکی. تنظیم دمای بدن بر اساس سیگنال های فراوان و چند گانه است که از هر نوع بافتی ایجاد می شود [19] (شکل 1-1).



شکل 1-1: نقش هیپوتالاموس جلویی، بخش هایی از مغز خارج هیپوتالاموس، بافت های شکمی عمقی و نخاع شوکی در تنظیم دمای بدن [19].

پردازش اطلاعات تنظیم دمایی در سه فاز اتفاق می افتد: راههای آوران احساس گرما، تنظیم مرکزی و پاسخ های وابران.

### آوران ها

گیرنده های گرما و سرما در سراسر بدن پخش شده اند. سیگنال های سرما از طریق فیبرهای A – دلتا منتقل می شوند در حالیکه سیگنال های ازگیرنده های گرما بوسیله فیبرهای C منتقل می شوند. سیگنال های ورودی گرما در سطوح بزرگی در داخل نخاع شوکی و سیستم عصبی مرکزی جمع می شوند. در نهایت، وارد هیپوتالاموس می شوند که کنترل کننده اصلی تنظیم دما در پستانداران است [20]. سطح پوست، بافت های قفسه سینه و عمقی بدن، نخاع شوکی، هیپوتالاموس و بخش های دیگر مغز هر کدام به اندازه 20 درصد در کنترل اتونومیک تنظیم دما نقش دارند [21]. در مقابل، پاسخ های رفتاری ممکن است بیشتر به دمای پوست وابسته باشند [22].

تغییرات در رفتار انسان مؤثرترین واکنش ها هستند که در دمای بدن تغییر ایجاد می کنند. دفاع های رفتاری که به انسان ها اجازه می دهند در محیط های افراطی زندگی و کار کند. استراتژی های رفتاری به وسیله ناراحتی گرمایی میانجیگری می شود، که پاسخ هایی نظیر پوشیدن گرمی یا تعدیل کردن دمای محیط را بر می انگیزد.

تعریق و گشاد شدن رگ های پوستی مکانیسم های اصلی اتونومیک بر ضد گرما هستند. تعریق بوسیله اعصاب کولینرژیک پس عقده ای (سمپاتیک) میانجیگری می شود. عرق یک فرآپالایش پلاسما ست که ساخت آن به میزان تعریق، وضعیت جذب آب<sup>1</sup> و شماری از فاکتورهای دیگر وابسته است. حداکثر میزان تعریق در اکثر افراد بالغ به نیم لیتر در ساعت می رسد و در ورزشکاران حرفه ای دو یا سه برابر بیشتر است [23]. هر گرم از عرق بخار شده 584 کالری بزرگ مصرف می کند. در نتیجه، تعریق می تواند بیشتر مواقع به آسانی مقدار متابولیک پایه را در یک محیط خشک مصرف کند. اثر تعریق به وسیله گشاد شدن عروق تنظیم دمایی پیش مویرگی تقویت می شود. اتساع عروق تنظیم دمایی فعال یک پاسخ منحصر در انسان است که بوسیله فاکتور **yet-to-be-identified** که از غدد عرق ترشح می شود میانجیگری می شود. این فاکتور جریان خون پوستی را زیاد می کند [24]، در نتیجه انتقال گرما از مرکز به پوست برای برای اتلاف (پراکندگی) احتمالی به محیط را تسهیل می کند.

تنگی رگ های پوستی، به عنوان پایدارترین مکانیسم عمل کننده استفاده شده، از کاهش گرمای متابولیکی از راه کنوکسیون و تشعشع سطح پوست می کاهد. جریان خون پوست به داخل مویرگ های تغذیه ای و اجزاء تنظیم دمایی (شنت شریانی - وریدی) توزیع می شود. شنت های شریانی - وریدی از نظر آناتومیکی و عملکردی از مویرگ هایی که خون تغذیه ای به پوست را تأمین می کنند متمایز هستند (بنابراین تنگی عروق با نیازهای بافت های پیرامون سازگار نیست). قطر شنت ها 100 میکرومتر است که بدان معنی است که یکی از آنها می تواند به میزان 10000 برابر خون را در مقایسه با یک مویرگ با قطر 10 میکرومتر حمل کند. جریان خون از طریق شنت های شریانی - وریدی تمایل دارد که برقرار باشد یا نباشد. در طی استرس گرما، جریان ممکن است 100 بار بیشتر از زمانی باشد که نیازهای غذایی پوست را تأمین می کند، اما محدودیت تنظیم گرمایی می تواند جریان را بیش از 10 بار کاهش دهد [19].

اعصاب سمپاتیک آلفا - آدرنژیک موضعی انقباض شنت های شریانی - وریدی تنظیم دمایی را میانجیگری می کنند، جریان بوسیله کاتیکول آمین های گردشی تحت تأثیر قرار می گیرد. تغییرات هودینامیک سیستمیک در مدت انقباض عروق تنظیم دمایی به جزء در مدت تماس با گرما مشاهده نمی شود به دلیل آنکه کمتر از 10 در صد برون ده قلبی به این رگ ها منتقل می شود، آرتریول های بزرگتر که فشار خون را کنترل می کنند تحت تأثیر قرار نمی گیرند [19].

از آنجاییکه شنت های تنظیم دمایی در انگشتان متمرکز می شوند و تنگی عروق انگشتان پا جریان را به مقدار بیشتر از انتهای دورتر نسبت به پوست مرکزی کاهش می دهد. گرادیان دمای سطح پوست (دمای ساعد - دمای نوک انگشت) نمی تواند اندازه گیری شود تا سهم تنگی عروق در تنظیم دما تعیین کنند. به طور نمونه گرادیان دمای پوست بین 2- تا 2+ است. گرادیان بیشتر از 4 درجه تنگی عروق معناداری مشخص می کند.

شنت های شریانی - وریدی که در انگشتان دست و پا واقع شده اند جایگاه تنگی عروق تنظیم دما هستند. این شنت ها بوسیله گیرنده های آلفا - 1 به صورت مرکزی میانجیگری شده کنترل می شوند. اگر چه انقباض به صورت کمی بوسیله کاهش دما از طریق گیرنده های آدرنژیک آلفا - 2 تقویت می شود. قطر شنت های باز تقریباً 100 میکرومتر است، در نتیجه آنها 10000 برابر بیشتر خون را از مویرگ ها با قطر 10 میکرومتر با طول معین حمل می کنند [25].

تولید گرمای غیر لرزشی، یک دفاع تنظیم دمای مهم در اطفال است [26]. اما در کودکان و افراد بالغ مشارکت کمتری دارد [27]. این واکنش بوسیله اعصاب آدرنژیک بتا - 3 میانجیگری می شود که به بافت چربی قهوه ای منتهی می شود [28]. رنگ قهوه ای بافت چربی به علت تراکم میتوکندری های بیشمار است. چربی قهوه ای با پروتئین غیر مزدوج منحصر مجهز می شود که سبب تبدیل مستقیم مواد به گرما می شود [29]. لرزش یک فعالیت ماهیچه ای غیرارادی است که میزان متابولیسم را دو تا سه برابر افزایش می دهد.

لرزش تولید گرمای متابولیک را در افراد بالغ تا 200 درصد افزایش می دهد. اما این افزایش نسبتاً کم و غیر مؤثر است وقتی که با گرمای تولید شده در اثر ورزش مقایسه می شود (که متابولیسم را 10 برابر افزایش می دهد). لرزش در نوزادان تازه متولد شده اتفاق نمی افتد و احتمالاً تا چندین سال از عمر نگذرد زیاد مؤثر نیست.

پاسخ های تنظیم دمایی با سن، ضعف و تجویز دارو کاهش می یابند و خطر کاهش دما افزایش می یابد. برای مثال، کم شدن بافت ماهیچه ای، بیماری های نوروماهیچه ای و داروهای سست کننده ماهیچه همگی لرزش را مهار می کنند که حداقل دمای محیط قابل تحمل را زیاد خواهد کرد. به همان صورت، داروهای آنتی کولینرژیک تعریق را مهار می کنند که حداکثر دمای قابل تحمل را کاهش می دهد [19].

<sup>1</sup> - hydration

جانوران خونگرم در گرما و سرما برای تنظیم دمای بدنشان از واکنش های اثر کننده اتونومیک و رفتاری استفاده می کنند. برای مثال، به عنوان فرایندهای اتونومیک، انسان در گرما رگ های پوست را گشاد می کند که خون گرم از مرکز بدن به سطح بدن می رود و کاهش گرمای خشک<sup>2</sup> را زیاد می کند (یعنی رسانایی و کنوکسیون). ما همچنین جهت تسهیل کاهش گرما به صورت تبخیر، عرق می کنیم. در سرما، ما با افزایش تونوس ماهیچه ای (تولید گرمای لرزشی) یا بوسیله فعال کردن متابولیسم در بافت چربی قهوه ای (تولید گرمای غیرلرزشی) گرما تولید می کنیم. بافت چربی قهوه ای در نوزادان دیده می شود اما در افراد بالغ وجود ندارد. برای پاسخ های رفتاری، جانوران محیط برتر را جستجو می کنند یا وضعیت بدن را تغییر می دهند. برخی از آنها لانه می سازند. ما انسان لباس ها را در می آوریم یا می پوشیم یا دستگاه تهویه کننده هوا روشن می کنیم. این ممکن است نشان دهد که در تنظیم دما در انسان، پاسخ های رفتاری اول انتخاب می شوند و از پاسخ های اتونومیک مؤثرتر و مهمتر هستند. اگرچه در بسیاری از محیط های صنعتی ما نمی توانیم به صورت کامل از پاسخ های رفتاری استفاده کنیم. برای مثال، ممکن است مجبور شویم لباس های حفاظتی بپوشیم یا نتوانیم دستگاه تهویه کننده هوا روشن کنیم [31].

تنظیم های اتونومیک و رفتاری در گرما و سرما بر اساس ورودی های گرمایی در بدن اداره می شوند. گیرنده های گرما<sup>3</sup> در پوست، هیپوتالاموس و دیگر بخش های مغز و مرکز بدن توزیع می شوند [32]. این سیستم ورودی - خروجی چندگانه در گام اول بوسیله سیستم عصبی مرکزی کنترل می شوند. اگرچه هنوز کاملاً قابل فهم نیست [33, 34]. هیپوتالاموس نقش مرکزی در تنظیم دمای اتونومیک را دارد. به خصوص، به نظر می رسد ناحیه پری اپتیک<sup>4</sup> در هیپوتالاموس مهمترین ناحیه باشد [35].

جانوران خونگرم و خونسرد از تنظیم دمای رفتاری استفاده می کنند. جانوران محیط برتر پیدا می کنند، آنها مجبور نیستند فرایندهای اتونومیک برای تنظیم دما را فعال کنند. اگر چه انسان در عصر حاضر تمایل دارد تا محیط را با یک تهویه کننده هوا تغییر دهد که گرمای زمین را بالا می برد. تنظیم دمای رفتاری بوسیله احساس گرمایی و راحتی ایجاد می شود.

تنظیم دمای اتونومیک در سرما به عبارتی دیگر تولید گرمای لرزشی و غیرلرزشی به طور اساسی بوسیله ورودی های گرمایی تعیین می شود، و در صورتی کامل به دست می آید که منابع انرژی در دسترس باشد. اگرچه، تنظیم دما در گرما، به عبارتی دیگر کاهش گرمای تبخیری و خشک گاهگاهی بوسیله فاکتورهای غیرتنظیم کننده گرما متوقف می شود. برای مثال، انسان در حال استراحت می تواند رگ های پوست را گشاد کند و خون را از مرکز بدن به پوست بفرستد، از نظر تنوریکی خون به مقدار 8-7 لیتر در دقیقه جریان می یابد [31]. اگرچه در زمان ورزش، ما نمی توانیم خون را از مرکز بدن به پوست در چنین سطحی بفرستیم، به سبب آنکه جریان خون در ماهیچه ها باید تداوم یابد. به ویژه، در زمان کم شدن آب بدن<sup>5</sup>، هر دو کاهش گرمای تبخیری و خشک متوقف می شود حتی با وجود آنکه دمای بدن بالا می رود [36, 37]. بنابراین، استدلال می شود که این توقف های تنظیم دما در زمان کم شدن آب بدن بوسیله فاکتورهای غیر تنظیم کننده گرما ایجاد می شوند که در تنظیمات مایعات بدن و قلبی - عروقی درگیر هستند. در بسیاری از محیط های صنعتی که ما نمی توانیم از پاسخ های رفتاری برای تنظیم دما استفاده کنیم، این فاکتورهای غیر تنظیم کننده دما با متوقف کردن پاسخ های اتونومیک می توانند مهمتر باشند.

#### نورون های حساس به گرما در هیپوتالاموس

**Nakayama** و همکارانش نخستین بار نورون های حساس به گرما را در هیپوتالاموس گزارش کردند که به محرک های سرما و گرما در مغز پاسخ می دهند [38]. نوروفیزیولوژیست ها با بررسی کردن تنظیم دما فرض کردند که این نورون ها در هیپوتالاموس خودشان حساسیت گرمایی ویژه دارند که سیستم تنظیم دما را مشخص می کند. به سبب آنکه تخریب های پری اپتیک در هیپوتالاموس به کاهش بیشتر توانایی تنظیم دمای در جانوران منجر می شود [39]. این فرض قابل فهم نبود. اگر چه، نورون های نشان دهنده حساسیت گرمایی در هر جای مغز حتی در کورتکس مخ یافت می شوند [40]. به علاوه، هرچند بسیاری از مطالعات تلاش کرده اند تا این فرضیه را تأیید کنند [41]، به نظر می رسد که آنها نتوانسته اند تا چنین نورون هایی در هیپوتالاموس را تشخیص دهند.

در همان زمان، برخی مدل ها روشن کردن پردازش سیگنال در پری اپتیک پیشنهاد کردند [42]. همه این مدل ها در آن اصل مشابه هستند که یک افزایش در دما در پری اپتیک (سیگنال گرم) نورون های وایران به اندام های کاهش گرما را تحریک می کند، و یک کاهش در دمای پری اپتیک (سیگنال سرد) نورون های به اندام های تولید گرما را تحریک می کند. مطالعات با بررسی کردن نورون ها در پری اپتیک نشان داده اند که تعداد نورون های حساس به گرما بسیار بیشتر از تعداد نورون های حساس به سرما هستند [43]. این نتایج مدل های پیشنهاد شده را رد می کند و به سمت یک فرضیه جدید سوق می دهد که نورون های حساس گرما نقش غالب در سیستم تنظیم دما دارند: فعالیت نورون های حساس به گرما ممکن است کاهش گرما را القاء کنند، و در همان لحظه تولید گرما را متوقف کنند. در دهه 1990، گروه **Kanosue** این فرضیه را تست

<sup>2</sup> -dry heat loss

<sup>3</sup> - Thermoreceptors

<sup>4</sup> -preoptic area

<sup>5</sup> - dehydration

کردند. تزریق آمینواسید L- گلوتامات تحریکی به داخل پری اپتیک موش های بزرگ بیهوش شده لرزیدن را متوقف کرد [31]. همچنین توقف لرزیدن در زمان تحریک الکتریکی و گرم شدن پری اپتیک مشاهده شد. این نتایج پیشنهاد می کنند که لرزیدن (پاسخی به سرما) بوسیله نورون های حساس به گرما در پری اپتیک تنظیم می شود. همچنین گزارش می شود که تحریک الکتریکی هسته شکمی میانی هیپوتالاموس<sup>6</sup> تولید گرمای غیرلرزیدن را فعال کرد، که بوسیله سوختن چربی قهوه ای ایجاد می شود. اگرچه، گرم کردن پری اپتیک<sup>7</sup> به صورت کامل این پاسخ را متوقف کرد [44]. تزریق آمینواسید تحریکی دیگر L,D هموسیستیک اسید (DLH) به داخل پری اپتیک تولید گرمای غیرلرزیدن را کاهش می دهد. در مقابل این پاسخ های تولید گرما، تزریق گلوتامات (آمینواسید مهاری) به هسته شکمی میانی هیپوتالاموس، تحریک الکتریکی و گرم کردن پری اپتیک گشاد شدن رگ های پوست را القاء کرد. به علاوه، تحریک الکتریکی و گرم کردن پری اپتیک ترشح بزاق را تسهیل می کند که یک مکانیسم مهم کاهش گرمای تبخیری در موش های بزرگ آزمایشگاهی است [33, 34]. این نتایج ممکن است سیگنال گرم از پری اپتیک را نشان دهد که بوسیله نورون های حساس به گرما میانجیگری می شود، هم تولید گرما و هم کاهش گرما را تنظیم می کند. در صورتی که سیگنال گرم از پری اپتیک اثر بازدارنده روی مکانیسم تولید گرما را دارد، بلوکه کردن این سیگنال ها بایستی تولید گرما را فعال کند. در واقع، برش بین ناحیه پری اپتیک و هسته شکمی میانی هیپوتالاموس، به عبارتی دیگر تخریب ارتباط نورونی بین این دو بخش از مغز، صعود زیاد و سریع در تولید گرما را ایجاد می کند [44]. اگر چه لرزیدن ایجاد نکرد. این نتایج ممکن است پیشنهاد کنند سیگنال های تحریکی و مهاری از پری اپتیک به نواحی گوناگون مغز فرستاده می شوند که مسئول هر مکانیسم عمل کننده گرما هستند.

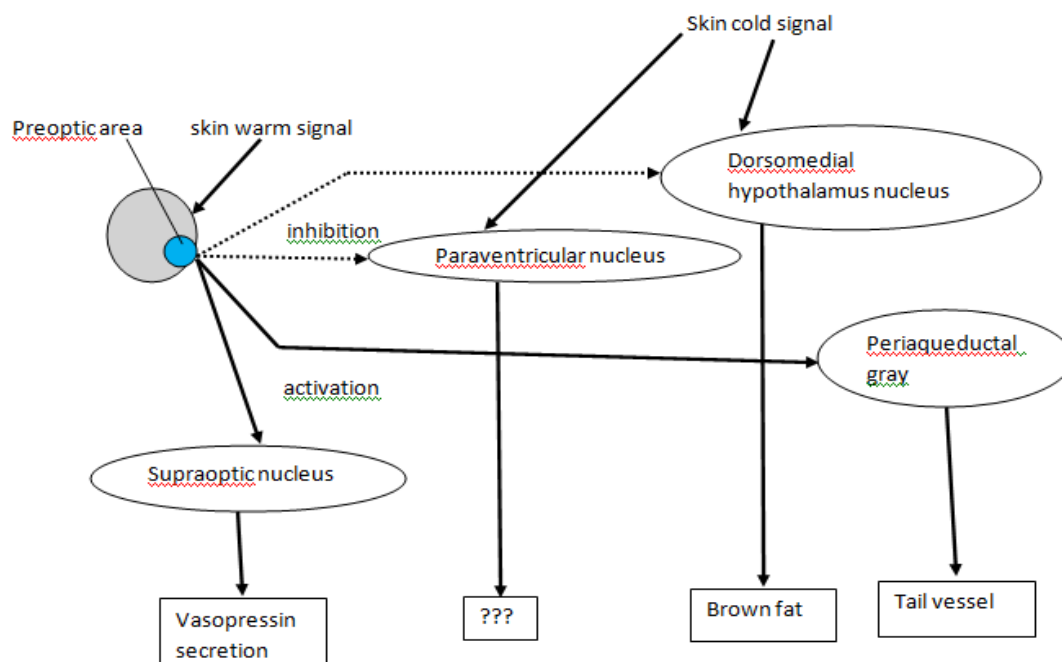
**Yoshida** و همکارانش گزارش کردند که گرم کردن موضعی پری اپتیک نورون های **FOS immunoreactive** در این ناحیه را زیاد می کند [45]. این افزایش در نورون های **FOS immunoreactive** همچنین در جانوران قرار داده شده در محیط گرم گزارش شده بود [46]. نورون های حساس به گرما در پری اپتیک به دمای نخاع و پوست هم واکنش نشان می دهند [42]. بنابراین، ناحیه پری اپتیک ممکن است محل انتلاف اطلاعات گرمایی مرکزی و محیطی باشد. در مدت گرم کردن موضعی پری اپتیک، یک افزایش در نورون های **FOS immunoreactive** در هسته فوق بصری<sup>8</sup> در هیپوتالاموس و ماده خاکستری دور قناتی<sup>9</sup> در مغز میانی مشاهده شد. فعالیت الکتروفیزیولوژیکی هسته فوق بصری در مدت گرم کردن پری اپتیک گزارش شده است [47]. هسته فوق بصری حاوی وازوپرسین است که بازجذب آب در کلیه را تسهیل می کند [48]. در واقع، تماس با گرما و گرم کردن موضعی پری اپتیک وازوپرسین پلازما را افزایش می دهد. بنابراین، سیگنال گرما آب را حفظ می کند، احتمالاً کاهش آب مورد نیاز بوسیله مکانیسم های کاهش دمای تبخیری ایجاد می شود. استدلال می شود که نورون ها در ماده خاکستری دور قناتی در مغز میانی در گشاد شدن عروق پوست درگیر باشند [49]. تزریق آمینواسید تحریکی گشاد شدن عروق پوست را زیاد می کند. برش این ناحیه گشاد شدن عروق پوست را در مدت گرم کردن پری اپتیک متوقف کرد، با نشان دادن ارتباط بین ماده خاکستری دور قناتی و رگ های پوستی. در مدت تماس با سرما، نورون های **FOS immunoreactive** در هسته پاراونتریکولار و ناحیه پشتی میانی هیپوتالاموس مشاهده شدند [50]. ناحیه پشتی میانی هیپوتالاموس در لرزیدن درگیر است و تزریق آگونیست **GABA<sub>A</sub>** (به عبارتی ماده بازدارنده) منجر به توقف لرزیدن می شود [51]. در مقابل، گرم کردن پری اپتیک بیان **FOS** در این نواحی در مدت تماس با سرما متوقف کرد. بنابراین، ممکن است ادعا شود که سیگنال های سرما از گیرنده های گرما در پوست، هسته پاراونتریکولار و ناحیه پشتی میانی هیپوتالاموس را فعال کند. اگرچه این پاسخ ها بوسیله سیگنال گرم از پری اپتیک بواسطه نورون های بازدارنده متوقف می شود (شکل 1-2).

<sup>6</sup> - Ventromedial hypothalamus nucleus

<sup>7</sup> - PO warming

<sup>8</sup> - Supraoptic

<sup>9</sup> - periaqueductal gray matter



شکل 2-1 : اتصالات تنظیم دمایی بین ناحیه پری اپتیک و نواحی دیگر مغز [31].

مکانیسم مرکزی کاهش دما

کنترل جریان خون پوست

مکانیسم مرکزی برای کنترل جریان خون پوست در موش های بزرگ آزمایشگاهی بررسی شده است. در موش های بزرگ آزمایشگاهی، کاهش گرمای خشک (کاهش گرمای غیر تبخیری) به صورت کامل از طریق دم<sup>10</sup> اتفاق می افتد، رگ های خونی در دم در طی گرم کردن ناحیه پری اپتیک گشاد می شوند [52]. این پاسخ بوسیله فعالیت نورون های حساس به گرما ایجاد می شود. راههای و ابران از پری اپتیک از طریق دسته میانی قدامی مغز پایین می آیند [53]. دو ناحیه در مغز میانی (ماده خاکستری دور قناتی و ناحیه تگمنتال شکمی) ظاهراً در کنترل ازوموتور دم دخالت دارند. تحریک شیمیایی ماده خاکستری دورقناتی سبب گشادای رگ های دم و برش در آن در طی گرم کردن پری اپتیک گشاد شدن را متوقف می کند. در مقابل، تحریک شیمیایی یا الکتریکی ناحیه تگمنتال شکمی انقباض رگ های دم را القاء می کند. بنابراین، ممکن است ناحیه پری اپتیک نورون های تحریکی به ماده خاکستری دور قناتی و نورون های بازدارنده به ناحیه تگمنتال شکمی بفرستد [31].

فیبرهای ازوکسنستریکتور پس عقده ای سمپاتیک جریان خون دم در موش های بزرگ آزمایشگاهی را تعیین می کنند [54]. این فیبرها بوسیله نورون های پیش گانگلیونی در ستون سلول واسطه ای - جانبی<sup>11</sup> در اولین و دومین قطعه کمری تأمین می شوند [55]. نورون های پیش حرکتی سمپاتیک در بصل النخاع منقاری شکمی جانبی<sup>12</sup> منبع اصلی ارسال پیام های ازوموتور به بافت های گوناگون هستند [56]. حتی در شرایط افزایش دما، تحریک الکتریکی و شیمیایی بصل النخاع منقاری شکمی جانبی دمای سطح دم در موش های بزرگ بیهوش شده کاهش می یابد. اگرچه، مطالعات اخیر نشان داده اند که در دوره تنظیم دما رافه بصل النخاعی<sup>13</sup> از بخش فوقانی شکمی جانبی بصل النخاع مهمتر است. Tanaka و همکارانش جنبه عملکردی تر رافه بصل النخاعی در تنظیم دما را گزارش کردند [57]. در مدت گرم کردن ناحیه پری اپتیک، تزریق L,D-هموسیستیک اسید (آمینواسید تحریکی) به رافه بصل النخاعی گشاد شدن عروق دم را متوقف کرد. تزریق به بخش فوقانی شکمی جانبی بصل النخاع اثر مشابهی داشت. وقتی bicuculline، یک ماده متوقف کننده سیگنال مهاری، به رافه بصل النخاعی تزریق شد، توقف گشادای عروق در طی گرم کردن پری اپتیک اتفاق افتاد. اگر چه تزریق به بخش فوقانی شکمی جانبی بصل النخاع این اثر را نداشت. بنابراین، فقط رافه

<sup>10</sup> - tail

<sup>11</sup> - intermedialateral cell column

<sup>12</sup> - rostral ventrolateral medulla

<sup>13</sup> - medullary raphe

بصل النخاعی نورون های مهاری را از ناحیه پری اپتیک دریافت می کند. استفاده از تصویربرداری ریزونانس مغناطیسی عملکردی (fMRI) ثابت کرد که رافه بصل النخاعی در کنترل جریان خون پوست برای تنظیم دما در انسان درگیر می شود [58].

## کاهش گرمای تبخیری

انسان پوست برهنه با تعداد زیادی غدد عرق دارد که به ما تحمل گرمایی بالایی می دهند. اگرچه بیشتر پستانداران غدد عرق ندارند، آنها از فرایند کاهش گرمای تبخیری استفاده می کنند. برای مثال، در گرما، سگ ها له له می کنند و موش های بزرگ آزمایشگاهی بزاق را روی زبان پخش می کنند. در موش های بزرگ آزمایشگاهی در کنار چنین پاسخ رفتاری، ترشح بزاق در پاسخ به گرما افزایش می یابد [59]. بعلاوه، گرم کردن ناحیه پری اپتیک و هیپوتالاموس جلویی ترشح بزاق را زیاد می کند [60]. تخریب هیپوتالاموس جانبی چنین پاسخی را از بین می برد. غدد بزاق شامل غدد زیرزبانی و تحت فکی بوسیله هر دو اعصاب سمپاتیک و پاراسمپاتیک عصب دهی می شوند. برای فرایند تنظیم دمایی، فیبرهای پاراسمپاتیک با اهمیت تر هستند. فیبرهای پیش عقده ای پاراسمپاتیک که غدد بزاقی را عصب دهی می کنند دو نوع هستند: فیبرها بوسیله محرک های چشایی و بد مزه<sup>14</sup> در ناحیه دهان فعال می شوند. هر دو نوع ترشح بزاق در گرما را افزایش می دهند [61]. اگرچه، ارتباط نورونی بین ناحیه پری اپتیک و هیپوتالاموس جلویی و نورون های پیش عقده ای (نورون های بزاقی بصل النخاعی) هنوز روشن نشده است. ویروس هاری کاذب<sup>15</sup> تزریق شده که یک ردیاب برگشت دهنده ترانس سیناپتیک است، به غدد تحت فکی یا زیرزبانی در روزهای مختلف پس از تزریق بررسی شد. نورون ها در هسته های بزاقی بصل النخاع نشان دار شدند و دوم نورون ها در هیپوتالاموس جانبی یا هسته های پاراونتریکولار و در آخر نورون ها در ناحیه پری اپتیک نشان دار شدند. این نتایج ممکن است ثابت کند که سیگنال ها از ناحیه پری اپتیک ترشح غدد بزاقی را کنترل می کنند. نورون های نشان دار شده در ناحیه پری اپتیک در همان طرف بدن که تزریق صورت گرفته بیشتر بودند. این نتیجه با مشاهداتی که تحریک الکتریکی یکطرفه پری اپتیک ترشح بزاق را فقط در غدد بزاقی همان سمت القاء کرد هماهنگ است [62]. افزایش در ترشح بزاق در گرما نمی تواند مؤثر باشد مگر اینکه رفتار خودآرایی<sup>16</sup> همراه شود. فقط وقتی که موش های بزرگ آزمایشگاهی بزاق را روی زبان می گذارند، کاهش گرمای تبخیری فعال می شود. جایگاه های مختلف مغزی که گرم کردن موضعی را افزایش می دهند دو پاسخ متفاوت هستند، اگرچه تأثیر محرک های گرمایی در پوست بررسی نشده است. گرم کردن بخش پشتی هیپوتالاموس تنها خودآرایی را القاء می کند اما همان طور که قبلاً ذکر شد گرم کردن پری اپتیک ترشح بزاقی را زیاد می کند و همچنین کشش بدن ایجاد می شود که افزایش سطح مؤثر بدن کاهش گرما را تسهیل می کند [63]. در موش های بزرگ آزمایشگاهی متحرک آزاد، آستانه دمای مرکزی بدن برای خودآرایی و ترشح بزاق مشابه هستند. اگرچه، ارتباط بین وقوع خودآرایی و میزان ترشح بزاق وجود نداشت [64]. بنابراین، دو مکانیسم ممکن است مستقل باشند: هیچ نورونی که فعال سازی خودآرایی و ترشح بزاق را همزمان کند وجود ندارد.

## تنظیم گرمای رفتاری در گرما

دانش ما در مورد مکانیسم تنظیم گرمای رفتاری در مقاسیه با تنظیم گرمای اتونومیک کم است. همان طور که در در بخش قبل نوشته شده، ناحیه پری اپتیک نقش کلیدی در تنظیم گرمای اتونومیک در گرما دارد. حیوانات با تخریب پری اپتیک/ هیپوتالاموس جلویی توانایی کمی در تنظیم گرمای اتونومیک دارند، اگرچه، آنها می توانند تنظیم گرمای رفتاری را کنترل کنند [65]. نتایج نشان داده اند که ناحیه پری اپتیک در فرایند های رفتاری همچون فرایندهای اتونومیک نقش زیادی ندارد [66]. تخریب هیپوتالاموس جانبی در کاهش تنظیم گرمای رفتاری اثر دارد [65]. اگرچه، مطالعات بیشتر انجام نشده که ثابت کند این ناحیه در هیپوتالاموس در تنظیم گرمای رفتاری درگیر است.

سیگنال های ارسالی از پوست برای فرایند های رفتاری مهم هستند به علت آنکه فرایندهای رفتاری معمولاً قبل از بالا رفتن دمای مرکزی بدن فعال می شوند (پیش گستر<sup>17</sup>). راههای عصبی از ترمورسپتورهای پوست به کورتکس مغز برای احساس گرمای سوماتیک به خوبی بررسی شده اند [67]. پوست گیرنده های گرما و سرما دارد. نورون های پاسخ دهنده به محرک های غیرمهلک گرمایی که در پوست اعمال می شوند در لامینا I نخاع قرار گرفته اند [68]. سیگنال ها از این نورون ها به طور عمده به بخش پشتی هسته های شکمی- میانی تالاموس می رسند. مطالعات اخیر با استفاده از Positron emission tomography یا fMRI نشان داده اند که این سیگنال ها به چندین ناحیه در کورتکس مغز یعنی، اینسولا<sup>18</sup>، نواحی حس پیکری اولیه و ثانویه<sup>19</sup>، اربو فرونتال<sup>20</sup> و قشر سینگولیت می رسند [69, 70]. اگرچه، این احساس ها که به عنوان سرما یا گرما بیان می شوند نمی توانند سبب مستقیم القاء فرایندهای رفتاری باشند. برای مثال، در مدت استراحت، یک محرک سرما در فضای وسیعی از پوست برای جانوران ناخوشایند است و آنها تلاش می کنند از محیط فرار کنند. در مقابل، در زمان ورزش، وقتی که دمای

<sup>14</sup> - noxious

<sup>15</sup> - Pseudorabies virus

<sup>16</sup> - grooming

<sup>17</sup> - Feed-forward

<sup>18</sup> - insula

<sup>19</sup> - primary and secondary somatosensory

<sup>20</sup> - orbitofrontal

مرکزی بدن بالا می رود، محرک سرما برای جانوران خوشایند خواهد شد و آنها پاسخ های رفتاری ایجاد نمی کنند. بنابراین، راحتی و ناراحتی گرمایی برای جانوران بسیار با اهمیت است که پاسخ های رفتاری را اعمال کنند. به نظر می رسد که هسته های پری اپتیک میانی محرک های گرمایی را نمایان می سازد. و هسته های پاراستریال<sup>21</sup> و ناحیه پشتی - میانی هیپوتالاموس در فعال سازی فرایندهای رفتاری در گرما درگیر هستند [31].

1-2-8- فاکتورهای غیرتنظیم کننده گرمایی مؤثر روی تنظیم دما

به خوبی مشخص شده است که در طی تماس با گرما، کم شدن آب بدن هر دو تنظیم دمای رفتاری و اتونومیک را کنترل می کند. فاکتورهای تعدیل کننده فرایندهای تنظیم دمایی در طی کم شدن آب بدن زیاد شدن غلظت مواد محلول در پلاسما به ویژه  $Na^+$  و یا حجم خون هستند. این دو فاکتور هر دو مکانیسم کاهش گرمای تبخیری و غیرتبخیری را کاهش می دهند. برای مثال، پخش کردن بزاق و جریان خون دم در موش های بزرگ آزمایشگاهی، له له کردن و جریان خون پوست در سگ ها را کاهش می دهند [36, 71]. این پاسخ ها در حفظ آب بدن و جلوگیری از پخش خون زیاد به محیط مهم هستند. اگرچه، جانوران ممکن است هموستازی گرمایی را از دست بدهند. بر عکس، پاسخ رفتاری در طی بارگیری نمک در موش های بزرگ آزمایشگاهی و کیوترها فعال شده است [72, 73]. ناحیه پری اپتیک و هیپوتالاموس جلویی دارای نورون های حساس به گرمای زیادی هستند که در فرایندهای تنظیم دمای رفتاری و اتونومیک گوناگون درگیر هستند. Baker و Doris گزارش کردند که تحریک اسمزی، کاهش گرمای تبخیری در سطح هیپوتالاموس را کاهش می دهد [74]. Nakashima و همکارانش نشان دادند که در برش مغز موش های بزرگ آزمایشگاهی در آزمایشگاه نورون های حساس به گرما در پری اپتیک میانی از مقدار آتش در محیط کشت هیپراسموتیک کمتر هستند [75]. این نتایج نشان می دهد که تحریک اسموتیک نورون های حساس به گرما مرکزی در گرما را کاهش می دهد، که منجر به توقف پاسخ های کاهش گرمای اتونومیک می شود. در مقابل، تماس با گرما نورون های FOS immunoreactive در هسته های پری اپتیک میانی را زیاد می کند [76] و ترکیب محرک های اسمزی و گرما به صورت افزایشی تعداد نورون های FOS immunoreactive را تقویت می کند [46]. بنابراین، اثر سیگنال اسمزی روی نورون های حساس گرما ممکن است در میان نواحی پری اپتیک متفاوت باشد. اسمولالیتیه در مایع خارج سلولی در طی کم شدن آب بدن به واسطه افزایش غلظت  $Na^+$  زیاد می شود، و سیگنال اسمزی در نگهداری تعادل آب از جمله کاهش دفع ادرار و زیاد شدن تشنگی و جذب آب مهم است. در دوره تنظیم دما، سیگنال اسمزی پاسخ های اتونومیک مانند عرق کردن و جریان خون پوست را متوقف می کند. اگرچه، این سیگنال پاسخ های رفتاری را فعال می کند.

نقش سایر قسمت های مغز (غیر هیپوتالاموس) در تنظیم دمای بدن

همان طور که ذکر شد نواحی پری اپتیک/ جلویی هیپوتالاموس نقش اصلی در تنظیم دمای بدن جانوران خونگرم را دارند. ناحیه پری اپتیک اطلاعات گرمایی را از گیرنده های گرمایی مرکزی و محیطی دریافت می کند و آنها را بر طبق شرایط رفتاری، فیزیولوژی و محیطی پردازش می کند. علاوه بر پری اپتیک نواحی دیگر هیپوتالاموس نظیر هسته های پاراونتریکولار و فوق پستانی در تماس با گرما فعال می شوند.

اما به غیر از هیپوتالاموس نواحی دیگر مغز نیز در تنظیم دمای بدن نقش دارند. که می توان به هسته دم دار، جسم سیاه، توبرکول بویایی، هسته آکومبئس [77]، پل مغز (Pontine)، نواحی ساقه مغز مانند ناحیه سه قلو، گروه های سلول نورآدرنرژیک و هسته رافه [78] اشاره کرد.