

Kardiyovasküler Düzenlemede Nükleus Traktus Solitarius'un Rolü

Rüveyde KÖKTENTÜRK¹, Murat YALÇIN²

Geliş Tarihi: 08.02.2011

Kabul Tarihi: 28.06.2011

Özet: Kardiyovasküler sistem, merkezi mekanizmalar tarafından sürekli olarak düzenlenmektedir. Baro- ve kemoreseptör afferentlerinin sonlandığı yer olan nükleus traktus solitarius (NTS) kardiyovasküler düzenlemede önemli katkıları olan beyin sapındaki bir nükleustur. NTS, kardiyovasküler sistem ile ilgili aldığı uyarımları, merkezi sinir sistemindeki yine kardiyovasküler düzenlemeye karışan diğer beyin bölgelerine ileterek, o beyin bölgelerinin uyarılmasını ve inhibe edilmesini sağlar ve böylece kardiyovasküler homeostazise katkıda bulunur. Bu etkilerinde, NTS'da birçok nörotransmitter ve nöromodulator madde rol oynamaktadır.

Bu derlemede baro- ve kemoreseptörlerin alınan uyarımların ilk sinaps yaptığı beyin bölgesi olan NTS'un kardiyovasküler düzenlemedeki rolü ve bu düzenlemede aracılık yapan nörotransmitter ve nöromodulator maddeler hakkında bilgi sunulması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Nükleus Traktus Solitarius, Kardiyovasküler Düzenleme, Baro- Kemoreseptör, Glutamat, Oksitosin, Anjiyotensin, Hidrojen Peroksit, Nitrik Oksit, Tromboksan A₂.

The Role of Nucleus Tractus Solitarius in the Cardiovascular Regulation

Abstract: Cardiovascular system is always regulated by central mechanisms. Nucleus tractus solitarius (NTS), where afferents of baro- and chemoreceptors terminate, is a nucleus in the medulla oblongata and has very important contribution to the cardiovascular regulation. NTS projects impulses, related with cardiovascular system, to other brain areas involving cardiovascular regulation. NTS regulates the cardiovascular homeostasis by sending excitatory or inhibitory impulses to these cardiovascular brain areas. Lots of neurotransmitter or neuromodulator have role in this cardiovascular effect of NTS.

In this review, it is aimed to give knowledge about the role of NTS as a first synaptic brain area for baro- and chemoreceptor afferents in the cardiovascular regulation, and also neurotransmitter or neuromodulator mediated the cardiovascular regulation in NTS.

Key Words: Nucleus Tractus Solitarius, Cardiovascular Regulation, Baro- Chemoreceptor, Glutamate, Oxytocin, Angiotensin, Hydrogen peroxide, Nitric Oxide, Thromboxane A₂

¹ Uludağ Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Zooloji Anabilim Dalı, Bursa.

² Uludağ Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Bursa, muraty@uludag.edu.tr

Giriş

Kan basıncı (KB), kanın damar çeperine uygulmuş olduğu basınç olup; periferik arteriyel direnç ve kalp debisi düzeyleri tarafından belirlenir. Basıncıdaki değişiklikler doku kan akımını önemli oranda etkilediğinden KB'nı düzenleyen mekanizmalar basıncı belirleyen parametreleri etkileyerek doku kan akımını sabit tutmaya çalışır. Arteriyel basıncın kontrolünün, merkezi ve periferik nöral mekanizmalar, lokal vasküler faktörler, hormonların kısa ve uzun süreli etkileri ve böbrekler aracılığı ile sağlandığı bilinmektedir. Otonom sinir sistemi kalp, damarlar ve adrenal medullayı kapsayan oldukça geniş bir alandaki efektör organları etkileyerek KB'nın hızlı kontrolünde temel rol oynar. Kardiyovasküler etkinliklerin büyük ölçüde sempatik ve parasempatik sistemler arasındaki etkileşimle denetlendiği; genellikle birinin eksitasyonunun diğerinin inhibisyonu ile birlikte olduğu bilinmektedir ki, sistem arasındaki denge sempato-vagal denge olarak tanımlanmaktadır. Kemoreseptörlerden ve baroreseptörlerden toplanan periferik sinyaller, serebral merkezlere afferent sinirlerle taşınır. Efferent liflerle periferik giden sinyaller de sempatik aktiviteyi etkiler; bu şekilde vasküler tonus ve kalp etkinliğinin periferik ve merkezi negatif geribildirim devreleri ile düzenlendiği bilinmektedir¹⁰. Postgangliyonik sempatik lifler, arteriyollerin konstrüksiyonu ile periferik direnci düzenlerler, kalbin kasılma gücü ve kalp atım hızını etkileyerek debiyi kontrol eder. Ayrıca venlerin kontraksiyonuyla kalbe dönen kan hacmini ayarlar⁹. Parasempatik sinir lifleri, kalbin kasılabilirliği ve periferik direnç üzerinde önemsenmeyecek etkilere sahip olmalarına rağmen, kalp atım hızında yaptığı azalma ile kan basıncının düzenlenmesine katkıda bulunur²⁵. Otonom sinir sisteminin uygun bir şekilde işlev görmesi baroreflekslerin normal olarak işlemeğine bağlıdır. Baroreflekslerin katkısıyla otonom sinir sisteminin etkinliği kan basıncının hızlı düzenlenmesine olanak verir.

Bu derlemede baro- ve kemoreseptörlerin ilk sinap yaptığı beyin bölgesi olan NTS'un kardiyovasküler düzenlemedeki rolü ve bu düzenlemedeki nörotransmitter ve nöromodulator maddeler hakkında bilgi sunulması amaçlanmıştır.

Nükleus Traktus Solitarius

Nükleus traktus solitarius (NTS), fasial (XII.), glossofarengeal (IX.) ve vagus (X.) kranial sinirlerden tat duyularını ve iç organları

duyuları alan ve taşıyan beyin kökündeki yapılarıdır. NTS, ponsun altında bulunan küçük bir alan boyunca uzanmaktadır. NTS, rostral ve bir kaudal bölgelere ayrılmaktadır. Rostral NTS (rNTS) histolojik olarak nükleusun kaudal parçasıyla yan yana olsa da tat alma ve diğer duyuşal primer afferent uyarımları aldığı için fonksiyonel olarak farklıdır¹⁴.

Baroreseptörler, basıncıdaki değişikliğe duyarlı gerim reseptörleridir²⁵. Yüksek basınç reseptörleri arkus aorta ve sinus karotikusda bulunur^{25,11}. Düşük basınç reseptörlerinin ise atriumlar ve pulmoner dolaşımında bulunduğu bilinmektedir²⁵. Baroreseptör refleksi, arteriyel KB'nin saniyeler ve dakikalar içerisinde düzenlenmesini sağlayan yüksek kazançlı kontrol sistemi olarak tanımlanmaktadır. Bu düzenlemeyi medulla oblongata'daki otonomik çıkıştan sorumlu NTS'un kontrolünde çalışan merkezi yollar vasıtasıyla başarır³⁶. Barorefleksin afferent lifleri IX. kafa çifti olan glossofaringeus ve X. kafa çifti olan vagus sinirleridir¹¹. Baroreseptörlerin afferent lifleri NTS'da sonlanır ve glutamik sinaps aracılığıyla ikinci sıra nöronları uyarır^{11,2}. NTS'deki nöronlar, vagusun dorsal motor çekirdeği ve nükleus ambiguus'daki pregangliyonik vagal nöronlara aksonal uzantılara sahiptir. NTS'deki nöronlar ayrıca kaudal ventrolateral medulla'daki (KVLM) GABAerjik nöronları da inerve ederler^{2,11}. KVLM'deki GABAerjik nöronların rostral ventrolateral medulla'ya (RVLM) uyarımlar gönderdiği de bilinmektedir. RVLM, medulla spinalisin torasik segmentlerinin intermediolateral hücre kolonlarındaki sempatik pregangliyonik nöronlara aksonal uzantıları vardır. L-glutamat gibi nöroeksitator ajanların KVLM'ye enjeksiyonu KB'yi düşürdüğü ve sempatik sinir aktivitesini inhibe ettiği bildirilmektedir³⁶. RVLM'ye L-glutamatın enjeksiyonunun ise KB'yi ve sempatik sinir aktivitesini artırdığı gösterilmiştir³⁶. Sonuç olarak KVLM, ventrolateral alanın kaudal depresör alanı, RVLM ise rostral pressör alanı olarak adlandırılır. Ayrıca, RVLM pressör alan olarak adlandırıldığı gibi vazomotor alan ve sıklıkla presemptomik nöronlar olarak da adlandırılır³⁶. Bu depresör ve pressör bölgeler arasında kan basıncının ihtiyaca göre düzenlenebilmesi için NTS ana şalter görevi görmektedir.

Nükleus Traktus Solitarius'a Gelen ve Çıkan Sinirler

Nükleus traktus solitarius, XII., IX. ve X. çift kranial sinirlerden aldığı afferent tat bilgilerine ek olarak çeşitli çevresel bölgelerden ve

çevresel dokulardan aldığı primer afferent sinyalleri de toplamaktadır. Bu afferentler, arterial baroreseptör diye adlandırılan karotid arter ve aortadan gelen gerim reseptörlerinin yanında aortik gövdelerden ve karotiddeki kemoreseptörleri de içermektedir³⁶. Ek olarak, kalpte, akciğerde, hava yollarında, gastrointestinal sistemde, karaciğerde ve diğer iç organlarda yerleşen kimyasal ve mekanik olarak duyarlı nöron uçları, NTS'nin kaudal üçte ikisi içinde sinaps oluşturmak için beyin köküne direk olarak giren kranial IX. ve X. sinirler aracılığı ile aksonlar gönderir. Bu nükleusta sinaps yapan nöronlar, karotid sinüs, aortik, öğürme, öksürük, baroreseptör, kemoreseptör, birkaç solunum refleksi ve modilite ve sekresyonu düzenleyen gastrointestinal sistem içindeki reflekslere aracılık etmektedir. NTS'dan çıkan sinirler ile, amigdalanın merkez nükleusu ve hipotalamusun paraventriküler nükleusu da dahil beyin çok sayıda bölgesine bilgi gitmektedir. NTS, daha çok karotid sinüs ve aortik sinirler vasıtasıyla kemoreseptör ve baroreseptörlerden sinir liflerini alır^{34,23}. Baroreseptör primer afferent lifleri gibi kemoreseptör lifleri de NTS da sonlanmaktadır⁴². Kardiyopulmoner lifler arterial reseptörler gibi merkezi sinirler aynı havuzda birleşirler ve benzer yolla hareket ederler^{32,33}. NTS ventrolateral medullanın (VLM) ara parçaları ve kaudal içindeki nöronlara uzanır ve ayrıca lateral retikular nükleus gibi diğer beyin nükleuslarına da uzanmaktadır^{23,35}. Ayrıca, NTS, kan basıncını düşürücü beyin alanı olarak bilinen KVLM ile ilişki içinde olduğu da bilinmektedir⁴². Nörofizyolojik çalışmalar, RVLM'nin preempatik nöronlarına giden çevresel kemoreseptörlerin ana kaynağının muhtemelen NTS'a yerleşmiş nöronlardan kaynaklandığını göstermektedir⁴². Ayrıca, NTS, nükleus intermediolateral spinal kolumuna (IML) sinir lifi göndermektedir⁴². IML'e preempatik nöronlardan gelen efferentler, düz kas damarları ve miyokarta kadar uzanmaktadır³⁴. NTS, akut strese aracılık eden kardiyovasküler cevaplarda da önemli rol oynar ve bu yönü ile NTS ön beyin bölgeleri ve hipotalamusu da içeren beyinin yüksek merkezlerinden gelen uyarımları almaktadır. Hipotalamus, dorsal vagal nükleusa, nükleus ambiguosa, NTS'a ve spinal kordun intermediolateral hücre kolumuna sinir lifleri gönderir. NTS, stria terminalleri vasıtasıyla amigdala'dan ve mediyal ön beyin bağı vasıtasıyla septumdan gelen uzantıları da almaktadır. Bunun yanında, dorsamediyal hipotalamik nükleus direk olarak NTS'a uzanmaktadır ve bu

hücrelerin yüksek bir oranı RVLM ile kollektel ilişkiye de sahiptir⁴².

Kardiyovasküler Düzenlemede Rol Oynayan Nts'deki Nörotransmitterler:

Glutamat

Merkezi sinir sisteminin uyarıcı sinapslarının çoğunda nörotransmitter olarak glutamat kullanılmaktadır. NTS'a ulaşan baro- ve kemoreseptör afferentlerinden nörotransmitter olarak glutamat da salınmaktadır³⁷—Glutamat, kainat reseptörünün yanında α -amino-3-hidroksi-5metil-iso-xazole-4propionat-AMPA, N-methyl-D-aspartate-NMDA isimli ligand kapılı katyon kanallarını aktive etmektedir. NTS'deki baroreseptör bilgisinin dağılımını düzenleyen temel adaylardan biri glutamattır²⁰.

Oksitosin

Oksitosin (OT), hipotalamustaki supraoptikal (SON) ve paraventriküler nükleusta üretilen bir nonapeptittir³⁸. PVN ve SON'daki oksitonerjik magnocellular nöronlar oksitosinin dolaşıma salındığı yer olan nörohipofize uzanmaktadır¹⁴. Hem çevresel sinir sisteminde hem de merkezi sinir sisteminde, oksitosin sinyali tek bir oksitosin reseptörü üzerinden G-proteine bağlanarak etki göstermektedir^{39,41}. Oksitosin klasik olarak doğum ve süt salınımı gibi üreme ile ilgili görevinin yanı sıra, oksitosinin, sosyal davranış, esnemek, hafıza ve öğrenme, yeme, tolerans, beden ısısı düzenlenmesi ve kardiyovasküler düzenleme gibi otonomik fonksiyonlarda da rol oynadığı bildirilmektedir³⁸. Oksitosin sinir lifleri, PVN'dan, NTS, dorsal motor vagal nükleus (DMV) ve RVLM gibi kardiyovasküler düzenleme için önemli olan merkezi sinir sisteminin birkaç bölgesine uzanmaktadır^{5,14,30}. NTS'a oksitosin mikroenjeksiyonu kan basıncında artışa sebep olarak hipertansif bir etki oluşturmaktadır¹⁹. Aksine, DMV'ye uygulanan oksitosinin kalp atımında bir azalma meydana getirdiği de bilinmektedir³¹. Ayrıca, oksitosinin NTS'da barorefleksin modulatörü olarak hareket ettiği iddia edilmektedir²⁷. Uyanık sıçanlarda intrasisternal olarak uygulanan oksitosin, arteriyel barorefleks duyarlılığında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir²⁷. Genetik olarak modifiye edilmiş oksitosin geni eksik olan sıçanlarda hafif bir hipotansiyon da görülmektedir⁴³. Ayrıca oksitosin stres ve fiziksel egzersizde, kardiyovasküler yanıtının düzenlenmesinde de rol almaktadır^{21,43}. Vazopressin-oksitosin antagonisti⁶ ve oksitosin

antijen oligomerleri²⁴ akut stres sonrasında görülen kalp atımının artışı önlemektedir. NTS-DMV kompleksi içine oksitosinin supresör dozunun uygulanması, bradikardik refleksin oluşmasına neden olduğu belirtilmektedir¹³. Oksitosinin diğer maddelerin oluşturduğu kardiyovasküler cevapları da değiştirdiği bilinmektedir. Oksitosinin, paraventriküler nukleusta P reseptör maddesinin uyarılmasına bağlı olarak kalp atımı ve kan basıncında artış sağladığı da bilinmektedir¹⁸.

Anjiyotensin II

Sıçanlarda birçok peptidin, baroreseptör sinir liflerinin sonlandığı ilk alan olan NTS'da baroreflaks yanıtı değiştirebildiği gösterilmiştir^{29,28}. Sıçanların NTS'una anjiyotensinin mikroenjeksiyonu baroreflaksin bileşeni olan kalp atımının inhibisyonuna sebep olduğu gösterilmiştir⁸. Falançe ve ark, sempatik sinir aktivitesinin baroreflaks değişimlerinin NTS'daki endojen angiotensin II tarafından azaltıldığı gösterilmiştir⁴. Kalp atım refleksine dayanan baroreseptör üzerine NTS'daki angiotensin II'nin etkileri gösterilmiştir. NTS'da angiotensin II tip 1 (AT₁) reseptörler ve anjiyotensin içeren nöronlar yoğun olarak bulunmaktadır⁴. Sıçanlarda NTS'daki AT₁ reseptörünün bloke edilmesi baroreseptör refleksini artırmaktadır⁴. NTS'daki AT₁ reseptörleri üzerinde anjiyotensin II'nin etkisi NTS içindeki baroreseptör uyarımlarının geçişini baskılamaktadır⁴.

Hidrojen Peroksit (H₂O₂)

Son yıllarda subtoksik endojen olarak üretilen reaktif oksijen türlerinin merkezi sinir sisteminde nöromodülatör olarak hareket ettiği ispat edilmiştir⁷. Çeşitli reaktif oksijen türleri arasında, hidrojen peroksit (H₂O₂) küçük moleküler ağırlığı ve nispeten stabil oksidan olduğu için ve biyolojik membran boyunca yüksek olarak dağılabilme özelliğinden dolayı önemlidir^{1,3}. Beyindeki H₂O₂'nin lokal üretimi metabolik ihtiyaca göre ve NADPH aktivitesinin seviyesi gibi faktörlere göre ve hatta L-glutamat aktivitesinin derecesine göre bile farklı olabilmektedir⁷. Artan H₂O₂ seviyesi ile L-glutamat reseptör aktivitesinin inhibisyonu ve L-glutamat salınımının inhibisyonu, NTS'deki lokal glutamerjik nörotransmisyon üzerine net bir inhibitör etkiye neden olmaktadır⁷. NTS'deki H₂O₂'nin muhtemelen glutamerjik nörotransmisyonların modifikasyonu vasıtasıyla kardiyovasküler düzenlemeyi etkilediği gösterilmektedir⁷.

Nitrikoksit

Glutamat gibi nitrikoksit (NO) de, NTS'dan kardiyovasküler ve solunum sinyal düzenlenmesinde katkıda bulunmaktadır^{17,26}. NTS'a bir NO donorü olan snitrososistein ya da bir NO öncülü olan L-argininin mikroenjeksiyonu hem anestezi edilmiş sıçanlarda hem de uyanık sıçanlarda hipertansiyon ve bradikardi oluşturmaktadır¹⁷. Bir NO sentez (NOS) inhibitörü olan L-Nitro-arginine methyl ester (L-NAME) zıt cevaplara neden olmaktadır¹². Bu sonuçlar, NO ya da NO donörlerinin, NTS deki kardiyovasküler refleks sinyallerinin dağılımında önemli bir rol oynayabildiğini göstermektedir. NTS'de NO ve glutamat arasında kardiyovasküler açıdan sinerjetik bir etki de vardır¹⁶. NO salınımının NTS deki glutamat reseptör aktivasyonu ile ilişkili olduğu ve beyindeki glutamat reseptörlerinin aktivasyonunun nitrik oksit sentezine ve salınımına yol açtığı belirtilmektedir¹⁶.

Tromboksan A₂ (TXA₂)

Yapılan çalışmalarda, TXA₂'nin kardiyovasküler sistemin düzenlenmesinde önemli etkileri olduğu gösterilmiştir. NTS'a enjekte edilen TXA₂'nin TXA₂ reseptörleri aracılığı ile kan basıncını yükselttiği ve plazma vazopressin ve katekolamin ve renin düzeylerindeki artışın TXA₂'nin oluşturduğu pressör yanıtı aracılık ettiği gösterilmiştir⁴⁰.

Sonuç

Kemoreseptör ve baroreseptörlerden gelen afferentlerin sonlandığı yer olan NTS kardiyovasküler düzenlemede rol oynamaktadır. NTS'deki baroreseptör bilgisinin dağılımını düzenleyen temel adayların biri glutamattır. Glutamatın yanısıra, NTS'da angiotensin, oksitosin, H₂O₂, NO ve TXA₂'da bir nörotransmitter ve nöromodülatör gibi görev yaparak kardiyovasküler düzenlemeye katkıda bulunmaktadır.

Kaynaklar

1. Antunes, F., Cadenas, E., 2000. Estimation of H₂O₂ gradients across biomembranes. *FEBS Lett.*, 475: 121-126.
2. Averill, D.B., Diz, D.I., 2000. Angiotensin peptides and baroreflex control of sympathetic outflow: Pathways and mechanisms of the medulla oblongata. *Brain Research Bulletin.*, 51(2): 119-128.

3. Bienert, G.P., Schjoerring, J.K., Jahn, T.P., 2006. Membrane transport of hydrogen peroxide. *Biochim Biophys Acta.*, 1758: 994–1003.
4. Boscan, P., Allen, A.M., Paton, J.F., 2001. Baroreflex inhibition of cardiac sympathetic outflow is attenuated by angiotensin II in the nucleus of the solitary tract. *Neuroscience.*, 103: 153–160.
5. Buijs, R.M., Van der Beek, E.M., Renaud, L.P., Day, T.A., Jhamandas, J.H. 1990. Oxytocin localization and function in the A1 noradrenergic cell group: ultrastructural and electrophysiological studies. *Neuroscience.*, 39(3): 717-725.
6. Callahan, M.F., Kirby, R.F., Cunningham, J.T., *et al.*, 1989. Central oxytocin systems may mediate a cardiovascular response to acute stress in rats. *Am J Physiol.*, 256(5 Pt 2): H1369- H1377.
7. Cardoso, L.M., Colombari, D. S.A., Menani, J. V., Toney, G.M., Chianca Jr, D. A., Colombari E., 2009. Cardiovascular responses to hydrogen peroxide into the nucleus tractus solitarius. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.*, 297: R462–R469.
8. Casto, R., Phillips, M.I., 1986. Angiotensin II attenuates baroreflexes at nucleus tractus solitarius of rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.*, 250: R193–R198.
9. Colombari, E., Sato, M.A., Cravo, S.L., Bergamaschi, C.T., Campos, R.R., Lopes, O.U., 2001. Role of Medulla Oblongata in hypertension. *Hypertension.*, 38: 549-561.
10. Conte, M.R., 2003. Gender differences in the neurohumoral control of the cardiovascular system. *Italian Heart Journal: Official Journal of the Italian Federation of Cardiology.*, 4 (6): 367-370.
11. Dampney, R.A.L., Coleman, M.J., Fontes, M.A.P., Hirooka, Y., Horiuchi, J., Polson, J.W., Potts, P.D., Tagawa, T., 2001. Central mechanisms underlying short-term and long-term regulation of the cardiovascular system. *Proceedings of the Australian Physiological and Pharmacological Society.*, 32 (1): 111.
12. Harada, S., Tokunaga, S., Momohara, M., Masaki, H., Tagawa, T., Imaizumi, T., Tcakeshita, A., 1993. Inhibition of nitric oxide formation in the nucleus tractus solitarius increases renal sympathetic nerve activity in rabbits. *Circ. Res.*, 72, 511-516.
13. Higa, K.T., Mori, E., Viana, F.F., Morris, M., Michelini, L.C., 2002. Baroreflex control of heart rate by oxytocin in the solitary vagal complex. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.*, 282(2): R537-R545.
14. King, M.S., 2007. The Role of the Nucleus of the Solitary Tract in Gustatory Processing. In: Bradley RM Editor, Chapter 2, PRC Press Boca Raton, FL, USA.
15. Kiss, A., Mikkelsen, J.D., 2005. Oxytocin-anatomy and functional assignments: a minireview. *Endocr Regul.*, 39(3):97-105.
16. Li-Hsien, L., 2009. Glutamatergic neurons say NO in the nucleus tractus solitarii. *J Chem Neuroanat.*, Nov;38(3):154-65.
17. Machado, B.H., Bonagamba, L.G.H., 1992. Microinjection of S-nitrosocysteine into the nucleus tractus solitarii of conscious rats decreases arterial pressure but Lglutamate does not. *Eur. J. Pharmacol.*, 221, 179–182.
18. Maier, T., Dai, W.J., Csikos, T., Jirikowski, G.F., Unger, T., Culman, J., 1998. Oxytocin pathways mediate the cardiovascular and behavioral responses to substance P in the rat brain. *Hypertension.*, 31(1 Pt 2): 480-486.
19. Matsuguchi, H., Sharabi, F.M., Gordon, F.J., Johnson, A.K., Schmid, P.G., 1982. Blood pressure and heart rate responses to microinjection of vasopressin into the nucleus tractus solitarius region of the rat. *Neuropharmacology*, 21: 687-693.
20. Matsumura, K., Takuya T., Shuntaro, K., Isao, A., Masatoshi, F., 1999. Subtypes of metabotropic glutamate receptors in the nucleus of the solitary tract of rats. *Brain Research* ., 842, 461–468
21. Michelini, L.C., 2007. Differential effects of vasopressinergic and oxytocinergic pre-autonomic neurons on circulatory control: reflex mechanisms and changes during exercise. *Clin Exp Pharmacol Physiol.*, 34(4): 369-376.
22. Michelini, L.C., Marcelo, M.C., Amico, J., Morris, M., 2003. Oxytocinergic regulation of cardiovascular function: studies in oxytocin-deficient mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.*, 284(6): H2269-H2276.
23. Miura, M., Reis D.J., 1969. Terminations and secondary projections of carotid sinus nerve in the cat brain stem. *American J Physiology.*, 217:142-153.
24. Morris, M., Callahan, M.F., Li P., Lucion, A.B., 1995. Central oxytocin mediates stress-induced tachycardia. *J Neuroendocrinol.*, 7(6): 455-459.
25. Olufsen, M., Tran, H., Ottesen, J., 2004. Modeling cerebral blood flow control during posture change from sitting to standing. *Cardiovascular Engineering.*, 4 (1): 47-58.
26. Ogawa, H., Mizusawa, A., Kikuchi, Y., Hida, W., Miki, H., Shirato, K., 1995. Nitric oxide as a retrograde messenger in the nucleus tractus solitarii of rats during hypoxia. *J. Physiol.*, (Lond.) 486, 495–504.
27. Petty, MA., Lang, RE., Unger, T., 1984. Differential effects of vasopressin (AVP) and oxytocin (OXT) on the baroreceptor reflex in

- conscious rats. *Clin Exp Hypertens.*, 6(10-11): 1943-1946.
28. Pilowsky, PM, Goodchild, AK., 2002. Baroreceptor reflex pathways and neurotransmitters: 10 years on. *J Hypertens.*, 20: 1675-1688.
 29. Polson, J. W., Dampney, R. A. L., Boscan, P., Pickering, A. E., Paton, J. F. R. 2007. Differential baroreflex control of sympathetic drive by angiotensin II in the nucleus tractus solitarii. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 293: R1954-R1960.
 30. Rinaman, L., 1998. Oxytocinergic inputs to the nucleus of the solitary tract and dorsal motor nucleus of the vagus in neonatal rats. *J Comp Neurol.*, 399(1): 101-109.
 31. Rogers, R.C., Hermann, G.E., 1985. Dorsal medullary oxytocin, vasopressin, oxytocin antagonist, and TRH effects on gastric acid secretion and heart rate. *Peptides.*, 6(6): 1143-1148.
 32. Spyer, K.M., 1981. Neural organization and control of the baroreceptor reflex. *Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology*, 88: 23-4.
 33. Spyer, K.M., 1990. The central organization of reflex circulatory control. *Central Regulation of Autonomic Functions New York: Oxford University Press Loewy D.*, 168-8
 34. Spyer, K.M., 1992. Central nervous control of the cardiovascular system. *Autonomic Failure Oxford-New York-Tokyo: Oxford University Press Bannister R, Mathias C.*, 54-77.
 35. Strahlendorf, J.C., Strahlendorf, H.K., 1980. Brain stem and cerebellar mechanisms of cardiovascular control. *Neural Control of Circulation New York: Academic Press Hughes MJ, Barnes CD*, 23-50
 36. Sved, A. F., Ito, S., 1999. Pharmacological profile of the depressor response elicited by injection of SarThran into the rat rostral ventrolateral medulla. *FASEB J.*, 13:A213.
 37. Talman, W.T., Granata, A.R., Reis, D.J., 1984. Glutamatergic mechanisms in the nucleus tractus solitarius in blood pressure control. *Fed. Proc.*, 43(1):39-44.
 38. Vela, C., Diaz-Cabiale, Z., Parrado C., Narvaez, M., Covenas, R., Narvaez, J.A., 2010. Involvement of Oxytocin in the Nucleus Tractus Solitarius on Central Cardiovascular Control: Interactions with Glutamate. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 61, 1, 59-65
 39. Verbalis, J.G., 1999. The brain oxytocin receptor(s). *Front Neuroendocrinol.*, 20(2): 146-156.
 40. Yalcin, M., Savci, V., 2004. Restoration of blood pressure by centrally injected U-46619, thromboxane A(2) analog, in hemorrhaged hypotensive rats: investigation of different brain areas. *Pharmacology*, 70(4):177-87.
 41. Young, W.S., Gainer, H., 2003. Transgenesis and the study of expression, cellular targeting and function of oxytocin, vasopressin and their receptors. *Neuroendocrinology.*, 78(4): 185-203.
 42. Zanutto, B.S., Valentinuzzi, M.E., Segura, E.T., 2010. Neural set point for the control of arterial pressure: role of the nucleus tractus solitarius. Zanutto et al. *BioMedical Engineering OnLine.*, 9-4.
 43. Wsol, A., Cudnoch-Jedrzejewska, A., Szczepanska-Sadowska, E., Kowalewski, S., Puchalska, L., 2008. Oxytocin in the cardiovascular responses to stress. *J Physiol Pharmacol.*, 59: 123-127.