

مقاله مروری

لوکوس سرولتوس، نگاهی به علل آسیب پذیری

فاطمه فراهانی، حسین عزیزی^{*}، سعید سمنانیان^{*}

گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

پذیرش: ۲۱ مرداد ۱۳۹۹

دریافت: ۱۱ تیر ۱۳۹۹

چکیده

سیستم‌های مونوآمینرژیک ساقه مغز از جمله سیستم لوکوس سرولتوس- نورآدرنژیک به علت ارتباطات گسترده در بسیاری از پردازش‌های مرکزی نقش دارند و بروز هرگونه آسیب در این سیستم‌ها طیف وسیعی از اختلالات سیستم عصبی را به دنبال خواهد داشت. هسته لوکوس سرولتوس به عنوان منبع اصلی نورآدرنالین مغز پستانداران اولین سیستم مدولاتوری سلسله اعصاب مرکزی است که از نظر آناتومی و بیوشیمی توصیف و تبیین شده است. این هسته به واسطه رهایش نورآدرنالین، مجموعه‌ای از آثار تحریکی و مهارتی را در نواحی هدف خود اعمال می‌کند. طی چند دهه اخیر آسیب هسته لوکوس سرولتوس به عنوان یکی از عوامل و ویژگی‌های مشترک برخی بیماری‌های سیستم عصبی از جمله بیماری‌های نورودژنراتیو مطرح شده است. به علاوه احتمال دارد بروز این بیماری‌ها، خود تظاهرات مختلفی از یک فرایند پاتوفیزیولوژیک مشترک یعنی آسیب هسته لوکوس سرولتوس باشد. توجه به نقش هسته لوکوس سرولتوس به عنوان یک عامل مداخله‌گر در پاتوبیولوژی این بیماری‌ها همچنین می‌تواند ما را به نقش این هسته به عنوان یک هدف بالقوه تشخیصی و درمانی به خصوص در بیماری‌هایی مانند پارکینسون و آلزایمر رهنمون شود. دلیل آسیب پذیری زیاد نورون‌های هسته لوکوس سرولتوس و نیز حساسیت آن‌ها به آسیب‌های دیگر نواحی مغز، دقیقاً معلوم نیست اما به نظر می‌رسد ویژگی‌های خاص آناتومیک و خونرسانی این هسته، فسفریلاسیون پروتئین تائو، نیاز به سطح بالای انرژی، آلودگی‌های محیطی و استرس از جمله عوامل مؤثر باشند که در این مقاله مروری به آن‌ها پرداخته می‌شود.

واژه‌های کلیدی: آسیب پذیری، بیماری‌های نورودژنراتیو، لوکوس سرولتوس، نورآدرنالین

مقدمه

به دنبال فعالیت سیستم‌های مدولاتوری مغز خلق و خو، توجه و انگیزش فرد تغییر یافته و رفتار او را تحت تأثیر قرار می‌دهند. این حالات روان شناختی اثر بارزی روی فرایندهای شناختی مانند توجه، ادراک^۱ و به ویژه توانایی بازیابی خاطرات گذشته و تشکیل خاطرات جدید دارند. نورون‌های هسته لوکوس سرولتوس^۲ منبع اصلی نورآدرنالین مغز می‌باشند و این نوروترانسمیتر به عنوان یک مدولاتور کلیدی در تمام فرایندهای شناختی یاد شده مربوط به مغز پیشین^۳ نقش دارد. به علاوه بسیاری از اختلالات سیستم عصبی و بیماری‌های

نورودژنراتیو پیامد اختلال عملکرد این سیستم مدولاتوری هستند و این نکته بیانگر اهمیت بالینی هسته LC و سیگنالینگ نورآدرنالین می‌باشد [۱، ۲].

هسته LC اولین بار در سال ۱۷۸۴ میلادی توسط نورواناتومیست فرانسوی به عنوان یک ساختار نورواناتومیک توصیف شد [۳]. سال‌ها بعد در ۱۸۰۹، یک آناتومیست آلمانی مجدداً این هسته را توصیف نمود [۴]. سرانجام در سال ۱۸۱۲، وینزل این ناحیه را لوکوس سرولتوس نامید که از معنی لاتین "لکه آبی تیره" گرفته شده است. رنگ آبی تیره به دلیل تجمع نوروملانین، متشکل از متابولیت‌های کاتکول آمین پلیمری می‌باشد. همچنین در سال ۱۹۰۹ به همین دلیل LC را "هسته رنگدانه دار پل مغزی" نامیدند [۵]. هسته دو طرفه LC در سطح

^۱ Perception^۲ Locus Coeruleus (LC)^۳ Forebrain

تحریک‌پذیری سلولی، آبشارهای سیگنالینگ داخل سلولی و شکل‌پذیری سیناپسی نورون‌های مناطق هدف هسته LC نشان داده است [۱۰، ۱].

نورون‌های هسته LC با وجود تعداد کم، عملاً به نخاع و تمام قسمت‌های مغز به جز استریاتوم، هسته اکومینس، جسم سیاه و گلوبوس پالیدوس استتاله می‌فرستند؛ به‌علاوه بر پایه مطالعات جدید مشخص شده این نورون‌ها از بیش از صد ناحیه مغز ورودی مستقیم دریافت می‌کنند [۱۱، ۲]. به همین دلیل هسته LC در تنظیم عملکردهای متنوعی مانند عملکرد سیستم اتونوم، هوشیاری، خواب و بیداری، پردازش حسی، توجه، حافظه و یادگیری، تعدیل درد و وابستگی به داروها نقش دارد [۱۲، ۲، ۱].

فیزیولوژی نورون‌های هسته LC

هسته LC ارتباطات گسترده‌ای با نواحی مختلف مغز پیشین از جمله تالاموس، هیپوتالاموس، قشر مغز و سیستم لیمبیک دارد. علاوه بر گستردگی استتاله‌ها، توزیع آن‌ها در قشر مغز نیز متفاوت است. در انسان گسترده‌ترین استتاله‌های هسته LC به قشرهای حسی پیکری^۶ و حرکتی و نیز نواحی ارتباطی شامل قشرهای پری‌فرونتال و آهیانه ارسال می‌شود. با این ارتباطات هسته LC قادر به کنترل مکانیسم‌های هوشیاری، پاسخ به استرس، توجه و حافظه می‌باشد [۸]. نورون‌های هسته LC به دو روش مجزای تونیک و فازییک شلیک می‌کنند. فعالیت پایه تونیک با تخلیه مداوم و فرکانس بالا (دو تا پنج هرتز) در وضعیت بیداری و هوشیاری مشخص می‌شود. طی بیداری آرام، نورون‌های هسته LC شلیکی منظم و با فرکانس پایین (تقریباً یک هرتز) دارند درحالی‌که به محرک‌های هوشیارکننده با شلیک انفجاری^۷ پاسخ می‌دهند و در زمان خواب‌آلودگی و خواب با امواج آهسته، فرکانس شلیک آن‌ها کاهش می‌یابد. این توانایی تغییر شلیک هسته LC از تونیک به فازییک و یا برعکس، در حفظ سازگاری رفتاری نسبت به تغییرات محیطی بسیار حائز اهمیت است [۱۳، ۱].

ارتباطات هسته LC با قشر پری‌فرونتال و آهیانه در حفظ توجه فرد بسیار مهم هستند. وقتی توجه موجود زنده روی یک محرک ویژه متمرکز است، هسته LC شلیک تونیک خود را

شکمی - طرفی بطن چهارم در بخش سری پل مغز قرار دارد (شکل ۱). ابعاد این هسته کوچک در انسان با طول، عرض و ارتفاع به ترتیب ۱۴/۵، ۲/۵ و ۲ میلی‌متر برآورد شده است (شکل ۱) [۶].

آناتومی عملکردی هسته LC

مجموعه‌های نورونی واقع در سیستم عصبی مرکزی که حاوی نوروترانسمیتر نورآدرنالین می‌باشند، گروه‌های سلولی نورآدرنژیک^۴ نامیده شده‌اند. هسته LC ششمین گروه نورآدرنژیک و بزرگترین آن‌ها می‌باشد [۷]. این هسته کوچک، متشکل از نورون‌های متراکمی است که تعداد آن‌ها در هر دو نیمکره مغز انسان بالغ سالم، در مطالعات مختلف تا ۵۰ هزار عدد تخمین زده شده است [۸]. نورون‌های هسته LC دارای اشکال و ویژگی‌های نوروشیمیایی متفاوتی می‌باشند. اغلب نورون‌ها با سایز متوسط، دوکی شکل و چندوجهی هستند و سه تا چهار دندريت باریک و بلند دارند. هسته LC هسته‌ای همگن است که اکثر نورون‌های آن نورآدرنالین آزاد می‌کنند اگرچه رهایش همزمان نوروپپتیدهایی مانند گالانین، نوروپپتید وای، سوماتواستاتین و کوله‌سیستوکینین هم گزارش شده است [۸، ۲].

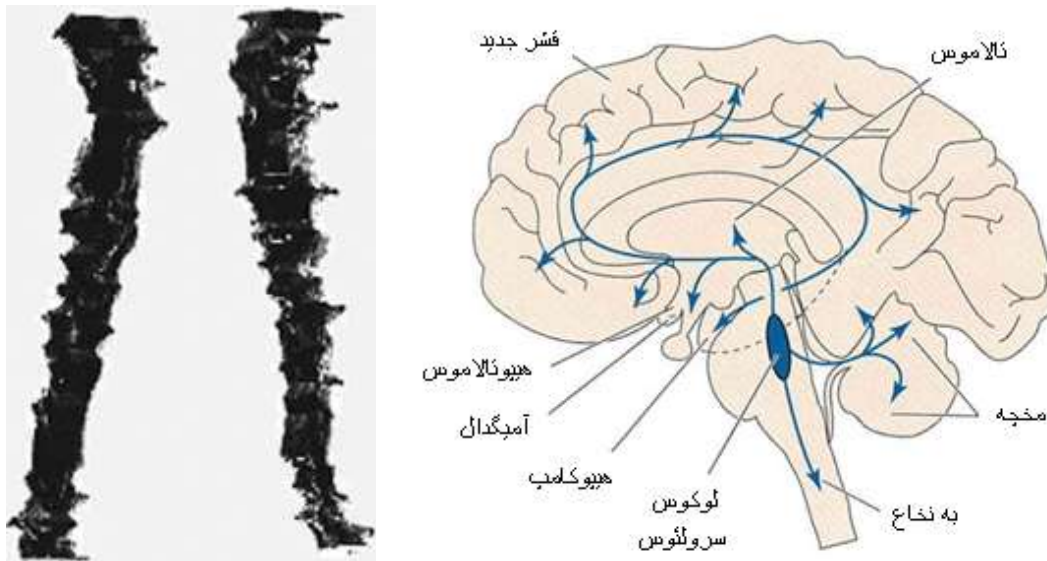
در مورد عملکرد هسته LC اولین مطالعه در سال ۱۹۵۵ صورت گرفت [۵] ولی قبل از آن یک فیزیولوژیست سوئدی نورآدرنالین را به عنوان یکی از اولین نوروترانسمیترهای شناسایی شده در سیستم عصبی مرکزی در دهه ۱۹۴۰ کشف و معرفی کرد [۹]. نورآدرنالین به دو روش سیناپسی و غیرسیناپسی از هسته LC رهایش یافته و بخش غیرسیناپسی آن با انتشار در مایع خارج سلولی آثار موضعی نورآدرنالین را بر روی نورون‌ها، سلول‌های پشتیبان و مویرگ‌ها وساطت می‌کند [۸]. آثار سیستم لوکوس سرولئوس- نورآدرنژیک عمده‌تاً به واسطه انواع گیرنده‌های نورآدرنالین و توزیع آن‌ها در نواحی هدف هسته LC اعمال می‌شود. نورآدرنوسپتورها متعلق به دو خانواده از گیرنده‌های متصل به پروتئین جی^۵ شامل آلفا یک و آلفا دو و بتا یک تا سه هستند که با مکانیزم‌های متفاوتی عمل می‌کنند و هرکدام دارای زیرگروه‌هایی می‌باشند. مطالعات مختلف آثار چندگانه نورآدرنالین را بر روی پتانسیل غشا،

⁶Somatosensory

⁷Burst firing

⁴Noradrenergic cell groups: A1-A7

⁵G-protein coupled receptors (GPCRs)



شکل ۱- سمت چپ: سیستم لوکوس سرولئوس / نورآدرنژیک از نمای ساژیتال. سمت راست: تصویر بازسازی شده سه‌بعدی یک جفت لوکوس سرولئوس انسان از نمای کروئال [۶].

سروتونرژیک قادرند فعالیت نورون‌های هسته LC را تحریک یا مهار نمایند [۱۸]. از جمله می‌توان به ورودی گلوتاماترژیک از قشرهای پری‌فروتال و سینگولیت قدامی، ورودی‌های ارکسینرژیک از هیپوتالاموس خلفی - طرفی و ورودی‌های حاوی پپتید آزادکننده کورتیکوتروپین از هسته‌های مرکزی آمیگدال اشاره کرد. به‌علاوه نورآدرنالین رها شده از جسم سلولی این نورون‌ها با اثر موضعی بر گیرنده‌های آلفا دو موجود در جسم سلولی و دندریتها، فعالیت نورون‌ها را مهار می‌کند [۸].

علاوه بر این ارتباطات هسته LC با تشکیلات مشبک ساقه مغز، ماده خاکستری اطراف قنات، هسته سجافی خلفی و مخچه حائز اهمیت است. هسته LC از طریق ارتباطاتی که با مراکز پردازش درد مانند شاخ خلفی نخاع، هسته‌های حسی عصب سه‌قلو و تالاموس دارد در پردازش و نیز تعدیل درد دخیل است [۱۷].

آسیب‌پذیری هسته LC

اولین بار در سال ۱۹۵۲ کاهش نورون‌های هسته LC در بیماری پارکینسون گزارش شد. پس از آن، آسیب این هسته و متعاقب آن کاهش نورآدرنالین سیستم عصبی مرکزی در طیف وسیعی از اختلالات نورولوژیک و بیماری‌های نورودژنراتیو از جمله اضطراب، افسردگی، اختلال خواب، اختلال استرس پس

موقتاً متوقف نموده و با شلیک فازیک به محرک مورد نظر پاسخ می‌دهد. غلظت متوسط نورآدرنالین بیانگر شلیک گذرای فازیک نورون‌های هسته LC بوده و عمدتاً با اثر بر گیرنده‌های با میل ترکیبی زیاد یعنی آلفا دو می‌تواند تشکیل حافظه را تسهیل نماید. در مقابل غلظت‌های بالای نورآدرنالین که نمایانگر افزایش شلیک تونیک نورون‌های هسته LC است (مانند زمان استرس)، بر گیرنده‌های با میل ترکیبی متوسط یعنی آلفا یک اثر گذاشته و می‌تواند موجب نقص در عملکرد قشر پری‌فروتال گردد [۱۴، ۱۳].

مشخص شده نقش هسته LC در پاسخ به استرس ابتدائاً با اثر نورآدرنالین بر گیرنده‌های بتای بخش بیزولترال آمیگدال بروز می‌کند [۱۵] و ورودی‌های هسته مرکزی آمیگدال به هسته LC در افزایش فعالیت LC متعاقب استرس دخیل است [۱۶]. همچنین شواهد آزمایشگاهی نشان می‌دهند فعالیت ناشی از استرس نورون‌های ارکسینرژیک هیپوتالاموس، باعث فعال شدن گیرنده نوع یک ارکسین در هسته LC می‌گردد. به‌علاوه نورآدرنالین در بروز علائم فعالیت سیستم اتونوم مانند افزایش ضربان قلب و کنترل فشار خون نیز نقش دارد [۱۷].

نورون‌های هسته LC از نظر فعالیت الکتریکی بهم پیوسته هستند و فعالیت الکتروفیزیولوژیکی آن‌ها تحت تأثیر رهائش سیناپسی انواع نوروترانسمیترها تعدیل می‌شود. ورودی‌های مختلفی مانند گلوتاماترژیک، گابائترژیک، ارکسینرژیک و

دلایل آسیب‌پذیری هسته LC

کاهش نورون‌های هسته LC طی بالا رفتن سن

نقطه شروع توجه به دلایل آسیب هسته LC مطالعاتی هستند که نشان می‌دهند این آسیب طی بالا رفتن سن نیز رخ می‌دهد. نتایج مطالعات نشان می‌دهد تا دهه چهارم زندگی، ۲۵ تا ۴۰ درصد نورون‌های رنگدانه‌دار هسته LC از دست می‌روند و در بعضی موارد این کاهش به‌طور انتخابی در بخش سری این هسته رخ می‌دهد. همچنین سیرکاهشی تعداد این نورون‌ها در مردان زودتر از زنان شروع می‌شود [۲۳، ۱۰]. نتایج مطالعه دیگری نشان داده طی بالا رفتن سن بین دهه‌های چهارم و نهم زندگی، سطح نورآدرنالین مغز تا ۵۰ درصد کاهش می‌یابد [۲۴]. کاهش وابسته به سن نورون‌های هسته LC در جوندگان هم دیده می‌شود ولی مقدار این کاهش کمتر از انسان است.

مطالعات نشان داده نورون‌های هسته LC به التهاب مزمن و فعالیت میکروگلیا حساس هستند، وقایعی که طی بالا رفتن سن به‌طور طبیعی رخ داده و در بیماری‌های نورودژنراتیو تشدید می‌گردد [۲۵]. در بیماری آلزایمر کاهش نورآدرنالین فعالیت‌های کلیدی میکروگلیا را در نواحی هدف هسته LC تحت تأثیر قرار می‌دهد بدین ترتیب که واکنش التهابی میکروگلیاها را تسهیل و مهاجرت میکروگلیایی را مختل می‌کند، در نتیجه در کاهش پاک‌کنندگی آمیلوئید بتا دخیل است. بنابراین در درمان‌هایی که روش بیگانه‌خواری میکروگلیایی را هدف قرار می‌دهند سطح نورآدرنالین مهم ارزیابی می‌شود [۲۶].

از طرفی نورآدرنالین دارای آثار حفاظت عصبی و ضدالتهابی می‌باشد. از جمله این آثار می‌توان به کاهش پاسخ‌های التهابی نورون‌ها و سلول‌های پشتیبان اشاره کرد. نورآدرنالین بیان مهارکننده کاپا بی آلفا را در نورون افزایش داده و بیان نیتریک اکسید نوع دو را در سلول‌های پشتیبان القا می‌کند. همچنین نورآدرنالین بیان فاکتور نکروز تومور آلفا در میکروگلیاها و ایتروفرون گاما در آستروسیت‌ها را متعاقب التهاب کاهش می‌دهد [۱۰]. علاوه بر این نورآدرنالین از طریق کنترل جریان خون و درجه نفوذپذیری آب در بستر مویرگی به حفظ هومئوستاز طبیعی در سیستم عصبی مرکزی کمک می‌کند و گزارش شده که ممکن است نقش آسیب هسته LC در بیماری‌های آلزایمر و پارکینسون به واسطه اختلال در اتصالات

از ضربه^۸، آلزایمر، ام.اس^۹ و هانتینگتون گزارش شده است [۱۰]. منظور از آسیب هسته LC، مواردی مانند کاهش تعداد نورون‌ها، کوچک‌تر شدن سلول‌ها و هسته (از جمله کاهش طولی هسته)، کاهش انتقال‌دهنده نورآدرنالین^{۱۰} و اختلال عملکرد میتوکندری نورون‌های این هسته می‌باشد. بخش زیادی از مطالعات انجام شده در مورد آسیب هسته LC در ارتباط با بیماری آلزایمر صورت گرفته است. شواهد بافت‌شناسی نشان می‌دهد تعداد نورون‌های هسته LC در بیماران آلزایمری تا ۶۰ درصد و در بیماران مبتلا به پارکینسون تا ۸۰ درصد کاهش می‌یابد. قطر مردمک چشم با افزایش فعالیت هسته LC افزایش می‌یابد و در افراد آلزایمری کاهش سطح تونیک نورآدرنالین منجر به کاهش اندازه مردمک می‌گردد. همچنین در این بیماران کاهش نورآدرنالین، همبستگی معنی‌داری با تعداد پلاک‌های بتا آمیلوئیدی، مدت و شدت زوال عقل^{۱۱} دارد [۱۹]. حذف هسته LC موجب بدتر شدن علائم شناختی در بیماران مبتلا به آلزایمر شده و درمان‌های نورآدرنرژیک شروع مشکلات شناختی را در بیماران مبتلا به پارکینسون به تعویق می‌اندازد [۲۰].

نکته مهم دیگر این است که در این بیماری، هسته LC نسبت به سایر هسته‌های زیر قشری از جمله جسم سیاه، آسیب بیشتری نشان می‌دهد و نیز این آسیب در مراحل اولیه بیماری دیده می‌شود. در بیماری ام اس گرچه آسیب هسته LC به اندازه بیماری‌های آلزایمر و پارکینسون نیست اما مواردی چون تغییرات سطح نورآدرنالین و گیرنده‌های آن به کرات گزارش شده است [۲۲، ۲۱].

در برخی شرایط، آسیب هسته LC ناشی از آسیب دیگر نواحی مغز است، لیکن در بسیاری از موارد آسیب این هسته، خود می‌تواند عامل شروع‌کننده و یا پیش‌برنده بیماری باشد. به نظر می‌رسد سلول‌های هسته LC نسبت به نورون‌های سایر نواحی مغز آسیب‌پذیرتر بوده و حساسیت بیشتری دارند اما دلایل آن تا حد زیادی ناشناخته است. در ادامه به طرح دلایل احتمالی آسیب‌پذیری این نورون‌ها می‌پردازیم.

⁸Post-traumatic stress disorder (PTSD)

⁹Multiple sclerosis (MS)

¹⁰Norepinephrine/noradrenaline transporter (NET/NAT)

¹¹Dementia

به نظر می‌رسد تجمع فرم فسفریله این پروتئین در هسته LC در آسیب نورون‌های این هسته دخیل باشد. این یافته‌ها پیشنهاد می‌کند هسته LC ممکن است نقطه آغاز بیماری آلزایمر بوده و در پیشرفت آن نیز دخیل باشد [۳۵].

نیاز به سطح بالای انرژی در نورون‌های هسته LC

نورون‌های هسته LC به علت اینکه در تنظیم عملکردهای اساسی فیزیولوژیک نقش دارند، الزاماً باید فعالیت خودبخودی^{۱۵} خود را در شرایط طبیعی و استرس‌زا حفظ کنند. مطالعات نشان داده یکی از مکانیزم‌هایی که حفظ فعالیت دائمی نورون‌های هسته LC را تضمین می‌کند، این است که این سلول‌ها حتی با وجود قطع ورودی‌های گلوتاماترژیک و گابائترژیک به فعالیت خودبخودی خود ادامه می‌دهند. وجود کانال‌های کلسیمی ولتاژی نوع L و T در این هسته به حفظ فعالیت خودکار آن کمک می‌کند که در نتیجه باعث افزایش استرس اکسیداتیو میتوکندریایی این نورون‌ها می‌گردد [۳۶]. نشان داده شده سطح بالای استرس اکسیداتیو فی‌نفسه نورون‌ها را مستعد آسیب دی این ای می‌نماید و یکی از دلایل آسیب‌پذیری انتخابی نورون‌های هسته LC می‌باشد [۳۷]. همچنین در سلول‌های LC بیماران پارکینسونی، فعال شدن مسیر مرگ برنامه‌ریزی شده وابسته به میتوکندری به صورت تشکیل واسطه‌های مرگ سلولی و فعال شدن آنزیم کاسپاز ۹ نشان داده شده است [۳۸]. ویژگی دیگر نورون‌های هسته LC، طول استتاله‌هایی است که از این هسته به نخاع گسترش می‌یابند. محتمل است که طول بسیار زیاد و زواید فراوان این استتاله‌های فاقد میلین، نیاز به حمایت متابولیک بیشتری نسبت به نورون‌هایی با استتاله‌های کوتاه‌تر و زواید کمتر دارد. لذا اختلال در فرایندهای متابولیک و تأمین انرژی مانند اختلال در عملکرد میتوکندری و تجمع سموم در این هسته عواقب وخیم‌تری به بار می‌آورد [۱۰].

مجاورت گسترده نورون‌های هسته LC با مویرگ‌ها

مطالعات نشان می‌دهد خون‌رسانی هسته LC شبیه هسته‌های پارائوتریکولار و فوق بصری بوده و بسیار متفاوت از دیگر نواحی مغز است. نتایج مطالعه آناتومیکی که در سال ۱۹۴۰ روی هسته LC میمون انجام شد، نشان داد جسم

محکم^{۱۲} موجود در سد خونی-مغزی اعمال شود [۲۸، ۲۷]. نورآدرنالین با تغییر قطر عروق نقش مهمی در بهینه‌سازی جفت‌شدگی جریان خون با میزان اکسیژن مورد نیاز دارد. به‌دنبال افت چشمگیر سطح نورآدرنالین در بیماری‌های پارکینسون و آلزایمر، این توازن به‌هم خورده و احتمالاً به پاتوژنز بیماری کمک می‌کند [۲۹]. بنابراین به نظر می‌رسد با کاهش تعداد نورون‌ها و در نتیجه کاهش سطح نورآدرنالین، شرایط التهابی موجود طی بالا رفتن سن زنجیره‌ای از اختلالات فیزیولوژیک را به‌دنبال خواهد داشت که به معنای نارسایی پیش‌رونده هومئوستاز می‌باشد و نهایتاً در زوال عقل به اوج می‌رسد.

آسیب‌های وابسته به سن هسته LC موجب نقص در توجه، انواع حافظه و اختلال شناختی می‌شود. به‌علاوه آسیب هسته LC منجر به تشدید پیشرفت آلزایمر می‌گردد و عملکرد طبیعی این هسته نقش کلیدی در تشکیل حافظه و حفظ شناخت افراد کهنسال ایفا می‌کند [۳۲-۳۰].

فسفریلاسیون پروتئین تائو^{۱۳}

فسفریلاسیون پروتئین تائو به عنوان یکی از دلایل اولیه آسیب هسته LC طی بالا رفتن سن و بیماری برشمرده شده است. پروتئین‌های تائو، گروهی متشکل از شش ایزوفرم پروتئین بسیار محلول می‌باشند که در حفظ ثبات میکروتوبول‌های آکسون‌ها نقش دارند و در نورون‌های سیستم عصبی مرکزی به وفور بیان می‌شوند. در وضعیت‌های پاتولوژیک، این پروتئین به صورت فسفریله و نامحلول درآمده و کارایی خود را از دست می‌دهد. گرودزین و همکارانش وجود فرم فسفریله پروتئین تائو را در مراحل اولیه بیماری آلزایمر در هسته LC گزارش کرده‌اند [۳۳]. به‌علاوه مشخص شده توده‌های فسفریله پروتئین تائو با بالا رفتن سن، افزایش پیدا می‌کند و در هسته LC افراد مبتلا به بیماری آلزایمر، این افزایش زودتر از افزایش آن در قشر مغز بروز می‌کند [۳۴]. جالب اینجاست که تجمع فرم فسفریله این پروتئین در همان مکان‌هایی از هسته LC گزارش شده که آنزیم‌های کاسپاز فعال وجود دارند. از آنجا که آنزیم‌های کاسپاز از جمله مهم‌ترین آنزیم‌های دخیل در مرگ برنامه‌ریزی شده سلول^{۱۴} می‌باشند،

¹²Tight junctions

¹³Tau protein

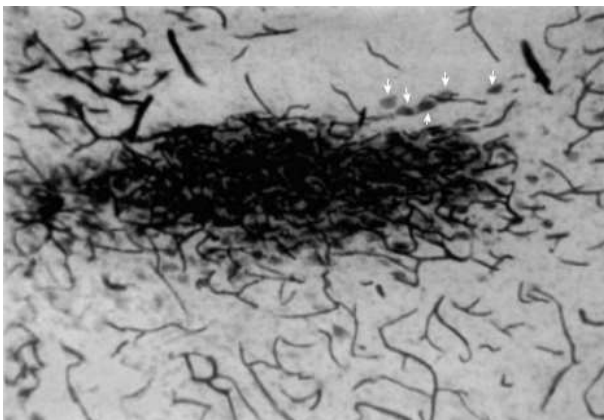
¹⁴Apoptosis

¹⁵Spontaneous activity

آلودگی‌های محیطی می‌توانند جذب نورآدرنالین را توسط سلول‌های نورآدرنژیک هسته LC کاهش دهند. گروه دوم سموم داخل سلولی^{۲۰} می‌باشند که مانند گروه اول از سدخونی-مغزی عبور می‌کنند ولی برای ورود به پایانه آکسونی نورون‌های هسته LC علاوه بر انتقال‌دهنده‌های نورآدرنالین از انتقال‌دهنده‌های کوترانسمیترها نیز استفاده می‌نمایند. همچنین سموم داخل سلولی قادرند با استفاده از انتقال‌دهنده‌های نورآدرنالین موجود در غشای جسم سلولی به‌طور مستقیم وارد جسم سلولی نورون‌های هسته LC شوند [۴۰]. فلزات سنگین مانند جیوه، سرب، نقره و بیسموت در این گروه قرار دارند و در داخل سیتوپلاسم سلول‌های هسته LC تجمع می‌یابند. وجود نورون‌های آکنده از سموم محیطی و فلزات سنگین در هسته LC انسان تشخیص داده شده [۴۳] و در بسیاری از موارد با بیماری‌های سیستم عصبی مرکزی همراه بوده است.

استرس مزمن

انواع مختلف استرس می‌تواند باعث افزایش فعالیت هسته LC، رهایش نورآدرنالین و در نتیجه بازیافت^{۲۱} این نوروترانسمیتر شود. استرس‌های مزمن، نورون‌های این هسته را در حالت فعالیت شدید، تثبیت می‌نمایند. پیشنهاد شده در این



شکل ۲- برش افقی از هسته لوکوس سروئوس میمون با بزرگمایی ۵۲. به بستر مویرگی متراکمی که کاملاً متفاوت از نواحی اطراف آن است توجه کنید. دو مویرگ یا بیشتر اطراف هر سلول LC را احاطه کرده‌اند. پیکان‌های کوچک، سلول‌های هسته مزانسفالیک عصب پنجم مغزی را نشان می‌دهد که با مویرگ‌های خیلی کمتری مجاور هستند [۳۹].

سلولی هر نورون هسته LC را دو یا بیشتر از دو مویرگ احاطه می‌کند (شکل ۲) [۳۹]. با توجه به اینکه نورون‌های هسته LC به اکثریت قریب به اتفاق مویرگ‌های سیستم عصبی مرکزی و پاهای انتهایی آستروسیتی^{۱۶} توأم با آن‌ها استتال می‌فرستند و نیز با در نظر گرفتن تعداد کل نورون‌های این هسته و طول کل مویرگ‌های مغز طبیعی انسان، پیشنهاد شده است هر نورون هسته LC به‌طور متوسط به ۲۰ متر مویرگ، استتال می‌فرستد [۴۰]. نورآدرنالین رها شده از هسته LC برای حفظ سد خونی-مغزی ضروری می‌باشد. از طرف دیگر، هسته LC باید به‌طور انتخابی جریان خون را در فعال‌ترین نواحی به کار گرفته شده طی هوشیاری افزایش دهد [۲۹]. بنابراین چون نورون‌های این هسته دائماً و شدیداً در معرض جریان خون قرار دارند، احتمال اینکه تحت تأثیر سموم خون حتی با غلظت کم، قرار بگیرند بسیار بیشتر از سایر نواحی مغز است. علاوه بر این، مجاورت هسته LC با بطن چهارم مغزی نیز می‌تواند نورون‌های آن را در معرض سموم موجود در مایع مغزی-نخاعی قرار دهد [۴۱]. به‌طور کلی دو گروه از سموم ممکن است هسته LC را تحت تأثیر قرار دهند. گروه اول سموم انتقالی^{۱۷} هستند که پس از عبور از سد خونی-مغزی با استفاده از انتقال‌دهنده‌های نورآدرنالین موجود در پایانه نورون‌های هسته LC وارد این پایانه‌ها می‌شوند. سپس به صورت حرکت به عقب^{۱۸} خود را به جسم سلولی این نورون‌ها می‌رسانند. از این گروه می‌توان به ماده سمی دی.اس.پی-چهار^{۱۹} اشاره کرد که نورون‌های هسته LC را به‌طور انتخابی از بین می‌برد و در مطالعات آزمایشگاهی برای حذف این هسته مورد استفاده قرار می‌گیرد. حساسیت نورون‌های LC به سموم انتقالی، به حضور انتقال‌دهنده‌های نورآدرنالین وابسته است که در این نورون‌ها بسیار فراوان هستند. اولین بار در سال ۱۹۷۳ نشان دادند دی.اس.پی-چهار می‌تواند از سد خونی-مغزی عبور کند. سپس به‌طور انتخابی به انتقال‌دهنده نورآدرنالین متصل شده، آن را به صورت برگشت‌ناپذیر مهار می‌کند و پس از ورود به سلول، نهایتاً اکسون و جسم سلولی آن را تخریب می‌نماید [۴۲]. مواد شبیه دی.اس.پی-چهار در دود دخانیات، آگروز اتومبیل‌ها و نیز برخی گیاهان وجود دارد. از طرف دیگر مشخص شده که سموم و

¹⁶ Astrocytic end-feet

¹⁷ Transfer toxicants

¹⁸ Retrograde

¹⁹ N-(2-chloroethyl)-N-ethyl-2-bromobenzylamine: DSP4

²⁰ Intracellular toxicants

²¹ Recycling

نقص در ساخت عوامل تروپیک هسته LC

فاکتورهای نوروتروفیک، پپتیدها یا پروتئین‌های کوچکی هستند که از رشد، بقا و تمایز نورون‌های در حال رشد و بالغ حمایت می‌کنند. مشخص شده رشد و بقای نورون‌های هسته LC وابسته به نوروتروفین‌های مختلفی است که می‌توانند به‌طور موضعی در هسته وجود داشته باشند یا با انتقال رو به عقب، از مناطق هدف این هسته تأمین شوند. بیان این فاکتورها به وسیله نورآدرنالین تنظیم می‌شود [۴۹]. بنابراین تغییرات عملکرد هسته LC و یا سطح نورآدرنالین می‌تواند بیان این عوامل را تحت تأثیر قرار دهد. با توجه به متنوع بودن مناطق هدف هسته LC، وجود هرگونه شرایط پاتولوژیک مانند التهاب عصبی^{۲۳} یا اختلالات متابولیک در این مناطق را هم بایستی در نظر گرفت که می‌تواند علاوه بر کاهش تولید فاکتورهای تروپیک، مواد سمی تولید کرده و زمینه آسیب سلول‌های این هسته را فراهم نمایند.

کاهش بیان کوترانسمیترها در هسته LC

فرضیه‌ای وجود دارد مبنی بر اینکه وجود سایر نوروترانسمیترها در سلول‌های هسته LC می‌تواند باعث افزایش بقای این نورون‌ها گردد. نتایج یک مطالعه در بیماران آلزایمری نشان می‌دهد تعداد نورون‌های هسته LC که گالانین را با نورومالانین به‌طور همزمان بیان می‌کنند در مقایسه با نورون‌های هسته LC مغزهای کنترل هم‌سن و هم‌جنس، متفاوت نیست که این امر نشان‌دهنده تأثیر محافظتی بیان یا سیگنالینگ گالانین است [۱۰]. در میمون‌ها، اورکسین بی موجود در آکسون‌های LC حیوانات مسن نسبت به حیوانات جوان یا بزرگسال، کاهش معنی‌داری داشته و این کاهش همبستگی معنی‌داری با کاهش میزان بیان ژن آنزیم تیروزین هیدروکسیلاز نشان داده است و بیانگر آن است که کاهش سیگنالینگ اورکسین، عملکرد هسته LC را تحت تأثیر قرار می‌دهد. همچنین نتایج مطالعه آدوری و همکارانش نشان داد کاهش عملکرد گیرنده سوماتواستاتین در هسته LC افراد آلزایمری، می‌تواند در آسیب‌پذیری این هسته دخیل باشد [۵۰].

حالت، جذب سموم موجود در گردش خون که از انتقال‌دهنده‌ها یا ویکول‌های بازیافتی نوروترانسمیتر برای ورود به پایانه استفاده می‌کنند، افزایش می‌یابد. سپس این سموم با حرکت به عقب خود را به جسم سلولی نورون‌های هسته لوکوس سرولئوس می‌رسانند [۴۴].

نورومالانین

اکثر نورون‌های هسته LC حاوی نورومالانین می‌باشند که محصول فرعی سنتز کاتکول‌آمین‌ها و ناشی از اکسیداسیون آن‌هاست. نورومالانین می‌تواند هم اثر حفاظت عصبی داشته باشد و هم سمیت عصبی ایجاد کند. در شرایط طبیعی، نورومالانین با شلاته کردن سموم محیطی از جمله فلزات سنگین مانند آهن، کادمیوم، مس و جیوه می‌تواند اثر سمی آن‌ها را کاهش دهد [۴۵]. همچنین نورومالانین، کاتکول‌آمین‌های اضافه درون سلول‌ها را حذف می‌کند. لیکن استرس ناشی از بالا رفتن سن یا بیماری و یا تجمع سموم، از اثر شلاته‌کنندگی نورومالانین جلوگیری کرده و سمیت ایجاد می‌کند. به این ترتیب که چون گرانول‌های نورومالانین، غشای محصورى ندارند، ممکن است این سموم تجمع یافته در سیتوپلاسم سلول آزاد شوند [۴۶]. به‌علاوه پس از مرگ سلول حاوی نورومالانین، این ماده به فضای خارج سلولی رها شده و با آزاد کردن تدریجی فلزات و مواد سمی انباشته شده، می‌تواند منجر به التهاب مزمن گردد [۴۵]. نورون‌های دوپامینرژیک جسم سیاه هم حاوی نورومالانین هستند و مشخص شده در بیماری آلزایمر کاهش نورونی کمتری نسبت به هسته LC نشان می‌دهند حال آنکه در بیماری پارکینسون جسم سیاه کاهش نورونی بیشتری نسبت به هسته LC دارد. بنابراین نورومالانین نمی‌تواند تنها عامل اثرگذار باشد.

وجود نورومالانین در نورون‌های هسته LC، برای شناسایی این سلول‌ها پس از مرگ و نیز استفاده از روش‌های تصویربرداری مغز مفید است. در تصویربرداری تشدید مغناطیسی^{۲۲}، نورومالانین در تعیین محل دقیق هسته LC سودمند می‌باشد. همچنین مطالعات نشان داده کنتراست بیشتر سیگنال‌های هسته LC در افراد مسن، با اطلاعات کلامی بیشتر توأم است [۴۷] در حالیکه کنتراست کمتر این سیگنال‌ها با اختلال شناختی و بیماری آلزایمر همراه می‌باشد [۴۸].

²³Neuroinflammation

²²Magnetic resonance imaging (MRI)

بحث و نتیجه‌گیری

سیستم لوکوس سرولوئوس - نورآدرنژیک به‌عنوان یکی از مهمترین سیستم‌های مدولاتوری سیستم عصبی مرکزی شناخته شده است. هسته LC تقریباً با تمام قسمت‌های مغز و نخاع ارتباط دارد و در کنترل عملکردهای متنوعی چون خواب و بیداری، پاسخ به استرس، توجه، حافظه و پردازش حسی دخیل است. مطالعات بیش از پنجاه سال اخیر حاکی از آن است که آسیب هسته LC و اختلال در سیگنالینگ نورآدرنالین قویاً توأم با ایجاد و یا پیشرفت بیماری‌های نورولوژیک خصوصاً بیماری‌های نورودژنراتیو می‌باشد. در بعضی موارد وجود آسیب قبلی در این هسته ناشی از دلایل ژنتیکی یا محیطی، ممکن است خطر ابتلا به یک بیماری را افزایش دهد. در موارد دیگر، ممکن است آسیب هسته LC متعاقب یک بیماری یا آسیب رخ دهد که در این صورت هم می‌تواند آن بیماری یا آسیب را تشدید نماید. واضح است که عوامل زیادی می‌توانند در آسیب نورون‌های هسته LC نقش داشته باشند که طی بالا رفتن سن هم نقش مشابهی را ایفا می‌کنند مانند فعالیت میکروگلیاها، تجمع پروتئین فسفریله تائو، تجمع سموم محیطی و کاهش فاکتورهای تروفیک از نواحی هدف هسته LC. بنابراین آسیب بیشتر این هسته در بیماری‌ها می‌تواند حاصل تشدید همین فرایندهای طبیعی باشد. این تشدید ممکن است نتیجه وقایع پاتولوژیک و التهابی در مناطق هدف هسته LC باشد که تولید فاکتورهای تروفیک را کاهش می‌دهند و گاهی مواد سمی هم تولید می‌کنند. از طرف دیگر برخی مواد مانند دی.اس.پی-چهار به علت اینکه عملکردشان به وجود انتقال‌دهنده‌های نورآدرنالین بستگی دارد، به صورت انتخابی روی نورون‌های هسته LC عمل می‌کنند.

مطالعات حیوانی در سطح گسترده‌ای برای شناخت ابعاد این

آثار در حال انجام است و در بسیاری از مدل‌های آزمایشگاهی بیماری‌های نورودژنراتیو نیز آسیب هسته LC مشاهده شده است. از طرف دیگر مطالعات تصویربرداری مغز گام بلندی در این زمینه محسوب می‌شود. در حال حاضر تعیین اندازه هسته LC با تصویربرداری تشدید مغناطیسی در بیماران زنده امکان‌پذیر است. این تکنیک باید به‌طور گسترده‌تری در مراحل اولیه بیماری‌های نورودژنراتیو مورد استفاده قرار گیرد تا مشخص شود آسیب هسته LC در ابتدای بیماری وجود دارد یا خیر. در آینده مطالعات تصویربرداری عملکردی قادر خواهند بود تشخیص دهند آیا هسته LC قبل از بیماری‌های نورودژنراتیو و روانپزشکی آسیب دیده است یا پس از شروع آن‌ها؟ شاید بتوان با توجه به کنتراست سیگنال‌های این هسته وقوع برخی بیماری‌ها را در سال‌های بعدی زندگی فرد پیش‌بینی نمود.

سپاسگزاری

این مقاله با حمایت مالی صندوق حمایت از پژوهشگران و فناوریان کشور (طرح شماره ۹۶۰۰۶۰۲۴) و دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس صورت پذیرفته است. بدین وسیله مجریان از حمایت مراکز فوق کمال تشکر را ابراز می‌دارند.

تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

نقش نویسندگان

ف.ف.: طراحی و نگارش مقاله؛ ح.ع. و س.س.: طراحی، نظارت و ویرایش.

فهرست منابع

- [1] Sara SJ, The locus coeruleus and noradrenergic modulation of cognition. *Nat Rev Neurosci* 10 (2009) 211-223.
- [2] Schwarz LA, Luo L, Organization of the locus coeruleus-norepinephrine system. *Curr Biol* 25 (2015) R1051-R1056.
- [3] Tubbs RS, Félix Vicq d'Azyr (1746-1794): early founder of neuroanatomy and royal French physician. *Childs Nerv Syst* 27 (2011) 1031-1034.
- [4] Swanson LW, Neuroanatomical terminology: A

- lexicon of classical origins and historical foundations. New York: Oxford University Press, 2015.
- [5] Maeda T, The locus coeruleus: history. *J Chem Neuroanat* 18 (2000) 57-64.
 - [6] Fernandes P, The human locus coeruleus 3-D stereotactic anatomy. *Surg Radiol Anat* 34 (2012) 879-885.
 - [7] Pertovaara A, Noradrenergic pain modulation. *Prog Neurobiol* 80 (2006) 53-83.
 - [8] Benarroch EE, Locus coeruleus. *Cell Tissue Res* 373 (2018) 221-232.
 - [9] Euler, UJ, A sympathomimetic pressor substance in animal organ extracts. *Am J Physiol* 156 (1945) 18-19.

- [10] Feinstein DL, Kalinin S, Braun D, Causes, consequences, and cures for neuroinflammation mediated via the locus coeruleus: noradrenergic signaling system. *J Neurochem* 139 (2016) 154-178.
- [11] Schwarz LA, Miyamichi K, Gao XJ, Beier KT, Weissbourd B, DeLoach KE, Ren J, Ibanes S, Malenka RC, Kremer EJ, Luo L, Viral-genetic tracing of the input-output organization of a central noradrenaline circuit. *Nature* 524 (2015) 88.
- [12] Ahmadi-Soleimani SM, Azizi A, Gompf HS, Semnanian S, Role of orexin type-1 receptors in pariganto-coerulear modulation of opioid withdrawal and tolerance: A site specific focus. *Neuropharmacology* 126 (2017) 25-37.
- [13] Aston-Jones G, Cohen JD, An integrative theory of locus coeruleus-norepinephrine function: adaptive gain and optimal performance. *Annu Rev Neurosci* 28 (2005) 403-450.
- [14] Moazen P, Torabi M, Azizi H, Fathollahi Y, Mirnajafi-Zadeh J, Semnanian S, The locus coeruleus noradrenergic system gates deficits in visual attention induced by chronic pain. *Behav Brain Res* 387 (2020) 112600.
- [15] Barseganyan A, McGaugh JL, Roozendaal B, Noradrenergic activation of the basolateral amygdala modulates the consolidation of object-in-context recognition memory. *Front Behav Neurosci* 8 (2014) 160.
- [16] Samuels ER, Szabadi E, Functional neuroanatomy of the noradrenergic locus coeruleus: its roles in the regulation of arousal and autonomic function part I: principles of functional organisation. *Curr Neuropharmacol* 6 (2008) 235-253.
- [17] Szabadi E, Functional neuroanatomy of the central noradrenergic system. *J Psychopharmacol* 27 (2013) 659-693.
- [18] Benarroch E, The locus ceruleus norepinephrine system: functional organization and potential clinical significance. *Neurology* 73 (2009) 1699-1704.
- [19] Bondareff W, Mountjoy CQ, Roth M, Rossor MN, Iversen LL, Reynolds GP, Hauser DL, Neuronal degeneration in locus ceruleus and cortical correlates of Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1 (1987) 256-262.
- [20] Del Tredici K, Braak H, Neurosurgery, and Psychiatry, Dysfunction of the locus coeruleus-norepinephrine system and related circuitry in Parkinson's disease-related dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84 (2013) 774-783.
- [21] [Braak H, Del Tredici K, Where, when, and in what form does sporadic Alzheimer's disease begin? *Curr Opin Neurol* 25 (2012) 708-714.
- [22] [22] Rajda C, Bencsik K, Füvesi J, Seres E, Vécsei L, Bergquist J, The norepinephrine level is decreased in the lymphocytes of long-term interferon-beta-treated multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 12 (2006) 265-270.
- [23] Mather M, and Harley CW, The locus coeruleus: Essential for maintaining cognitive function and the aging brain. *Trends Cogn Sci* 20 (2016) 214-226.
- [24] Marien MR, Colpaert FC, Rosenquist AC, Noradrenergic mechanisms in neurodegenerative diseases: a theory. *Brain Res Rev* 45 (2004) 38-78.
- [25] Bardou I, Kaercher RM, Brothers HM, Hopp SC, Royer S, Wenk GL, Age and duration of inflammatory environment differentially affect the neuroimmune response and catecholaminergic neurons in the midbrain and brainstem. *Neurobiol Aging* 35 (2014) 1065-1073.
- [26] Heneka MT, Nadrigny F, Regen T, Martinez-Hernandez A, Dumitrescu-Ozimek L, Terwel D, Jandanhazi-Kurutz D, Walter J, Kirchhoff F, Hanisch UK, Kummer MP, Locus ceruleus controls Alzheimer's disease pathology by modulating microglial functions through norepinephrine. *Proc Natl Acad Sci* 107 (2010) 6058-6063.
- [27] Mann DM, The locus coeruleus and its possible role in ageing and degenerative disease of the human central nervous system. *Mech Ageing Dev* 23 (1983) 73-94.
- [28] Kalinin S, Feinstein DL, Xu HL, Huesa G, Pelligrino DA, Galea E, Degeneration of noradrenergic fibres from the locus coeruleus causes tight-junction disorganisation in the rat brain. *Eur J Neurosci* 24 (2006) 3393-3400.
- [29] Bekar LK, Wei HS, Nedergaard M, The locus coeruleus-norepinephrine network optimizes coupling of cerebral blood volume with oxygen demand. *J Cereb Blood Flow Metab* 32 (2012) 2135-2145.
- [30] Mather M, The locus coeruleus-norepinephrine system role in cognition and how it changes with aging. [cited 2020 august 21]. Available from: https://gero.usc.edu/labs/matherlab/files/2019/01/2018_9_MatherInPress.pdf.
- [31] Hämmerer D, Callaghan MF, Hopkins A, Kosciessa J, Betts M, Cardenas-Blanco A, Kanowski M, Weiskopf N, Dayan P, Dolan RJ, Düzel E, Locus coeruleus integrity in old age is selectively related to memories linked with salient negative events. *Proc Natl Acad Sci* 115 (2017) 2228-2233.
- [32] Dahl MJ, Mather M, Düzel S, Bodammer NC, Lindenberg U, Kühn S, Werkle-Bergner M, Rostral locus coeruleus integrity is associated with better memory performance in older adults. *Nat Hum Behav* 3 (2019) 1203-1214.
- [33] Grudzien A, Shaw P, Weintraub S, Bigio E, Mash DC, Mesulam MM, Locus coeruleus neurofibrillary degeneration in aging, mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 28 (2007) 327-335.
- [34] Braak H, Thal DR, Ghebremedhin E, Tredici KD, Stages of the pathologic process in Alzheimer's disease: age categories from 1 to 100 years. *J Neuropathol Exp Neurol* 70 (2011) 960-969.
- [35] Wai MSM, Liang Y, Shi C, Cho EYP, Kung HF, Yew D, Co-localization of hyperphosphorylated tau and caspases in the brainstem of Alzheimer's disease patients. *Biogerontology* 10 (2009) 457-469.
- [36] Sanchez-Padilla J, Guzman JN, Ilijic E, Kondapalli J, Galtieri DJ, Yang B, Schieber S, Oertel W, Wokosin D, Schumacker PT, Surmeier DJ, Mitochondrial oxidant stress in locus coeruleus is regulated by activity and nitric oxide synthase. *Nat Neurosci* 17 (2014) 832-840.
- [37] Zhan Y, Raza MU, Yuan L, Zhu MY, Critical role of oxidatively damaged DNA in selective noradrenergic vulnerability. *Neuroscience* 422 (2019) 184-201.
- [38] Kawamoto Y, Ito H, Ayaki T, Takahashi R, Immunohistochemical localization of apoptosome-related proteins in Lewy bodies in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Brain Res* 1571

- (2014) 39-48.
- [39] Finley KH, Cobb S, The capillary bed of the locus coeruleus. *J Comp Neurol* 73 (1940) 49-58.
- [40] Pamphlett R, Uptake of environmental toxicants by the locus ceruleus: a potential trigger for neurodegenerative, demyelinating and psychiatric disorders. *Medical hypotheses* 82 (2014) 97-104.
- [41] Mravec B, Lejavova K, Cubinkova V, Locus (coeruleus) minoris resistentiae in pathogenesis of Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 11 (2014) 992-1001.
- [42] Ross SB, Stenfors C, DSP4, a selective neurotoxin for the locus coeruleus noradrenergic system: A review of its mode of action. *Neurotox Res* 27 (2015) 15-30.
- [43] Pamphlett R, Jew SK, Different populations of human locus ceruleus neurons contain heavy metals or hyperphosphorylated Tau: implications for amyloid- β and tau pathology in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 45 (2015) 437-447.
- [44] Pamphlett R, Jew SK, Uptake of inorganic mercury by human locus ceruleus and corticomotor neurons: implications for amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol Commun* 1 (2013) 13.
- [45] Zucca FA, Segura-Aguilar J, Ferrari E, Muñoz P, Paris I, Sulzer D, Sarna T, Casella L, Zecca L, Interactions of iron, dopamine and neuromelanin pathways in brain aging and Parkinson's disease. *Prog Neurobiol* 155 (2017) 96-119.
- [46] Double K, Dedov VN, Fedorow H, Kettle E, Halliday GM, Garner B, Brunk UT, The comparative biology of neuromelanin and lipofuscin in the human brain. *Cell Mol Life Sci* 65 (2008) 1669-1682.
- [47] Clewett DV, Lee TH, Greening S, Ponzio A, Margalit E, Mather M, Neuromelanin marks the spot: identifying a locus coeruleus biomarker of cognitive reserve in healthy aging. *Neurobiol Aging* 37 (2016) 117-126.
- [48] Takahashi J, Sasaki M, Kudo M, Yanezawa H, Obara S, Kudo K, Ito K, Yamashita F, Terayama Y, Detection of changes in the locus coeruleus in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: High-resolution fast spin-echo T1-weighted imaging. *Geriatr Gerontol Int* 15 (2015) 334-340.
- [49] Rémy S, Naveilhan P, Brachet P, Neveu I, Differential regulation of GDNF, neurturin, and their receptors in primary cultures of rat glial cells. *J Neurosci Res* 64 (2001) 242-251.
- [50] Downs JL, Dunn MR, Borok E, Shanabrough M, Horvath TL, Kohama SG, Urbanski HF, Orexin neuronal changes in the locus coeruleus of the aging rhesus macaque. *Neurobiol Aging* 28 (2007) 1286-1295.

Review paper

The locus coeruleus, a look at the causes of vulnerability

Fatemeh Farahani, Hossein Azizi*, Saeed Semnanian*

Department of Physiology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

Received: 1 July 2020

Accepted: 11 August 2020

Abstract

The monoaminergic systems of the brainstem, including the locus coeruleus-noradrenergic system, are involved in several central processing due to their extensive projections. Any damage to these systems will lead to a wide range of nervous system disorders. Locus coeruleus nucleus, as the main source of noradrenaline in the mammalian brain is the first CNS modulatory system, which has been described in terms of anatomy and biochemistry. This nucleus, through noradrenaline, exerts a series of stimulatory and inhibitory effects on its target areas. Over the past few decades, locus coeruleus damage has been identified as a reason and a common factor in some diseases of the nervous system, including neurodegenerative diseases. In addition, these diseases are likely to be different manifestations of a common pathophysiological process, namely locus coeruleus damage. Attention to the role of the locus coeruleus nucleus as an intervening factor in the pathobiology of these diseases can also lead us to the role of this nucleus as a potential diagnostic and therapeutic target, especially in diseases such as Parkinson's and Alzheimer's diseases. The reason for the high vulnerability of locus coeruleus neurons, as well as their sensitivity to damage compared to other areas of the brain are unclear but it seems that specific anatomical and blood supply features, tau protein phosphorylation, need to high energy levels, environmental pollutions, and stress are among the effective factors, which they will be described in this review article.

Keywords: Vulnerability, Neurodegenerative diseases, Locus coeruleus, Noradrenaline**Please cite this article as follows:**Farahani F, Azizi H, Semnanian S, The locus coeruleus, a look at the causes of vulnerability. *Iran J Physiol Pharmacol* 3 (2019) 224-234.

*Corresponding authors: azizih@modares.ac.ir (ORCID ID: 0000-0001-8489-0861)
ssemnan@modares.ac.ir (ORCID ID: 0000-0002-8987-3291)