

شناسایی ارتباط هسته‌های مزانسفالیک رافه با استریاتوم، هیپوکامپ

و سیتوم جانبی در مغز موش رت

دکتر غلامرضا حسن زاده* دکتر ژیلای بهزادی**

چکیده :

این مطالعه به منظور شناسایی ارتباط هسته‌های مزانسفالیک رافه با استریاتوم، هیپوکامپ و سیتوم جانبی در مغز موش با استفاده از ردیاب رتروگراد HRP (Horseradish Peroxidase) انجام شد. HRP به کمک دستگاه استریوتاگس به نواحی مورد نظر تزریق شد. ۴۸ تا ۷۲ ساعت پس از جراحی، حیوان با بیهوشی عمیق از طریق قلب توسط محلول‌های فیکساتیو پرفیوز شده و سپس مغز حیوان از مجموعه خارج شد. توسط میکروتوم انجمادی مقاطع ۴۰ میکرومتری از مغز تهیه گردید. سپس به منظور نشان دادن آنزیم در نورون‌های ردیابی شده، بر روی تمام مقاطع واکنش هیستوشیمیایی انجام شد. با قرار دادن مقاطع بر روی لام‌های ژلاتینه شده، توسط رنگ قرمز خنثی رنگ آمیزی انجام و نورون‌های نشاندار توسط میکروسکوپ نوری مورد مطالعه توپوگرافی قرار گرفت. مقاطع انتخابی توسط میکروپروژکتور ترسیم شدند و برای آنالیز اطلاعات و ترسیم هیستوگرام‌ها از برنامه کامپیوتری هاروارد گرافیک استفاده شد.

پس از تزریق HRP به دورسال استریاتوم، و نترال استریاتوم و سیتوم جانبی مشاهده شد که تعداد نورون‌های نشاندار در هسته دورسال رافه در جهت سری - دمی کاهش می‌یابد. در حالی که پس از تزریق به هیپوکامپ، تعداد نورون‌های نشاندار در هسته دورسال رافه افزایش می‌یابد. پس از تزریق HRP به دورسال استریاتوم، هیپوکامپ و سیتوم جانبی در بخش میانی هسته مدیان رافه بیشترین نورون نشاندار دیده شد و هرچه در جهت سری یا دمی هسته پیش رفتیم تعداد نورون‌های نشاندار کاهش یافت. در نهایت استریاتوم به عنوان ساختمانی که بیشتر با هسته دورسال رافه مرتبط است، هیپوکامپ به عنوان ساختمانی که بیشتر با هسته مدیان رافه مرتبط است و سیتوم جانبی به عنوان ساختمانی که با هر دو هسته مزانسفالیک رافه ارتباط دارد، شناخته شدند.

کلید واژه‌ها : هسته دورسال رافه - هسته مدیان رافه - استریاتوم - هیپوکامپ - سیتوم جانبی - هسته‌های مزانسفالیک رافه

Keywords : Dorsal raphe nucleus , Median raphe nucleus , Striatum , Hippocampus , Lateral Septum , Mesencephalic raphe nuclei , Basalforebrain , Rat

□ مقدمه :

هسته‌های دورسال و مدیان رافه (هسته‌های مزانسفالیک رافه) بیشترین نورون‌های سروتونرژیک مغز را در خود دارند. علاوه بر این، نوروترانسمیترهای دیگری نظیر دوپامین، ماده P و انکفالین نیز به طور مستقل یا هم‌جوار با سروتونین در نورون‌های هسته‌های مزبور وجود دارند (۱۹). ارتباطات و وجود نوروترانسمیتر سروتونین و دیگر نوروترانسمیترها در هسته‌های مزانسفالیک رافه نقش مهم این هسته‌ها را در فعالیت‌های مهمی نظیر خواب، ریتم روزانه، تنظیم حرارت، درد، فعالیت‌های حرکتی، فرایندهای حسی، یادگیری، حافظه و فعالیت‌های جنسی مطرح می‌کند (۶). به دنبال لیژن هسته‌های دورسال و مدیان رافه سطح سروتونین در تالانسفال به میزان ۹۷ درصد، در دیانسفال ۵۴ درصد و در تنه مغزی ۱۹ درصد کاهش می‌یابد (۱۳). بنابراین، می‌توان نتیجه گرفت که خروجی‌های اصلی هسته‌های مزانسفالیک رافه صعودی هستند.

مطالعات متعدد نشان می‌دهند که در بیماری‌ها و اختلالات حرکتی مختلف نظیر بیماری‌های پارکینسون، آلزایمر و هانتینگتون، غلظت سروتونین و گیرنده‌های اختصاصی این نوروترانسمیتر در ساختمان‌های Basal Forebrain و دیانسفال کاهش می‌یابد (۱۰ و ۱۱). از مشخصات نوروپاتولوژی بیماری آلزایمر این است که علاوه بر نورون‌های کولینرژیک، جمعیت‌های نورونی دیگر نظیر نورون‌های سروتونرژیک نیز دچار فرایندهای دژنراتیو می‌شوند (۵). پیشنهاد شده است که اثر متقابل سیستم‌های سروتونرژیک و کولینرژیک در نواحی خاص مغز مانند کورتکس، هیپوکامپ و استریاتوم سبب ایجاد فرایندهای شناختی می‌شود (۵ و ۷). مقایسه اطلاعات به دست آمده از تحقیقات مختلف در خصوص خروجی‌های هسته‌های مزانسفالیک رافه

و نقش تعیین‌کننده آنها در مکانیزم رفتار، شناخت، انگیزه و پاتولوژی آن در بیماری‌های ذکر شده که در ارتباط با ساختمان‌هایی نظیر استریاتوم، سپتوم و هیپوکامپ می‌باشد، لزوم بررسی آناتومیک دقیق‌تر راه‌های صعودی هسته‌های دورسال و مدیان رافه را مطرح می‌سازد.

در مطالعه حاضر بر آن شدیم تا وبران‌های صعودی هسته‌های دورسال و مدیان رافه را به استریاتوم، سپتوم جانبی و هیپوکامپ که از ساختمان‌های اصلی کولینرژیک در مغز می‌باشند، با استفاده از تکنیک ردیابی عصبی مورد بررسی قرار دهیم. در اولین قدم با توجه به اینکه استریاتوم به دو بخش نترال (مرتبط با سیستم لیمبیک) و دورسال (بخش غیر لیمبیک) تقسیم می‌شود و دارای نوروترانسمیترهای متفاوتی در این دو قسمت می‌باشد، خروجی‌های هسته‌های دورسال و مدیان رافه را به استریاتوم دورسال و نترال بررسی نمودیم (۳ و ۸). سپس بر پایه مطالعات گذشته به مطالعه ارتباطات هسته‌های دورسال و مدیان رافه با هیپوکامپ و سپتوم جانبی پرداختیم (۴ و ۹ و ۱۳ و ۱۸ و ۲۲ و ۲۴).

□ مواد و روش‌ها :

در این تحقیق از ۳۲ موش نر سفید آزمایشگاهی (Rat) با وزن ۲۵۰ تا ۳۲۰ گرم استفاده شد و هیچگونه محدودیت غذا یا آب برای حیوانات وجود نداشت. برای اطمینان کار تعداد ۷ تا ۹ موش برای تزریق هر ناحیه در نظر گرفته شد. حیوان را توسط نمبوتال سدیم (۴۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) به صورت داخل صفاقی (IP) بیهوش نمودیم. سپس سر حیوان را در دستگاه استریوتاکس (Stoelting-51600) ثابت و توسط اسکالپل شکافی در خط وسط سر از فاصله بین دو چشم تا نزدیک گردن ایجاد کرده و اسکالپ را کنار

(American Optical Corporation CRYO-CUT Microtome) مقاطعی به ضخامت ۴۰ میکرومتر تهیه و آنها را در شیشه‌های حاوی بافر فسفات ۰/۱ مولار ($PH = 7/4$) به مدت ۱۲ تا ۲۴ ساعت نگهداری نمودیم. مقاطع را ۶ بار با آب مقطر شستشو دادیم (هر بار ۱۰ تا ۱۵ ثانیه) و سپس به مدت ۲۰ دقیقه در محلول انکوباسیون خیساندیم. پس از خیساندن مقاطع، جهت آشکار نمودن فعالیت HRP، واکنش آنزیمی با افزودن آب اکسیژنه ۰/۳ درصد دنبال شد. در مرحله بعد، مقاطع را توسط محلول پس از واکنش ۶ بار شستشو و آنها را بر روی لام‌های ژلاتینه شده قرار دادیم. مقاطع توسط رنگ قرمز خنثی رنگ‌آمیزی شدند و توسط چسب (Merck) Entellen بر روی آنها لامل گذاشته شد.

لام‌ها توسط میکروسکوپ نوری بررسی و سلول‌های نشان‌دار شده بر اساس اطلس پاکسینوس و واتسون جای‌گذاری شدند. سپس توسط میکروپروژکتور، مقاطع مورد نیاز ترسیم و توسط میکروسکوپ (Ziss) عکس‌برداری انجام شد و نوروهای نشان‌دار در مقاطع مختلف بررسی شدند.

□ یافته‌ها:

نتایج مطالعه نشان داد آنزیم HRP که به نواحی دورسال استریاتوم یا وتریال استریاتوم یا هیپوکامپ یا سپتوم جانبی تزریق شد از طریق پینوسیتوز در پایانه‌های عصبی جذب شده و در جهت رتروگراد به سمت پریکاریون نوروها رفته و در سیتوپلاسم نورو رسوب می‌کند (شکل‌های ۱ و ۲).

با در نظر گرفتن اینکه هسته‌های رافه در خط میانی تنه مغزی قرار دارند و تزریق ردیاب نیز به صورت یک طرفه (Ipsilateral) بود، تعداد زیادی از سلول‌ها در یک طرف هسته و یا در خط میانی آن قرار گرفتند. ولی به علت تقاطع الیاف خروجی، تعدادی نورو

زدیم تا جمجمه نمایان شود. در این مرحله برگما (Bregma) را مشخص کرده و با استفاده از اطلس پاکسینوس مشخصات محل تزریق را تعیین نمودیم. محل مورد نظر را به وسیله متد برقی سوراخ کرده و توسط پنس سخت شامه را برداشتیم. سپس ۰/۳ تا ۰/۵ میکرولیتر HRP (Sigma) با غلظت ۳۳ درصد را توسط سرنگ هاملتون ۱ میکرولیتر در نواحی دورسال استریاتوم، وتریال استریاتوم، هیپوکامپ و سپتوم جانبی تزریق کردیم. تزریق به آرامی انجام شد و پس از تزریق به مدت ۱۰ تا ۱۵ دقیقه سرنگ را در داخل مغز نگه داشتیم تا از پخش شدن HRP جلوگیری شود. پس از پایان تزریق، موضع را ضد عفونی کرده و بخیه نمودیم. سپس حیوان را به قفس برگردانده و ۴۸ تا ۷۲ ساعت از آن مراقبت کردیم. سپس مجدداً حیوان را توسط نمونال سدیم (۴۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) از طریق تزریق داخل صفاقی (IP) عمیقاً بیهوش کردیم. قفسه سینه حیوان را باز کرده و قلب را از پریکارد جدا کردیم. بعد، آنورت نزولی را بسته و کانولی را وارد آنورت صعودی کردیم.

پس از شستشوی عروق مغز توسط ۵۰ تا ۱۰۰ میلی لیتر سرم فیزیولوژیک، فیکساتیو را تزریق نمودیم. ۵۰۰ میلی لیتر فیکساتیو محتوی گلو تار آلدنید ۱/۲۵ درصد (AGAR AIDS) و پارافرمالدنید ۱ درصد (Sigma) در بافر فسفات ۰/۱ مولار ($PH = 7/4$) به مدت ۳۰ دقیقه و به دنبال آن ۵۰۰ میلی لیتر بافر فسفات محتوی سوکروز ۱۰ درصد (۴ درجه سانتی‌گراد و $PH = 7/4$) به مدت ۲۰ دقیقه عبور دادیم. پس از اتمام پرفیوژن، بلافاصله مغز را خارج کردیم و آن را در بافر فسفات سوکروز ۱۰ درصد که محتوی ۱۰ درصد گلیسرول نیز بود به مدت ۱۲ تا ۱۴ ساعت در ۴ درجه سانتی‌گراد قرار دادیم. سپس مغز موش را با قرار دادن در ازت مایع (۱۹۶- درجه سانتی‌گراد) به مدت ۲۰ دقیقه منجمد نموده و توسط میکروتوم انجمادی

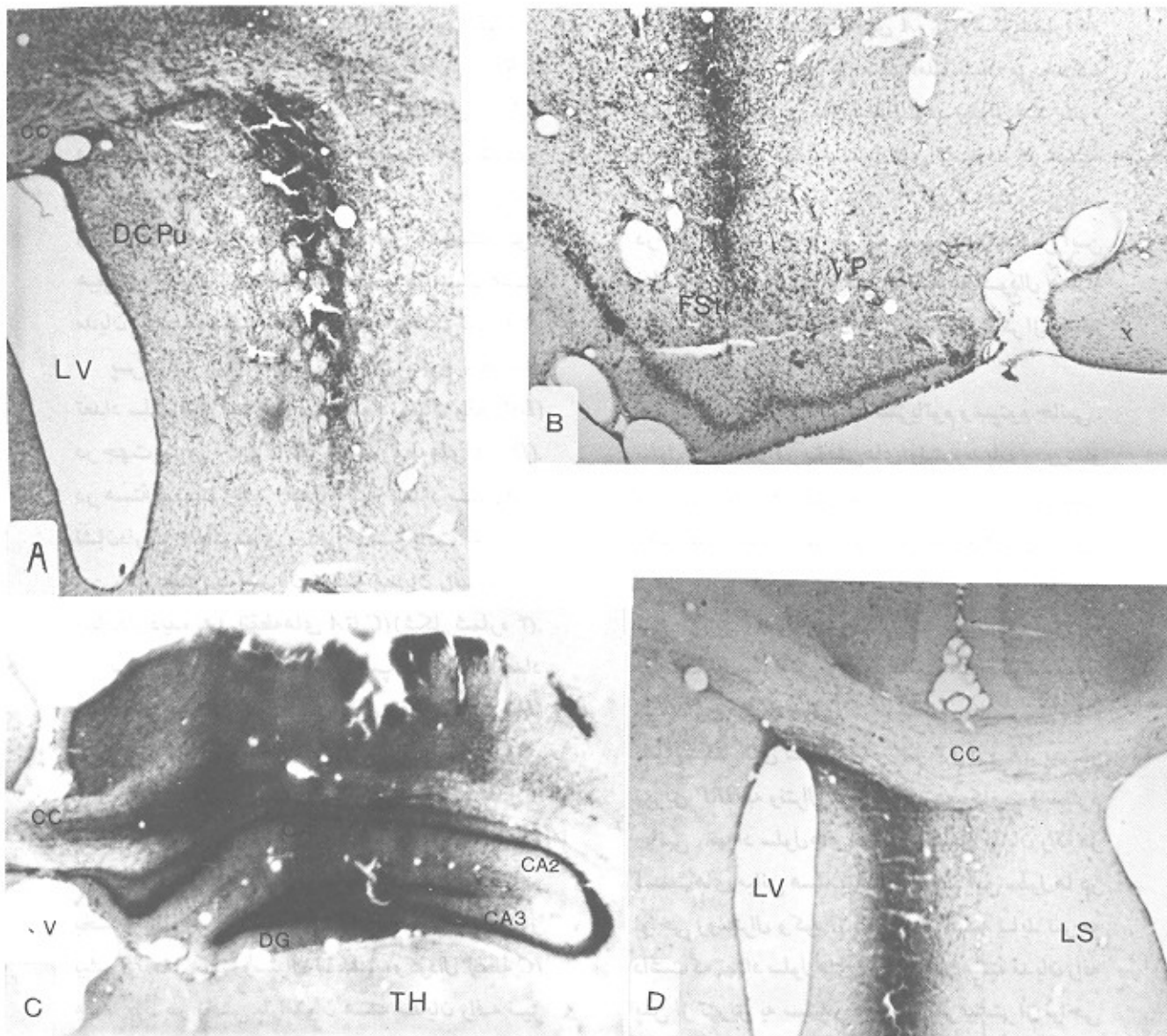
پارامدیان هستهٔ مدیان رافه نیز تعداد زیادی سلول نشان‌دار مشاهده شد (نقطه‌های A و B) (شکل شماره ۶). مقایسهٔ کلیهٔ نتایج به دست آمده نشان می‌دهد که پس از تزریق به دورسال استریاتوم، و نترال استریاتوم و سپتوم جانبی، تعداد سلول‌های نشان‌دار در هستهٔ دورسال رافه در جهت سری - دمی کاهش می‌یابد. در حالی که پس از تزریق به هیپوکامپ عکس این حالت دیده می‌شود. یعنی در مقاطع کودال هستهٔ دورسال رافه تعداد سلول‌های نشان‌دار بیشتر از مقاطع روسترال می‌باشد.

پس از تزریق به و نترال استریاتوم و سپتوم جانبی، سلول نشان‌دار در بخش‌های و نترال و مدیان، دورسو مدیان و بال جانبی هستهٔ دورسال رافه به طور یکنواخت دیده می‌شود. علاوه بر این در هر دو تزریق، از بال جانبی طرف مقابل محل تزریق نیز وایران‌هایی به محل تزریق رفته‌اند. در حالی که پس از تزریق به دورسال استریاتوم و هیپوکامپ هیچگونه سلول نشان‌داری در بال جانبی طرف مقابل محل تزریق دیده نشد (شکل‌های شماره ۲ و ۳ و ۴ و ۵ و ۶). پس از تزریق HRP به و نترال استریاتوم، هیپوکامپ و سپتوم جانبی، تعداد سلول‌های نشان‌دار هستهٔ مدیان رافه در قسمت‌های میانی هسته بیشتر از تعداد این سلول‌ها در نواحی روسترال و کودال هسته بود. البته باید توجه داشت که تعداد سلول‌های نشان‌دار در هستهٔ مدیان رافه پس از تزریق به سپتوم جانبی بسیار بیشتر از نواحی دیگر بود (شکل‌های شماره ۳ و ۴ و ۵ و ۶).

پس از تزریق HRP به سپتوم جانبی و هیپوکامپ، در بخش پارامدیان هستهٔ مدیان رافه تعدادی نورون نشان‌دار در بخش پارامدیان هستهٔ مدیان رافه مشاهده شد. در حالی که پس از تزریق به دورسال استریاتوم و و نترال استریاتوم هیچگونه سلول نشان‌داری در بخش پارامدیان دیده نشد.

نشان‌دار در طرف مقابل محل تزریق نیز دیده شدند. پس از تزریق HRP به دورسال استریاتوم (نقطهٔ a)، تراکم سلول‌های نشان‌دار در هستهٔ دورسال رافه (DR) در جهت سری - دمی کاهش یافت (نقطه‌های A تا D). در هستهٔ مدیان رافه (MnR) تراکم سلول‌های نشان‌دار در بخش میانی هسته (نقطهٔ B) بیش از بخش‌های روسترال (نقطهٔ A) و کودال (نقطهٔ C) هسته بود. هیچگونه سلول نشان‌داری در بخش پارامدیان هستهٔ مدیان رافه دیده نشد (نقطه‌های A تا C) (شکل شماره ۳). پس از تزریق HRP به و نترال استریاتوم (نقطهٔ b)، تعداد سلول‌های نشان‌دار در هستهٔ دورسال رافه (DR) در جهت سری - دمی کاهش یافت (نقطه‌های A تا D). در هستهٔ مدیان رافه (MnR) نیز تعداد سلول‌های نشان‌دار در جهت سری - دمی کاهش یافت. علاوه بر این، در بخش پارامدیان هستهٔ مدیان رافه سلول نشان‌دار دیده نشد (نقطه‌های A تا C) (شکل شماره ۴). پس از تزریق HRP به هیپوکامپ (نقطهٔ C)، تعداد سلول‌های نشان‌دار در بخش کودال (نقطه‌های C و D) هستهٔ دورسال رافه (DR) بیشتر از تعداد سلول‌های نشان‌دار در بخش روسترال هستهٔ فوق بود (نقطه‌های A و B). در هستهٔ مدیان رافه (MnR) که نسبت به هستهٔ دورسال رافه تعداد بیشتری سلول نشان‌دار دارد، در بخش میانی هسته (نقطهٔ B) تراکم سلول‌های نشان‌دار بیش از بخش‌های روسترال (نقطهٔ A) و کودال (نقطهٔ C) هسته بود. در بخش پارامدیان هستهٔ مدیان رافه نیز تعدادی سلول نشان‌دار دیده شد (نقطه‌های A و B) (شکل شماره ۵).

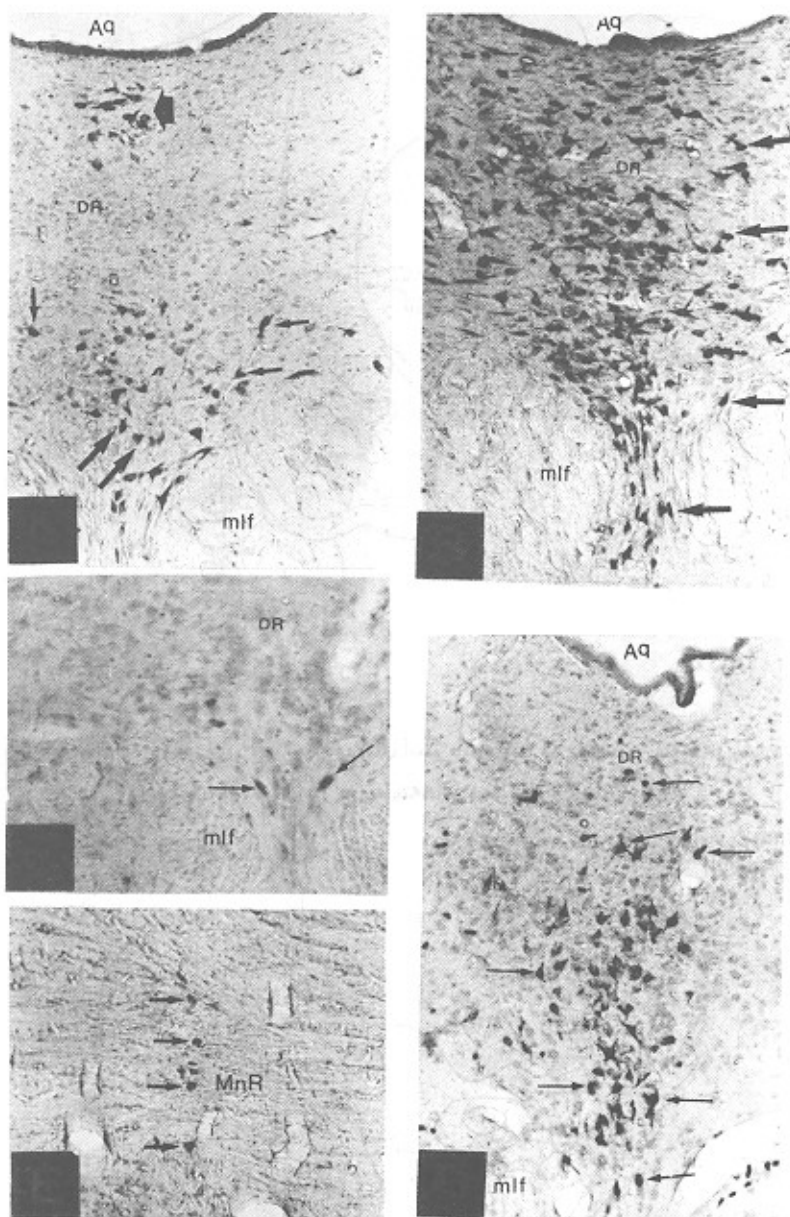
پس از تزریق HRP به سپتوم جانبی (نقطهٔ d)، تعداد سلول‌های نشان‌دار در هستهٔ دورسال رافه (DR) در جهت سری - دمی کاهش یافت (نقطه‌های A تا D). در هستهٔ مدیان رافه (MnR) تراکم سلول‌های نشان‌دار در بخش میانی هسته (نقطهٔ B) بیش از بخش‌های روسترال (نقطهٔ A) و کودال (نقطهٔ C) بود. در بخش



شکل ۱:

تصاویر میکروسکوپی مربوط به محل تزریق HRP به دورسال استریاتوم (A)، و نترال استریاتوم (B)، هیپوکامپ (C) و سپتوم جانبی (D)

<i>3V</i> = بطن سوم	<i>TH</i> = تالاموس	<i>FStr</i> = و نترال استریاتوم
<i>CC</i> = جسم پنبه‌ای	<i>VP</i> = و نترال پالیدوم	<i>LV</i> = بطن جانبی
<i>DG</i> = گیروس دندان‌های	<i>CAT-3</i> = فیله‌های ۱ تا ۳ شاخ آمون	<i>OX</i> = کیاسمای بینایی
<i>LS</i> = سپتوم جانبی	<i>DCPU</i> = دورسال استریاتوم	



شکل ۲:

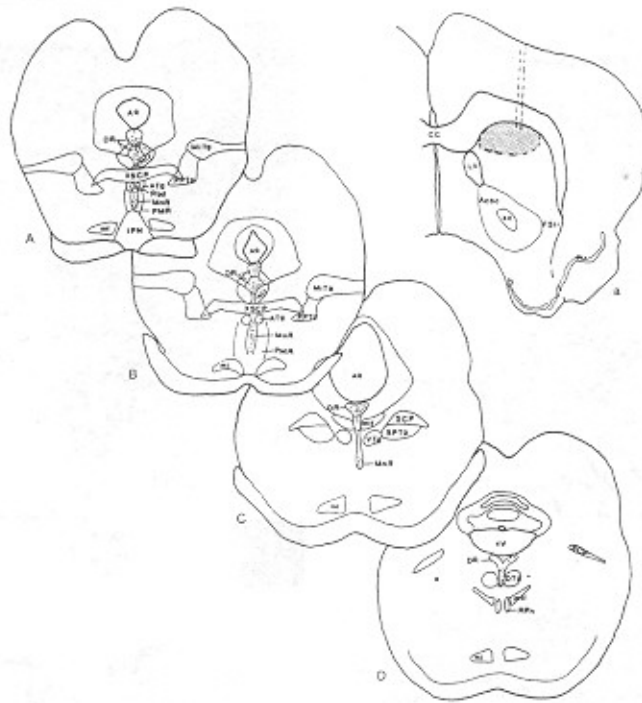
تصاویر میکروسکوپی مربوط به هستهٔ دورسال رافه (DR) پس از تزریق به دورسال استریاتوم (A)، و نترال استریاتوم (B)، هیپوکامپ (C) و سپتوم جانبی (D) و تصویر میکروسکوپی سلول‌های نشان‌دار در هستهٔ مدیان رافه (MnR)

سپتوم جانبی (B و D) و تعداد بسیار کم سلول‌های نشان‌دار در هستهٔ دورسال رافه پس از تزریق به هیپوکامپ (C) توجه کنید.

در تصاویر فوق سلول‌های نشان‌دار با پیکان نشان داده شده‌اند. به تعداد زیاد سلول‌های نشان‌دار در هستهٔ دورسال رافه پس از تزریق به نترال استریاتوم و

Aq = قنات سیلویوس

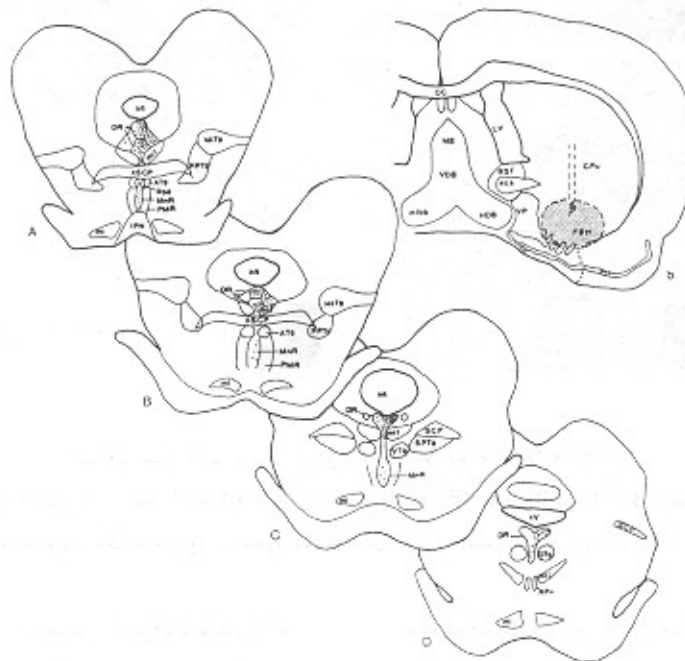
mlf = دسته طولی داخلی



شکل ۳:

ترسیم شماتیک محل تزریق HRP به دورسال استریاتوم (a) که با هاشور مشخص شده است و سلول‌های نشان‌دار در هسته‌های دورسال و مدیان رافه

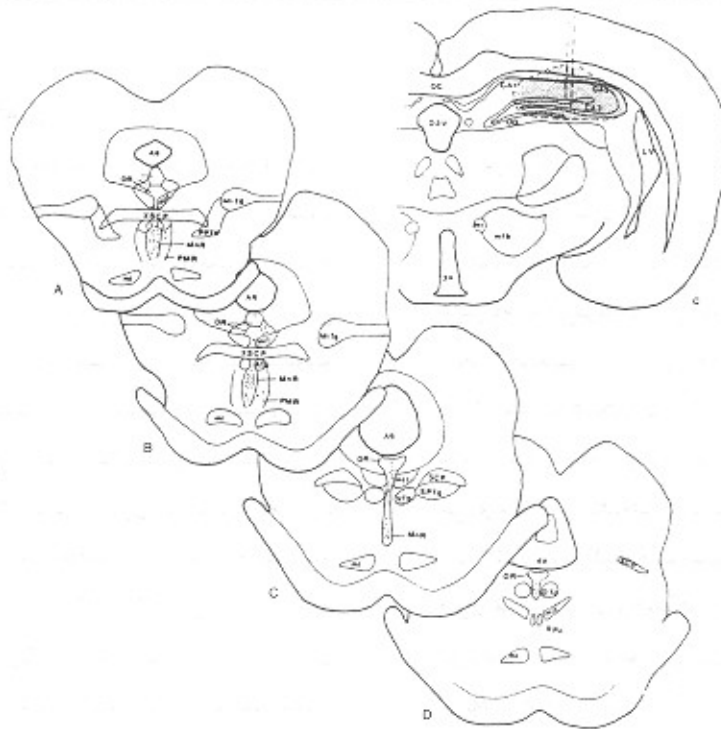
Scale Bar = 1 mm



شکل ۴:

ترسیم شماتیک محل تزریق HRP به وتریال استریاتوم (b) که با هاشور مشخص شده است و سلول‌های نشان‌دار در هسته‌های دورسال و مدیان رافه

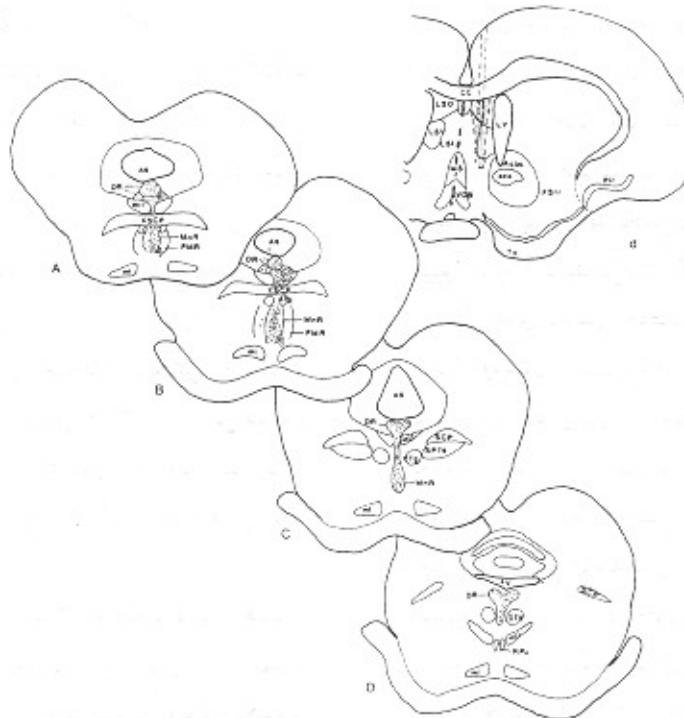
Scale Bar = 1 mm



شکل ۵:

ترسیم شماتیک محل تزریق HRP به هیپوکامپ (C) که با هاشور مشخص شده است و سلول‌های نشان‌دار در هسته‌های دورسال و مدیان رافه

Scale Bar = 1 mm



شکل ۶:

ترسیم شماتیک محل تزریق HRP به سیتوم جانبی (d) که با هاشور مشخص شده است و سلول‌های نشان‌دار در هسته‌های دورسال و مدیان رافه

Scale Bar = 1 mm

۵ بحث و نتیجه‌گیری :

در این مطالعه بر آن شدیم که به طور مقایسه‌ای ابعاد ارتباط هسته‌های مزانسفالیک رافه را با دورسال استریاتوم، و نترال استریاتوم، هیپوکامپ و سپتوم جانبی نشان دهیم. امروزه استریاتوم را به دو بخش دورسال غیر لیمبیک و نترال وابسته به سیستم لیمبیک تقسیم می‌کنند (۸). براساس این تقسیم‌بندی یافته‌های ما نشان می‌دهند که هسته دورسال رافه نسبت به هسته مدیان رافه ارتباط بیشتری با استریاتوم دارد که این نکته توسط سایر محققین نیز مورد تأیید قرار گرفته است (۱ و ۴ و ۲۲ و ۲۳ و ۲۴). از طرفی ارتباط هسته دورسال رافه با نترال استریاتوم بیش از دورسال استریاتوم است که با نتایج تحقیقات ایمونوسیتوشیمی استنبوش و همچنین تحقیقات ورتس که با روش انتقال آنتروگراد *Phaseolus Vulgaris Leucoagglutinin* انجام شده است، مطابقت دارد (۲۰ و ۲۴).

در این بررسی دریافتیم که پس از تزریق *HRP* به دورسال و نترال استریاتوم، تعداد نورون‌های نشان‌دار در هسته دورسال رافه در جهت سری - دمی کاهش می‌یابد. این نکته با نتایج ورتس مطابقت ندارد زیرا وی متذکر شده است که دورسال استریاتوم بیشتر از بخش کودال هسته دورسال رافه الیاف آوران دریافت می‌کند و نترال استریاتوم عمدتاً از بخش روسترال هسته مزبور الیاف آوران می‌گیرد (۲۴). البته این تفاوت ممکن است به علت استفاده از ردیاب آنتروگراد *PHA-L* باشد که در بخش‌های مختلف هسته دورسال رافه تزریق شده است.

میتون گزارش کرده است که الیاف وبران هسته مدیان رافه که به هیپوکامپ می‌روند، عمدتاً سروتونرژیک هستند. ولی الیاف غیر سروتونرژیک نیز از هسته مدیان رافه به سمت هیپوکامپ فرستاده می‌شود (۱۲). به عقیده سمبا تعدادی از این الیاف غیر

سروتونرژیک از نوع دوپامینرژیک هستند (۱۹). نتایج ما نشان می‌دهند که هسته مدیان رافه نسبت به هسته دورسال رافه الیاف بیشتری را به سمت هیپوکامپ می‌فرستد. این نتایج با یافته‌های محققان دیگر مطابقت دارد (۱ و ۴ و ۶ و ۱۳ و ۱۸ و ۲۴).

آزمیتیا و همکاران نشان دادند که از سراسر طول هسته مدیان رافه، وبران‌هایی به سمت هیپوکامپ می‌روند که این یافته‌ها نیز با نتایج ما مطابقت دارد. ولی باید متذکر شد که تراکم سلول‌های نشان‌دار در تمام طول هسته مدیان رافه یکسان نیست. بدین ترتیب که در بخش میانی هسته، تراکم سلول‌های نشان‌دار بیشتر از بخش‌های روسترال و کودال هسته می‌باشد.

نتایج ما نشان می‌دهند که بخش کودال هسته دورسال رافه نسبت به بخش روسترال این هسته، وبران‌های بیشتری را به سوی هیپوکامپ می‌فرستد. یافته‌های ما نظریات بویلیر که براساس روش اتورادیوگرافی اظهار نمود هیچگونه ارتباطی بین هسته دورسال رافه با هیپوکامپ وجود ندارد (۴) را رد کرده و نتایج مبنی بر ارتباط بخش کودال هسته دورسال رافه با هیپوکامپ را تأیید می‌کند (۲۴).

یافته‌های بررسی حاضر بیانگر آن است که هر دو هسته دورسال و مدیان رافه با سپتوم جانبی ارتباط بسیار گسترده‌ای دارند و سلول‌های نشان‌دار در هسته دورسال رافه پس از تزریق *HRP* به سپتوم جانبی در جهت سری - دمی کاهش می‌یابد. به عبارت دیگر بخش روسترال هسته دورسال رافه ارتباط بیشتری با سپتوم جانبی دارد. در حالی که ورتس معتقد است که بخش کودال هسته دورسال رافه ارتباط بیشتری با سپتوم جانبی دارد (۲۴). ولی به طور کلی گزارشات سایر محققان مبنی بر ارتباط گسترده هسته‌های مزانسفالیک رافه با سپتوم جانبی مؤید نتایج ما

بیشتر با هسته مدیان رافه مرتبط هستند. در حالی که سیتوم جانبی با هر دو هسته مزانسفالیک رافه ارتباط گسترده‌ای دارد.

می‌باشد (۱ و ۱۳ و ۲۴).

از بررسی فوق می‌توان نتیجه‌گیری کرد که استریاتوم بیشتر با هسته دورسال رافه و هیپوکامپ

مراجع:

1. Azmitia E.C. and segal M. An autoradiographic analysis of the differential ascending projections of the dorsal and median raphe nuclei in the rat. *J. Comp. Neurol.* 1978 ; 179 : 641-68.
2. Behzadi G. etal. Afferents to the median raphe nucleus of the rat : Retrograde cholera toxin and wheat germ conjugated horseradish peroxidase tracing and selective D-[H3] aspartate labelling of possible excitatory amino acid inputs. *Neurosci.* 1990 ; 37 (1) : 77-100.
3. Berendse H.W. , Groenewegen H.J. and Lohman A.H.M. , Compartmental distribution of ventral striatal neurons projecting to the mesencephalon in the rat. *J. Neurosci.* 1992 ; 12 (6) : 2079-2103.
4. Bobillier P. etal. Differential projections of the nucleus raphe dorsalis and nucleus raphe centralis as revealed by autoradiography. *Brain Res.* 1975 ; 85 : 205-10.
5. Cassel J.C. etal. Effects of grafts containing cholinergic and/or serotonergic and noradrenergic markers in the denervated rat hippocampus. *Brain Res.* 1993 ; 604 : 53-63.
6. Conrad L.C.A. , Leonard C.M. , and pfaff W., Connections of the median and dorsal raphe nuclei in the rat : An autoradiographic and degeneration study. *J. Comp. Neurol.* 1974 ; 156 : 179-206.
7. Davidoff M.S. , and Lolova I.S. Age-related changes in serotonin-immunoreactivity in the telencephalon and diencephalon of rats. *J. Hirnforsch.* 1991 ; 32 (6) : 745-53.
8. Gerefen C.R. The neostriatal mosaic : Striatal patch-matrix organization is related to cortical lamination. *Science.* 1989 ; 246 : 385-8.
9. Kinnery G.G. , Koosis B. and vertes R.P. Injection of excitatory amino acid antagonists into the median raphe nucleus produce hippocampal theta rhythm in the urethan anesthetized rat. *Brain Res.* 1994 ; 654 : 96-104.
10. Lavoie B. and parent A. Immunohistochemical study of serotonergic innervation of the basal ganglia in the squirrel Monkey. *J. Comp. Neurol.* 1990 ; 299 : 1-16.
11. Lavoie B. and parent A. Serotonergic innervation of the thalamus in the primate : An immunohistochemical study. *J. Com. Neurol.* 1991 ; 312 : 1-18.
12. Miettinen R. and Feund T.F. Convergence and segregation of septal and median raphe inputs onto different subsets of hippocampal inhibitory interneurons. *Brain Res.* 1992 ; 594 :

- 263-72.
13. Moore R. , Halaris A.E. and Jones B.E. , Serotonin neurons of the midbrain raphe : Ascending projections. *J. Comp. Neurol.* 1978 ; 180 : 417-38.
14. Paxinos G. *The rat nervous system.* Academic press. 1985 ; Vol. 1-2.
15. Paxinos G. *The human nervous system.* Academic press. 1990 ; 1001-20.
16. Paxinos G. *The rat nervous system.* Academic press. 1995.
17. Paxinos G. and Watson C. *The rat brain in stereotaxic coordinates.* Academic press. 1986. 2nd ed.
18. Schober W. and Fischer W. Zur projektion des locus coeruleus unter mesencephalen raphekerne auf die hippocampus-region der ratte : Eine studie mit meerrittich-peroxidase. *J. Hirnforsch.* 1991 ; 32 : 409-20.
19. Semba K. and etal , Brainstem afferents to the magnocellular basal forebrain studied by axonal transport , immunohistochemistry and electrophysiology in the rat. *J. Comp. Neurol.* 1998 ; 267 : 433-53.
20. Steinbusch H.W.M. Distribution of serotonin immunoreactivity in the central nervous system of the rat. Cell bodies and terminals. *Neurosci.* 1981 ; 6 : 554-618.
21. Steinbusch H.W.M. and Nieuwenhuys R. , The raphe nuclei of the rat brainstem : A cytoarchitectonic and immunohistochemical study. *Chemical Neuroanatomy.* Raven press , 1983 ; 131-207.
22. Van De Kar L.D. and Lorens S.A. Differential serotonergic innervation of individual hypothalamic nuclei and forebrain regions by the dorsal and median raphe nuclei.
23. Van Der Kooy D. and Hattori T. Bilaterally situated dorsal raphe cell bodies have only unilateral forebrain projections in rat. *Brain Res.* 1980 ; 192 : 550-4.
24. Vertes R.P. A PHA-L analysis of ascending projections of the dorsal raphe nucleus in the rat. *J. Comp. Neurol.* 1991 ; 313 : 643-68.
25. Zhou F. C. and Azmitia E. C. , Effects of 5 , 7 - Dihydroxytryptamine on HRP retrograde transport from hippocampus to midbrain raphe nuclei in the rat. *Brain Res. Bull* , 1983 ; 10 : 445-51.