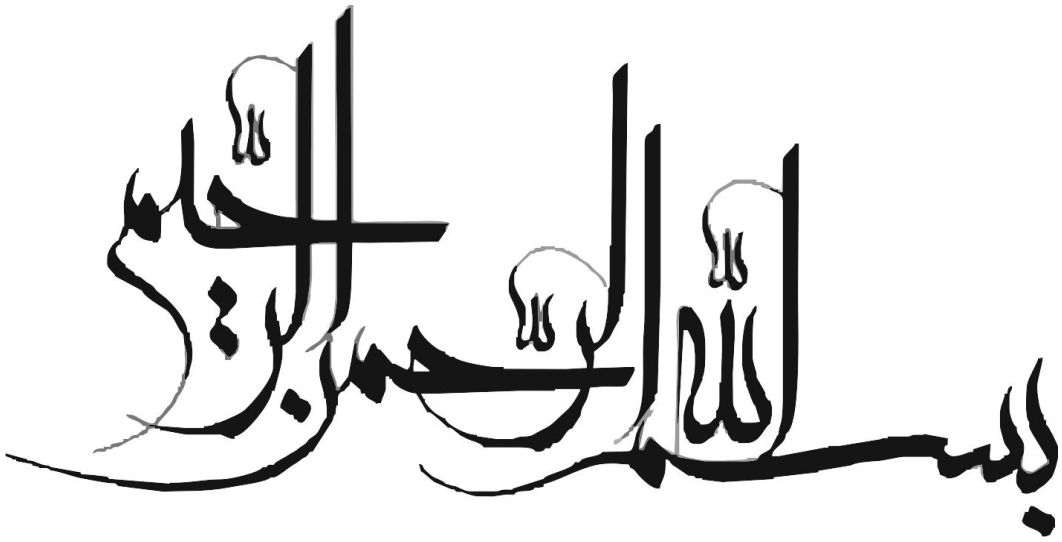

بسم الله الرحمن الرحيم

وزارت علوم، تحقیقات و فناوری

دانشگاه دامغان

دانشکده زیست شناسی

پایان‌نامه کارشناسی ارشد زیست‌شناسی (فیزیولوژی جانوری)

بررسی اثرات درمانی Riluzole بر آتاکسی القاء شده توسط Harmaline در موش صحرائی

توسط:

فاطمه رحیمی شورمستی

استاد راهنما:

دکتر ایران گودرزی

اساتید مشاور:

دکتر تقی لشکربلوکی

دکتر کتانه ابراری

بهمن ۱۳۹۰

به نام خدا

بررسی اثرات درمانی Riluzole بر آتاکسی القا شده توسط Harmaline
در موش صحرایی نر

به وسیله‌ی:

فاطمه رحیمی شورمستی

پایان نامه‌ی:

ارائه شده به تحصیلات تکمیلی دانشگاه به عنوان بخشی
از فعالیت های تحصیلی لازم برای اخذ درجه کارشناسی ارشد

در رشته‌ی:

زیست شناسی (گرایش فیزیولوژی جانوری)

از دانشگاه دامغان

ارزیابی و تأیید شده توسط کمیته پایان نامه با درجه: عالی

دکتر ایران گودرزی، استادیار فیزیولوژی دانشکده زیست شناسی دانشگاه دامغان (استاد راهنما)

دکتر کتانه ابراری، استادیار فیزیولوژی دانشکده زیست شناسی دانشگاه دامغان (استاد مشاور)

دکتر تقی لشکربلوکی، استادیار بیوشیمی دانشکده زیست شناسی دانشگاه دامغان (استاد مشاور)

دکتر مسعود فریدونی، استادیار فیزیولوژی دانشکده زیست شناسی دانشگاه فردوسی مشهد (استاد داور)

دکتر محمود اله‌دادی سلمانی، استادیار فیزیولوژی دانشکده زیست شناسی دانشگاه دامغان (استاد داور)

دکتر مهدی خورشیدی، استادیار فیزیولوژی دانشکده زیست شناسی دانشگاه دامغان (نماینده تحصیلات تکمیلی)

بهمن ماه ۱۳۹۰

تقدیم به

روان پاک پدربزرگ مهربانم که رنجور از پارکینسون در جوار رحمت الهی آرمید

پدر و مادر عزیزم به پاس تمام مهربانیها و همراهی‌های بی منت‌شان

برادران عزیزم و یگانه خواهرم

دایی خوبم که روشنگر مسیر زندگیم بود و همه عزیزانی که بی‌منت همراه روزهای سختم بودند.

سپاسگزاری

خدایا نه شناخت تو را توان، نه ثنای تو را، زبان نه دریای جلال و کبریای تو را کران.

پس تو را مدح و ثنا چون توان؟ سپاس که این ناتوان را یاری رسانیدی.

با به پایان رسیدن این پایان نامه و این دوره از تحصیلم از سرکار خانم دکتر گودرزی استاد عزیزم که صبورانه در تمام لحظات این تحقیق مرا یاری نمودند، همرا و سنگ صبورم بودند قدردانی و تشکر می‌نمایم. از اساتید مشاور عزیزم جناب آقای دکتر لشکربلوکی که با دقت و ظرافت بی نظیر در این تحقیق یاریم نمودند، همچنین سرکار خانم دکتر ابراری به پاس مهربانی بی مثال‌شان کمال امتنان را دارم.

بر خود واجب میدانم از آقایان دکتر فریدونی و اله‌دادی که قبول زحمت فرمودند و داوری این پایان نامه را پذیرفتند، بی نهایت سپاسگزاری می‌نمایم. خداوند منت بی‌شماری بر من نهاد که افتخار شاگردی دکتر اله دادی را بر من ارزانی فرمود. همچنین از آقای دکتر خورشیدی نماینده محترم تحصیلات تکمیلی تشکر نمایم که در تمام لحظات یاریم رساندند.

از اساتید محترم گروه خانم‌ها دکتر کاشانی،دکتر رضایی، دکتر بهنام نیا و آقایان دکتر قربانیان، زواره نیز تشکر می‌نمایم. کارشناسان محترم آزمایشگاه‌ها خانم‌ها مهندس دهقان که با صبوری در هر شرایطی یاریم نمودند، همچنین خانم‌ها مهندس عالمی، نفری و حسین‌پور نیز سپاسگزارم.

از دوستان خوبم، همکلاسی‌های خوبم خانم‌ها اکبری، حاتمی، زمانپور، طاهری و میرزائیان و آقایان میرشکار و رهنما تشکر می‌نمایم. سپاس ویژه از خانم‌ها ازبکی و تمدنی که در روزهای پایانی و دفاع زحمات فراوانی را متقبل شدند همچنین از دوستان خوب فیزیولوژی ورودی ۸۹ خانم‌ها مدیر،صفاری و فیروزان متشکرم، برای همه دوستان خوبم آرزوی موفقیت دارم.

چکیده

بررسی اثرات درمانی Riluzole بر آتاکسی القاء شده
توسط Harmaline در موش صحرائی

به وسیله‌ی:

فاطمه رحیمی شورمستی

آتاکسی مخچه‌ای بیماری نورولوژیکی است که با عدم هماهنگی در حرکات، عدم ثبات در وضعیت و طرز ایستادن (Posture)، ناهنجاری در راه رفتن (gait) و لرزش ارادی(Intention tremor) همراه است. سلول‌های پورکنژ تنها خروجی مخچه را تشکیل می‌دهند و هماهنگی در حرکت بوسیله سیگنال‌های زمان بندی شده‌ای صورت می‌گیرد که در فرکانس و الگوی فعالیت سلول‌های پورکنژ کد می‌گردند. لذا هرگونه اختلال در عملکرد سلول‌های پورکنژ منجر به آتاکسی می‌گردد. در این تحقیق برای القا آتاکسی از Harmaline استفاده شد. این ماده با فعال کردن فیبرهای صعودی موجب افزایش رهایش گلوتامات روی سلول‌های پورکنژ می‌گردد. با توجه به اثرات آنتی گلوتاماتئرژیک Riluzole در این تحقیق اثر درمانی آن در آتاکسی القا شده توسط Harmaline مورد مطالعه قرار گرفت. برای ارزیابی فعالیت‌های حرکتی و تعادلی از دستگاه روتارود و همچنین open-field استفاده نمودیم. برای مطالعه سلول‌های پورکنژ در سطح بافتی از رنگ آمیزی کریزیل ویوله استفاده نمودیم و با استفاده از کیت سنجش گلوتامات، میزان تغییرات این نوروترانسمیتر در ورمیس ارزیابی شد. نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد که فعالیت‌های حرکتی و تعادلی درحیوانات آتاکسی کاهش معنی‌داری یافت در حالی‌که استفاده از Riluzole سبب بهبود نسبی این پارامترها گشت. تراکم ظاهری سلول‌های پورکنژ در گروه آتاکسی نسبت به گروه کنترل کاهش بسیار چشمگیری داشت، ولی درمان با Riluzole توانست موجب بهبود تراکم این سلول‌ها گردد. ۱۲۰ دقیقه بعد از تزریق Harmaline میزان گلوتامات در گروه دریافت کننده Harmaline افزایش معنی داری نشان داد. اما در گروه‌های تیمار شده با Riluzole با دوزهای (۴و۸mg/kg) مقدار گلوتامات در مقایسه با گروه Harmaline کاهش معنی داری داشت. شدت لرزش و مدت زمان آن در گروه‌های تیمار شده با Riluzole نسبت به گروه آتاکسیک کاهش معنی داری نشان داد. این یافته‌ها پیشنهاد می‌کنند کهRiluzole اثر درمانی نسبی بر آتاکسی القا شده توسط Harmaline دارد که این اثر احتمالا مربوط به اثر مهاری اش بر انتقال گلوتامات دارد.

واژه های کلیدی: سلول پورکنژ، آتاکسی، Harmaline ، Rat،Riluzole

فهرست مطالب

عنوان صفحه

فصل اول: (مقدمه)
مقدمه ۲

فصل دوم: (کلیات و مروری بر مطالعات انجام شده)
۲-۱- مخچه ۶
۲-۱-۱- قشر مخچه ۶
۲-۱-۲- ماده سفید مخچه ۸
۲-۱-۳- هسته‌های عمقی مخچه ۸
۲-۱-۴- ورودی‌های قشر مخچه ۹
۲-۱-۵- اینترنورون‌های مهاری قشر مخچه ۱۱
۲-۱- ۶-فیبرهای صعودی مخچه اطلاعات نزولی و محیطی را ۱۲
۲-۱-۷- الگوی شلیک پتانسیل عمل تونیک و مرکب ۱۲
۲-۲-عملکرد مخچه ۱۳
۲-۲-۱-یادگیری حرکتی در سطح سلولی ۱۶
۲-۳- آناتومی و فیزیولوژی سیستم زیتونی-مخچه‌ای ۱۶
۲-۳-۱-اهمیت عملکردی و فیزیولوژیکی هسته زیتونی ۱۷
۲-۳-۲- زیتون تحتانی ۱۸
۲-۳-۲-۱- ورودی‌ها و خروجی‌های هسته زیتونی ۱۹
۲-۳-۲-۱-۱- ورودی‌های هسته زیتونی ۱۹
۲-۳-۲-۱-۲- خروجی‌های هسته زیتونی ۱۹
۲-۳-۲-۲ سلول‌های زیتون تحتانی ۲۰
۲-۴- مسیر هسته‌ای-زیتونی ۲۱
۲-۴-۱- عملکردهای مسیر هسته‌ای-زیتونی ۲۲
۲-۴-۱-۱- تنظیم فیدبکی فعالیت خودبخودی سلول‌های پورکنژ ۲۲
۲-۴-۱-۲- تنظیم اتصالات الکتریکی در زیتون تحتانی ۲۳
۲-۵- آتاکسی ۲۳

۲-۶-Harmaline ۲۷
۲-۶-۱-عملکردهای Harmaline در سیستم عصبی مرکزی ۲۸
۲-۶-۲- لرزش ۳۲
۲-۶-۳-گلوتامات و سلول پورکنژ ۳۳
۲-۷- راه‌های درمان آتاکسی ۳۵
۲-۸-Riluzole ۳۵

فصل سوم: (مواد و روش‌ها)

۳-۱- وسایل و مواد آزمایشگاهی ۴۰
۳-۱-۱- وسایل و مواد مورد نیاز جهت آزمون رفتاری ۴۰
۳-۱-۲- وسایل و مواد مورد نیاز برای تهیه مقاطع بافتی ۴۰
۳-۱-۳- وسایل و مواد مورد نیاز جهت سنجش گلوتامات ۴۰
۳-۲- نمونه حیوانی ۴۰
۳-۳-مدل حیوانی آتاکسی ۴۰
۳-۴- مطالعه رفتاری ۴۰
۳-۴-۱- سیستم open field ۴۰
۳-۴- ۲-دستگاه ثبت فعالیت‌های تعادلی ۴۱
۳-۴-۳-ارزیابی شدت و مدت زمان لرزش ۴۲
۳-۴-۴- گروه‌های مطالعه رفتاری ۴۲
۳-۵- سنجش گلوتامات ۴۴
۳-۶- مطالعه بافتی ۴۵
۳-۶-۱- ثبوت بافت (Fixation) ۴۵
۳-۶-۲-مقطع گیری ۴۵
۳-۶-۳-آمیزی کرزیل ویوله ۴۶
۳-۶-۴-گروه‌های آزمایش بافتی ۴۷
۳-۷- روش‌های آماری ۴۸

فصل چهارم: (نتایج)

۴-۱-۱- تا ثیر تزریق نوروتوکسینHarmaline بر فعالیت‌های حرکتی و تعادلی ۵۰
۴-۱-۲- تاثیر همزمان Harmaline وRiluzole بر فعالیت‌های حرکتی و تعادلی ۵۱
۴-۱-۳- تاثیر همزمان Harmaline وRiluzole بر شدت و مدت زمان لرزش القا شده با Harmaline ۵۵

۴-۲-نتایج مطالعه بافتی ۵۷
۴-۳- نتایج سنجش گلوتامات ۵۲

فصل پنجم: (بحث و نتیجه گیری)
بحث ۶۳
نتیجه‌گیری ۷۰
پیشنهادهای پژوهشی ۷۱
فصل ششم: (منابع)
منابع ۷۲

فهرست شکل‌ها

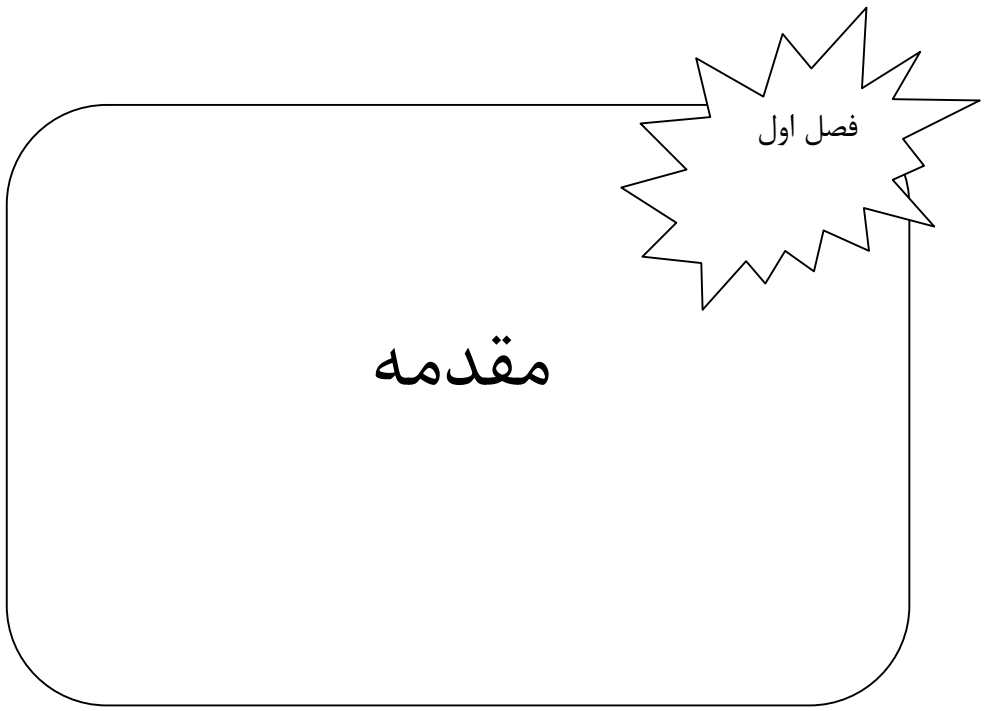
عنوان . صفحه

شکل ۲-۱- سازماندهی لایه‌ای قشر مخچه ۷
شکل۲-۲- مدار مخچه‌ای ۹
شکل۲-۳- ورودی و خروجی بخش‌های مختلف مخچه و عملکرد آنها ۱۵
شکل ۲-۴- سیستم زیتونی-مخچه‌ای ۱۷
شکل ۲-۵- دیاگرام ورودی‌ها و خروجی زیتون تحتانی ۲۰
شکل ۲-۶- سیم کشی قشر مخچه و هسته‌های مخچه‌ای ۲۱
شکل ۲-۷- نمایش شماتیک از مدول مخچه‌ای و نقش آن در بروز آتاکسی ۲۶
شکل۲-۸- ساختار شیمیایی Harmaline ۲۸
شکل۲-۹- نمایش سیناپس فیبر صعودی با یک نورون پورکنژ ۳۰
شکل۲-۱۰- ارتباط بین نورون پورکنژ، هسته‌های عمقی و کنترل حرکتی ۳۲
شکل ۲-۱۱- دیاگرام جایگاه عمل Harmaline و مسیرهای دخیل در ET ۳۳
شکل ۲-۱۲-خلاصه مسیرهای ورود کلسیم درون نورون پورکنژ و هموئوستازی آن ۳۴
شکل ۲-۱۳- ساختار شیمیایی Riluzole ۳۵
شکل ۴-۱-تغییرات بافتی قشر مخچه ۶۰

فهرست نمودارها و جداول

عنوان صفحه

جدول۲-۱- طبقه بندی آتاکسی مخچه‌ای ۲۰
جدول ۲-۲- مشخصات ژنتیکی آتاکسی ۲۱
نمودار۴-۱- زمان باقی ماندن روی میله چرخان روتارود ۴۳
نمودار۴-۲- تعداد خانه‌های طی شده در گروه‌های مختلف آزمایشی ۴۴
نمودار۴-۳- مسافت طی شده در گروه‌های مختلف آزمایشی ۴۵
نمودار۴-۴-شدت لرزش در گروه‌های مختلف آزمایشی ۴۶
نمودار۴-۵- مدت زمان لرزش(Duration) ۴۷
نمودار۴-۶- میزان گلوتامات سنجش شده در گروه‌های مختلف ۵۲


فصل اول
مقدمه

مقدمه

مخچه در حالی‌که فقط ۱۰٪ از مغز را تشکیل می‌دهد حاوی نیمی از کل نورون‌های موجود در مغز است [۱]. این نورون‌ها به طور منظم و بصورت واحدهای تکراری سازمان-دهی شده‌اند. علیرغم نظم ساختمانی، مخچه به چندین ناحیه مجزا تقسیم می‌شود که هر ناحیه انشعاباتی از قسمت‌های مختلف مغز و نخاع دریافت نموده و به سیستم های حرکتی انشعاباتی می‌فرستد [۲]. مخچه در طی تکامل مهره داران ساختمان خود را به میزان زیادی حفظ نموده است و برای اجرای مطلوب رفتارهایی چون حرکات رسیدن به هدف، حرکاتی که نیازمند زمان بندی دقیق هستند، کنترل تعادل و وضعیت، اشکال خاص یادگیری حرکتی، تطابق رفلکس و نیز وظایف شناختی که در برنامه ریزی و اجرای توالی عمل دخالت می‌کنند نیاز می‌باشد [۳,۴]. جزء اصلی مدار مخچه‌ای لایه نورون‌های پورکنژ در قشر مخچه می‌باشد. اطلاعات ورودی از طریق دو سیستم آوران یعنی مسیر فیبر خزه‌ای _ فیبر موازی و مسیر فیبر صعودی و درخت دندریتی وسیع نورون‌های پورکنژ همگرا می‌شوند و انشعاب گابائرژیک از سلول‌های پورکنژ به هسته‌های عمقی مخچه تنها خروجی از قشر مخچه می‌باشد [۴]. علاوه بر موقعیت مرکزی نورون‌های پورکنژ در مدار مخچه، موارد تکاملی یا بقاء این نورون‌ها را تحت تاثیر قرار می‌دهند. سبب علائم کلاسیک مخچه‌ای مثل آتاکسی تنه و اعضاء، اختلالات گفتاری، عدم تعادل، عدم ثبات در وضعیت، عدم ثبات در وضعیت و نیستاگموس می‌شوند [۵,۶].

مخچه از طریق تولید سیگنال‌های زمان بندی شده دقیق برای تقویت و مهار عضلات آگونیست و آنتاگونیست، وظیفه هماهنگی حرکتی و کنترل اعمال حرکتی را انجام می‌دهد، این سیگنال‌های زمان بندی شده به شکل تغییرات گذرا در فرکانس و الگوی شلیک این نورون‌ها کد می‌گردد. درخت دندریتی وسیع به آنها اجازه می‌دهد ورودی‌های تحریکی و مهاری گسترده‌ای را منسجم و نتیجه را به سلول‌های هدف در هسته های عمقی رله نمایند [۴,۷,۸].

تغییر در زمان بندی دقیق سیگنال‌های الکتریکی سلول‌های پورکنژ سبب بروز آتاکسی مخچه‌ای می‌گردد [۹]. آتاکسی مخچه‌ای بیماری نورولوژیکی است که با عدم هماهنگی در حرکات، عدم ثبات در وضعیت و طرز ایستادن، ناهنجاری در راه رفتن و لرزش ارادی همراه است [۱۰] و بوسیله اختلالات در مخچه و مدارهایش بویژه آوران‌های نخاعی- مخچه‌ای

ایجاد می‌شود. البته علل آتاکسی‌های مخچه‌ای ممکن است متفاوت باشد (موتاسیون‌های ژنتیکی، علل محیطی، سرطان و فاکتورهای نامشخص) اما مدارها و سلول‌های مخچه‌ای نیز قسمت‌های عمده‌ای هستند که دستخوش تغییر می‌شوند. سلول‌های پورکنژ در قشر مخچه، شایع‌ترین نوع نورون‌های مخچه هستند که در بیماران آتاکسیک آسیب می‌بینند [۱۱].

دژنراسیون قشر مخچه نشانه اصلی این بیماری است و این دژنراسیون منجر به تغییر خروجی نورون‌های پورکنژ می‌شود. از آنجایی که نورون‌های پورکنژ تنها خروجی قشر مخچه را تشکیل می‌دهند و اساساً سیگنال‌های مهاری را به هسته‌های عمقی مخچه می-فرستند، به نظر می‌رسد عدم عملکرد طبیعی این نورون‌ها منجر به افزایش تحریک پذیری هسته‌های عمقی مخچه می‌شود. نورون‌های هسته‌های عمقی دارای شلیک خودبخودی در عدم حضور ورودی سیناپسی از پورکنژ هستند. تعدیل شلیک این نورون‌ها توسط ورودی-های پورکنژ مسئول هماهنگی در اعمال حرکتی است [۱۲,۱۰]. همانطور که اشاره شد هرگونه عملکرد غیر طبیعی سلول‌های پورکنژ می‌تواند سبب آتاکسی گردد[۱۰]. لذا در این تحقیق جهت القا آتاکسی از Harmaline استفاده گردید. نورون‌های هسته‌ی زیتون تحتانی (فیبرهای صعودی) پروجکشن‌های تحریکی به سلول‌های پورکنژ قشر مخچه می‌فرستند . این نورون‌ها از طریق اتصالات شکاف‌دار[۱] بصورت الکتریکی مزدوج شده‌اند و نوسانات همزمان پتانسیل غشائی تولید می‌کنند [۱۳]. Harmaline مزدوج شدن نورونی را در نورون‌های هسته زیتونی افزایش داده، هدایت کلسیم را تسهیل و فعالیت ریتمیک همزمان را در آنها افزایش می‌دهد [۱۳,۱۴]. محققین نشان دادند که تزریق درون صفاقی Harmaline به موش صحرائی علائم آتاکسی و لرزش ایجاد می‌نماید. همچنین گزارش‌هائی مبنی بر افزایش فعالیت فیبرهای صعودی توسط Harmaline وجود دارد بطوری‌که افزایش فعالیت فیبرهای صعودی سبب افزایش رهایش گلوتامات از این فیبرها گشته که بنظر می-رسد لرزش و آتاکسی ایجاد شده پس از تزریق Harmaline ناشی از افزایش تحریک سلول-های پورکنژ به دنبال افزایش گلوتامات باشد. در نهایت این افزایش سبب دژنره شدن سلول-های پورکنژ می‌گردد [۱۵].

Riluzole یک داروی نوروپروتکتیو وسیع الطیف است که اثرات نوروپروتکتیو و درمانی آن در بسیاری از بیماری‌های نورودژنراتیو تأیید شده است. در کلینیک برای درمان بیماری ALS که یک بیماری نورودژنراتیو است، کاربرد دارد. با توجه به اینکه کاهش رهایش

---

[۱]. Gap-junction

گلوتامات از پایانه نورون‌های گلوتامات‌ارژیک توسط Riluzole، مهم‌ترین مکانیسمی است که به اثرات نوروپروتکتیو و درمانی این دارو نسبت می‌دهند، لذا در این تحقیق بر آن شدیم اثر درمانی این دارو را بر آتاکسی القا شده توسط Harmaline در سطح رفتار و بافت مورد مطالعه قرار دهیم.

فصل دوم

کلیات و مروری بر کارهای انجام شده

۲-۱ مخچه

مخچه ازنظر تکاملی از نئوکورتکس قدیمی‌تر بوده و از جمله ساختمان‌های مغزی است که در طی تکامل مهره‌داران به میزان زیادی ساختمان خود را حفظ نموده است [۳,۴]. درحالی‌که فقط ۱۰٪ ازکل مغز را تشکیل می‌دهد، حاوی نیمی ازکل نورون‌های موجود درمغز است [۱]. این نورون‌ها به طور کاملاًمنظم و بصورت واحدهای تکراری سازمان‌دهی شده اند. علیرغم نظم ساختمانی، مخچه به چندین ناحیه مجزا تقسیم می شود که هرناحیه انشعاباتی ازقسمت‌های مختلف مغز و نخاع دریافت نموده و به سیستم‌های حرکتی متفاوت انشعاباتی می فرستد [۲].

مخچه با ارزیابی تفاوت بین قصد[۱] و عمل[۲] و بوسیله تنظیم عمل مراکز حرکتی درقشر و ساقه مغز حین انجام حرکت و در مدت تکرار همان حرکت، سیستم‌های حرکتی را تحت تأثیر قرارمی‌دهد.

سه جنبه از سازمان‌دهی مخچه زیربنای این عملکرد است:

۱) اطلاعات وسیع درمورد اهداف، فرمان‌ها و سیگنال‌های بازخوردی مرتبط با برنامه‌ریزی و اجرای حرکت در اختیار مخچه است. اهمیت این ورودی‌ها از آن جهت مشخص است که اکسون‌های ورودی مخچه ۴۰ برابر اکسون‌هایی است که از آن خارج می‌گردند.

۲) خروجی‌های مخچه عمدتا به قشر پیش‌حرکتی و حرکتی مغز و ساقه مغزمی‌روند یعنی بخش‌هایی که نورون‌های حرکتی را مستقیماً کنترل می‌کنند.

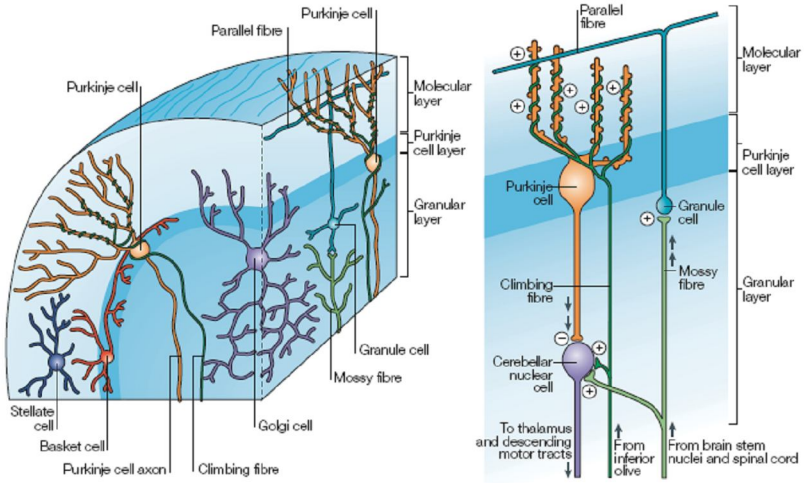
۳) انتقال سیناپسی می‌تواند در مدارهای مدول[۳] انتقال یابد که این خود یک ویژگی برای تطابق و یادگیری حرکتی محسوب می‌شود [۱].

۲-۱-۱ قشر مخچه

قشر مخچه یک ساختمان سه لایه است که حاوی ۵ نوع نورون می‌باشد: ستاره‌ای[۴]، سبدی[۵]، گلژی[۶] و پورکنژ[۱] که نورون‌های مهاری هستند و سلول‌های گرانولی[۲] که تنها

[1] Intention
[2] Action
[3] Circuit modul
[4] Stellate cell
[5] Basket cell
[6] Golgi cell

سلول‌های تحریکی قشر مخچه محسوب می‌شوند. خارجی‌ترین لایه قشر مخچه، لایه مولکولی است که حاوی جسم سلولی اینترنورون‌های ستاره‌ای و سبدی است که در بین اکسون‌های سلول‌های گرانولی و دندریت‌های سلول‌های پورکنژ قرار دارند. زیر لایه مولکولی، لایه سلول‌های پورکنژ قرار دارد که از جسم سلولی نورون‌های پورکنژ تشکیل شده که کنار هم دریک لایه قرارگرفته‌اند (شکل۲-۱). سلول‌های پورکنژ دارای جسم سلولی بزرگ (۲۵-۳۰ µm) و دندریت‌های گسترده شبیه پنکه[۳] می‌باشند [۱۶]. اکسون سلول‌های پورکنژ تنها خروجی قشر مخچه را تشکیل می‌دهند و به هسته‌های عمقی مخچه و هسته-های دهلیزی ختم می‌گردند. این سلول‌ها مهاری بوده و سلول پس‌سیناپسی را توسط نوروترانسمیتر گابا (GABA) تحت تأثیر قرار می دهند[۴]. داخلی‌ترین لایه، لایه گرانولی است که شامل سلول‌های گرانولی (تقریباً ۱۰[۱۱]) و اینترنورون‌های مهاری گلژی است. سلول‌های گرانولی هدف فیبرهای خزه‌ای با منشأ ساقه مغز و طناب نخاعی است[۱].



شکل ۲-۱ : سازمان دهی لایه ای قشر مخچه [۱۶].

[1] Purkinje cell
[2] Granule cell
[3] Fan-like dendritic arborization

۲-۱-۲ ماده سفید مخچه

مقدار اندکی ماده سفید در ورمیس وجود دارد که کاملاً شبیه به تنه و شاخه های یک درخت (درخت زندگی)[1] می‌باشد. مقدار زیادی ماده سفید در هر نیمکره وجود دارد. ماده سفید از سه گروه الیاف عصبی تشکیل شده‌اند:

-الیاف درونی: این الیاف مخچه را ترک نمی‌کنند بلکه بخش‌های مختلف آن را به هم وصل می‌کنند. برخی از آنها چین‌های مخچه‌ای و ورمیس را در یک طرف به هم وصل می‌کنند، سایر الیاف دو نیمکره مخچه‌ای را بهم وصل می‌نمایند.

- الیاف آوران: بخش اعظم ماده سفید را تشکیل می‌دهند و تا قشر مخچه پیش می روند اکثر این الیاف از طریق پایک‌های مخچه‌ای تحتانی[2] و میانی[3] به مخچه وارد می-شوند.

-الیاف وابران: خروجی مخچه را تشکیل می‌دهند و اکسون‌های سلول‌های پورکنژ را تشکیل می‌دهند اکثر آنها با نورون‌های هسته‌های داخل مخچه سیناپس می‌دهند. سپس اکسون‌های این نورون‌ها از مخچه خارج می‌شوند. تعدادی از اکسون‌های پورکنژ در لوب فولوکولوندولار و بخشی از ورمیس، بدون سیناپس با هسته‌های داخل مخچه، از مخچه خارج می‌شوند.

۲-۱-۳ هسته‌های عمقی مخچه

چهار توده از ماده خاکستری درون ماده سفید در هر نیمکره از مخچه قرار دارد، این هسته‌ها از خارج به داخل عبارتند از هسته‌های دندانه‌ای[4]، لخته‌ای شکل[5]،کروی[6] و سقفی[7]. هسته‌های عمقی بعنوان ایستگاه‌های رله از بخش‌های ویژه‌ی مخچه به ساقه مغزی و نخاع عمل می‌کنند. به استثنای بعضی از سلول‌های پورکنژ در لوب فولوکولوندولار و بعضی در ورمیس که به هسته‌های دهلیزی پروجکت می‌کنند،

[1] Arbor vita
[2] Inferior peduncle
[3] Medial peduncle
[4] Dentate nucleus
[5] Emboliform nucleus
[6] Globose nucleus
[7] Fastigial nucleus

همه‌ی نورون‌های پورکنژ به نورون‌های هسته‌ی دندانه‌ای، بخش قدامی و خلفی هسته بینابینی[1] (مجموع هسته‌های کروی و لخته‌ای شکل) و سقفی پروجکت می‌کنند. هر بخش از قشر مخچه به هسته‌های عمقی مختلف پروجکت می‌کند: ورمیس به هسته-های سقفی، بخش‌های میانی نیمکره‌ها به هسته‌های بینابینی و بخش‌های کناری نیمکره‌ها به هسته‌های دندانه‌ای پروجکت می‌کنند. بنابراین هسته‌ها، کانال‌هایی هستند که خروجی مخچه بوسیله‌ی آنها به بقیه سیستم عصبی مرکزی منتقل می-شود [۱۷]. تخمین زده می‌شود که هر سلول پورکنژ به ۳۵ سلول هسته عمقی پروجکت می‌کند، بنابراین هر سلول هسته عمقی از ۷۰۰ سلول پورکنژ ورودی دریافت می‌کند.

پروجکشن‌های هسته‌های عمقی مخچه‌ای دو نوع می‌باشند. یک گروه شامل نورون‌های کوچک گابائرژیک که به گلومرول‌های زیتون تحتانی پروجکت می‌کنند. گروه دیگر نورون‌های غیر گابائرژیک (گلوتامات‌ارژیکی/آسپارتات) هستند. گروه اخیر به تالاموس، برجستگی فوقانی و مراکز حرکتی در ساقه مغز از جمله هسته قرمز می-روند.

تعدادی از نورون‌های کوچک تا متوسط نیز در هسته‌های عمقی وجود دارند که بعنوان نورون‌های حدواسط[2] در نظر گرفته می‌شوند [۱۸].

[1] Interposed
[2] Interneuron