

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه شهید باهنر کرمان

دانشکده علوم
بخش زیست شناسی

پایان نامه تحصیلی برای دریافت درجه کارشناسی ارشد زیست شناسی گرایش
فیزیولوژی جانوری

اثر تزریق توأم اسید آسکوربیک و برومو کریپتین در ناحیه اینفرالیمبیک بر
فعالیت حرکتی و رفتارهای اضطرابی در موش های صحرایی نر در مدل
Open Field

مؤلف:

راضیه نجیب زاده

استاد راهنما:

دکتر مهدی عباس نژاد

استاد مشاور:

دکتر سعید اسماعیلی ماهانی

آبان ۱۳۹۲

تقدیم به :

پدرم به استواری کوه

مادرم به زلالی چشمه

همسرم به صمیمیت باران

تشکر و قدردانی:

سپاس خدای را که سخنوران ، در ستودن او بمانند و شمارندگان ، شمردن نعمت های او ندانند و کوشندگان، حق او را گزراندن نتوانند.

وظیفه خود می دانم از استاد با کمالات و شایسته، جناب آقای دکتر مهدی عباس نژاد که با حسن خلق و فروتنی زحمت راهنمایی اینجانب را قبول فرمودند، صمیمانه تشکر کنم.

از استاد مشاور محترم جناب آقای دکتر سعید اسماعیلی ماهانی که وقت ارزشمند خود را در اختیارم قرار دادند، کمال تشکر و قدردانی را دارم.

همچنین از اساتید محترم جناب آقای دکتر علی گل و سرکار خانم دکتر نیره عسکری که زحمت داوری این پایان نامه را بر عهده داشتند، سپاس گزارم.

از کلیه اساتید محترم بخش زیست شناسی تشکر نموده و آرزوی سلامتی و موفقیت برای همه این عزیزان دارم.

چکیده:

مطالعات قبل نشان داده اند که اسید آسکوربیک به عنوان یک ویتامین و نورومدولاتور در سیستم عصبی، در بعضی رفتارها نقش اساسی دارد، این ویتامین و گیرنده های D_2 در منطقه اینفرالیمبیک دیده می شوند، از طرفی این منطقه در رفتارهای حرکتی و اضطراب نقش دارد، لذا هدف این پژوهش بررسی نقش تزریق اسید آسکوربیک، بروموکرپتین و نیز اثر تزریق توأم آنها در ناحیه اینفرالیمبیک بر حرکت و اضطراب موش های صحرایی است.

در این مطالعه از ۷۰ سر موش صحرایی نر از نژاد Wistar در محدوده ی وزنی ۲۷۰-۲۲۰ گرم در ۱۰ گروه استفاده شد. کنترل، اسید آسکوربیک ($48 \mu\text{g}/\text{rat}/\text{side}$ و 24 ، 12)، بروموکرپتین ($25 \mu\text{g}/\text{rat}/\text{side}$ و $12/5$)، اسید آسکوربیک و بروموکرپتین ($25 \mu\text{g}/\text{rat}/\text{side}$ و 24) و شم اسید آسکوربیک، بروموکرپتین، اسید آسکوربیک و بروموکرپتین. حجم تزریق دارو یک میکرولیتر، دوره تزریق ۱ روز و مدت زمان تست ۵ دقیقه بود.

یافته ها نشان دادند که تزریق داخل اینفرالیمبیک اسید آسکوربیک ($48 \mu\text{g}/\text{rat}/\text{side}$) منجر به افزایش فعالیت حرکتی و کاهش اضطراب شد، همچنین اسید آسکوربیک ($24 \mu\text{g}/\text{rat}/\text{side}$) فعالیت حرکتی را افزایش داده و بروموکرپتین ($25 \mu\text{g}/\text{rat}/\text{side}$) منجر به کاهش قابل توجه اضطراب و افزایش فعالیت حرکتی شد، تزریق توأم اسید آسکوربیک و بروموکرپتین منجر به تعدیل حرکت و اضطراب ناشی از بروموکرپتین توسط اسید آسکوربیک شد.

نتایج جدید تأکیدکننده یافته های قبلی هستند که اسید آسکوربیک بعنوان یک ترکیب موثر در تنظیم فعالیت حرکتی و اضطراب در اینفرالیمبیک اهمیت دارد و در این رابطه گیرنده های D_2 می-توانند نقش داشته باشند.

واژه های کلیدی: اسید آسکوربیک، اینفرالیمبیک، بروموکرپتین، فعالیت حرکتی، اپن فیلد

فهرست مطالب

عنوان..... صفحه

فصل اول: کلیات و مروری بر مطالعات گذشته

| | |
|--|----|
| ۱-مقدمه..... | ۱ |
| ۱-۱- اهمیت و نقش فعالیت حرکتی و اضطراب..... | ۱ |
| ۲-۱- مراکز عصبی مربوطه فعالیت حرکتی و اضطراب..... | ۲ |
| ۱-۲-۱- آناتومی و فیزیولوژی کورتکس پیش پیشانی میانی..... | ۳ |
| ۲-۲-۱- قشر اینفرالیمبیک و ارتباط آن با نواحی مغزی..... | ۵ |
| ۱-۲-۲-۱- قشر مغز..... | ۵ |
| ۲-۲-۲-۱- اتصالات و ابران..... | ۵ |
| ۳-۲-۲-۱- اتصالات آوران..... | ۶ |
| ۴-۲-۲-۱- ارتباط با گروه های سلولی دوپامینرژیک..... | ۶ |
| ۵-۲-۲-۱- ارتباط با هیپوتالاموس..... | ۶ |
| ۶-۲-۲-۱- ارتباط با ساقه مغز..... | ۶ |
| ۷-۲-۲-۱- ارتباط با تالاموس..... | ۸ |
| ۸-۲-۲-۱- ارتباط با پایه مغز..... | ۸ |
| ۹-۲-۲-۱- ارتباط با ساختار های لیمبیک..... | ۸ |
| ۳-۱- نوروترانسمیترها و نوروپپتیدهای مؤثر بر فعالیت حرکتی و اضطراب..... | ۸ |
| ۱-۳-۱- گابا..... | ۸ |
| ۲-۳-۱- گلو تامات..... | ۹ |
| ۳-۳-۱- سروتونین..... | ۱۰ |
| ۴-۳-۱- هیستامین..... | ۱۱ |

- ۱۱-۳-۵- استیل کولین.....
- ۱۲-۳-۶- اپی نفرین ونوراپی نفرین.....
- ۱۳-۳-۷- اپیوئیدها.....
- ۱۴-۴-۱- دوپامین و گیرنده های دوپامینی.....
- ۱۴-۴-۱- گیرنده D2.....
- ۱۵-۴-۲- سیستم دوپامینی و فعالیت حرکتی واضطراب.....
- ۱۷-۴-۳- نقش گیرنده های دوپامین در کنترل حرکت.....
- ۱۸-۴-۴- دوپامین و اینفرالیمبیک و فعالیت حرکتی.....
- ۱۹-۵-۱- بروموکرپتین و فعالیت حرکتی.....
- ۲۰-۶-۱- اسید آسکوربیک.....
- ۲۱-۶-۱- منابع غذایی اسید آسکوربیک.....
- ۲۱-۶-۲- نقش بیوشیمیایی و فیزیولوژیک اسید آسکوربیک.....
- ۲۲-۶-۳- ناقل اسید آسکوربیک.....
- ۲۲-۶-۴- نقش اسید آسکوربیک در سیستم عصبی مرکزی.....
- ۲۴-۷-۱- اینفرالیمبیک، دوپامین، اسید آسکوربیک و فعالیت حرکتی واضطراب.....

فصل دوم: مواد و روش ها

- ۲۷-۱-۲- مواد مورد استفاده.....
- ۲۷-۲-۲- وسایل مورد استفاده.....
- ۲۸-۳-۲- حیوانات مورد استفاده.....
- ۲۸-۳-۱- نحوه گروه بندی گروههای مورد مطالعه.....
- ۳۰-۴-۲- روش انجام آزمایش.....

| | |
|----|--|
| ۳۰ | ۱-۴-۲- روش جراحی و کانول گذاری دو طرفه |
| ۳۵ | ۲-۴-۲- روش تزریق مرکزی داروها |
| ۳۵ | ۵-۲- داروها |
| ۳۵ | ۱-۵-۲- اسید آسکوربیک |
| ۳۵ | ۲-۵-۲- برومو کرپتین |
| ۳۶ | ۶-۲- آزمایش رفتاری |
| ۳۶ | ۱-۶-۲- تست میدان باز (Open Field Test: OFT) |
| ۳۷ | ۲-۶-۲- مزایای استفاده از تست این فیلد |
| ۳۸ | ۷-۲- آشنایی با سیستم اجرایی |
| ۳۹ | ۱-۷-۲- نرم افزار |
| ۳۹ | ۱-۱-۷-۲- پارامترهای ثبت شده توسط نرم افزار |
| ۳۹ | ۸-۲- آشنایی بادستگاه Open field (تجهیزات) ونحوه انجام آزمایش |
| ۴۰ | ۹-۲- برشهای مغزی ورنگ آمیزی |
| ۴۳ | ۱۰-۲- روش تجزیه و تحلیل داده ها |

فصل سوم: نتایج

| | |
|----|--|
| ۴۵ | ۱-۳- بررسی نتایج مؤثر بر فعالیت حرکتی و اضطراب |
| ۴۵ | ۱-۱-۳- اثر تزریق اسید آسکوربیک در اینفرالیمبیک بر فعالیت حرکتی و اضطراب |
| ۵۱ | ۲-۱-۳- اثر تزریق برومو کرپتین در اینفرالیمبیک بر فعالیت حرکتی و اضطراب |
| ۵۶ | ۳-۱-۳- اثر تداخل مرکزی اسید آسکوربیک و برومو کرپتین در اینفرالیمبیک بر فعالیت حرکتی و اضطراب |

فصل چهارم: بحث و نتیجه گیری

۴- بحث و نتیجه گیری ۶۳

پیشنهادات ۷۲

منابع فارسی ۷۳

منابع انگلیسی ۷۳

فهرست تصاویر

- شکل ۱-۱- ساختار برومو کریپتین ۲۰
- شکل ۱-۲- ساختار اسید آسکوربیک و دهیدرو اسید اسکوربیک ۲۱
- شکل ۱-۲-۱- دستگاه استریوتا کس ۳۱
- شکل ۲-۲- نحوه انجام تزریق داخل صفاقی ۳۲
- شکل ۲-۳- نحوه ی تثبیت سر حیوان در دستگاه استریوتا کس ۳۳
- شکل ۲-۴- مراحل مختلف کانول گذاری ۳۵
- شکل ۲-۵- نحوه انجام تزریقات ۳۶
- شکل ۲-۶- ست تزریق دارو ۳۶
- شکل ۲-۷- سیستم اجرایی تست میدان باز ۳۹
- شکل ۲-۸- دستگاه ویبریواسلایس ۴۲
- شکل ۲-۹- ست رنگ آمیزی برای برشهای مغزی ۴۳
- شکل ۲-۱۰- محل کانولها در سطح جمجمه ۴۳
- شکل ۲-۱۱- موقعیت قشر اینفرالیمبیک مطابق اطلس استریوتا کس ۴۳
- شکل ۳-۱: نمایش بخشی از مسیر حرکت حیوان در گروه های: کنترل، اسید آسکوربیک ۵۱
- شکل ۳-۲: نمایش بخشی از مسیر حرکت حیوان در گروه های: کنترل، برومو کریپتین ۵۵

فهرست جدول ها و نمودارها

- جدول ۲-۱- گروه های مورد آزمایش ۳۰
- نمودار ۳-۱: مقایسه زمان گذرانده شده در مرکز OFT در دوزهای مختلف اسید آسکوربیک ۴۶
- نمودار ۳-۲: مقایسه تعداد ورود به مرکز OFT در دوزهای مختلف اسید آسکوربیک ۴۷
- نمودار ۳-۳: مقایسه مسافت طی شده در مرکز OFT در دوزهای مختلف اسید آسکوربیک ۴۸
- نمودار ۳-۴: مقایسه کل مسافت طی شده در OFT در دوزهای مختلف اسید آسکوربیک ۴۹
- نمودار ۳-۵: مقایسه سرعت متوسط در OFT در دوزهای مختلف اسید آسکوربیک ۵۰
- نمودار ۳-۶: مقایسه زمان گذرانده شده در مرکز OFT در دوزهای مختلف برومو کریپتین ۵۱
- نمودار ۳-۷: مقایسه تعداد ورود به مرکز OFT در دوزهای مختلف برومو کریپتین ۵۲
- نمودار ۳-۸: مقایسه مسافت طی شده در مرکز OFT در دوزهای مختلف برومو کریپتین ۵۳
- نمودار ۳-۹: مقایسه کل مسافت طی شده در OFT در دوزهای مختلف برومو کریپتین ۵۴
- نمودار ۳-۱۰: مقایسه سرعت متوسط در OFT در دوزهای مختلف برومو کریپتین ۵۴
- نمودار ۳-۱۱: مقایسه زمان گذرانده شده در مرکز OFT در گروه های اسید آسکوربیک، برومو کریپتین و توأم اسید آسکوربیک- برومو کریپتین ۵۶
- نمودار ۳-۱۲: مقایسه تعداد ورود به مرکز OFT در گروههای مختلف اسید آسکوربیک، برومو کریپتین و توأم اسید آسکوربیک- برومو کریپتین ۵۷
- نمودار ۳-۱۳: مقایسه مسافت طی شده در مرکز OFT گروههای مختلف اسید آسکوربیک، برومو کریپتین و توأم اسید آسکوربیک- برومو کریپتین ۵۸
- نمودار ۳-۱۴: مقایسه کل مسافت طی شده در OFT گروههای مختلف اسید آسکوربیک، برومو کریپتین و توأم اسید آسکوربیک- برومو کریپتین ۵۹
- نمودار ۳-۱۵: مقایسه سرعت متوسط در OFT در گروههای مختلف اسید آسکوربیک، برومو کریپتین و توأم اسید آسکوربیک- برومو کریپتین ۶۰

فصل اول

مروری بر مطالعات گذشته

۱-مقدمه

۱-۱- اهمیت و نقش فعالیت حرکتی و اضطراب

حرکت لازمه ی زنده بودن موجود زنده است، زیرا جانوران با حرکت کردن می توانند نیازهایشان را تأمین کنند، و حرکت یکی از پیچیده ترین پدیده های فیزیولوژیک است [۸۵]. فعالیت حرکتی^۱، شامل ریتم و الگوی دقیق در فعالیت اندام ها و عضلات بدن است. اولین توصیف دقیق از حرکت با استفاده از تکنیک عکاسی در سال ۱۸۸۰ توسط ادوارد جیمز و همکارانش بیان شد، با استفاده از تصاویر گرفته شده از لحظات مختلف جنبش های حرکتی در حیوانات و انسان توانستند فعالیت حرکتی را توصیف کنند. در آغاز قرن بیستم توماس گراهام بروان با استفاده از این یافته ها، موفق به دستیابی درک جایگاه های عصبی، برای ایجاد حرکت در پستانداران شد [۷۲].

علاوه بر فعالیت حرکتی، اضطراب^۲ هم به عنوان یک رفتار، بخش مهمی از تحقیقات را به خود اختصاص داده است. اضطراب از یک احساس منتشر، ناخوشایند و مبهم، هراس و دلواپسی با منشأ ناشناخته، به فرد دست می دهد و موجب عدم اطمینان، درماندگی و برانگیختگی فیزیولوژیکی در فرد می شود. وقوع مجدد موقعیت هایی که قبلا استرس زا بوده اند یا طی آنها به فرد آسیب رسیده است، باعث اضطراب در افراد می شود. تحقیقات و بررسی ها نشان داده است که اضطراب در خانم ها، طبقات کم درآمد و افراد میان سال و سال خورده بیشتر است.

¹ Locomotor activity

² Anxiety

۱-۲- مراکز عصبی مربوط به فعالیت حرکتی و اضطراب

فعالیت حرکتی در یک رفتار سلسله مراتبی سازماندهی شده است و نیاز به اعمال هماهنگ شده ساختارهای قشری و زیر قشری دارد. عقده‌های قاعده‌ای، ترکیبی از استریاتوم، گلوبوس پالیدوس (GP)^۱، هسته‌های ساب تالامیک (STh)^۲ و جسم سیاه نقش مهمی در تعدیل خروجی نهایی نورون‌های حرکتی قشری بازی می‌کنند. محققان دریافته‌اند که فعالیت‌های حرکتی و اضطراب در مراکز متعددی تنظیم می‌شوند که عبارت اند از:

۱- عقده‌های قاعده‌ای: گروهی از هسته‌ها که با اعمال متفاوتی نظیر حرکت، پاداش و فرایندهای پردازش کننده همراه هستند [۶۸]. مسیر دوپامین نیکرواستریاتال در عقده‌های قاعده‌ای برای کنترل حرکت مهم است.

۲- تگمنتوم مزوپونتین: ^۳ بخشی از ناحیه حرکتی مزولیمبیک است و شامل تگمنتوم پشتی-جانبی (LDT)^۴ و تگمنتوم پدونوکلئوپنتین^۵ (PPT) بوده و ساختاری است که از نظر عملکردی و نوروشیمیایی متفاوت بوده و برای اینترکشن ورودی حسی و انتخاب یک ورودی حرکت مناسب مهم است [۱۳۸]. ارسال کولینرژیک از این نواحی به مسیر مزولیمبیک در رفتارهای حرکتی و وابسته به پاداش درگیر شده است [۴۲].

۳- جسم سیاه: عموماً جسم سیاه از طریق مسیر دوپامینرژیک نیکرواستریاتال یک اثر تسهیلی را روی فعالیت حرکتی نشان می‌دهد، بنابراین از بین رفتن این ناحیه می‌تواند دلیل کاهش فعالیت حرکتی باشد [۳۰].

۴- ناحیه تگمنتال شکمی (VTA)^۷: نیز نقش مهمی را در تنظیم فعالیت حرکتی دارد، به طوری که آسیب به این ناحیه منجر به افزایش فعالیت حرکتی می‌شود [۱۰].

۵- هیپوتالاموس: نقش مهمی در تنظیم پاسخ استرس دارد. این ناحیه ارسال‌های زیادی را از نواحی لیمبیک و ساقه مغز دریافت می‌کند. گابای اندوژن در هیپوتالاموس خلفی برای تنظیم میزان اضطراب

¹Globus pallidus

²Subthalamic nucleus

³Mesopontine tegmentum

⁴Laterodorsal tegmentum

⁵Pedunculopontine tegmentum

⁶Substantia nigra

⁷Ventral tegmental area

تجربی در موش‌های صحرایی عمل می‌کند، درحالی‌که هیپوتالاموس میانی واکنش‌های رفتاری ساده را در وضعیتی که خطر فوری وجود دارد، کنترل می‌کند [۸۴].

۶- آمیگدال: ساختار کلیدی برای فرآیندهای احساسی در انسان‌هاست و ترس و اضطراب را میانجی‌گری می‌کند. عدم عملکرد طبیعی در آمیگدال با شدت افسردگی داخلی همراه و وابسته است [۱۰۶].

۷- قشر پیش‌پیشانی^۱ (PFC): نشان داده شده است که کورتکس پیش‌پیشانی میانی (mPFC) در یادگیری انگیزشی و احساس محرک‌ها درگیر است. ناحیه ۲۵ بخشی از mPFC، ارسال‌های مستقیمی را به ساقه مغز می‌کند که در تنظیم پاسخ‌های محیطی مانند ضربان قلب و فشار خون نسبت به استرس درگیر هستند. کورتکس پیش‌پیشانی پشتی در اشکال پیچیده اضطراب مانند اضطراب اجتماعی^۲ نقش دارد. شکنج سینگولا^۳ که بخشی از کورتکس پیش‌پیشانی است با انزوا طلبی در ارتباط است. دوپامین در PFC در فعالیت حرکتی و تقویت پاداش نقش دارد [۸۴].

۱-۲-۱- آناتومی و فیزیولوژی کورتکس پیش‌پیشانی میانی (mpfc):

قشر پیش‌پیشانی، در قسمت فوقانی لوب فرونتال، جلوی نواحی حرکتی و پیش حرکتی قرار دارد. از نظر آناتومی به سه ناحیه لترال پری فرونتال کورتکس، اوربیتو فرونتال کورتکس و مدیال پری فرونتال کورتکس (mpfc) تقسیم می‌شود. پری فرونتال کورتکس بدلیل اتصال با قسمت میانی خلفی^۴ هسته ساب تالامیک ورودی‌های دوپامینرژیک از مزنسفال شکمی دریافت می‌کند. این قشر در عملکرد حافظه، توجه، شروع پاسخ، مدیریت کنترل اتونوم و تنظیم احساسات نقش دارد [۶۱].

¹Prefrontal cortex

²Social anxiety

³Cingulate gyrus

⁴Medio dorsal subthalamic nuclui

مدیال پری فرونتال کورتکس از نظر عملکردی به دو بخش تقسیم می شود:

- بخش پشتی: قشر بدون دانه میانی^۱ و قشر سینگولیت قدامی^۲ (ACC)
- بخش شکمی: ناحیه پری لیمبیک^۳ (PL) و ناحیه اینفرالیمبیک^۴ (IL) [۱۳۰].

مدیال پری فرونتال کورتکس با فعالیت های مختلف از جمله: کنترل حرکات چشم، توجه، تصمیم-گیری در مورد یک موضوع و یا زمان انجام کار و حافظه کاری دخیل است [۱۳۰].

اینفرالیمبیک منطقه قشری و نترومدیال^۵ جلوی مغز است و به صورت ناهمگن به دو قطعه دمی^۶ و منقاری^۷ تقسیم می شود این ناحیه در مناطق هشت، نه و ده برودمن قرار دارد و در میان نواحی مغزی، بالاترین فعالیت سوخت و ساز را در حالت استراحت دارد. در مهارهای مزمن ساختارهای زیر قشری و پاسخ-های عاطفی، مانند سرکوب ترس شرطی شده دخیل است [۱۰۵].

تحریک الکتریکی این ناحیه عمیقاً فعالیتهای احساسی- اتونوم را تحت تاثیر قرار می دهد و در تغییر تنفس، تحریک دستگاه گوارش، ضربان قلب و فشار خون عمل می کند.

بررسی شده است که ترس مرتبط با حافظه (ترس شرطی شده یا استرس بعد از سانحه)^۸، توسط ناحیه اینفرالیمبیک واسطه گری می شود، بنابر این اینفرالیمبیک نقش کلیدی در بیان رفتارها و شاخص های اتونومیک ترس شرطی شده بازی می کند [۱۱].

لذا آسیب به این ناحیه باعث افزایش مقاومت به ترس، افزایش رفتارهای مرتبط با اضطراب، افزایش تاکی کاردی به محرک های شرطی شده، اختلال در توانایی برای شروع انجام کاری و همچنین تأخیر بیشتر در پاسخ به محرک ها ایجاد می کند [۶۱].

با توجه به تمایز پشتی و شکمی مدیال پری فرونتال کورتکس بر اساس خصوصیات نوروشیمیایی، به نظر می رسد قشر سینگولیت قدامی دارای بالاترین ظرفیت جذب دوپامین و حساس سازی به مواد

¹ Medial agranular cortex

² Anterior cingulate cortex

³ Prelimbic area

⁴ Infralimbic area

⁵ Ventromedial

⁶ Caudal area

⁷ Rostral area

⁸ Post traumatic stress disorder

مخدر است. در مقابل قشر پری لیمبیک و اینفرالیمبیک، کاهش در ظرفیت جذب دوپامین و بیشترین پاسخ را به داروهای اضطراب زا و محرک های شرطی شده به ترس دارد. در قشر پری لیمبیک و اینفرالیمبیک دوپامین به تنهایی و با همکاری نوراپی نفرین ممکن است با فرآیند های اضطرابی مرتبط باشد.

عود مواد مخدر به دنبال افزایش عملکرد سروتونرژیک به نظر می رسد با رفتارهای تکانشی و افزایش انتقال کولینرژیک همراه باشد، علاوه بر این تمایل شدید نواحی پری لیمبیک و اینفرالیمبیک به فراهم آوردن ورودی قوی مونوآمینرژیک به هسته های ساقه مغز، مرتبط با عملکرد اتونوم در مقایسه با قشر سینگولیت قدامی است [۶۱].

۱-۲-۲- قشر اینفرالیمبیک و ارتباط آن با نواحی مغزی

۱-۲-۲-۱- قشر مغز:

عمدتاً آکسون های پری فرونتال کورتکس آوران هایی از دیگر نواحی قشر مانند: نواحی پیش حرکتی^۱، نواحی حسی پیکری^۲، شنوایی، بویایی، چشایی و قشر لیمبیک است [۱۲۹]. بیشتر این ورودی های حسی در نواحی شکمی پری فرونتال کورتکس واقع شده است اما برخی از این اتصالات به مدیال پری فرونتال کورتکس نیز می رسد، که نواحی پشتی مدیال پری فرونتال کورتکس اتصالات قوی به قشر حسی و حرکتی مغز، در حالیکه نواحی شکمی عمدتاً به قشر لیمبیک متصل می-شوند [۶۱].

همچنین مدیال پری فرونتال کورتکس شامل ارتباطات گابااژژیک قشری نیز می باشد [۱۶].

۱-۲-۲-۱- اتصالات و ابران:

ارسال های وابرانی از سمت خلفی و منقاری اینفرالیمبیک به میزان بیشتر به نواحی اوربیتو مدیال (MO) قشر پری فرونتال و ناحیه پری لیمبیک و به میزان کمتر به زیرناحیه قشر سینگولت قدامی می رسد. و از سمت جانبی اینفرالیمبیک ارسال های قویتر به منطقه منزوی بی دانه^۴ و ناحیه قشر انتورینال^۵ و ارسال ضعیفتری به قشر پرینال^۶ می رسد [۶۱].

¹ Premotor areas

² Somatosensory areas

³ Medial orbital area

⁴ Agranular insular area

⁵ Entorhinal cortex

⁶ Perihinal cortex

۱-۲-۳-۳-۳-۳ اتصالات آوران :

اینفرالیمبیک عمدتاً ورودی هایی از قشر پرینال و مناطق منزوی بی دانه و همچنین از قشر پریفورم^۱ دریافت می کند [۶۱].

۱-۲-۲-۴-۲-۴ ارتباط با گروه های سلولی دوپامینرژیک :

ناحیه اینفرالیمبیک توسط فیبرهای دوپامینرژیک عصب دهی شده است. این عصب دوپامینرژیک در درجه اول از ناحیه تگمنتال شکمی و به میزان کمتر از ماده سیاه پالس متراکم^۲ (SNpc) فراهم می-شود. نواحی شکمی مدیال پری فرونتال کورتکس نسبت به نواحی پشتی ارسال های بیشتری به گروه های سلولی دوپامینرژیک دارند [۶۱].

۱-۲-۲-۵-۲-۲-۱ ارتباط با هیپوتالاموس :

ناحیه اینفرالیمبیک نقش مهمی در تاثیر گذاری عملکرد رفتاری و اتونوم، از طریق ارسال های گلوتامینرژیک هیپوتالاموس دارد. همچنین اتصالات هیستامینی از منطقه توبرمامیلاری به مدیال پری فرونتال کورتکس کشف شده است [۱۰۱]. قطعات دمی اینفرالیمبیک به هسته پشتی و میانی هیپوتالاموس از جمله هسته های پاراوانتریکلار^۳ ارسال می شود و قطعات منقاری، اینفرالیمبیک به نواحی جانبی و شکمی جانبی هیپوتالاموس^۴ ارسال می شود [۶۱].

۱-۲-۲-۶-۲-۲-۱ ارتباط با ساقه مغز :

قطعات منقاری اینفرالیمبیک ارسال های شدیدی به مراکز اتونوم در پل مغزی و بصل النخاع دارد. مثل بقیه قشر مخ، قشر جلوی مغز ورودی های سروتونرژیک و نورآدرنرژیک را از هسته رافه و هسته های لوکوس سروئوس دریافت می کند. علاوه بر این بر خلاف بسیاری از قشرها، قشر پیشانی ورودی های دوپامینرژیک را از ناحیه تگمنتوم شکمی دریافت میکند و ورودی های کولینرژیک ساقه مغز را از طریق تگمنتوم پشتی جانبی دریافت می کند [۶۱].

ارسال های مدیال پری فرونتال کورتکس به صورت منحصر به فردی به ورودی های کولینرژیک و گروه های سلولی منوآمینرژیک در ساقه مغز برمی گردد. ارسال های دو طرفه از اینفرالیمبیک به قشرهای پشتی ساقه مغز، هسته رافه پشتی وجود دارد [۶۱].

¹ Prefrontal cortex

² Pars compacta

³ Paraventricular nucleus

⁴ Ventral lateral hypothalamus

ارسال های متفاوت بین ناحیه تگمنتال شکمی و بخش شکمی مدیال پری فرونتال کورتکس از طریق نورون های پشتی واقع شده شده در تگمنتال شکمی وجود دارد. ناحیه تگمنتال شکمی همچنین واسطه اعصاب گابا در مدیال پری فرونتال کورتکس است [۳۸ و ۲۳]. ارسال های در حال اجرا از مدیال پری فرونتال کورتکس به ناحیه تگمنتال شکمی، متشکل از وایران های گلوتامینرژیک که به صورت مستقیم تشکیل سیناپس با هر دو گروه نورون های دوپامینرژیک و غیر دوپامینرژیک می دهد وجود دارد [۲۲].

علاوه بر این اینفرالیمبیک ارسال های متقابل از تگمنتال شکمی، ورودی های سروتونرژیک و نورآدرنرژیک از دوهسته ساقه مغز (هسته رافه و هسته لوكوس سرولئوس) دریافت می کند. همچنین ورودی های کولینرژیک نشأت گرفته از گروه های سلولی تگمنتوم خلفی جانبی به مدیال پری فرونتال کورتکس شکمی وجود دارد. وایران های تحریکی رو به عقب از مدیال پری فرونتال کورتکس شکمی به هر دو گروه سلولی کولینرژیک و مونو آمینرژیک وجود دارد [۹].

ناحیه شکمی مدیال پری فرونتال کورتکس همچنین ارسال هایی به هسته های پوتامن و دمدار^۱ و پوسته داخلی هسته اکومبیس دارد [۶۱].^۲ با توجه به این سازمان یافتگی به نظر می رسد که انشعابات جسم مخطط (محفظه) و همچنین هسته اکومبیس یک ورودی مستقیم به نورون های دوپامینرژیک در ناحیه تگمنتال شکمی و قسمت هایی از بخش متراکم جسم سیاه دارد.

بررسی ها نشان داده تخریب الکتریکی اینفرالیمبیک برای تعیین میزان فعالیت حرکتی حیوان، موجب کاهش زمان گذرانده در مرکز اپن فیلد شده است [۶۱].

¹ Putamen and caudate nucleus

² Nucleus accumbence shell

۱-۲-۲-۷-ارتباط باتالاموس:

اتصالات گلوتامینرژیک متقابل میان مدیال پری فرونتال کورتکس و هسته تالامیک^۱ بطور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته است. ارسال های قوی از نواحی مدیال پری فرونتال کورتکس به تالاموس شکمی وجود دارد [۱۷۵۱].

۱-۲-۲-۸-ارتباط با پایه مغز:

به غیر از اتصالات کولینرژیک با هیپوکامپ و آمیگدال، پایه مغز نیز اعصاب کولینرژیک از همه نئوکورتکس از جمله، مدیال پری فرونتال کورتکس را فراهم می کند [۵۴].

۱-۲-۲-۹-ارتباط با ساختارهای لیمبیک:

هیپوکامپ و آمیگدال عمدتاً به نواحی شکمی مدیال پری فرونتال کورتکس متصل هستند، مدیال پری فرونتال کورتکس شکمی اتصالات گلوتامینرژیک دو طرفه با آمیگدال دارد، در حالیکه ارسال های بین هیپوکامپ و مدیال پری فرونتال کورتکس یکسویه هستند و عمدتاً از هیپوکامپ به مدیال پری فرونتال کورتکس می باشند. فعالیت آمیگدال بترتیب از طریق وبران های دوپامینرژیک و کولینرژیک تگمنتال شکمی و پایه مغز فراهم می شود [۲۱۶۱]. اثرات غیر مستقیم قشر پری فرونتال روی هیپوکامپ، به عنوان مثال، از طریق قشر انتورینال یا نواحی زیر قشری دیانسفال ممکن است [۶۱].

اینفرالیمبیک ارسال های شدیدی به کپسول جانبی و هسته قشری آمیگدال دارد [۶۱].

۱-۳-۱- نوروترانسمیترها و نوروپپتیدهای مؤثر بر فعالیت حرکتی و اضطراب

۱-۳-۱- گابا

نوروترانسمیتر گابا به دو صورت مستقیم و غیر مستقیم در کورتکس پیش پیشانی میانی فعالیت مهارتی دارد و از طریق رسپتورهای یونوتروپیک $GABA_A$ یا متابوتروپیک $GABA_B$ واقع شده روی نورون های هرمی و اینتر نورون های گابارژیک در مدیال پری فرونتال کورتکس آزاد می شود [۴۳]. تحریک رسپتور های $GABA_B$ آزاد سازی دوپامین را در مدیال پری فرونتال کورتکس کاهش می دهند. آنتاگونیست گابا از طریق کاهش فعالیت گابا آزاد سازی دوپامین را افزایش می دهند [۱۴ و ۴۶].

¹ Nuclei thalamic