

## بررسی توپوگرافیک و ابرانهای جسم سیاه به هسته میانی پشتی هیپوتالاموس در موش صحرایی با استفاده از ردیاب HRP

مهدی مهدی زاده <sup>Ph.D.</sup>، پریچهر پاسبخش <sup>Ph.D.</sup>، ژیلا بهزادی <sup>Ph.D.</sup>\*

\* دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی ایران، گروه آناتومی

\* دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی تهران، گروه آناتومی

\* دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی شهید بهشتی، گروه فیزیولوژی

✉ آدرس مکاتبه: تهران، صندوق پستی: ۱۴۱۵۵-۶۱۸۳، دانشگاه علوم پزشکی ایران، مرکز علوم پایه، گروه آناتومی

### چکیده

✱ **هدف:** بررسی ارتباط توپوگرافیک بین جسم سیاه و تالاموس به کمک ردیاب HRP (Horse Radish Peroxidase)

✱ **مواد و روشها:** ردیاب HRP در هسته میانی پشتی (MD: Mediodorsal thalamic nucleus) تالاموس به ۲۵ سر موش صحرایی نژاد Sparague Dawley تزریق و پس از گذشت ۴۸ تا ۷۲ ساعت بافت مغز به روش پرفیژن از راه بطن چپ تثبیت شد. از بخشهای دیانسفال و مزانسفال مقاطع ۴۰ تا ۵۰ میکرونی تهیه و پس از انجام واکنشهای آنزیمی با استفاده از روش تترامیل بنزیدین رنگ آمیزی شدند.

✱ **یافته‌ها:** بررسی مقاطع با میکروسکوپ نوری نشان داد که فیبرهای نیکروتالامیک بیشتر از نورونهای شروع می‌شوند که در قسمتهای سری و جانبی بخش مشبک جسم سیاه قرار دارند و تنها تعداد کمی نورون در بخش دمی نشاندار شده بودند. سایر نورونهای نشاندار در مرز بخش متراکم (SNC: Substantia Nigra Pars Compacta) و بخش مشبک (SNR: Substantia Nigra Pars reticulata)، و همچنین تگمنتوم شکمی مغز میانی به‌خصوص در محل خروج عصب زوجی III قرار داشتند. به‌طور کلی نورونها از نوع کوچک یا متوسط چند قطبی بوده و در هیچ‌کدام از موارد در سمت مقابل تزریق، نورون نشاننداری در ماده سیاه مشاهده نشد.

✱ **نتیجه‌گیری:** نتایج حاصل از پژوهش حاضر نشان داد و ابرانهای غیردوپامینی که از هسته‌های جسم سیاه شروع می‌شوند به هسته میانی پشتی تالاموس منتهی می‌شوند. لذا به‌نظر می‌رسد جسم سیاه نه تنها بر مکانیسمهای حرکتی بلکه بر سیستم لیمبیک و پاره‌ای از اعمال حسی از طریق راههای یاد شده، اثر می‌گذارد.

**کل واژگان:** ماده سیاه (SN)، هسته میانی پشتی (MD)، ردیاب HRP

## مقدمه

ماده سیاه بخشی از مجموعه اجسام قاعده‌ای Basal Ganglia به‌شمار می‌رود که در کنترل حرکات از طریق ارتباط با تالاموس و نوکورتکس نقش دارد. سلولهای دوپامینی اغلب در قسمت متراکم و نورونهای گاباارژیک بیشتر در قسمت مشبک ماده سیاه متمرکزند (۱). تحقیقات الکتروفیزیولوژی و بیوشیمیایی ضمن مشخص نمودن خروجیهای غیردوپامینی از بخش مشبک جسم سیاه به تالاموس نشان داده‌اند که ارتباط نورونهای بخش جانبی قسمت مشبک با تالاموس حاوی نوروترانسمیتر گابا است، در حالی که نورونهای بخش تگمنتوم شکمی و قسمت متراکم ماده سیاه، دوپامینرژیک هستند و هر دو دسته نورونی به نقاطی از کورتکس پری فرونتال مرتبط می‌شوند که هسته‌های تالاموس نیز با همین نقاط ارتباط برقرار می‌کنند. با توجه به ویژگی جسم سیاه از نظر تنوع نوروترانسمیترهای آن و همچنین ساختار نورونی ناهمگون آن، می‌توان آن را بر اساس معیارهای متفاوتی تقسیم‌بندی و بر همین اساس ارتباط و خصوصیات فیزیولوژیکی آن را بررسی کرد. در موش و دیگر پستانداران این هسته نقش مهمی در تنظیم رفتارهای حرکتی دارد (۲). کشف بیماری پارکینسون در انسان که با از دست رفتن نورونهای دوپامینرژیک بخش متراکم جسم سیاه همراه است و همچنین بیماری ژنتیکی کره هانتینگتون که در آن بیشتر نورونهای بخش مشبک جسم سیاه تخریب می‌شوند (۳)؛ باعث شده که بررسی ارتباط نورونهای بخشهای مختلف جسم سیاه بیشتر مورد توجه قرار گیرد و برای این امر، مدل‌های تجربی با تخریب انتخابی شیمیایی جسم سیاه برای تحقیق در مورد بیماری پارکینسون مورد استفاده قرار می‌گیرد (۴).

۱۴۲

مطالعات ردیابی عصبی رتروگراد با استفاده از آنتی‌بodies گوناگون در موش صحرایی (۵، ۶) و گربه (۷) نشان داده‌اند که مهم‌ترین وابرانه‌های بخش مشبک ماده سیاه به تکوم، اجسام مخفظ و تالاموس ختم می‌شوند. نورونهای مرتبط با تالاموس یک نوار سلولی طولی را در قسمت خارجی و مرکزی ماده سیاه تشکیل داده و به هسته MD منتهی می‌شوند. مطالعات بیوشیمیایی و الکتروفیزیولوژی، ارتباط دو طرفه ماده سیاه را گزارش نموده است (۸) و در این مطالعات که به کمک WGA-HRP<sup>۱</sup> و در موش صحرایی صورت گرفت، ارتباط اندک Contralateral جسم سیاه با هسته MD تالاموس بیان شد.

با توجه به شناخت برخی از بیماریهایی که سیستم حرکتی انسان را دربرمی‌گیرد، بیشترین توجه در قسمت مرکزی جسم سیاه و اجسام مخفظ بوده است. هر چند تالاموس ارتباط زیادی با بخش مشبک ماده سیاه دارد اما این ارتباط و در نتیجه مسیر Nigro-talamo-cortical چندان مورد توجه و تحلیل قرار نگرفته است. در مطالعات گذشته هر چند برخی از هسته‌های تالاموس که با ماده سیاه در ارتباطند معرفی شده، اما مشخص نشده که چه قسمتهایی از بخش مشبک ماده سیاه با تالاموس مرتبط هستند و تعداد تقریبی این نورونها به چه میزان است. لذا در تجربه حاضر ضمن مشخص نمودن چگونگی توزیع الباف و پایانه‌های جسم سیاه به هسته MD تالاموس و پاسخ به سئوالات فوق، مسیر و مدار فوق‌الذکر نیز تحلیل و بررسی شد.

## مواد و روشها

در این تحقیق از ۲۵ سر موش صحرایی رت شر از نژاد Sprague-Dawley با وزن ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم استفاده شد. حیوانات در حیوانخانه با ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و حرارت ۲۵-۲۰ سانتی‌گراد قرار داشتند و آب و غذای کافی در دسترس حیوانات قرار داشت. حیوانات با تزریق داخل صفاقی نموتال سدیم به میزان ۴۰ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن، بیهوش شدند. برای جراحی استریوتاکسیک، سر حیوان بیهوش شده در دستگاه استریوتاکس Steolting 51600 که توسط میله‌های گروشی و دندانی ثابت می‌شوند، قرار گرفت. در سطح جمجمه با استفاده از اطلس پاکسینوس (۹)، مختصات محل تزریق تعیین شد و ۳/۰ تا ۵/۰ میکرولیتر ردياب MD تالاموس تزریق شد. سرنگ به مدت ۱۰ تا ۱۵ دقیقه در داخل مغز نگه داشته شد تا از پخش شدن HRP جلوگیری شود و پس از پایان تزریق، موضع عمل ضد عفونی و پوست سر بخیه شد. بعد از ۴۸ تا ۷۲ ساعت زمان حیاتی، مجدداً حیوان با نموتال سدیم ۴۵ میلی‌گرم/کیلوگرم به‌طور عمیق بیهوش و پس از باز کردن قفسه سینه، آئورت نزولی بسته شد و کاتولی از طریق بطن چپ وارد آئورت صعودی گردید. سپس با استفاده از ۵۰ تا ۱۰۰ میلی‌لیتر سرم فیزیولوژی، عروق مغز شستشو داده شد و متعاقباً ۵۰۰ میلی‌لیتر محلول تثبیت کننده حاوی گلو تار آلدهید ۱/۲۵ درصد (Sigma) و پارافرمالدهید یک درصد (Sigma) در بافر فسفات ۰/۱ مولار (pH=۷/۴) به مدت ۳۰ دقیقه و به دنبال آن ۵۰۰ میلی‌لیتر بافر فسفات محتوی سوکروز ۱۰ درصد (pH=۷/۴) به مدت ۲۰ دقیقه عبور داده شد. سپس بلافاصله مغز از جمجمه خارج شد و در بافر فسفات سوکروز ۱۰ درصد که محتوی ۱۰ درصد گلیسرول نیز بود به مدت ۱۲ ساعت در دمای ۴ سانتی‌گراد قرار داده شد. برای مقطع‌گیری، ابتدا مغز موش به مدت ۲۰ دقیقه در ازت مایع<sup>۲</sup> ۱۹۶- سانتی‌گراد قرار گرفت و سپس توسط میکروتوم انجمادی American Optical Corporation، مقاطعی به ضخامت ۵۰-۴۰ میکرون تهیه شد و در شیشه‌های حاوی بافر فسفات ۰/۱ مولار (pH=۷/۴) به مدت ۱۲ تا ۲۴ ساعت نگهداری شد. واکنش هیستوشیمیایی آنزیمی به روش TMB<sup>۳</sup> انجام شد و بعد از شستشو با آب مقطر به مدت ۲۰ دقیقه در محلول انکوباسیون که خود ترکیبی از دو محلول A و B است قرار گرفتند؛ محلول A شامل ۹۲/۵ میلی‌لیتر آب مقطر، ۵ میلی‌لیتر بافر استات (pH=۳/۳) و ۴۰ میلی‌گرم سدیم نیتروفری سیانید (Sigma) و محلول B شامل ۵ میلی‌گرم تترامیل بتزیدین ۵/۵ (Sigma) بود و ۲/۵ میلی‌لیتر اتانول مطلق (Merck) است. برای آشکار نمودن فعالیت HRP، واکنش آنزیمی با افزودن آب اکسیژنه ۳/۰ درصد دنبال شد. در مرحله بعد، مقاطع توسط محلول Post Reaction که با افزودن ۵ میلی‌لیتر بافر استات (pH=۳/۳) به ۹۵ میلی‌لیتر آب مقطر تهیه شده بود، شش بار شستشو داده شد و به دنبال

1. Wheat Germ Agglutinin-HRP  
2. Tetramethylbenzidin



مختصاتی که برای این نمونه با استفاده از اطلس پاکسینوس انتخاب گردید عبارتند از (۸/۵ و ۶/۸، H=۶ و ۰/۶، L=۰/۶ و ۰/۶) که پس از محاسبات لازم این مختصات (۱/۴۰ و ۰/۳، H=۴۰/۳ و ۰/۳، L=۳۱/۳) می‌شود در ارتفاعات گوناگونی تزریق را انجام دادیم و برای رسیدن به این هسته از ساختمانهای کورتکس، هیپوکامپ و هایپوتالاموس می‌گذریم. همان طوری که در شکل ۱ مشاهده می‌شود، تزریق در این هسته منجر به نشاندار شدن نورونهای جسم سیاه در همان طرف شد.

برخی از سلولهای نشاندار شده کمرنگ بودند و پراکندگی نورونها در طول قسمت شکمی SNR مشهود بود (مقاطع A تا D) اما تجمع آنها در قسمت جانی SNR و در قسمت میانی هسته بیشتر بود (مقاطع B و C). ضمناً برخی از سلولها در قسمت VTA<sup>۱</sup> در نزدیکی هسته‌های بین پایکی و خروجی زوج III نیز نشاندار شدند (مقاطع B و C). در قسمت SNC هسته سیاه، هیچ نورونی را مشاهده ننمودیم. کلیه نورونهای نشاندار به صورت Ipsilateral مشخص شدند و در سمت مقابل مکان تزریق هیچ سلولی که حاوی رسوبات HRP باشد مشاهده نشد. با استفاده از روش ذکر شده میانگین تعداد نورونهای نشاندار شده ناشی از تزریقات HRP در این هسته معادل ۱۶۸ نورون بود. سلولهای نشاندار شده از نظر اندازه، متوسط و از نظر شکل، هرمی، مثلثی و معمولاً چند قطبی بودند.

آن مقاطع روی لامهای ژلاتینه شده قرار داده و خشک شدند. در انتها مقاطع توسط محلول قرمز خشتی<sup>۱</sup> (یک درصد) رنگ آمیزی و با چسب (Merck) Entellen لامل گذاری شدند. لامها توسط میکروسکوپ نوری مطالعه و سلولهای نشاندار براساس اطلس پاکسینوس جای گذاری شدند. به علت طول بودن جسم سیاه از هر ۵ مقطع ۴۰ میکرونی، یک مقطع انتخاب و نورونهای نشاندار شمارش شدند. تعداد کل سلولها طبق فرمول زیر محاسبه شد (۱۰):

$$NT = Ns \cdot St \cdot Ss$$

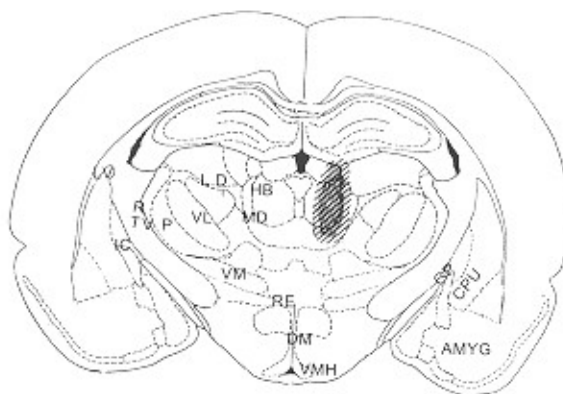
که در این فرمول، NT: تعداد کل سلولهای نشاندار شمارش شده در هسته، NS: تعداد کل سلولهای نشاندار شمارش شده در نمونه مورد مطالعه، St: تعداد کل مقاطع هسته مورد مطالعه و Ss: تعداد کل مقاطع نمونه برداری شده را نشان می‌دهد. در ادامه توسط میکروپروژکتور (x1000)، مقاطع مورد نیاز ترسیم و در پایان عکسبرداری شدند.

## یافته‌ها

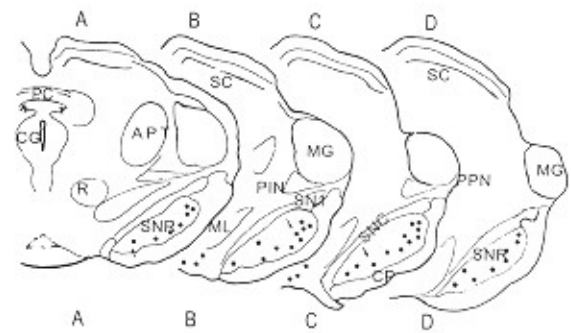
هسته MD که در قسمت قدامی تالاموس قرار دارد از قسمت پستی آن توسط استر یا مدولاریس و از سمت طرفی شکمی به وسیله<sup>۱</sup> IML محدود شده است.

کناره میانی این هسته توسط هسته<sup>۲</sup> IMD از هسته همتایش در سمت دیگر جدا می‌شود (شکلهای ۱، ۲، ۳، ۴، یکی از نمونه‌هایی که تزریق در آن صورت گرفته است را نشان می‌دهد).

۱۴۳



Bregma -3.14

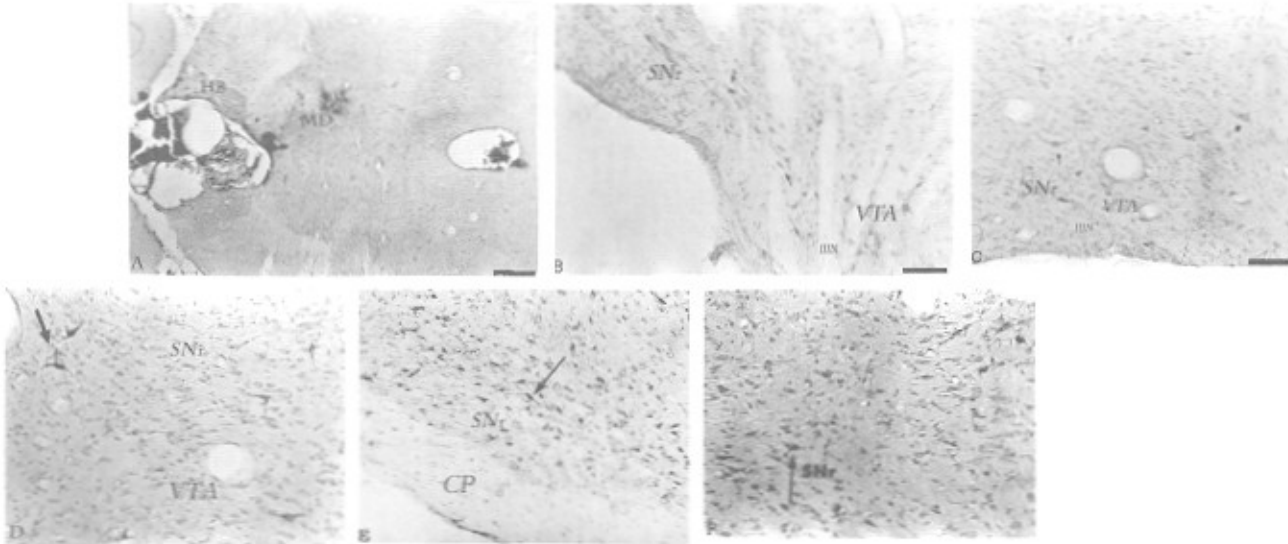


Bregma: A=-4.80 B=-5.30 C=-5.80 D=-6.04

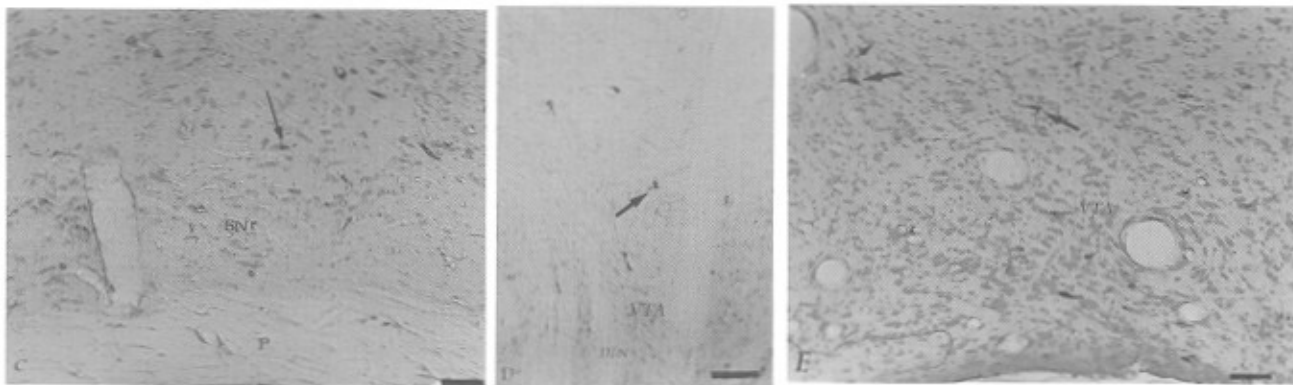
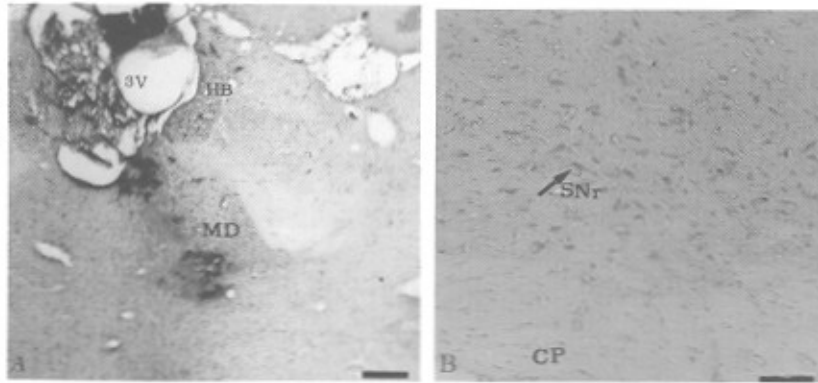
شکل ۱: چگونگی توزیع سلولهای نشاندار به صورت یکطرفه در ماده سیاه به دنبال تزریق HRP در هسته MD (مشارف) برگذای مقاطع جسم سیاه از جهت سری به سمت دمی هسته است. تجمع نورونهای نشاندار در قسمت میانی هسته (مقاطع B و C) بیشتر بوده و در جهت دمی کاهش می‌یابد. به محل نشاندار شدن VTA توجه شود. هیچ سلولی در قسمت SNC نمایان نشد. یک میکرومتر A-D

1. Neutral red
2. Intermedullary Lamina
3. Intermediodorsal thalamic nucleus
4. Ventral tegmental area thalamic nucleus





شکل ۲. A: فتومیکرو و قرانهای سیاه و سفید مربوط به تزریق IIRP در هسته MD از یک آمیزی A، کریزول ویولت، B-F: نوترال رد، بزرگنمایی ۴۰×، ۱۰۰ میکرومتر Scale bar A-D= سلولهای نشان داده شده در شکل نورونها که از نظر اندازه متوسطند. E: شکل هر می بافتش مشخص هستند. B: سلولهای نشاندار شده در مسیر زوج III و C و D: سلولهای ما نشاندار شده در مسیر زوج III و C.



شکل ۳. فتومیکرو و قرانهای مربوط به تزریق آنتی بد در هسته MD. E: سلولهای ما نشاندار مربوطه

بینگها برخی سلولهای نشاندار شده توسط IIRP را نشان می دهند. از یک آمیزی A، کریزول ویولت، B-F: نوترال رد، بزرگنمایی ۴۰×، ۱۰۰ میکرومتر Scale bar A-E=



### بحث

مشکل این ارتباط چند قطبی و از نظر اندازه عمدتاً متوسط و کوچک هستند. از نظر ارتباط، یافته‌های ما همانند نتایج حاصله از برخی مطالعات گذشته در مغز موش (۱۱، ۷، ۶، ۸، ۱۲) و گربه (۱، ۱۳) و میمون (۱۴، ۱۵، ۱۶) که به وابرنهای جسم سیاه به هسته MD تالاموس اشاره شده است، می‌باشد. هر چند که در این گزارشات به تجمع

در این مطالعه همانگونه که مشاهده می‌شود ما شاهد یک ارتباط قوی جسم سیاه با هسته MD تالاموس می‌باشیم و معلوم شد که نورونهای قسمت شکمی - طرفی بخش مشبک جسم سیاه (SNR) وابرنهای زیادی بسوی این هسته دارند. در این بررسی نشان داده‌ایم که نورونهای



پری فرونتال ارسال می‌نماید (۱۵).

چنانچه ملاحظه شد ماده سیاه روی سیستم لیمبیک هم اثر دارد. نظر به این تأثیرات می‌توان به علل اختلالات نوسان رفتاری و حرکتی در بسیاری از بیماریهایی که اجسام قاعده‌ای را به نوعی مبتلا می‌سازد پی برد (۸) با توجه به وابستگیهای جسم سیاه به برخی از هسته‌های تلاموس به‌خصوص MD و از آنجا به کورتکس (Mesolimbocortical) به دنبال کاهش فعالیت نوروترانسمیتری در سیستم فوق است که بیماران پارکینسون علاوه بر اختلالات بیان شده حرکتی از نظر هوشیاری نیز دچار مشکلاتی خواهند بود، چنانچه در بسیاری از موارد بیماریهای حرکتی چون پارکینسون و آلزایمر با یکدیگر همراه می‌باشند (۳). نظر به وجود ارتباط ماده سیاه با هسته Dark Schewitsch (۱۷) و از طرف دیگر با توجه به ارتباط SN با هسته‌های MD و VANL تلاموس و همچنان ارتباط این هسته‌ها با کورتکس پری فرونتال، نتایج بدست آمده یا دیگر مطالعات انجام گرفته (۱۵، ۱۸، ۱۹) می‌تواند یک پایه آناتومی برای مکانیسم فیزیولوژی کنترل حرکات چشم و نیز هماهنگی حرکات دست با سر و چشم ایجاد نماید. زیرا این هسته‌های تلاموس ضمن دریافت آوراتهایی از برجستگیهای فوقانی، خود با منطقه ۸ کورتکس در ارتباطند و نیز مسکن است به علت وجود چنین ارتباطی، فعالیت عضلات خارج حلقه‌ای چشم در حین حرکات Saccadic مهار بشود (۱۷). به عبارت ساده‌تر مسیر عصبی از کورتکس پیشانی و آهیانه آغاز می‌شود و با عبور از جسم سیاه نهایتاً از طریق هسته MD تلاموس به منطقه ۸ کورتکس یا Frontal eye Field ختم می‌شود. این راه، مسیری است که حرکات ارادی چشم را کنترل می‌نماید (۱، ۲۰، ۲۱).

نورونهای مرتبط با هسته MD در مناطق فوق کمتر اشاره نموده‌اند از این رو با توجه به وجود آورانهای زیادی که از جسم سیاه مغز میانی به هسته MD تلاموس ختم می‌شوند و نیز نظر به وجود ارتباط دوطرفه این هسته با کورتکس پری فرونتال (۱۵) و نیز سیستم لیمبیک می‌توان ماده سیاه را حلقه‌ای ارتباطی بین سیستم لیمبیک و سیستم خارج هرمی دانست. در مطالعاتی که با استفاده از میکروسکوپ الکترونی (EM) صورت گرفته است مشخص گردیده است که سیناپس رشته‌های نیگروتالامیک با هسته MD از نوع en passant و سیناپسها از نوع اکسودندیتیک و اکسوسوماتیک می‌باشد (۱۶) و معلوم گردیده است که وابستگیهای جسم سیاه به این هسته عمدتاً در قسمت جانبی دمی هسته MD توزیع می‌شوند و قسمت میانی این هسته آوران کمتری از جسم سیاه را دریافت می‌دارند.

قابل توجه اینکه محل ختم رشته‌های مهاریهی جسم سیاه به هسته MD همانجایی است که وابستگی تحریکی از تکستوم پشی نیز ختم می‌شوند. چنین تأثیرات متقابل در یک هسته به‌خصوص در قسمتهای مشترک یک هسته از ویژگیهای هسته MD به‌شمار می‌رود و آن را از بقیه هسته‌های تلاموس که پایانه‌های گابارژیک را از جسم سیاه دریافت می‌دارند متمایز می‌کند (۱۶).

Ilinsky و همکارانش گزارش کردند که قسمتهای مرکزی، دمی و جانبی هسته MD که آورانهایی از جسم سیاه را دریافت می‌دارند به نوبه خود از همانجا وابستگی به منطقه کورتکس پری فرونتال می‌فرستند. مطالعات الکتروفیزیولوژیک اخیر با ثبت داخل سلولی در هسته MD تلاموس و تحریک وابستگی SNR نشان می‌دهد که SNR یک اثر مهاریهی بر روی نورونهایی از MD دارد که پایانه خود را به کورتکس

## References

1. Kemel M, Desban M, Gauchy C, Glowinski J, Besson MJ: Topographical organization of efferent projection from the cat substantia nigra pars reticulata. *Brain Res* 1988; 455: 307-323
2. Pairier LJ, Giguere M, Marchand R: Comparative morphology of the substantia nigra and ventral tegmental area in the monkey, rat & cat. *Brain Res* 1983; 11: 371-379
3. Van domburg PHMF, Tendon kelaar HJ: The human substantia nigra & ventral tegmental area a neuroanatomy study with notes on aging diseases. *speringer Verlag* 1991
4. Perese DQ: A6-Hydroxydopamin induced selective parkinson rat model. *Brain Res* 1989; 494: 285-293
5. Bentinoglio M, Vander Kooy D, Kupers J: The organization of the efferent projection of the substantia nigra in the rat, a retrograd fluorescent double labeling study. *Brain Res* 1990; 174: 1-17
6. Faulk RLM, Mehler WR: The cells of the origin of nigrotectal, nigrothalamic & nigrostriatal projection in the rat. *J Neurosci* 1978; 3: 989-1002
7. Deniau JM, Chevalier G: The lamellar organization of the rat substantia nigra pars reticulata, distribution of projection neurons. *J Neurosci*. 1992; 46: 361-377
8. Gerfen C, Stanes W, Arbuthnott G, Filiger H: Crossed connection of the substantia nigra in the rat. *J Comp Neurol* 1982; 207: 283-303
9. Paxinos G, Watson C: The rat brain stereotaxic coordinates. 2nd ed. *Academic press* 1986; 2: 353-368
10. Koingsmark: Contemporary research methods in neuroanatomy. *NAUT WJH, Ebbessons OE (eds). Springer-Verlag*, 1970, pp 314-340
11. Beckstead R, Domesick V, Nauta W: Efferent connection of the substantia nigra and ventral tegmental area in the *Brain Res* 1979; 175: 191-217
12. Gonzali R, Witz A, Alonso A, Sanz JM: A dopaminergic projection to the rat mammillary nuclei demonstrated by retrograd transport of WGA-HRP &





tyrosin hydroxylase, immunohistochemistry. *J Comp Neurol* 1992; 321: 311-330

13. Delas-Heras S, Mengual E, Gimenea Amaya JM: Thalamostriatal and nigrothalamic projections in cats. *Neuroreport* 1998; 9(8): 1913-1916

14. Carpenter M, Nakano K, Kim R: Nigro thalamic projection in the minkey demonstrated by Autoradiographic technique. *J Comp Neurol* 1976; 165: 401-416

15. Ilinsky IA, Jouandet MI, Goldman Y, Rakie PS: Organization of the nigro thalamocortical system in the Rhesus monkey. *J Comp Neurol* 1985; 236: 315-330

16. Kurada M, Price JL: Utracellular and synaptic organization of axon terminal from brainstem structure to the mediodorsal (MD) thalamic nucleus of the rat. *J Comp Neurol* 1991; 313: 539-552

17. Onodera S, Hichs TP: Projections from substantia nigra and zona incerta to the cats nucleus of Darkschewitsch. *J Comp Neurol* 1998; 396(4): 461-82

18. Behzadi G, Mehdizadeh M: Nigrothalamic projection, a retrograde tracing study in the rat Abstract book of 2nd Iranian anatomical sciences congeress. 1994

19. Sakaii S, Patton K: Distribution of cerebellothalamic & nigrothalamic Projection in the dog a doublet antrograde tracing study. *J Comp Neurol* 1993; 330: 183-194

20. Brodal A: *Neurological Anatomy*, 3 ed. Oxford University press, 1992, pp 246-261

21. Grabiell AM: Neurotransmitter and neuromodulator in the basal ganglia. *Trends Neurosci* 1990; 13(7): 244-253

