بررسی آورانهای هسته‌های پشتی و میانی رافه به هستهٔ MD تالاموس در RAT با استفاده از ردیاب رتروگراد HRP

دکتر پریچهر پاس‌بخش، استادیار گروه آناتومی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
دکتر مهدی مهدیزاده، استادیار گروه آناتومی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
دکتر ژیلا بهزادی، دانشیار گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

Dorsal and Median Raphe Nuclei Projection to MD of Thalamus in Rat, A Retrograde Tracer Study

ABSTRACT

In order to understand the function of mammalians serotonin system, we have to know the anatomical structure, because physiological changes are influenced through the anatomical changes. A number of thalamic nuclei are associated with functions known to be influenced by serotonergic input in brainstem, among them mediodorsal thalamic uncleus has relationship with limbic system and prefrontal cortex.

The precise topographical projections of mesencephalic raphe nuclei to the MDnucleus of thalamus were identified in the rat using Horseradish peroxidase (HRP) retrograde tracing substance. Injection of HRP in MD labeled a large number of neurons in rostral to caudal part of dorsal raphe nucleus. It exhibited a strong number of neurons in ipsilateral part of DR and a few cells in its contralateral part. Numerously labeled cells were also observed ipsilateral in rostral and medial part of MnR (86%) and a few cells in it's contralateral part. The present study has provided that the MD innervation by DR is more greater in density than that observed at the MnR. Upon these results and previous study, mesencephalic raphe nuclei are involved in several specific functions of thalamus as limbic system behavioral mechanism.

A much more detailed knowledge is needed to show topographic relationships between mesencephalic raphe nuclei and forebrain.

Key Words : Thalamus; Dorsal raphe nuclei; Serotonin; Retrograde tracer study

چکیده

درک اهمیت عملی سیستم سروتونین مغزی پستانداران نیاز به شناخت کامل ساختمان آناتومیکی آنها دارد، زیرا تحولات فیزیولوژیکی اساساً وابسته به تغییرات و ارتباطات آناتومیکی است که توسط قوانین مرفولوژیک توجیه می‌شوند. بسیاری از هسته‌های تالاموس وابسته به اجرای اعمالی هستند که تحت نفوذ ورودی‌های سروتونرژیک رافه از ساقهٔ مغزی قرار دارند. از آن میان هستهٔ میانی پشتی (MD) در تالاموس در رابطه با سیستم لیمبیک و قشر پری‌فرونتال می‌باشد. لذا به منظور بررسی بیشتر و مشخص کردن جایگاه و شکل ظاهری نورون‌های رافه مغز میانی، که پایانه‌های خود را به هسته میانی پشتی تالاموس می‌فرستند، در ۲۵ سر موش از روش ردیابی رتروگراد HRP استفاده شد.

پس از تزریق HRP به هسته میانی پشتی تالاموس، نورون‌های نشاندار شده توسط HRP در هستهٔ رافهٔ پشتی عمدتاً در یک طرف و از سطوح سری به سمت دمی و به طور پراکنده در تمام چهار بخش هسته نشاندار شدند. ۷۸٪ از کل نورون‌های نشاندار شده در موقعیت یک طرفه (ipsilateral) نسبت به محل تزریق قرار داشتند. در هسته، رافه میانی تراکم نورون‌های نشاندار در قسمت دمی و میانی هسته بیشتر در جهت تزریق (۸۶٪) و به میزان کمتر در طرف

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-08-21]

مخالف جهت تزریق مشاهده شدند. نتایج به دست آمده از مطالعه حاضر، نشان می‌دهد که هسته‌های رافه مغز میانی به طور وسیع پایانه‌های خود را به هسته میانی پشتی تالاموس می‌فرستند و وسعت این ارتباط از هستهٔ پشتی رافه، متراکمتر نسبت به رافه میانی می‌باشد.

خروجی‌های هسته‌های مزانسفالیک رافه به تالاموس نقش تعیین‌کننده‌ای در مکانیزم رفتار شناخت و انگیزه و سیستم لیمبیک دارند. لذا لزوم تحقیقات آناتومیک دقیق‌تر را برای نشان دادن ارتباط توپوگرافیک هسته‌های رافه مغز میانی با مغز قدامی مطرح می‌سازد.

واژه‌های کلیدی : تالاموس؛ هسته پشتی رافه؛ سروتونین؛ روش ردیابی رتروگراد

مقدمه

راههای بالارونده از هسته‌های پشتی رافه (DR) و میانی رافه (MnR)، بیشترین ارتباط حاوی میانجی عصبی سروتونین را با هسته‌های مختلف تالاموس برقرار می‌کنند. MnR و DR با داشتن سروتونین (میانجی عصبی تعدیل‌کننده)، اگرچه در شروع اجرای رفتاری، نقش اصلی را ندارد ولی به نظر می‌رسد که در نحوه بیان رفتاری تغییر ایجاد کند(۱).

Conrad و همکاران (۱۹۷۴) با استفادهٔ همزمان از روشهای اتورادیوگرافی و تکنیک‌های تخریب دریافتند که هسته‌های رافه در مغز میانی، از طریق دسته فیبرهای رتروفلکسوس با هسته میانی پشتی تالاموس ارتباط پیدا می‌کنند. بررسی اتورادیوگرافیک از زوائد خروجی هسته رافهٔ میانی در گربه، وجود ارتباطاتی را با بخش مرکزی هسته MD نشان می‌دهد که بیشتر از اطراف دسته فیبرهای رتروفلکسوس به هسته میانی پشتی تالاموس صعود می‌کردند (۱). در بررسی‌های انجام شده برای جداسازی منشأ زوائد سروتونرژیک به سوی استریاتوم و هیپوکامپ در موش صحرایی با ایجاد ضایعاتی در رافهٔ پشتی و در رافهٔ میانی به طریقهٔ Nauta و یا Heimer-Fink مشاهده شد که این ضایعات در رافهٔ میانی، بیشتر باعث دژنره شدن رشته فیبرهایی گردید که به سمت پایک پستانی می‌رفتند و در امتداد سطح سری دستجات رتروفلکسوس صعود می‌کردند و در طول گسترش سری دمی بخش مرکزی MD خاتمه می‌یافتند (۲).

Vertes (۱۹۹۱) با استفاده از روش ردیابی آنتروگراد و تزریق آنزیم PHA-L (Phaseoulus Vulgaris Leucoagglutinin) در هسته‌های رافه مغز میانی، ارتباطات صعودی از DR را مورد بررسی قرار داده و نشان داد که این ارتباطات به چند منطقهٔ زیرقشری از طریق دسته فیبرهای MBF می‌رسند که از آن میان می‌توان به هستهٔ MD از مجموعه هسته‌های تالاموس اشاره کرد (۳).

Newman (۱۹۹۶) در مطالعه خود برای نشان دادن ارتباط هسته‌های تشکیلات مشبک به تالاموس، با استفاده از ردیابهای رتروگراد فلوئورسنت و WGA-HRP نشاندار شدن نورون‌های هسته‌های رافه مغز میانی را نشان داد (۴). همچنین تخریب هر دو هستهٔ پشتی و میانی رافه، باعث کاهش سطح سروتونین در نواحی مغز قدامی می‌شود (۵).

بر اساس این شواهد مکانیزم عمل و نقش مهم هسته‌های پشتی و میانی رافه در فعالیت‌های فیزیولوژیک و پاتولوژیک مورد بررسی و تحقیق می‌باشند. نگرشی به اطلاعات به دست آمده در مورد خروجیهای هسته‌های رافه مغز میانی، نقش تعیین‌کننده آنها را در مکانیزم رفتار، شناخت، انگیزه و بیماری‌های وابسته به سیستم عصبی که در ارتباط با ساختمان‌هایی نظیر تالاموس می‌باشند را تأیید می‌کند (۳). لذا لزوم تحقیقات آناتومیک دقیق‌تر، برای نشان دادن ارتباط توپوگرافیک هسته‌های رافه مغز میانی با مغز قدامی مطرح می‌شود. Lavoie و Parent (۱۹۹۱) در میمون نشان داده‌اند که همهٔ هسته‌های تالاموس حاوی فیبرهای سروتونرژیک (5-HT) هستند که منشأ آنها، از هسته‌های رافه در مغز میانی می‌باشد، زیرا هیچ جسم سلولی حاوی 5-HT در تالاموس دیده نمی‌شود. بنابراین بسیاری از هسته‌های تالاموس وابسته به اجرای اعمالی می‌باشند که تحت نفوذ ورودی‌های سروتونرژیک به کمپلکس مزبور هستند. در تحقیق حاضر با استفاده از ردیاب رتروگراد HRP و تزریق آن در هسته MD تالاموس، جایگاه و شکل ظاهری نورون‌های درگیر در این ارتباط در هسته‌های رافه مغز میانی بررسی گردید.

روش و مواد

۱ـ حیوان : در این تحقیق از ۲۵ موش صحرایی (Rat) نر با وزن ۲۵۰ تا ۳۲۰ گرم استفاده شد. لازم به توضیح است که هیچگونه محدودیت غذا برای حیوانات وجود نداشت.

۲ـ جراحی استریوتاکسیک : حیوان را با ماده بیهوشی Ketamin (۶۵mg/kg) و Rampon (۱۴ mg/kg) به طور داخل

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-08-21]

صفاقی (Intraperitoneal) بیهوش نمودیم. جهت قرار دادن حیوان در دستگاه استریوتاکس (Stoeltins - 51600)، ابتدا میله گوشی (Ear bar) را به طور اریب در گوش حیوان قرار داده، زمانی که درجات روی میله‌ها به طور قرینه قرار گرفتند، incisor bar را پشت دندان‌های پیشین حیوان قرار دادیم. باید توجه داشت که بر طبق اطلس پاکسینوس و واتسون (۵)، incisor bar به اندازه ۳/۳ میلی‌متر پایین‌تر از Ear bar قرار می‌گیرد.

پس از ثابت شدن سر حیوان، توسط اسکالپل شکافی در خط وسط سر از فاصله بین دو چشم تا نزدیک گردن ایجاد کردیم. سپس اسکالپ راکنار زده و جمجمه را نمایان نمودیم. در این مرحله برگما (Bregma) را مشخص کرده و مختصات نواحی تزریق را بر اساس اطلس پاکسینوس ۱۹۸۶ تعیین نمودیم و سپس محل تزریق، با متهٔ بوقی سوراخ گردید.

۳ـ تزریق آنزیم HRP: ۵۰۰ نانولیتر HRP (Sigma) با غلظت ۳۳٪ را توسط سرنگ هامیلتون ۱ میکرولیتری در هستهٔ داخلی پشتی (MD) تالاموس تزریق کردیم. سپس به مدت ۱۰ تا ۱۵ دقیقه سرنگ در داخل مغز نگاه داشته شد تا از پخش شدن HRP جلوگیری شود. پس از پایان تزریق، موضع ضدعفونی و اسکالپ بخیه گردید. بعد از به هوش آمدن، حیوان به قفس برگردانده شد و به مدت ۲ الی ۳ روز بدون هیچ محدودیت غذایی در حیوانخانه نگهداری شد.

۴ـ پرفیوژن و ثبات: پس از گذشت زمان حیاتی (Survival time) لازم، حیوان در بیهوشی عمیق (پنتوباربیتال ۴۰ mg/kg) از طریق آئورت صعودی با ۵۰۰ میلی‌لیتر مایع ثابت‌کننده حاوی ۵۰۰ میلی‌لیتر گلوتارآلدئید ۱/۲۵٪ و پارافرم آلدئید ۱٪ در بافر فسفات ۰/۱ مولار (pH = ۷/۴) به مدت ۴۵ دقیقه پرفیوژ شد. سپس با ۵۰۰ میلی‌لیتر بافر فسفات سوکروز ۱۰٪ (در ۴ درجه سانتی‌گراد pH = ۷/۴) شستشو دنبال گردید. پس از اتمام پرفیوژن بلافاصله مغز را خارج کرده و در بافر فسفات سوکروز ۱۰٪ حاوی گلیسرول (برای میکروتوم انجمادی) و یا در بافر فسفات ۰/۱ مولار به تنهایی به مدت ۲۴ ساعت و در ۴ درجه سانتی‌گراد قرار دادیم.

۵ـ مقطع‌گیری: مقاطع ۴۰ میکرونی توسط میکروتوم انجمادی و یا ویبراتوم تهیه و در بافر فسفات ۰/۱ مولار قرار گرفتند.

۶ـ واکنش هیستوشیمیایی آنزیم:

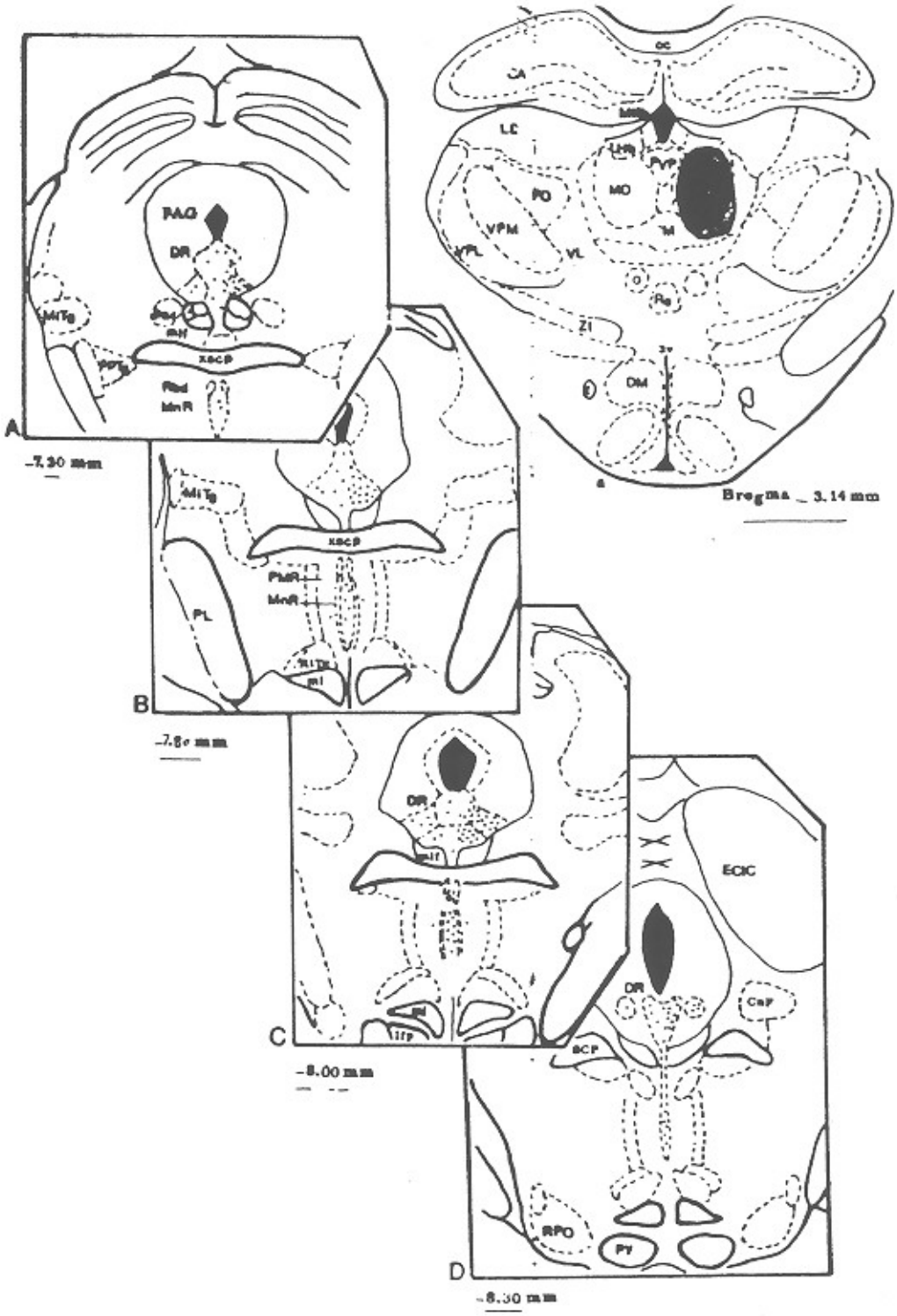
از تترامتیل بنزیدین (TMB) برای نشان دادن سلولهای نشاندار شده توسط HRP استفاده گردید (Mesulam 78). بدین صورت که پس از شستشو با آب مقطر در محلول انکوباسیون که ترکیبی از دو محلول A و B (که محلول A، شامل ۹۲/۵ میلی‌لیتر آب مقطر و ۵ میلی‌لیتر بافر استات pH = ۳/۳ و ۴۰ میلی‌گرم سدیم نیتروفری سیانید (Sigma) و محلول B شامل ۵ میلی‌گرم تترامتیل بنزیدین Tetramethylbenzidine (TMB) و ۲/۵ میلی‌لیتر اتانول مطلق (Merck) است) به مدت ۲۰ دقیقه قرار گرفتند. جهت آشکار نمودن فعالیت HRP، واکنش آنزیمی با افزودن آب اکسیژنه ۰/۳ ٪ 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 ۶ بار شستشو داده شد. بعد از اتمام این واکنش‌ها، مقاطع بر روی لام ژلاتینه قرار گرفت و توسط قرمز خنثی ۰/۱٪ رنگ‌آمیزی و با چسب Entellen (Merck) لامل‌گذاری شدند. لامها توسط میکروسکوپ نوری مطالعه و سلولهای نشاندار در تمام مقاطع در هسته‌های رافه شمارش و بر اساس اطلس پاکسینوس جایگزاری گردیدند. سپس توسط میکروپروژکتور 1000X، مقاطع ترسیم و از مقاطع انتخابی توسط میکروسکوپ Ziss عکسبرداری شدند.

یافته‌ها

با استفاده از مختصات استرئوتاکسی، ردیاب به هسته میانی پشتی از کمپلکس هسته‌های داخلی تالاموس تزریق شد. در پی این تزریق هر دو هستهٔ بزرگ پشتی رافه و میانی رافه حاوی تعدادی نورون‌های نشاندار بودند. با توجه به نقاط و مختصات محل تزریق شکل ظاهری و محل تمرکز نورون‌های نشاندار شده در سطح هسته رافه پشتی و میانی، طبق اطلس Paxinos-Watson مورد بررسی قرار گرفتند. یادآوری می‌گردد که آنزیم Horseradish Peroxidase (HRP) به طریق پینوسیتوزی از غشاء پایانه‌های عصبی جذب شده و در جهت رتروگراد، توسط میکروتوبول‌ها به جسم سلولی مادر رفته و در سیتوپلاسم نورون رسوب می‌کند. از آنجایی که این مولکول به تنهایی قابل مشاهده نیست، از واکنش‌های هیستوشیمیایی خاصی جهت آشکارسازی مولکول HRP در محل تزریق و در مکان‌های انتقال یافته استفاده می‌شود. تزریق ردیاب به MD با مختصات AP=-3.14mm ، L = 0.6mm و H = 5.8mm در شکل (۱ـa) با رنگ تیره و هاشور نشان داده شده است. ناحیه تیره نمایانگر کانون مرکزی و اصلی تزریق است و ناحیه هاشور خورده بیانگر گسترش ردیاب در اطراف محل تزریق می‌باشد.

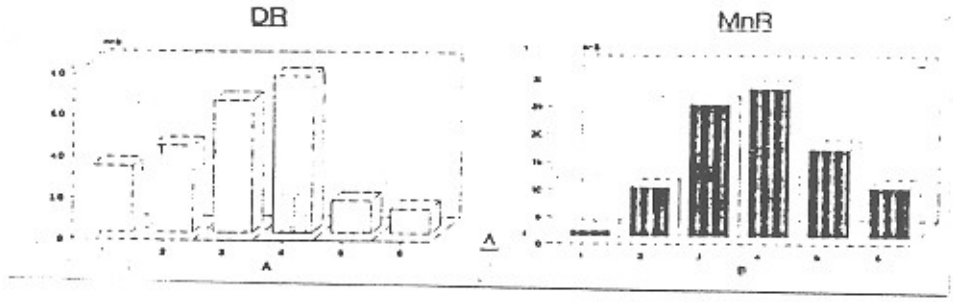
[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-08-21]

شکل ۱ـ نمای شماتیک جایگاه نورون‌های نشان‌دار شده



[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-08-21]

شکل ۲ـ تعداد سلول‌های نشان‌دار شده در جهت سری ـ دمی



متعاقب این تزریق :

۱ـ در هسته رافه پشتی نحوهٔ توزیع نورون‌های نشاندار شده در چهار مقطع سری به سمت دمی؛ (۸/۳۰mm- تا Bregma =-۷/۳۰mm) در نقاط مختلف این هسته جایگذاری شده‌اند. تعداد نورون‌های نشاندار در کل در طرف تزریق (ipsilateral) بیشتر و در طرف مقابل نیز تعدادی سلول نشاندار مشاهده شد (شکل ۱ D تا A).

در شکل ۱ـ A برگمای ۷/۳۰- تجمع نورون‌ها در بال جانبی بیشتر و در مرکز هسته نورون‌های نشاندار به طور پراکنده قرار دارند.

در شکل شماتیک ۱ ـ B برگمای ۷/۸۰- نورون‌های نشاندار در بخش‌های بال جانبی سمت تزریق همچنان از بخش میانی هسته بیشتر می‌باشد.

در شکل شماتیک (۱ـ C) برگمای ۸/۰۰- که هسته پشتی رافه در اندازه وسیع خود می‌باشد، تعداد نورون‌های ردیابی شده متراکم است. تعداد نورون‌های نشاندار همچنان در بال جانبی سمت تزریق زیاد می‌باشد. در بال جانبی سمت مقابل تزریق نیز تعدادی نورون نشاندار مشاهده می‌شود. مابقی نورون‌های نشاندار در این مقطع در بخش میانی هسته به طور یکنواختی در بخش‌های پشتی و شکمی آن پراکنده شده‌اند.

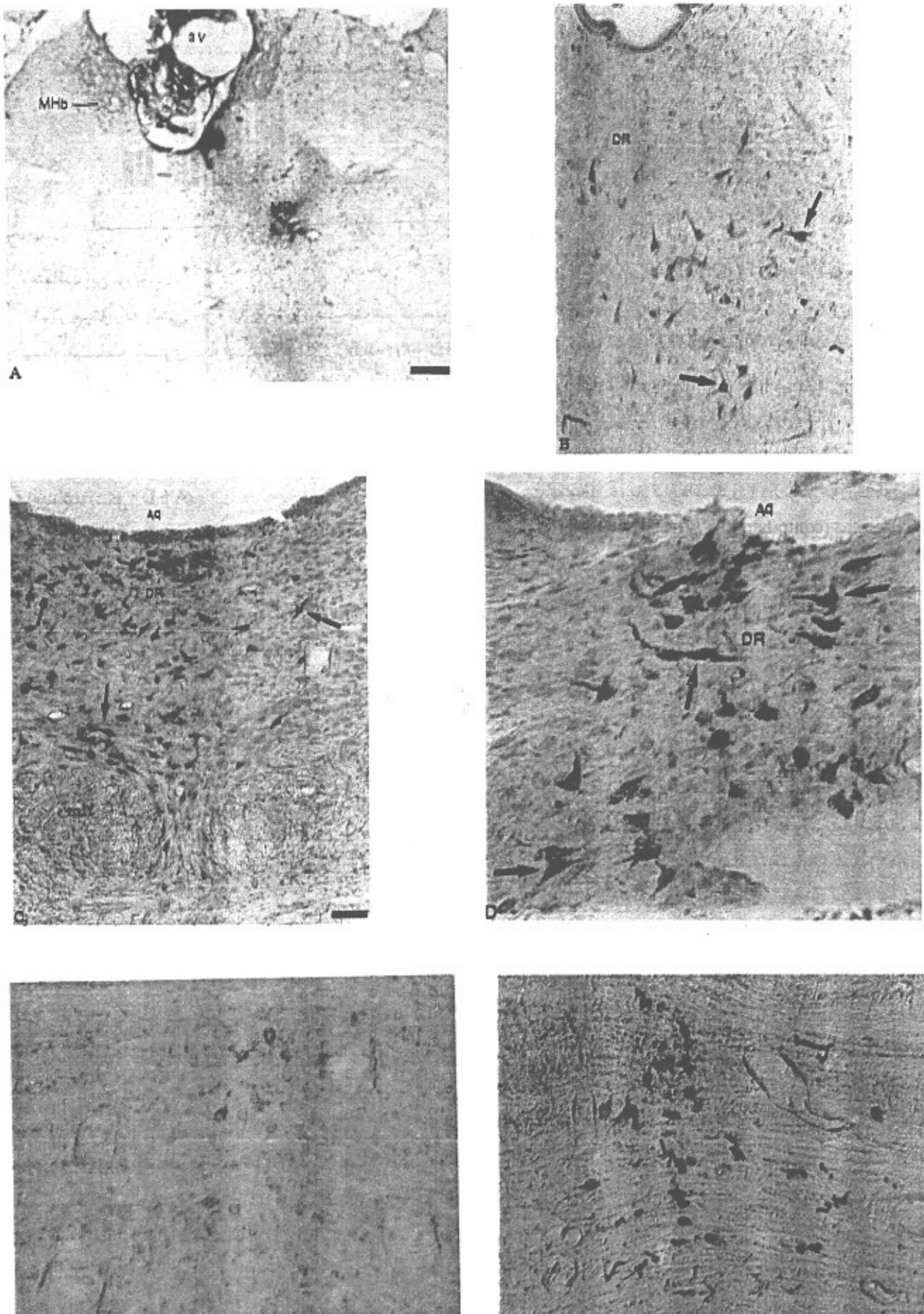
در شکل ۱ـ D برگمای ۸/۳۰- مشاهده می‌شود که به مرور از تعداد سلولهای نشاندار کاسته می‌شود. در پی این تزریق، در تمامی مقاطع، در امتداد سری دمی تعدادی نورون نشاندار در بال جانبی سمت مقابل تزریق هستهٔ پشتی رافه مشاهده می‌شود. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که از نورون‌های موجود در بال جانبی سمت مقابل تزریق نیز، وابرانهایی به سمت هستهٔ میانی پشتی در تالاموس فرستاده می‌شود. هرچند سلولهای نشاندار به طور دو طرفه (bilateral) توزیع شده‌اند، لکن اکثریت سلولهای نشاندار در طرف تزریق قرار دارند (شکل ۳ـD ، ۳ـC ، ۳ـB) با بررسی شکل ظاهری نورونها در همهٔ چهار مقطع متوالی مشاهده می‌کنیم که نورونهای نشاندار در بالهای جانبی اکثراً چند قطبی می‌باشند و نورون‌های نشاندار موجود در بخشهای میانی، هسته دوکی می‌باشند که در مابین آنها تعداد کمی نورون چندقطبی نیز مشاهده می‌شود (شکل ۳). به طور کلی با بررسی و شمارش تمامی نورونهای نشاندار شده در هسته پشتی رافه مشاهده شد که ۷۸٪ از کل نورون‌های نشاندار شده در موقعیت یکطرفه (ipsilateral) نسبت به محل تزریق قرار داشتند و ۲۲٪ از کل نورون‌های نشاندار شده در موقعیت طرف مقابل (contralateral) نسبت به محل تزریق قرار گرفته بودند.

۲ـ در هسته میانی رافه که توسط رگ‌های خونی محدودهٔ آن به سهولت قابل تشخیص است (شکل ۳ـ F، ۳ـE)، با شمارش و بررسی چگونگی توزیع نورونهای نشاندار شده توسط ردیاب از جهت سری به سمت دمی، تعداد کمی سلول نشاندار دیده می‌شود. این سلول‌های نشاندار شده به طور ستونی در طول هسته قرار دارند. با توجه به شکل (۳ـF و ۳ـE) سلولهای نشاندار اکثراً در بخشهای میانی و دمی هسته پراکنده‌اند (۸۶٪). در بخش پارامدیان هسته میانی رافه نیز تعدادی سلول نشاندار مشاهده شد (۱۴٪). این نورون‌های نشاندار در بخش پارامدیان بیشتر در طرف تزریق قرار داشتند.

شکل ۱ـ ترسیمی شماتیک از جایگاه نورونهای نشاندار شده در مقاطع مختلف (در جهت سری ـ دمی) از هسته پشتی و میانی رافه متعاقب تزریق در هسته میانی پشتی تالاموس می‌باشد (محل تزریق در سمت راست است که با رنگ تیره و هاشور مشخص شده است). در هسته میانی رافه تعداد کمتری نورون نشاندار در مقایسه با DR مشاهده می‌شود که به طور ستونی در طول هسته از جهت سری به سمت دمی پراکنده شده‌اند ولی تجمع آنها در مقاطع میانی و دمی هسته بیشتر می‌باشد (A-D). شکل ۱ با استفاده از اطلس پاکسینوس و واتسون سال ۱۹۸۶ توسط قلم Rapid بر روی کاغذ کالک ترسیم شده است.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-08-21]

شکل ۳ـ سلول‌های نشان‌دار شده در هسته پشتی و میانی



[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-08-21]

شکل ۲ـ هیستوگرام مربوط به تعداد سلولهای نشاندار در جهت سری ـ دمی در ۶ مقطع مختلف هسته‌های پشتی و میانی رافه پس از تزریق HRP به هسته میانی پشتی تالاموس می‌باشد. هیستوگرامها نشان می‌دهند که تعداد نورون‌های نشاندار در سطوح سری تا میانی هسته پشتی رافه افزایش دارد و به طرف دمی تراکم سلولهای نشاندار شده کاهش می‌یابد (A).

در هسته میانی رافه پس از تزریق به هسته میانی پشتی تالاموس (MD) بیشترین سلول نشاندار در بخش میانی و دمی هسته تجمع می‌یابد. در مقایسه مقاطع دمی هسته میانی رافه نسبت به سری با MD بیشتر در ارتباط هستند (B).

شکل ۳ـ عکس مربوط به سلولهای نشاندار شده در هسته پشتی رافه (B,C,D) و هسته میانی رافه (F,E) می‌باشد که پس از تزریق HRP به هسته میانی پشتی (MD) تالاموس (A) تهیه شده است. سلولهای نشاندار شده به صورت نقاط تیره رنگی در هسته مشاهده می‌شوند (Scale Bar A = ۱۰۰ μ و ۵۰ μ = B,C,D,E,F).

بحث

نتایج بدست آمده از مطالعه حاضر نشان می‌دهد که هسته‌های رافه مغز میانی به طور وسیع، پایانه‌های خود را به هسته میانی پشتی تالاموس می‌فرستند و وسعت این ارتباط از هستهٔ پشتی رافه متراکمتر نسبت به رافه میانی می‌باشد.

در مقایسه با مطالعات گذشته که با بکار بردن روشهای ردیابی متفاوت نیز انجام شده، ارتباط گسترده رافه تالامیک نشان داده شده است و نتایج ما نیز ارتباط گسترده رافه تالامیک را نشان می‌دهد. اما شکل ظاهری و نحوهٔ قرارگیری نورونهای منشأ این مسیر گزارش نشده است.در این تحقیق این مسیر ارتباطی از نظر تراکم نورونها، نحوه قرار گرفتن و جایگزینی توپوگرافیک آنها در ناحیه رافه و همچنین تفاوت این ارتباط از هسته میانی رافه که به دو بخش تقسیم شده است (۶) بحث می‌شود.

متعاقب تزریق ردیاب HRP به طریقهٔ رتروگراد در هستهٔ داخلی پشتی تالاموس، نورونهای نشاندار شده در هسته پشتی رافه بیشتر در طرف تزریق و از سطوح سری به سمت دمی و همچنین به طور پراکنده در تمام چهار بخش هسته مشاهده گردید.

Conrad و همکاران (۱۹۷۴) تأکید کردند که عصب‌دهی از هستهٔ رافهٔ پشتی به هسته میانی پشتی (MD) تالاموس با تراکم بیشتری می‌باشد (۷). ورود فیبرها به دیانسفال از طریق فیبرهای MFB توسط روش ردیابی آنتروگراد PHA-L (۸) و همچنین به روش ردیابی اتورادیوگرافی مشاهده شده است (۹).

برخی از این فیبرها دارای میانجی سروتونین می‌باشند(۱۰). Vertes (۱۹۹۱) به روش ردیابی رتروگراد PHA-L، دانسیته فیبرهای ورودی از رافه پشتی به تالاموس را بسیار متراکم گزارش می‌کند (۳). در نتایج این تحقیق، نورونهای نشاندار شده از هستهٔ پشتی رافه که به هسته داخلی پشتی تالاموس، پایانه خود را می‌فرستند از نوع چند قطبی بوده و بیشتر در بال جانبی هسته DR قرار دارند. نورونهای دوکی شکل و گرد به تعداد کمتر در بخش میانی هسته قرار دارند. Heimer و Deolmos (۱۹۸۰) نیز با استفاده از ردیاب فلوئورسنت بدون ذکر شکل ظاهری نورونها همین گزارش را داده‌اند (۱۱). نتایج بدست آمده از ردیابی آنتروگراد (WGA-HRP) نیز پایانه‌های زیادی از هسته پشتی رافه به هسته داخلی پشتی تالاموس را نشان می‌دهند(۱۲). این ارتباط در موش (۱۳)، در گربه (۱۴)، و در میمون (۱۵) هم مشاهده شده است. یافته‌های اخیر Newman و همکاران (۱۹۹۶) نیز به ارتباط نورون‌های چندقطبی متوسط رافه پشتی به بخش مرکزی هسته میانی پشتی تالاموس اشاره دارد(۴). نورونهای نشاندار شده در هستهٔ میانی به تعداد بیشتر گرد و دوکی شکل می‌باشند که در میان آنها تعداد اندکی نورون‌های چندقطبی قرار دارد. تراکم این نورون‌ها در قسمت سری و میانی هسته، بیشتر در طرف تزریق (psilateral) و به میزان کمتر در طرف مخالف جهت تزریق با شکل ظاهری مشاهده می‌شوند. تعداد کمی نورون نشاندار شده در هستهٔ پارامدیان نیز وجود داشت.

بر اساس گزارشات Bobillier در سال ۱۹۷۶ و Azmitia and Segal (۱۹۷۸) و Peschanski and Besson (۱۹۸۴) به روش آنتروگراد، ارتباط سروتونرژیک رافه با هسته MD تالاموس بیشتر از هسته میانی رافه می‌باشد، لذا احتمالاً نورونهای یافت شده در نتایج ما به مورفولوژی ذکر شده، حاوی میانجی عصبی سروتونینی هستند. با آن که Steinbusch (۱۹۸۱) پایانه‌های سروتونرژیک را بندرت در هستهٔ میانی پشتی موش مشاهده نموده است(۱۰)، Lavoie و همکاران (۱۹۹۱) در میمون، تراکم فیبرهای سروتونرژیک را در بخش مرکزی هسته میانی پشتی، کم و در بخش مدیان، متراکم و در بخش خارجی، متوسط گزارش کردند(۱۶).

Vertes (۱۹۹۹) نیز با روش آنتروگراد رابطه هستهٔ رافهٔ میانی را تنها با هسته‌های میانی تالاموس نشان می‌دهد. در مقایسه نتایج خود با محققان فوق می‌توان گفت که ارتباط هسته‌های رافه و هسته

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-08-21]

میانی پشتی تالاموس به روش رتروگراد بیشتر از هسته رافه خلفی می‌باشد و احتمالاً نوروترانسمیترهای دیگری به طور مجزا یا هم‌جوار با سروتونین نیز شرکت دارند.

کاربردهای فیزیولوژیک و بالینی

استطاله‌های صعودی هسته‌های رافه مغز میانی به نواحی مختلف مغزی از جمله به هسته‌های مختلف تالاموس می‌روند. تعداد قابل توجهی از جمعیت نورونی هسته‌های رافه سروتونرژیک هستند. در صورت تخریب هسته میانی رافه و پشتی رافه، میزان کاهش سروتونین در دیانسفال حدود ۵۴٪ می‌باشد و در تلانسفال حدود ۹۷٪ می‌باشد(۵). تغییر در سروتونین سیستم اعصاب مرکزی باعث تغییراتی در اشتها، خواب، حافظه، یادگیری، درد، تهاجم و ریتم‌های روزانه می‌شود. در بیماری آلزایمر علاوه بر نورونهای کولینرژیک نورونهای سروتونرژیک رافه پشتی نیز دچار فرآیندهای تخریبی می‌شوند (۱۸).

کاهش قابل توجه پایانه‌های سروتونینی در پیری در ارتباط با تخریب نورونهای هسته‌های پشتی رافه می‌باشد. این یافته‌ها پیشنهاد می‌کنند که اعمال سیستم سروتونرژیک در سن پیری تغییر می‌کند و ممکن است در ایجاد فراموشی نیز نقش داشته باشد. همهٔ هسته‌های تالاموس حاوی فیبرهای سروتونرژیک 5-HT هستند که منشأ آن هسته‌های رافه در مغز میانی می‌باشد، زیرا هیچ جسم سلولی حاوی 5-HT در تالاموس دیده نمی‌شود. سروتونین به عنوان یک میانجی عصبی مدولاتور (تعدیلکننده) در سیستم اعصاب مرکزی شناخته شده است که عمدتاً در شروع یا اجرای رفتار، نقش اصلی را ندارد، ولی با فرستادن خروجی‌های خود به هسته‌هایی که به منظور اهداف مذکور در مغز عمل می‌کنند می‌تواند تغییردهنده و در نتیجه تنظیم‌کننده مراحل فیزیولوژیک رفتارهای جنسی ، تهاجمی، حرارت، پاسخ به درد و خواب باشد(۸).

همچنین اتصالات فراوانی بین هسته MD با قشر پیشانی، هیپوتالاموس، هسته‌های اختصاصی و یا غیراختصاصی تالاموس تا به حال مورد شناسایی قرار گرفته‌اند که در تنظیم اعمال وابسته به سیستم لیمبیک نقش دارند(۱۳). پس می‌توان نتیجه گرفت که سیستم سروتونرژیک درگیر تغییر و تنظیم بسیاری از اعمال سیستم‌ها در سطح تالاموس است. با توجه به وسعت ارتباط هسته‌های رافه مغز میانی با هسته‌های تالاموس، دانستن وضعیت ارتباط رافه تالاموس از نظر موضع‌نگاری و ریخت‌شناسی کمک بسیاری در درک اعمال فیزیولوژیک این هسته‌ها می‌کند.

منابع

1- Conrad LG, Leonard CM, Donbald W. Connections of the median and dorsal raphe in the rat. An autoradiographic and degeneration study. J Comp Neurol. 1974; 156: 179-206.

2- Fink RP, Heimer. Two methods for selective silver impergnation of degeneration axons and their synaptic ending in the central nervous system. Brain Res. 1967; 4: 369-374.

3- Vertes RP. A PHA-L analysis of ascendig projections of the dorsal raphe nucleus in the cat. J Comp Neurol. 1991; 313: 643-668.

4- Newman DB, Ginsberg CY. Brainstem reticular nuclei that project to the thalamus in rats: A Retrograde tracer study. Brain Behav Evol. 1996; 44: 1-39.

5- Moor RY, Halaris AE. Serotonin neurons of the midbrain raphe: Ascending projections. J Comp Neurol. 1978; 180: 417-438.

6- Paxinos G, Watson C. The rat nervous system. 2nd ed. orlando: Academic Press. 1986; 1-20.

7- Bobillier P, Petijean F, Salvert D. Differential projections of the nucleus raphe dorsalis and nucleus raphe centralis revealed by autoradiography. Brain Res. 1975; 85: 205-210.

8- Vertes RP, Fortin wj, Crane AM. Projections of the median raphe nucleus in the rat. J Comp Neurol 1999 May 17; 407(4): 555-82.

9- Azmitia EC, 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: 641-667.

10- Steinbusch HWM. Distribution of serotonin immunoreactivity in the central nervous system of the rat. cell bodies and terminals. Neuroscie. 1981; 6: 557-618.

11- Deolmos J, Heimer L. Double and Triple labeling of neurons with fluorescent substances, The study of collateral pathways in the ascending raphe system. Neurosci. Let., 1980; 19: 7-12.

12- Peschanski M, Besson JM. Diencephalic connections of the raphe nuclei of the rat brainstem. An anatomical study with reference the somatosensory system. J Comp Neurol., 1984; 224: 509-534.

13- Groenwegen HJ. Organization of the afferent connections of the mediodorsal thalamic nucleus in the rat. Related to the mediodorsal, prefrontal topography. Neurosic. 1988; 24: 379-431.

14- Velayos JL, Reinoso F. Topographic organization of the brainstem afferents to the mediodorsal thalamic nucleus. J Comp

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-08-21]

Neurol. 1982; 206: 17-27.

15- Russchen Ft, Amarol DG, Prince J l. The afferent input to the magnocellular division of the mediodorsal thalamic nucleus in the monkey, Macaca fassicularis. J Comp Neurol. 1987; 256: 175-210.

16- Lavoie B, Parent A. Serotoninergic innervation of the thalamus in the primate: an immunohistochemical study. J. Comp Neurol. 1991; 312: 1-180.

17- Cassel J C, Neufang B, Kelehel C. Effects of grafts containing cholinergic and/or serotonergic and noradrenergic markers in the devervated rat hippocampus. Brain Res. 1993; 604: 53-63.

18- Mesulam M M.Tracing neural connections with horseradish peroxidase. J Histochem Cytochem. 1978; 26(2): 106-117.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-08-21]