

PREGLEDNI RADOVI REVIEW ARTICLES

Medicinski fakultet, Zavod za anatomiju, Novi Sad¹
Klinički centar Vojvodine, Novi Sad
Klinika za abdominalnu i opštu hirurgiju²
Kobe University Hospital, Kobe, Japan
Department of Endoscopy and Gastroenterology³
Klinički centar Srbije, Klinika za psihijatriju, Beograd⁴
Fakultet za veterinu, Beograd⁵

Pregledni rad
Review article
UDK 611.814.018.1
DOI:10.2298/MPNS0910417B

CITOARHITEKTURA HUMANOG PARAVENTRIKULARNOG JEDRA

CYTOARCHITECTURE OF THE HUMAN PARAVENTRICULAR HYPOTHALAMIC NUCLEUS

Siniša S. BABOVIĆ¹, Dejan IVANOV², Ljilja MIJATOV-UKROPINA¹, Takashi TOYONAGA³, Ivan DIMITRIJEVIĆ⁴ i Milena ĐORĐEVIĆ⁵

Sažetak - Ovim člankom smo želeli da ukažemo na važnost paraventricularnog jedra pokazujući novije podele ćelijskih podgrupa, kao i podele prema hemijskom sastavu proteina koji se nalaze u njemu. Fiziološka uloga hipotalamo-hipofiznog kompleksa je svakako uslovljena njegovim vezama sa drugim delovima mozga, kao i hemijskim supstancijama od kojih zavisi prenos signala. Uvođenjem savršenijih tehnika u razvojno-neurobiološka istraživanja, možemo da pratimo i poredimo mnoge delove mozga, pa i paraventricularno jedro s istim jedrima drugih sisara, a time omogućimo lakši rad na eksperimentalnim modelima fiziološko-farmakoloških i drugih istraživanja.

Ključne reči: Humano paraventricularno jedro + anatomija i histologija + ultrastruktura; Proteini nervnog tkiva: Tirozin hidroksilaza; Komparativna anatomija

Uvod

Paraventricularno jedro hipotalamusa (PVN) složeni je motorni relej i integrativno endokrino jedro, koje omogućava i autonomni odgovor, podržavajući homeostazu organizma. Prve opise ovog jedra su dali Meri i Lery 1905. godine, Melon je prvi upotrebio naziv *nc. paraventricularis* 1910. godine, a dok su ga opisivali kao *nc. filiformis* Gurjan 1927, Krieg 1932. i Crouch 1934. godine. S obzirom na to da je u njegovoj histološkoj građi otkriven i tzv. krupnoćelijski (magnocelularni) kontigent, Papez i Aronson su ga 1934. godine opisali kao *nc. magnocellularis hypothalami*. Kod pacova i drugih sisara, u ovom jedru je opisivano nekoliko podjedarnih grupa, koje su se razlikovale i morfološki i po svom neurohemijskom sastavu, o čemu pišu u pomenutim radovima Gurjan i Krieg, kao i Swanson i Sawchenko sa saradnicima 1983. godine [1]. U kasnijim studijama se javljaju podele ćelija u jedru na osnovu sastava proteina u njima, a time i funkcije. Tako na primer kod PVN pacova, prednja i srednja nakupina krupnih ćelija sadrži oksitocin (OXT), a lateralna krupnoćelijska grupa sadrži vazopresin (VSP). Sve tri pomenute ćelijske podgrupe projektuju se u zadnji režanj hipofize, gde se ova dva hormona oslobađaju u krvno korito, o čemu najpre pišu bračni par Scherer 1940. godine, a krajem XX veka i Vandesande [2] i Swanson sa saradnicima [3].

Složena organizacija PVN pacova obezbeđuje složene funkcije pomoću različitih neurohemijskih

struktura, koje imaju važnu ulogu u integraciji signala dobijenih iz nadređenih centara, kao i izvršavanju određenih funkcija kao odgovora. Strukturnu podelu PVN kod pacova je doneo Paxinos sa saradnicima 1986. godine [4], a najsavremeniju podelu na osnovu cito- i hemoarhitektonike, dali su 2000. godine Koucherov i Paxinos sa saradnicima [5].

Cito- i hemoarhitektonska podela PVN

Prve topografske podele PVN kod pacova dali su Greving 1925. i Grüntal 1930, a humano jedro je najpre podelio Brackhaus 1942. godine, na rostralni, parvicelularni i magnocelularni deo, na osnovu njegove citoarhitektonske građe. Napretkom imunohistohemije donekle su potvrđena i dopunjena saznanja o ćelijskoj građi ovog jedra. Prvenstveni cilj kasnijih istraživača bio je da ispitaju osnovu neurohemijske građe jedra, a ne podela ćelijskih podjedarnih grupa, ili upoređivanje s istim jedrom pacova. Osvetljavanje osnove hemijske organizacije humanog PVN, moglo bi da pomogne u razumevanju mehanizma centralne homeostatske kontrole od eksperimentalne životinje do čoveka.

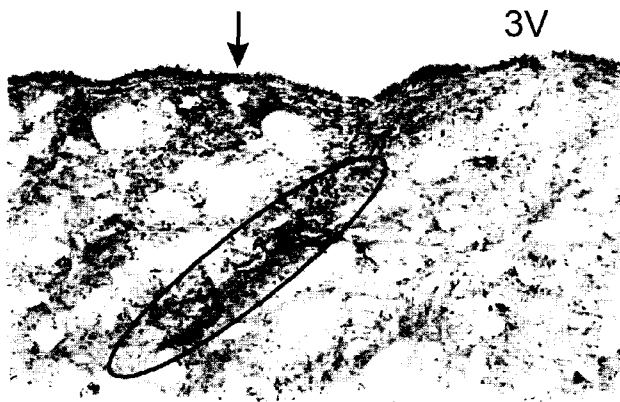
Ovo jedro kod čoveka ima oblik ploče postavljene u približno uspravnoj ravni, paralelno sa bočnim zidom treće moždane komore, ispod čijih ependimnih ćelija leži, a dorzolateralno je usečeno descendentnim delom forniksa. Zapremine je oko 6 mm³, sačinjeno od oko 56 000 neurona, od kojih 25 000 sadrži OXT, a 21 000 VSP [6-8]. Sastoji se iz

Skraćenice

PVN	- <i>nc. paraventricularis</i>
VSP	- vazopresin
OXT	- oksitocin
TH	- tirozin hidroksilaza, enzim
CRF	- kortikotropin-rilizing faktor
mPFC	- medijalni prefrontalni korteks

dve grupe ćelija: magnocelularne i parvocelularne grupe [9].

Naša istraživanja iz oblasti ontogeneze ćelija ovog jedra koja su ispitivana imunohistochemijskom reakcijom na tirozin-hidroksilazu (TH), enzim koji se prvi javlja u kaskadnoj reakciji stvaranja noradrenalina i adrenalina iz tirozina, pokazala su da se ono formira nešto pre 16. gestacijske nedelje, mada neki autori smatraju da se začinje oko 12. nedelje gestacije [10,11] (slike 1 i 2).



Slika 1. Immunohistochemijska lokalizacija TH u hipotalamusu 23. nedelje gestacije. 3V - treća moždana komora. PVN je označeno krugom. Strelica pokazuje epindimalni sloj treće komore mozga. Uveličanje 10x2.5 puta.

Fig. 1. Immunocytochemical localisation of TH in the hypothalamus of the 23th gestation week. 3V - 3th cerebral ventricle. PVN is circled. The arrow indicates the epindimal layer. Magnification 10x2.5



Slika 2. Immunohistochemijska lokalizacija TH u PVN, 23. nedelja gestacije. Uveličanje 6x2.5

Fig. 2. Immunocytochemical localisation of TH in PVN of the 23th gestation week. Magnification 6x2.5

Dokorašnja podela krupnoćelijskog dela bila je na rostralni, medijalni i kaudalni. Smatralo se da se u svim magnocelularnim neuronima luči OXT, a u lateralnoj zoni kaudalne grupe VSP. Parvicelularni deo je podeljen na rostralni, periventricularni, medijalni i dorzalni. Periventricularni deo šalje aksone u eminenciju medianu, medijalni deo još i u *nc. n. vagi*, kičmenu moždinu, dok dorzalni samo u kičmenu moždinu. Neuron iz dorzalne, ventralne i zadnje grupe parvicelularne grupe, šalju vlakna u autonomne centre moždanog stabla i kičmene moždine, omogućavajući ovoj ćelijskoj grupi direktan uticaj na autonomni nervni system [3,12,13].

Pojedini delovi parvicelularnog ćelijskog kontigenta šalju vlakna u neurohipofizu, a nešto veći broj u *locus coeruleus* i *nc. parabrachialis*. Ćelijski nastavci koji odlaze u eminenciju medianu, sadrže VSP, a vlakana za *truncus encephali* i VSP i OXT. Parvicelularne ćelije sadrže i: *neuronensin*, *neurophysin*, *dynorphin*, *cholecystinin*, kortikotropin oslobađajući faktor (CRF), dopamin (i sve enzime koji se nalaze u kaskadnoj reakciji nastajanja dopamina, kao na primer TH), vazoktivni intestinalni peptid, treofil faktor 3, *cocaine- and amphetamine-regulated transcript* faktor, humani intestinalni treofil faktor, bombesin [12]. Procenjuje se da je u humanom PVN kod odraslih 38% TH pozitivnih ćelija, u kojima je kolokalizacija sa OXT mnogo češća nego sa VSP, dok je kod neonatusa veća kolokalizacija TH sa VSP, a mali broj ćelija pokazuje kolokalizaciju VSP i OXT [7,8].

U PVN kod pacova, u nervnim vlaknima je otkriveno 30 neurohormona ili neurotransmitera, a u telu neurona 23, od kojih je naročito izražena koncentracija VSP, OXT, CRF i bombesina [15]. U ovčijem mozgu, na primer, nalazimo više od 30 neurotransmitera [16].

Granule koje su smeštene unutar parvicelularnih struktura i sadrže neurosekret, veličine su 80-100 nm i manje su od onih u magnocelularnom delu. Zanimljivo je da se neuronski završeci nalaze u periventricularnoj zoni, proširuju u mikrovezikule oko 50 nm koji su delom okruženi astrocitima [17].

Savremena istraživanja koja su dali Koutcherov i saradnici pomoću trodimenzionalne kompjuterske rekonstrukcije slike, pokazuju detaljniju građu posmatranog jedra. Najistaknutija među njima je magnoćelijska podgrupa, postavljena u ventrolateralnom kvadrantu PVN i sastavljena od nakupina ćelija koje sadrže VSP, kao pozitivnih na acetilholinesterazu, i grupu ćelija pozitivnih na calbindin. Posmatrano rostralno, magnocelularni deo prelazi u manju nakupinu parvicelularne podgrupe postavljene ispred, koja sadrži acetilholinesterazu, VSP- i TH-pozitivne ćelije. Dorzalno, kraj opisanog magnocelularnog kontigenta opisana je tzv. dorzalna podgrupa ćelija vretenastog oblika koje sadrže TH, OXT i acetilholin, kao nakupina koja sadrži calbindin. Na granici sa trećom moždanom komorom i medijalno do magnocelularne i dorzalne podgrupe ćelija nalazi se parvicelularna podgrupa. Parvi-

celularni deo sadrži imunoreaktivne ćelije pozitivne na CRF, neuromedin K receptor i tzv. nonphosphorylated neurofilament protein. Zadnja ćelijska podgrupa je postavljena iza descendentnog dela kolumne forniksa, koji je postavljen kaudalno i iznad pomenute sitnoćelijske jedarne podgrupe i čini hemoarhitektonsku ćelijsku grupu koja uključuje dispergovane ćelije pozitivne na acetilholinesterazu, VSP, OXT, i TH, kao i CRF-, *nonphosphorylated* neurofilament protein-, neuromedin K receptor- i calbindin- imunoreaktivne neurone.

Izneto ukazuje da je humano PVN sasatavljeno iz magnocelularnog i parvicelularnog dela homolog magnocelularnom delu ćelija pacovskog PVN, dok su parvicelularni deo i zadnja ćelijska podgrupa homolozi pacovskom medialnom parvicelularnom delu i zadnjoj podgrupi [5].

Klinički značaj PVN

Hipotalamus u celini, kao i posmatrano jedro, čine važnu funkcionalno-morfološku jedinicu, koja je od izuzetne važnosti za mnoge biološke procese kod čoveka. Ovo jedro po svojoj topografiji jeste neodvojivi deo hipotalamnusa, sa kojim je povezan aferentnim vlaknima, ali formira i mnogobrojne sinapse sa drugim delovima mozga. Prosečan broj sinapsi po neuronu iznosi 2 800 [13], a najveći broj vlakana stiže iz iz limbičkog sistema (*nc. septalis lateralis, nc. striae terminalis, corpus amygdaloideum, subiculum*), hipotalamusa i moždanog stabla, kao i iz medijalnog prefrontalnog korteksa (mPFC) koji je nervnim supstratom u integraciji kognitivno-afektivnih informacija i regulaciji hipotalamo-hipofizo-adrenalne osovine, odgovorne kod emocionalnog stresa, a mPFC modulira stresni odgovor preko PVN u kom su smešteni i autonomni i neuroendokrini efektni mehanizmi [18]. Većina vlakana se završava u parvicelularnom delu jedra, izuzuev *nc. dorsomedialis* i *nc. preopticus periventricularis*, za koja se smatra da se završavaju u magnocelularnom delu jedra.

U odnosu na eferentacije ovog jedra, možemo i da naslutimo koliko je važna njegova uloga u fizi-

ološkim, prvenstveno endokrinim, procesima kod čoveka. Eferentna vlakana ovog jedra potiču iz magnocelularnih neurona i završavaju u zadnjem lobusu hipofize. Vlakna iz parvicelularnog dela se završavaju u: *nc. coeruleus, area tegmentalis ventralis, nuclei parabrachiales, nc. tractus solitarii, nc. dorsalis n. vagi*, periventikularnoj sivoj masi srednjeg mozga, *nc. intermediolateralis*, spoljašnjoj zoni eminencije medijane, *lobus posterior hypophysialis* i *corpus amygdaloideum*. Mnoga od navedenih vlakana obrazuju *fasciculus longitudinalis medialis*.

Pored fiziološkog procesa porođaja i svega što je u fiziološkoj vezi s tim, humano PVN je uključeno u regulaciju izlaznih sistema hipofize i regulaciji autonomnog nervnog sistema. Zanimljivo je potkrepiti rečeno uz nekoliko primera: smanjenje broja magnocelularnih neurona se pokazalo kod bolesnika posle hipofizektomije; promena u cito- i hemoarhitekturi je nađena kod slučajeva udruženih sa poremećajima homeostatske kontrole, kao što je *Prader-Willi syndrome*, depresija i AIDS. Bilateralna elektrolitička lezija PVN uzrokuje hiperfagiju i porast telesne težine [19]. Smanjen broj neurona u PVN je nađen i u slučajevima urođenog insipidnog dijabetesa, a lezije u arei PVN su dovodile do hiperaktivnosti autonomnog nervnog sistema [5].

Zaključak

Neophodnost istraživanja građe i biohemijskih procesa u ovom jedru značajno pospešuju dalje razumevanje za život veoma važnih, fizioloških procesa i to od porođaja i stresa do veoma suptilnih i hemijski veoma delikatnih procesa koji balansiraju hipotalamo-hipofiznu osovину, u kojoj se nalazi svojevrsni "čvor života". Naravno da će buduće komparativne studije humanog hipotalamusa sa hipotalamusom drugih sisara pokazati mogućnosti daljih istraživanja, kako bi se nastavila najpre eksperimentalna farmakološko-fiziološka istraživanja, a potom upotrebila i visoko sofisticirana tehnička sredstva za ispitivanje neurofizioloških svojstava mozga u celini.

Literatura

- Swanson LW, Sawchenko PE. Hypothalamic integration: organization of the paraventricular and supraoptic nuclei. *Annu Rev Neurosci* 1983;6:269-324.
- Vandesande F, Dierickx K. Identification of the vasopressin producing and of the oxytocin producing neurons in the hypothalamus magnocellular neurosecretory system of the rat. *Cell Tissue Res* 1975;164:153-62.
- Swanson LW, Kuypers HGJM. The paraventricular nucleus of the hypothalamus: citoarhitectonic subdivisions and organization of projections to the pituitary dorsal vagal complex, and spinal cordas demonstrated by retrograde fluorescence double-labeling methods. *J Comp Neurol* 1980;194:555-70.
- Paxinos G, Waston C. The rat brain in stereotaxic coordinates. Sydney: Acadamec Press; 1986.
- Koucherov Y, Mai JK, Ashwell KWS, Paxinos G. Organization of the human paraventricular hypothalamic nucleus. *J Comp Neurol* 2000;423:299-318.
- Goudmit E, Hofman MA, Fliers E, Swaab DF. The supraoptic and paraventricular nuclei of the human hypothalamus in relation to sex, age and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1990;11:529-36.
- Swaab DF, Hofman MA, Lucassen PJ, Purba JS, Raadsheer FC, Van de Nes JAP. Functional neuroanatomy and neuropathology of human hypothalamus. *Anat Embryol* 1993;187:317-30.

8. Swaab DF. The human hypothalamo-neurohypophysial system in health and disease. In: Urban IJA, Burbach JPH, De Wied D, eds. Progress in brain research. Amsterdam: Elsevier; 1998:577-618.

9. Babović S. Ontogeneza ćelija paraventricularnog jedra imunoreaktivnih na tirozin-hidroksilazu. Magistarski rad. Novi Sad: Medicinski fakultet; 2002.

10. Babović S, Mijatov-Ukropina Lj, Stojsic-Dzunja Lj, Srdic B. Razvoj paraventricularnog jedra pracen pojavljivanjem imunoreaktivnosti na tirozin-hidroksilazu. Med Pregl 2004;57:421-8.

11. Babović S, Srdić B, Mijatov-Ukropina Lj, Stojšić-Džunja Lj. Razvoj humanog hipotalamusa krajem prvog i u drugom trimestru gestacije. Med Pregl 2005;58(1-2):37-42.

12. Saper CB, Loewy AD, Swanson LW, Cowan WM. Direct hypothalamo-autonomic connections. Brain Res 1976;117:305-12.

13. Luiten PG, ter Horst GJ, Steffans AB. The course of paraventricular hypothalamic efferents to autonomic structures in medulla and spinal cord. Brain Res 1985;329:374-8.

14. Robinson ICAF. Magnocellular and parvocellular OT an AVS system. In: Lightman SL, Everitt BJ, eds. Neuroendocrinology. Boston: Blackwell Scientific Publication; 1986.

15. Palkovits M. Afferents onto neuroendocrine cells. In: Ganten D, Pfaff D, eds. Current topic in neuroendocrinology - morphology of hypothalamus and its connections. Berlin: Springer-Verlag 1986;7:197-222.

16. McDonald T, Nathanielsz P. Bilateral destruction of the fetal paraventricular nuclei prolongs gestation in sheep. Am J Obstet Gynecol 1991;165(3):764-70.

17. Berry M, Banister L, Standing S. Nervous system. In: Williams P, ed Gray's anatomy. 38th ed. New York: Churchill Livingstone; 1995:1094-102.

18. Radley JJ, Arias CM, Sawchenko PE. Regional differentiation of the medial prefrontal cortex in regulating adaptive responses to acute emotional stress. J Neurosci 2006;26(50):12967-76.

19. Dube MG, Kalra SP, Kalra PS. The hypothalamic paraventricular nucleus is not essential for orexigenic NPY or anorexigenic melanocortin action. Peptides 2006;27(9):2239-48.

Summary

Introduction

The significance of this research in terms of structure and biochemical processes in PVN contributes to further understanding of vital physiological processes from delivery and stress to delicate chemical processes that keep the hypothalamo-hypophysial axis in balance.

Key words: Paraventricular Hypothalamic Nucleus + anatomy and histology + ultrastructure; Nerve Tissue Proteins; Tyrosine 3-Monooxygenase; Anatomy, Comparative

Rad je primljen 27. IX 2007.

Prihvaćen za štampu 10. XII 2007.

BIBLID.0025-8105:(2009):LXII:9-10:417-420.

Conclusion

Comparative studies of the human hypothalamus with the hypothalamus of other mammals enable further research, especially pharmacological and physiological ones. These are made possible with the aid of highly sophisticated equipment for examination of neurophysiological features of the brain.