

Medicinski fakultet, Novi Sad
Zavod za anatomiju

Pregledni članak
Review article
UDK 611.814:612.63.025.5

RAZVOJ HUMANOG HIPOTALAMUSA KRAJEM PRVOG I U DRUGOM TRIMESTRU GESTACIJE

DEVELOPMENT OF HUMAN HYPOTHALAMUS AT THE END OF THE FIRST AND IN THE SECOND TRIMESTER OF GESTATION

Siniša S. BABOVIĆ, Biljana SRDIĆ, Ljilja MIJATOV-UKROPINA i Ljubica STOJŠIĆ-DŽUNJA

Sažetak - U radu je praćen embrionalni razvoj humanog hipotalamusa krajem prvog i tokom drugog trimestra gestacije. Znajući da se u celini mozak sisara stvara iz prozencefalnog, mezencefalnog i rombencefalnog mehura koji se uočavaju u četvrtoj gestacijskoj nedelji na kranijalnom delu neuralne cevi, a da je u istu gestacijsko doba međumozak predstavljen začetkom oka, hteli smo ukratko da prikazemo i sekretornu aktivnost neurona u tom periodu. Sekretorna aktivnost neurona uopšte, pa i jedara hipotalamusa, a tim i njihovo sazrevanje, prati se imunohistohemijskim i imunoradiološkim metodama, koje su zasnovane na strukturalnoj identifikaciji pojedinih faktora (prvenstveno proteinskih molekula), čime smo mogli da odredimo specifičnost sekretorne aktivnosti jedara hipotalamusa (npr. tubero-hipofizni nervni put), kao i nivoe izlučivanja hormona u hipotalamo-hipofizni splet. Naš rad je bio usmeren ka praćenju kateholaminske aktivnosti tokom razvoja posmatranog dela mozga u petoj, šestoj, jedanaestoj, trinaestoj nedelji gestacije, kao i stadijumima neznatno starijim od trinaeste nedelje gestacije.

Ključne reči: Hipotalamus + rast i razvoj; Embrijon + rast i razvoj; Prvi trimestar trudnoće; Drugi trimestar trudnoće; Neuron + sekrecija; Tirozin 3-monooksigenaza

Uvod

Prva istraživanja na hipotalamusu koja su dovela do nekih konkretnih stavova o razvoju hipotalamusa, međama i podeli hipotalamusa na jedarne strukture, obavljena su na sisarima početkom dvadesetog veka. Pionirske radove na tom polju objavili su: 1911. Ramon y Cajal, 1912. Friedemann, 1911. i 1914. Winkler i Potter, 1927. Gurdian, 1929. Rioch, 1929. Warner, 1929. i 1930. Grunthal, 1932. Krieg, 1932. Chu, 1932. Papez, 1934. godine Crouch [1].

Jedan od poznatijih istraživača današnjice u ovoj oblasti, holandski naučnik Swaab, u drugom poglavlju knjige "Hemijska neuroanatomija" navodi da se prvo pominjanje anatomskog entiteta pod nazivom HIPOTALAMUS vezuje za švajcarskog anatora Hisa 1893. godine [2]. Naime, radove Von Baera iz 1828. godine, u kojima se govori o modelu mozga sa četiri mehura tokom njegovog embrionalnog razvoja, His prihvata i nastavlja dalja proučavanja na drugom mehuru od koga se kasnije formira međumozak sa njegovim derivatima: epitalamusom, talamusom i hipotalamusom.

Ova istraživanja, kao i značaj hipotalamusa u neuroendokrinoj regulaciji su i nas navela da pratimo razvoj jedara hipotalamusa krajem prvog i tokom drugog trimestra gestacije [3]

Pregled morfološkog razvoja hipotalamusa tokom prvog i početkom drugog trimestra gestacije

Mozak sisara se u celini stvara iz tri mehura, a to su: *prosencephalon*, *mesencephalon* i *rhombencephalon*, koji se uočavaju u četvrtoj gestacionoj

nedelji na kranijalnom delu neuralne cevi embriona. Od prozecefalona će se kasnije razviti veliki mozak (*telencephalon*, *corpora striata*, *lobi olfactores*) i međumozak (*thalamus*, *tractus opticus*, *neurohypophysis*, *epiphysis*). Od mezencefalona će se stvoriti srednji mozak (*lamina tecti*), od rombencefalona će prosteći *metencephalon* (*pons*, *cerebellum*), a *myelencephalon* će dati produženu moždinu (*medulla oblongata*) [4]. Zečević navodi da je u ranim stadijumima i to oko 4. nedelje gestacije, međumozak predstavljen začetkom oka [5].

Na poprečnim preseccima kroz diencefalona u 6. nedelji gestacije uočavaju se tri žleba u položenoj ravni: *sulcus dorsalis*, *sulcus medialis et ventralis*, koji dele međumozak na četiti dela, i izobražavaju buduće strukture epitalamusa, dorzalnog i ventralnog talamusa, te hipotalamusa. Ovi žlebovi nestaju krajem 3. lunarnog meseca, a odnosi između pomenutih delova se menjaju zbog razlika u brzini njihovog rasta.

U šestoj nedelji gestacije, pod diencefalona, za-debljava i označava početak obrazovanja mamilarnog kompleksa. Nedelju dana kasnije, uočavaju se vlaknasti produžeci iz lateralnog mamilarnog jedra, koji će kasnije izobražavati *tr. mammillothalamicus*.

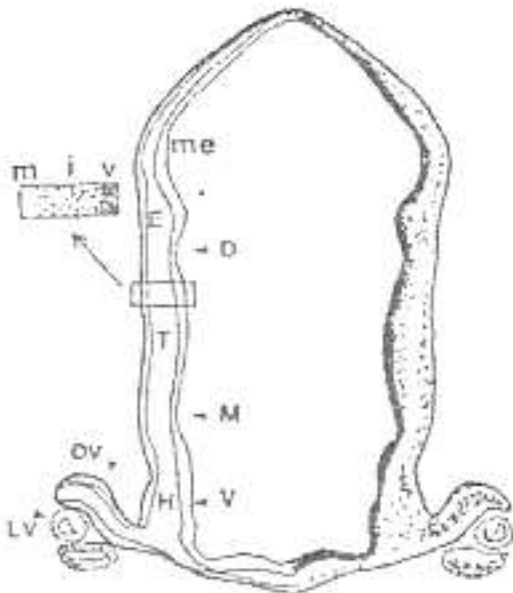
U devetoj nedelji gestacijskog razvoja fetusa (embriološki posmatrano, granicu između pojnova embrion i fetus čini osma nedelja gestacije) pojavljuje se tvorevina nazvana Medial Forbrain Bundle (MFB, ređe pominjan kao *fasciculus longitudinalis medialis*), čiji se rostralni deo, bojen po Nislu, tada može videti [6]. U ovom stadijumu se mogu uočiti i začeci vlakana budućeg mamilotalamičkog puta, koja potiču iz medijalnih mamilarnih jedara, a do ventralnih delova talamusa, dosežu u

Skraćenice

MFB	- <i>Medial Forebrain Bundle s. fasciculus longitudinalis medialis</i>
PVN	- <i>nc. paraventricularis</i>
TH	- tirozin-hidroksilaza
TH IR	- imunoreaktivnost na tirozin-hidroksilazu
A ₁₁ -A ₁₄	- oznaka za tela dopaminergičkih neurona u međumozgu

desetoj i jedanaestoj nedelji gestacije (deseta nedelja se smatra završnim periodom za obrazovanje mamilarnih tela). Na tom stupnju se javljaju i prve fornikalne aferencije koje dosežu do mamilarnog regiona.

U odnosu na već uobličena mamilarna jedra u desetoj gestacijskoj nedelji, rostralne hipotalamičke komponente se ne mogu jasno razaznati, već se nalaze u zajednici tzv. primordijuma, koji se širi od premamilarne regije kroz dorzalni deo hijazmatskog grebena i rostralno, bez prekidanja, u medijalni strijatalni greben i paleokortikalnu formaciju na bazi telencefalona. Jedra dijagonalne vrpce Broca se razvijaju od istog primordijuma.

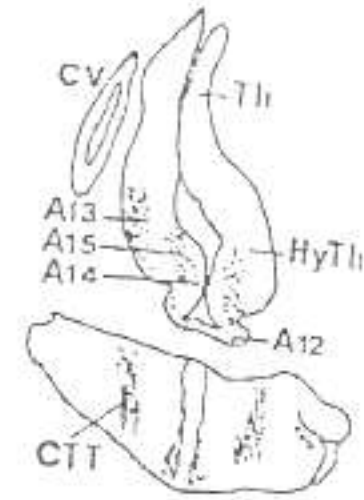


Slika 1. Poprečni presek kroz međumozak embriona u 6. gestacijskoj nedelji. Tri useka (D-dorzalni, M-medijalni, V-ventralni) razdvajaju međumozak na H-hipotalamus, T-talamus, E-epitalamus, ME-mezencefalon, OV-optička vezikula. Insert pokazuje gradnju zida: m-marginalna zona, i-intermedijerna i v-ventrikularna. (Preuzeto iz: Zečević N. Neurobiologija razvika. Beograd, Naučna knjiga, 1990)

Fig. 1. Transversal section of human diencephalon in the 6th week of gestation. Diencephalon is divided by three divisions (D - dorsal, M - medial, V - ventral) into H - hypothalamus, T - thalamus, E - epithalamus, ME - mesencephalon, OV - optic vesicle. The insert shows the wall structure: m - marginal zone, i - medial zone and v - ventricular zone.

Kurjak, citirajući rad Kostovića, pokazao je da u desetoj nedelji gestacije započinje i citoarhitektonski se diferencira grupa jedara koja su položena u medijalnom hipotalamusu, uključujući i paraventricularno jedro (PVN) [7]. Takođe, tokom trećeg meseca gestacije pojedinačna hipotalamička jedra se uočavaju na ventrikularnom zidu [8].

Početkom drugog trimestra, tačnije u 13. nedelji gestacijske starosti, mogu se videti tirozin-hidroksilaza imunoreaktivne ćelijske nakupine (TH



Slika 2. Atlas TH pozitivnih neuronskih perikariona i puteva u 6. gestacijskoj nedelji humanog embriona. Ravan reza načinjen u transverzalnom preseku. Brojevima od A₁₃ do A₁₆ su označene heterogene neuronske TH IR populacije, od kojih će grupa A₁₂ verovatno dati PVN. CV-cerebralni vezikul, Th-talamus, HyTh-hipotalamus, CTT-tractus tegmentalis centralis. (Preuzeto iz: Zecevic N, Verney C. Development of the CA Neurons in Human Embryos and Fetuses, with Special Emphasis on the Innervation of the Cerebral Cortex. J. Comp. Neurol. 1995)

Fig. 2. Groups of TH IR body cells and pathways in the 6th week of gestation. Cross section. TH IR populations are marked with symbols A₁₃-A₁₆, out of which the group A₁₂ produces PVN. CV - cerebral vesicle, Th-thalamus, HyTh - hypothalamus, CTT - central tegmental tract

IR), koje ukazuju na postojanje procesa neuroendokrinog sazrevanja, a ove ćelije u hipotalamusu se prostiru od mamilarnih tela do optičke hijazme i preoptičke regije [9].

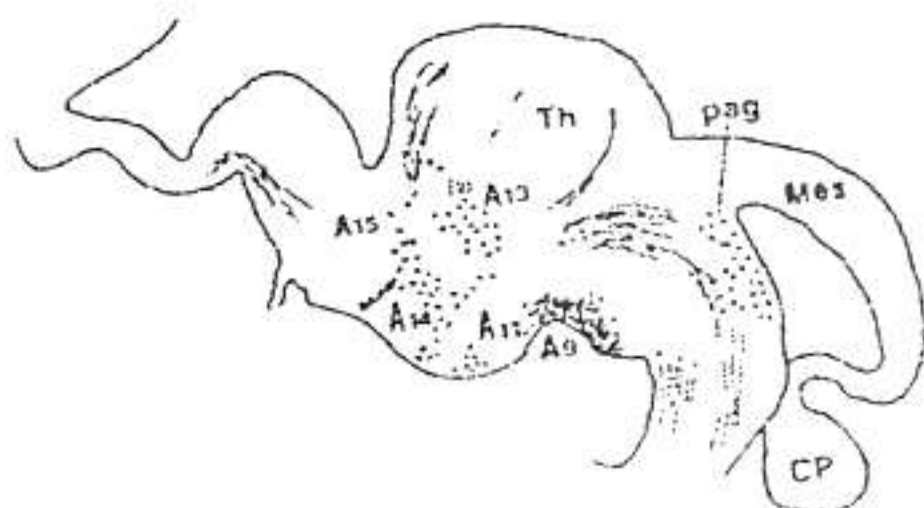
Nakupine vlakana imunoreaktivnih ćelija produžene moždine, mosta i srednjeg mozga opisane u 6. nedelji gestacije su prisutne i u 11. nedelji gestacije, s tim što se penetracija ovih završetaka intenzivno širila u međumozak i veliki mozak [9].

Aksoni MFB poreklom iz ćelijskih tela septalne regije i paleokorteksa dosežu do hipotalamusa oko osme nedelje. Vlakna optičkog nerva u ovom stadijumu se dobro uočavaju. Oko desete nedelje gestacije mogu se identifikovati: preoptičko, supraoptičko, ventromedijalno i slabije diferencirano paraventricularno jedro.

Histogeneza se nastavlja i u drugoj polovini gestacije, kao i posle rođenja. Zapremina hipotalamusa raste kao posledica rasta veličine ćelijskih tela (povećava se zapremina citoplazme), umnožavanja ćelijskih produžetaka, obrazovanja mijelina. Na rođenju je zapremina hipotalamusa manja u poređenju sa hipotalamusom odraslog, što ukazuje na nastavak procesa sazrevanja struktura u ovoj regiji i nakon rođenja.

Razvoj sekretorne aktivnosti u mozgu krajem prvog i tokom drugog trimestra gestacije

Veliki napredak poslednjih decenija dvadesetog veka na polju neuroendokrinologije, predstavlja otkriće hipotalamusnih hormona. Haris je 1945. godine postavio hipotezu o postojanju faktora koji se sintetišu u hipotalamusnim neuronima, osloba-



Slika 3. Parasagitalni rez kroz fetalni mozak od 10.5 gestacijskih nedelja. TH IR neuroni u predelu hipotalamusa su označeni od A_{11} do A_{15} . Th-thalamus, Mes-mesencephalon, pag-periaqueductal siva masa, CP-cerebelarni primordijum.

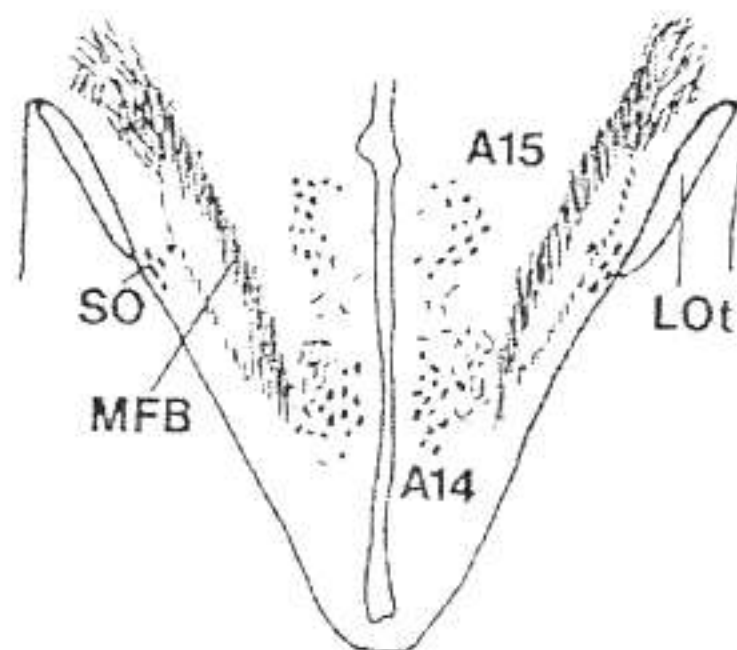
Fig. 3. Parasagittal section of a fetal brain in 10.5 week of gestation. TH IR neurons in hypothalamic area are marked with symbols A_{11} - A_{15} . Th - thalamus, Mes - mesencephalon, pag - periaqueductal gray matter, CP - cerebellar primordium.

đaju u hipotalamo-hipofiznu cirkulaciju i odnose u prednji režanj hipofize, gde stimulišu sekreciju svojih specifičnih tropnih hormona. Imunohistohemijska i imunoradiološka ispitivanja zasnovana na strukturalnoj identifikaciji pojedinih faktora, odredila su njihova specifična hipotalamusna jedra i tuberohipofizni nervni put, kao i nivoe izlučivanja hormona u hipotalamo-hipofizni splet. Molekularna biologija (u sklopu ove i molekularna neurobiologija), počinje da se razvija u dvadesetom veku, najpre kao fundamentalna naučna grana, koja vremenom prerasta u veoma moćnu primenjenu disciplinu. Setimo se da je poslednjih godina dvadesetog veka odgonetnuta šifra DNK čoveka uz pomoć tehnika molekularne biologije. Nova naučna disciplina je omogućila dokazivanje mRNK, koja određuje prekuzore svakog hipotalamusnog hormona i sledstvenu identifikaciju gena koji određuju njihovu sintezu.

Koncept neurosekrecije uveo je Scherrer kao hipotezu da nervne ćelije mogu imati sekretornu ulogu, što je zasnovano na specifičnostima strukture ćelija supraoptičkog i paraventrikularnog jedra, koje sadrže proteinske, koloidu slične vakuole, koje su u tesnoj vezi sa susednom kapilarnom mrežom [10]. Green i Harris postavljaju hipotezu o hormonalnoj regulaciji prednjeg režnja hipofize pomoću supstancija koje se iz hipotalamusa prenose u hipofizu portnim krvotokom, te spajanjem ove dve hipoteze dolazimo do osnova savremene neuroendokrinologije.

Neurosekretorne ćelije Wurtman naziva neuroendokrinim pretvaračima, jer su sposobne da nervne informacije pretvore u hormonsku informaciju, pa kao krajnji cilj imamo metabolički događaj radi održavanja homeostaze organizma.

Ćelije koje utiču na rad adenohipofize možemo podeliti na dve grupe. Neuron, koji zbog sadržaja peptida nazivamo peptidergičkim, ima ulogu da provodi akcione potencijale i da sintetiše, prenosi i oslobodi specifični hormon i druge aktivne peptide koji se humoralno prenose do određenih ćelija neuro- i adenohipofize. Peptidni transmitteri se sintetišu na endoplazmatskom retikulumu, potom transportuju duž aksona u vidu granula do nervnih terminala. Procesom egzocitoze iz terminala se oslobadaju deponovani transmitteri.



Slika 4. Crtež pokazuje frontalni rez kroz hipotalamus u 13. nedelji gestacije. TH IR neuroni na ovom preseku su obeleženi sa A_{14} i A_{15} . MFB-medial forebrain bundle, SO-supraoptička area, LOT-lateralni olfaktivni trakt.

Fig. 4. Frontal section through hypothalamic area in the 13th gestational week. TH IR neurons in this area are marked with symbols A_{14} - A_{15} . MFB - medial forebrain bundle, SO - supraoptic area, LOT - lateral olfactory tract.

Drugu grupu neurona, koji su takode uključeni u kontrolu regulisanja prednjeg režnja hipofize, čine neuroni postavljeni kao veza između ostalog dela CNS i peptidergičkih neurona. Oni većim delom pripadaju monoaminergičkim neuronima, koji produkuju neurotransmitere među kojima smo neke i mi ispitivali: dopamin (DA), noradrenalin (NA), serotonin, tj. 5-hidroksi-triptamin, acetil-holin. Ovi neurotransmiteri oslobođeni u intersinaptički prostor deluju na receptore sledstvenog neurona i na taj način mogu biti činioci koji oslobadaju hipotalamusne hormone u portnu hipofizalnu cirkulaciju.

Kateholaminergički sistem se pojavljuje veoma rano tokom embrionalnog razvoja CNS i do sada su ga proučavali kod različitih sisara, pre svega glodara, Olson, Seiger i Verney. U istraživanjima na hipotalamusu majmuna su se naročito istakli Rakić, Goldmann-Rakić i Levitt [11]; na istim strukturama mozga čoveka Olson, Nobin, Bjorklund [12], potom Pearson [13] i Vervey [14]. Za pomenuti sistem se znalo da je važan činilac koji govori o stepenu sazrevanja u razvoju centralnog nervnog sistema sisara, ali njegova distribucija dosada nije dovoljno

proučavana kod humanog embriona u periodu prvog i početka drugog trimestra.

Upravo u ovakvim istraživanjima došlo se do zaključka da se kateholaminergička pozitivnost ćelija CNS opisana i u radu Verneya, može videti imunocitohemijskim metodama ispitivanja reakcija na enzime, tirozin-hidroksilazu (TH) i dopamin β-hidroksilazu (DBH), koji učestvuju u kaskadnoj reakciji sinteze kateholamina (CA).

Funkcionalnu hemiju mozga teško je proučavati zbog složenosti moždanog tkiva i prisustva relativno male količine bioaktivnih supstancija. U istraživanju istih primenjuju se tri načina:

- upotreba fluorescentnih materija koje se vežu za odgovarajući transmitser i time omogućavaju posmatranje fluorescentnih mesta pomoću fluorescentnog mikroskopa;

- ubrizgavanjem radioaktivnih prekursora u mozak eksperimentalnih životinja koji se selektivno preuzimaju u nervnim završecima, pa se autoradiografijom mogu identifikovati sinaptičke vezikule u kojima je deponovan odgovarajući transmitser;

- upotreba visoko specifičnih antitela.

Upotrebom navedenih tehnika, a posebno poslednje, do danas su poznate sledeće činjenice u vezi sa imunoreaktivnošću mozga humanog embriona, od kojih navodimo pet stadijuma gestacijskog razvoja između 5. nedelje i stadijuma nešto starijih od 13. nedelje gestacije.

Imunocitohemijska istraživanja su pokazala enzime uključene u proces sinteze CA u kateholaminergičkim ćelijskim grupama kod humanog embriona od 5. gestacione nedelje i kasnije [9]. Rana fluorescentna histohemijska istraživanja otkrila su mono-aminergičke ćelije u 7. gestacionoj nedelji, a vlakna u kortikalnim nakupinama od 13. do 17. gestacione nedelje.

Kateholaminski sistem bio je nađen u CNS humanog embriona upotrebom TH i DBH kao imunocitohemijskih markera od 33. do 38. postovulacionog dana; pozitivne su ćelije na TH u produženoj moždini, mala pozitivna grupa u mostu, dve grupe u mezencefalonu i u primordijumu koji leži ventralno, a iz koga će se kasnije razviti hipotalamus. Nedelju dana kasnije bila je intenzivnije prisutna boja u areama ispitivanim na TH, posebno u supstanciji nigri (SN) u ventralnoj tegmentalnoj arei, dve nakupine kateholaminergičkih aksona koje su se širile od produžene moždine do mezencefaličnog tegmentuma i nakupine ćelija koje će dati strijatum [14].

Mislimo da treba napomenuti da Pickel navodi imunoreaktivnost na tirozin-hidroksilazu (TH IR) u 5. nedelji gestacije u simpatičkim perifernim neuronima, koji se grupišu u malim nakupinama duž dorzalne krivine kičmene vrpce [15].

Što se tiče drugih neurotransmitera Yew i Chan pokazuju i njihovo rano prisustvo. Tako se u 5. 6. i 7. nedelji gestacije javlja pozitivnost u jedrima produžene moždine na acetilholin, enkefalin, sup-

stancija P, a oko 11. i 12. gestacione nedelje u moždanom stablu. Neuropeptid Y se javlja u kičmenoj moždini od 12. gestacione nedelje, a u hipokampu u 15. Serotoninerški neuroni u *nc. dorsalis raphe* javljaju se u 10. gestacionoj nedelji, a somatostatin, vazopresin, oksitocin od 12. do 14. gestacione nedelje [16].

Od oko 42. do 47. dana, tj. 6. nedelje gestacije u medijalnom diencefalonu se javljaju dve do tri nakupine dopaminergičkih neurona tj. tirozin-hidroksilaza imunoreaktivnih ćelija (TH IR), koje se šire do mamilarne regije i infundibuluma.

Mnogobrojni TH IR neuroni koji su u grupama razbacani po hipotalamusu u predelu od mamilarnih tela do optičke hijazme (u međumozgu označeni kombinacijom slova i brojeva A_{11} - A_{14} , videti u daljem tekstu i slikama), bili su sastavljeni od heterogenih grupa neuronske populacije koja je verovatno uključivala mesta gde će se stvoriti A_{11-12} , A_{13-14} ćelijske grupe. Ćelije pozitivne na TH, koje su smeštene dorzolateralno do mamilarnog recessusa, mogu dati kasnije A_{11} grupu. Pored ovih TH IR ćelija nalazila se grupa u ventralnoj tubero-mamilarnoj arei. *Nc. periventricularis* je smešten duž treće komore, što mu i ime kazuje, napred i ventralno. Dorzalni deo ove grupe verovatno predstavlja PVN. Na istom nivou laterodorzalna grupa ćelija A_{13} bila je smeštena u zoni incerti na granici ventralnog talamusa. Na infundibulumu ventralna TH ćelijska grupa formirala je mesto gde će se začeti *nc. arcuatus* (A_{12}). Retki mali TH IR neuroni bili su iznad i bočno u odnosu na optičku hijazmu. Druge male ćelijske grupe nalazile su se u bazalnom telencefalonu i mestu odakle će se obrazovati supraoptička area hipotalamusa tj. na nivou lateralno od olfaktorog traktusa.

U ovoj razvojnoj dobi uočavaju se još dve grupe TH IR ćelija. Prva se širi medijalno od olfaktorone plakode do olfaktivnog živca, a druga grupa TH IR ćelija se sastoji od dve grupe ćelija od kojih je prva bila smeštena u retinoblastima, a druga u ćelijama nalik ganglionskim, u tzv. zadnjoj mrežnjači. Još se u ovom stadijumu primećuje težnja aksonskih vlakana TH IR ćelija da, idući paralelno, uspostave vezu sa površinom moždanog stabla, tj. od produžene moždine ka rostralnom prozencefalonu [9].

U ovoj gestacijskoj starosti TH IR ćelijske grupe su bile rasprostranjene kaudorostralno u CNS, budući u vezi sa mezencefaličkim i hipotalamičkim grupama. Noradrenerški grupe su takođe bile obeležene u produženoj moždini, lokusu ceruleusu i nekim delovima ponsa. Postoje i TH IR ćelije koje imaju prolazan karakter u toku razvoja, kao kod pacova. Takođe od 6. gestacione nedelje TH IR putevi se šire u kaudorostralnom smeru unutar centralnog tegmentalnog trakta i dorzalne tegmentalne nakupine, koje se kasnije skupljaju sa dopaminergičkim mezencefaličkim putevima koji daju MFB u bazalnom prozencefalonu. Između 7. i 8. nedelje intra-

uterinog razvoja, TH IR vlakna se šire do bazalnih ganglija i velikog mozga, ali koru telencefalona dodiruju tek u 13. nedelji gestacije.

Studije koje navode nalaze dobijene na uzorcima mozgovu u stadijumu između 6. i 7. gestacijske nedelje govore o TH IR i svedoče da se sazrevanje širi od kaudalnoga ka rostralnom smeru. Uprkos činjenici da mnogi TH IR neuroni migriraju i da se raspajaju u intermedijernoj zoni, moguće je identifikovati jasne ćelijske grupe koje smo označili simbolima slova i broja od A_1 do A_{15} . Rezultati autorke Zečević govore da se rano, u 6. nedelji gestacije humanog embriona, već uobličavaju hipotalamičke kateholaminergičke grupe koje su nađene na rođenju i u odraslom dobu - tada, naravno, diferencirane i uobličene u hipotalamičke jedarne strukture [9].

U stadijumu jedanaeste gestacione nedelje, različite TH IR ćelijske grupe u međumozgu bile su smeštene uglavnom u hipotalamičkoj arei sa izuzetkom male grupe u zoni incerti i velikim dorzalnom delom ventralnog talamusa. Ove ćelijske grupe su se nalazile na ovom mestu i u 6. nedelji intrauterinog razvoja, ali ćelijska morfologija različitih TH IR neurona se može bolje oceniti u kasnijim stadijumu. Najbrojniji TH IR neuroni su bili locirani na granici različitih hipotalamičkih jedara više nego unutar samih jedara. U ovoj razvojnoj dobi možemo uočiti nakupinu TH IR postavljenu na mestu budućih mamilarnih tela (ovo predstavlja grupu A_{11}), a bila je sastavljena od dispergovanih, velikih, multipolarnih, neurona sa dendritskim produžetkom. Ventralno u mestu preteče lučnog jedra (*nc. arcuatus*) možemo uočiti male, kružne, nediferentovane TH IR ćelije (ovo predstavlja buduću A_{12} grupu). Dorzalno do A_{11} grupe i dorzalno od mesta preteče forniksa, nalazi se A_{13} , koja se smestila u zoni incerti. Ova grupa ćelija je sastavljena od mnoštva TH IR neurona sa mnogobrojnim dendritskim produžecima i proširenjima. Postoji heterogena skupina TH IR neurona srednje veličine, postavljene ven-

tralno u odnosu na A_{13} , a oni će dati periventrikularno jedro. Retki pozitivni neuroni bili su razbacani dorzalno i lateralno, pretežno u okolini budućeg paraventrikularnog jedra. Nešto malo TH IR bilo je locirano u okolini prednje komisure. U ovom razdoblju života fetusa, TH IR neuroni prodiru iz produžene moždine, mosta i srednjeg mozga pomoću opisanih vlakana još u šestoj nedelji gestacije, do međumozga i velikog mozga.

Olson i saradnici navode slične zaključke, da se retke pozitivne kateholaminske grupe malih kružnih neurona (fluorescentnom tehnikom obojeni zelenom bojom) nalaze u srednjem i u više ventralnom delu hipotalamusa [17].

U međumozgu i bazalnom delu prozencefalona na uporednim koronalnim rezovima trinaeste gestacijske nedelje, uočava se sazrevanje TH IR grupa ćelija u kaudorostralnom smeru, koje se kreće: od mamilarnih tela do optičke hijazme i preoptičke regije. U središnjem hipotalamičkom nivou nalazi se mala grupa izduženih ćelija koje se nalaze u supraoptičkoj arei, graničeći se sa lateralnim delom olfaktivnog traktusa [9].

Dopaminergički putevi se obrazuju pre kraja prvog trimestra, tj. u stadijumu starijim od trinaest nedelja gestacije. Ćelije koje pokazuju TH IR izražavale su morfološku zrelost intenzivnim bojenjem perikariona i brojnih produžetaka od 15. do 27. gestacione nedelje u moždanom stablu, a u PVN i supraoptičkom jedru su u 28. nedelji razvoja pokazali malu, nekompletu diferenciranost, što ukazuje na vremensku razliku u maturaciji TH IR sistema između neurosekretornih jedara paraventrikularnog i supraoptičkog s jedne, i moždanog stabla čoveka s druge strane [18,3].

S obzirom da je morfologija u tesnoj vezi s funkcijom, pomenuti periodi morfološkog uobličavanja jedara humanog hipotalamusa čine se kritičnim, u stvaranju neuroendokrine osovine i razvoja mozga deteta u utrobi majke.

Literatura

1. Kappers CU, Huber GC, Crosby EC. The comparative anatomy of the nervous system of vertebrates, including man. New York: Haufner Publishing Company; 1967:1175-86.
2. Swaab DF. Neurobiology and neuropathology of the human hypothalamus. In: Bloom FE, Björklund A, Hökfelt T, eds. The primate nervous system. Amsterdam: Elsevier; 1997: 39-136.
3. Babović S. Ontogeneza ćelija humanog paraventrikularnog jedra imunoreaktivnih na tirozin-hidroksilazu (magistarski rad). Novi Sad: Medicinski fakultet; 2002.
4. Duančić V. Osnove embriologije čoveka. Beograd - Zagreb: Medicinska knjiga; 1988:151-2.
5. Zečević N. Neurobiologija razvika. Beograd: Institut za biološka istraživanja "Siniša Stanković"; Naučna knjiga; 1990: 114-6.
6. Kostović I. Razvitak i gradnja moždane kore. Zagreb: Jugoslavenska medicinska naklada; 1979:13-36.
7. Kostović I, Ciglar S, Vujić J. Razvitak neuroendokrinih područja hipotalamusa u drugom trimestru trudnoće. VI perinatalni dani ZLH: zbornik radova i sažetaka. Zagreb: ZLH; 1977: 519-23.
8. Sidman R, Rakic P. Development of the human central nervous system. Springfield: C.C. Thomas Publications; 1982: 81-2.
9. Zečević N, Verney C. Development of catecholamine neurons in human embryous and fetus, with special emphasis on the innervation of the cerebral cortex. J Comp Neurol 1995;351:509-35.
10. Đurić SD. Osnovi neuroendokrinologije. Beograd: Zavod za izdavanje udžbenika i nastavnih sredstava; 1985.

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

12. Nobin A, Bjorklin A. Topography of the monoamine neuron system in the human brains as revealed in fetuses. Acta Physiol Scand (Suppl) 338:1-40.

13. Pearson J, Brandeis L, Goldstein M. Appearance of the tyrosine hydroxylase immunoreactivity in the human embryo. Dev Neurosci 1980;3:140-50.

14. Verney C, Zecevic N, Nikolic B, Berger B. Early evidence of catecholaminergic cell groups in 5- and 6-week-old human embryos using tyrosine hydroxylase and dopamine- β -hydroxylase immunocytochemistry. Neurosci Lett 1991;131:121-4.

15. Pickel V, Specht L, Sumal K, Joh T, Reis D, Hervonen A. Immunocytochemical localization of tyrosine hydroxylase in the human fetal nervous system. J Comp Neurol 1980; 194:465-74.

16. Yew DT, Chan WY. Early appearance of acetylcholinergic, serotonergic and peptidergic neurons and fibers in the developing human central nervous system. Microsc Res Tech 1999;45:389-400.

17. Olson L, Bor us O, Seiger  . Histochemical demonstration and mapping of 5-hydroxytryptamine- and catecholamine-containing neuron system in the human fetal brain. Z Anat Entwickl Gesch 1973;139:259-82.

18. Panayotacopoulou TM, Swaab DD. Development of tyrosine hydroxylase-immunoreactive neurons in the human paraventricular and supraoptic nucleus. 1993;72:145-50.

Summary

Introduction

The paper deals with the embryonic development of human hypothalamus at the end of the first and during the second trimesters of gestation. Bearing in mind that the mammal brain, as an entity, develops from the prosencephalic, mesencephalic and rhombencephalic vesicles, which are noticeable in the cranial portion of the neural tube in the 4th week of gestation, and that diencephalon is manifested in the eye vesicle at the same gestational age, authors presented the neuronal secretory activity in that period.

Secretory activity of hypothalamic neurons

The secretory activity of both neurons and hypothalamic nuclei, as well as their maturation, were followed-up by certain

immunohistochemical and immunoradiological methods based on structural identification of some factors (primarily protein molecules), which made it possible to determine the specificity of secretory activity of hypothalamic nuclei (ex. tuberohypophysial pathways), as well as the levels of the hormone release into the hypothalamo-hypophysial complex.

Conclusion

The aim of this work was to estimate the catecholamine activity during the development of the respective part of the brain in the 5th, 6th, 11th and 13th week of gestation and later.

Key words: Hypothalamus + growth and development; Embryo - growth and development; Pregnancy Trimester, First, Pregnancy Trimester, Second; Neurons + secretion; Tyrosine 3-Monooxygenase

Rad je primljen 8. IV 2004.

Prihvaćen za štampu 29. IV 2004.

BIBI ID.0025-8105;(2005):I.VIII:1-2:37-42.