Archive of SID

مطالعه سیر تغییرات تکاملی شبکهٔ کوروئید در موش

*دکتر محمدرضا نیکروش، دکتر مهدی جلالی

* گروه آناتومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی و درمانی مشهد

خلاصه

در این پژوهش که به منظور بررسی تغییرات تکاملی شبکه کوروئید مجاور بطنی موش (نژاد balb/c) صورت گرفت سعی شد تا روند تغییرات تکاملی این شبکه در دوره‌های مختلف زندگی مورد ارزیابی قرار گیرد.

برای این منظور مغزهای مربوط به روزهای مختلف دوره جنینی، نوزادی و بالغ موش در فرمالین ۱۰٪ فیکس گردید و پس از تهیه برشهای سریال در جهات فرونتال و هوریزونتال و رنگ آمیزی مورد مطالعه میکروسکوپیك قرار گرفت.

یافته‌های حاصل از این پژوهش نشان می‌دهد که اولین تظاهرات مربوط به پیدایش شبکه کوروئید در موش از حدود روز یازدهم جنینی است که به صورت یك ستیغ افقی در بالای سوراخ بین بطنی نمایان می‌شود و بروز این پدیده به طور همزمان در بخش فوقانی سقف بطن چهارم نیز قابل ردیابی است. در این راستا با بروز تغییرات تکاملی و تغییر شکل سلولهای پوششی پیش ساز این شبکه، بتدریج پلاك کوروئیدی شروع به کامل شدن می‌کند و در روزهای بعد به سمت حفرات بطنی گسترش می یابد تا اینکه در حدود روز هفدهم بعد از تولد به تکامل نهایی خود نزدیك می‌شود. مطالعات میکروسکوپیك در این زمینه مشخص نمود که سلولهای پوششی تمایز یافته مشارکت کننده در این شبکه در مراحل اولیه شکل گیری جنینی بیشتر به حالت استوانه‌ای و با هسته‌های مشخص تیره کروی به چشم می‌خورند که به صورت کلاف‌های نامنظم به درون حفرات بطنی برجسته شده‌اند. همچنین بموازات این دسته از تغییرات تکاملی، سلولهای دیگری در مجاورت تشکیلات اخیر شروع به نمایان شدن می‌کنند که با عنوان سلولهای Epiplexus شناخته شده‌اند. مطالعات مربوط به کوروئید موشهای بالغ نشان داد که تغییرات مورفولوژیکی خاصی در کوروئید آنان دیده می‌شود که از مهمترین آنان می‌توان به آتروفی سلولهای اپی‌تلیال مربوط به این شبکه و تغییر شکل در جهت پهن شدن سلولها و نامنظم شدن غشای پایه در آنان اشاره کرد در حالیکه در دوره جنینی و همچنین در موشهای نابالغ چنین پدیده‌ای به چشم نمی‌خورد.

کلمات کلیدی: شبکه کوروئید، تکامل، موش

مقدمه

مطالعه مقایسه‌ای جنین شناسی سیستم عصبی، این موضوع را به اثبات رسانده است که روند مراحل اصلی تکامل در رده‌های مختلف پستانداران تقریبا" به صورت مشابه و پایدار باقی مانده است. بنابراین در بسیاری از موارد از شناخت این الگوهای تکاملی و تعمیم آن به انسان، می‌توان استفاده‌های مناسبی به عمل آورد (۴). در این رابطه آنچه که به اثبات رسیده است اینکه شبکه‌های کوروئید مجاور بطنی سیستم عصبی یکی از ضمایم حساس و تأثیر گذار در تکامل و بقای این سیستم محسوب می شود که به موازات شکل گیری بطن‌های مغزی و در ارتباط با آنها شروع به پیدایش و تکامل می‌نماید. سپس این شبکه به گونه‌ای سازگاری و تخصص می‌یابد که بتواند به ایجاد سّد خونی – مغزی منجر شود و در ترشح مداوم مایع مغزی نخاعی و تبادلات یونی بین خون و مغز ایفای نقش نماید.

از سوی دیگر مشخص شده است که شبکه کوروئید در پستانداران به موازات تغییر در سایر ارگانهای بدن در طی دوره زندگی جنین و پس از تولد دارای تغییراتی می‌شود که به سهم خود می‌تواند بر تغییرات مربوط به عملکرد سیستم عصبی تأثیر بگذارد (۱۳) در حالی که دگرگونیهای مربوط به ساختمان و عمل سیستم عصبی مرکزی از دیدگاه این

www.SID.ir

Archive of SID

تأثیر گذاری کمتر مورد توجه قرار گرفته است. به عنوان مثال تحقیقات نشان می‌دهد که با پیشرفت سن، ظهور لیپوفوشین و سایر انکلوزیونها در سلولهای اپی‌تلیال تشکیلات عروقی کوروئید به فراوانی دیده می‌شود (۱۳) که پیوند شدن آنها با پروتئینهای سلولی مغز یکی از عوامل بروز بیماریهای سیستم عصبی از جمله آلزایمر دانسته شده است (۳). بر اساس برخی از مطالعات دیگر مشخص شده است که غشای پایه در سلولهای اپی‌تلیال شبکه کوروئید افراد مسن از نظر ضخامت، وضعیتی نامنظم پیدا می‌کند که می تواند زمینه عبور غیر طبیعی یونها و حتی مولکولهای درشت‌تر ازجمله بعضی از پروتئینها را از این شبکه فراهم نموده و منجر به بر هم خوردن تعادل غلظت یونی در مایع مغزی نخاعی گردد (۷). در این رابطه نشان دار کردن اِلمانهای خونی و ردیابی آن در مایع مغزی نخاعی مربوط به بطن‌ها و سیسترنهای مغزی در رت‌های مسن نشان می‌دهد که در ظرف یک ساعت، ۵۰٪ ایزوتوپهای مورد نظر از این شبکه عبور می‌نمایند در حالیکه در رت‌های جوان این مقدار از ۷٪ تجاوز نمی‌کند (۲۱). در این شرایط طبیعی به نظر می‌رسد که افزایش نفوذ پذیری و تراوایی خارج از حد طبیعی شبکه کوروئید بتواند منجر به عبور غیر مجاز مولکولهای هورمونی و آنزیمی (از قبیل تیروکسین، پرولاکتین و لپتین) یا عبور سریع بعضی از داروها و ترکیبات شیمیایی به داخل مغز شود و زمینه اختلال در کار سیستم عصبی را فراهم نماید (۲۱). بنابراین، با استفاده از پژوهش حاضر که بر روی شکل گیری و تکامل کوروئید موش صورت گرفته است سعی گردید تا از مرحله ظهور تشکیلات پیش ساز کوروئید تا تکامل نهایی این شبکه، سیر تغییرات ساختمانی پدید آمده در آن مورد مطالعه و ارزیابی قرار گیرد.

مواد و روشها

به منظور این مطالعه از موش‌های باکره نژاد balb/c استفاده شد که پس از جفت گیری و تعیین روز صفر حاملگی در حیوانخانه بخش فیزیولوژی-فارماکولوژی دانشکده پزشکی مشهد در شرایط استاندارد (نور و روشنایی، دمای مناسب و آب و غذای کافی) مورد مراقبت قرار گرفتند. سپس مغز جنین‌های مربوط به روزهای ۱۰ تا ۲۰ حاملگی و مغز نوزادان ۱۰ و ۲۰ روزه و موش بالغ (۶ ماهه) مورد استفاده این پژوهش قرار گرفت. در رابطه با تهیه برشهای بافتی از مغزهای جنینی، در هریك از روزهای یاد شده یکی از موشهای حامله تحت بیهوشی عمیق قطع نخاع و سزارین شد. سپس دو عدد از جنینهای به دست آمده در هر مرحله که به طور تصادفی انتخاب گردیده بودند قطع نخاع گردیده و مغز آنان برای فیکس شدن به فرمالین ۱۰٪ انتقال یافت. در این حالت چون استخراج مغز جنینها امکان پذیر نبود جمجمه آنان به طور کامل مورد فیکس قرار گرفت. در مورد نوزادان روزهای یاد شده و نمونه بالغ نیز با قطع سر و شکافتن جمجمه، مغز آنان به دقت خارج و به روش فوق فیکس گردید. پس از آماده سازی بافتی، مغز همه نمونه‌های به دست آمده در جهات فرونتال و ساژیتال (به صورت سریال) برش گیری شد. ضخامت برشها ۱۰ میکرومتر و فاصله بین برش‌ها از هر ۱۰ برش متوالی یك برش در نظر گرفته شد و پس از کُد گذاری با استفاده از هماتوکسیلین-ائوزین مورد رنگ آمیزی قرار گرفت.

نتایج

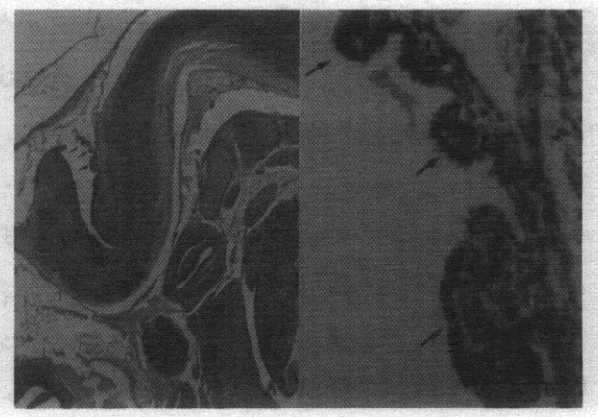
مطالعات بافتی مربوط به سیستم عصبی مرکزی جنین‌های ۱۰ روزه علائمی را که دلالت بر ظهور و پیدایش شبکه کوروئید باشد نشان نداد اما از روز ۱۱ جنینی اولین علامت پیدایش جوانه‌های کوروئید در بطن‌های طرفی و در حین شکل‌گیری حفرات بطنی آشکار گردید (شکل ۱). در این حالت ضمن شکل‌گیری جدار میانی بطن‌های طرفی و تمایز آنها از همدیگر در بخش انتهایی این تیغه شواهد مربوط به ساختار تشکیلات پیش ساز کوروئید به صورت دو ستیغ عرضی متمایل به بالا قابل ملاحظه است. علاوه بر این سلولهای پیش ساز کوروئید در این مرحله نابالغ و بهم فشرده هستند و هنوز آرایش منظمی بخود نگرفته‌اند. در این مرحله اولین شواهد

www.SID.ir

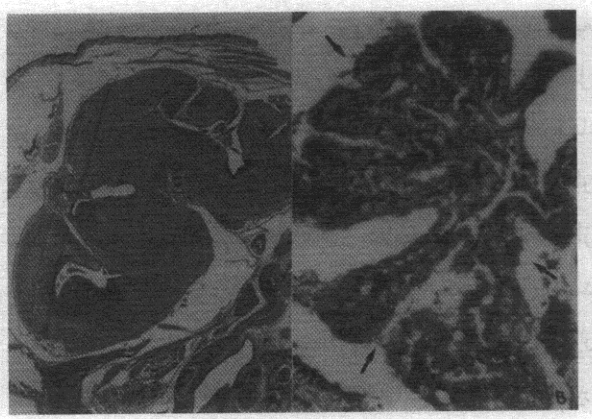
Archive of SID

شکل ۱: A ، مقطع فرونتال سیستم عصبی مرکزی جنین ۱۱ روزهٔ موش (با رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین و درشت نمایی ۲۰= X) که اولین علائم ظهور کوروئید را به صورت جوانه‌های پیش ساز این شبکه (فلش) در بطن‌های طرفی (ستاره) نشان می دهد. در این تصویر به همان گونه که دیده می شود سلولهای مزبور در جهت تمایز و ساختار کوروئید نسبت به سایر سلولهای این ناحیه در حال تغییر هستند و به عنوان اولین قدم از تراکم لایه‌های سلولی کاسته شده است. B ، نمایش همان تصویر با درشتنمایی بیشتر (X = ٤٠٠) در محل جوانهٔ کوروئید اولیه (فلش) با تأکید بر این مسئله که سلولهای متراکم و نابالغ پیش ساز کوروئید به سمت ستونی شدن پیش می‌روند.

شکل ۳: مقطع ساژیتال سیستم عصبی مرکزی جنین ١٤ روزهٔ موش و طرز شکل‌گیری کوروئید بطن چهارم (فلش) در شکل A (با رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین و ٤٠ = X). B ، کوروئید همان تصویر با درشتنمایی بیشتر (X = ٤٠٠). در این حالت همانگونه که مشخص است از ارتفاع سلولهای پیش ساز کوروئید کاسته شده و هسته‌های سلولی در مجموع نوار قاعده‌ای تیره‌ای را به نمایش گذاشته‌اند. در این حالت اگرچه هنوز شبکهٔ کوروئید تکامل نهایی خود را به دست نیاورده است اما با چین خوردگی جوانه‌های اولیه (فلش) و هجوم سلولهای پشتیبان (ستاره) طرح قابل قبولی از پیدایش این شبکه دیده می‌شود.



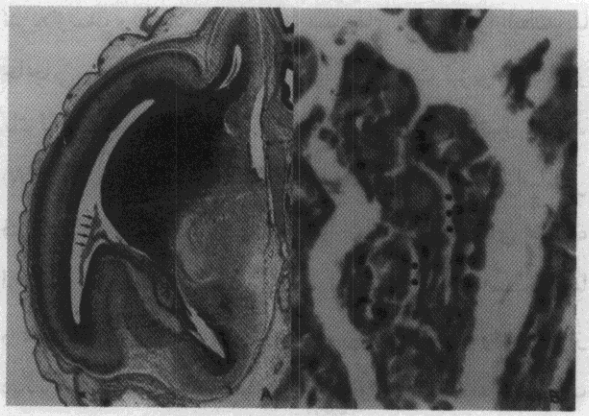
شکل ۲: A ، مقطع فرونتال سیستم عصبی مرکزی جنین ۱۳ روزهٔ موش که شکل‌گیری بطن سوم (ستاره)، بطن‌های طرفی (دایره) و جوانه‌های کوروئید در حال تکامل (فلش) مشخص شده است که با رشد بیشتری نسبت به روز دوازدهم دیده می‌شود (رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین و ۲۰= X). B ، نمایش جوانه‌های کوروئید مربوط به همان تصویر با درشتنمایی بیشتر (X = ٤٠٠). در این وضعیت سلولهای پیش ساز کوروئید جوانه‌های کوروئید با آرایش ستونی منظم و هسته‌های درشت نزدیک به قاعده دیده می‌شود.



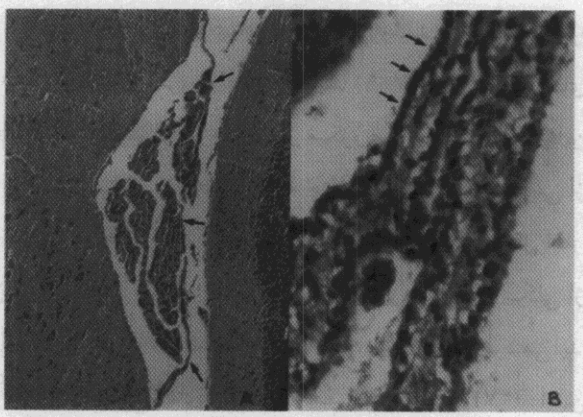
شکل ٤: مقطع ساژیتال سیستم عصبی مرکزی جنین ۱۷ روزهٔ موش و نمایش کوروئید بطن چهارم (فلش) در شکل A (با رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین و ۲۰ = X). B ، کوروئید همان ناحیه با درشتنمایی بیشتر (X = ٤٠٠). در این حالت همانگونه که مشخص است کورئید بشدت در حال به هم پیچیدن است و اولین علائم از پیدایش لاکوناهای کوروئیدی (ستاره) به چشم می‌خورد.

www.SID.ir

Archive of SID



شکل ۵: مقطع ساژیتال سیستم عصبی مرکزی نوزاد ۲۰ روزهٔ موش و نمایش کوروئید بطن طرفی (فلش) در شکل A (با رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین و ۲۰ = X). B، بخشی از کوروئید همان ناحیه با درشتنمایی بیشتر (۴۰۰ = X). در حالت اخیر همانگونه که مشخص است لاکوناهای کوروئیدی (دایره) فوق العاده وسعت یافته و اپیتلیوم سازندهٔ کوروئید از ستونی کوتاه به سمت پهن شدن می‌رود. علاوه بر این تصاویر واضحی از سلولهای پشتیبان این شبکه که سلولهای Epiplexus نامیده می‌شوند قابل ردیابی است (ستاره).



شکل ٦: مقطع فرونتال سیستم عصبی مرکزی موش بالغ (٦ ماهه) در ناحیهٔ بطن چهارم و نمایش کوروئید در این ناحیه (فلش) در شکل A (با رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین و ۱۰۰ = X). B، بخشی از کوروئید همان ناحیه با درشتنمایی بیشتر (۴۰۰ = X). در این حالت همانگونه که مشخص است سلولهای مشارکت کننده در ساختار این شبکه به صورت نوارهای سلولی نازک و منظمی بدنبال هم ردیف شده‌اند (فلش). در این حالت سلولها آنقدر پهن و نازک شده‌اند که هسته تمام حجم سلول را به خود اختصاص داده است. در این حالت رنگ پذیری کوروئید نسبت به مراحل قبلی به شدت افزایش یافته و همانگونه که دیده می‌شود هسته‌ها حالت پیکنوز به خود گرفته‌اند.

مربوط به پیدایش کوروئید در اپیتلیوم بخش فوقانی سقف بطن چهارم نیز قابل ردیابی است.

بررسی مقاطع عصبی مربوط به روز ۱۳ جنینی گویای این واقعیت است که ضمن شکل‌گیری بطن سوم و بطن‌های طرفی، جوانه‌های کوروئید رشد بیشتری یافته و در حال طویل شدن هستند (شکل ۲). در این مرحله سلولهای پیش ساز کوروئید الگوی ستونی مشخص‌تری یافته و هسته‌های آن‌ها به صورتی واضحتر به سمت قاعده متمایل شده‌است.

در مطالعه برشهای روز ۱۴ جنینی مشخص شد که کوروئید بطن چهارم به طور واضح در حال شکل گیری است (شکل ۳). در این حالت سلولهای پیش ساز کوروئید کوتاه شده‌اند و هسته‌های سلولی به صورت منظم و تیره با آرایش قاعده‌ای منظم در این سلولها به چشم می‌خورند. در این مرحله شبکه کوروئید هنوز به تکامل نهایی خود نرسیده است اما با چین خوردگی جوانه‌های اولیه کوروئید و هجوم سلولهای پشتیبان تغییرات تکاملی رو به افزایش است.

با بررسی مقاطع به دست آمده از کوروئید بطن‌های طرفی و بطن چهارم جنین‌های مربوط به روز ۱۷ جنینی مشخص شد که جوانه‌های کوروئید از حالت استطاله‌های ساده به سمت کلافه‌های پیچیده‌ای پیش می‌روند که رفته رفته طرح تکامل یافته‌تری را از این شبکه به نمایش می‌گذارد و به ساختار کوروئید بالغ در حال نزدیک شدن است (شکل ۴).

بررسی‌های به عمل آمده در کوروئید مربوط به آخرین روز حاملگی و روزهای اول پس از تولد گویای این واقعیت است که در این مرحله، لاکوناهای کوروئیدی به طرز چشمگیری وسعت یافته و اپیتلیوم سازنده کوروئید از ستونی کوتاه به سمت پهن شدن می‌رود (شکل ۵). علاوه بر این تصاویر واضحی از سلولهای پشتیبان (Epiplexus) در تشکیلات کوروئید قابل ردیابی است که اپیتلیوم سازندهٔ کوروئید را همراهی می‌کند. مشاهدات یاد شده که کماکان تا روز ۲۰ پس از تولد ادامه یافته بود تغییرات عمده دیگری را نشان نداد جز اینکه کلافه‌های کوروئیدی گسترش بیشتری

www.SID.ir

Archive of SID

یافته و سلولهای اپیتلیوم سازنده کوروئید ضمن تمایل بـه پهـن شدن از هسته‌های رشد یافته و درشت‌تری برخوردارند.

در بررسی مقاطع به دست آمده از سیستم عصبی مرکـزی موش بـالغ مشـخص شـد کـه سـلولهای مشـارکت کننـده در ساختار کوروئید به صورت نوارهای سلولی نازك و منظمی بـه دنبال هم ردیـف شـده‌اند (شـکل ۶). در ایـن حـالت سـلولهای پوششی موجود در شبکه تا حد ممکن پهن و نازك شـده و یـك اپیتلیوم سنگفرشی ساده را به نمایش می‌گذارند. در راستای این تغییرات از گستردگی و پیچیدگی کلافه‌های عروقی کوروئید نیز کاسته شده و از بافت حمایت کننده (پشتیبان) کوروئید نـیز اثـرات کمـتری بـه چشـم می‌خـورد. همچنـین رنـگ پذیـری کوروئید نسبت به مراحل قبلی به شدت افزایش یافته است تـا آنجا که هسته‌ها بیش از پیش حالت پیکنوز بخود گرفته‌اند.

بحث

شبکه کوروئید عبارت از یك سـاختار پیچیـده و تخصـص یافته در سیستم عصبی مرکـزی اسـت کـه نقـش عمـده آن در ارتباط با شکل دادن مایع مغزی نخاعی مشخص می‌شود (۳۲). تحقیقات نشان می‌دهد که اپی‌تلیـوم مشـارکت کننـده در ایـن شبکه از اپی‌تلیوم لولـه عصـبی و مزانشـیم آن از منشـاء منشـاء می‌گیرد (۴ و ۲۲). یك موضوع دیگر اینکه آنزیمهای زیادی در شبکهٔ کوروئید ساخته می‌شود کـه از جملـه آنهـا می‌تـوان بـه آلکالین فسفاتاز، اسید فسـفاتاز، گلوکـز ۶ فسـفاتاز، تیـامین پیرو فسـفاتاز، آدنیـلات سیکلاز، اکسـیدو ردوکتـاز، و گلوتـاتیون S ترانسـفراز اشـاره نمـود (۴). امـا از مـهمترین آنزیمهایی که در رابطه با سنتز مایع مغزی نخاعی در این شـبکه ایفـای نقـش می‌کننـد بـاید بـه ATPase (Na^+ , K^+) و کربونیك انیدراز اشاره نمود که مستقیم یا غـیر مسـتقیم، بـا استفاده از کـاتکول آمینـها سـنتز می‌شـوند (۲۴). مطالعـه در ساختار کوروئید و سایر بسترهای عروقی مغز نشان داده اسـت که سلولهایی که سطح داخلی رگهای خونی و ازجملـه کوروئیـد را می پوشانند به عنوان اندوتلیوم عروقـی شـناخته می‌شـوند. این سلولها نقش مهمی در هموستاز فیبرینولیز و انعقاد خـون بـر عهده دارند. علاوه بر این نقش این سلولها در تنظیم تونیسـیته عـروق، پدیـدهٔ رگ زایـی در بافتـهای طبیعـی و نسـوج نئوپلازیـك و همچنـین فعـالیت سـلولهای خـونی در رابطـه بـا جابجایی و مهاجرت آنها که در جریان تغییرات فیزیولوژیـك و پاتولوژیك بافتهای بدن به وقوع مـی‌پیونـدد بی تأثـیر نیسـت (۲۸). همچنین اهمیـت نقـش ایـن سـلولها در تمـایزات اساسـی فنوتیپ اندوتلیوم و نوسانات آن در صدور سـیگنالهای مختلـف از نظر دور نمانده است (۱ و ۲۳). تشخیص اینگونه سـیگنال‌ها و دریافت پیامهای هدایتی مربوط به روند تکـامل و تمـایز، از دیگـر نقش‌هـای پیچیـده سـلولهای اندوتلیـال هـدف محسـوب می‌شوند که طبعاً" اندوتلیوم کوروئید نیز از این قـاعده مثتثنی نخواهند بود (۱۱، ۲۵ و ۳۱). اکتساب چنین نقش‌هایی از سـوی اینگونـه سـلولها نتیجـه یـك ویـژگـی چنـد قـابلیتی (Multipotential) این نوع سلولها است که به عوامل مختلفـی از جمله در دسترس بودن یا نبودن بعضی از مولکولهـای محیطـی در جریان تکامل جنینی یا پس از تولد وابسته است (۱۸).

علاوه بـر ایـن پـاره‌ای از تحقیقـات نشـان مـی دهـد کـه سلولهای گلیال نیز در تمـایز شـبکه کوروئیـد و واسـکولاریزه شدن آن نقش مؤثری ایفا مـی نمـایند (۹، ۱۷ و ۲۷). متدهـای ایمونو سیتوشیمی و بهره‌گیری از میکروسکوپ الکترونی در این رابطـه نشـان می‌دهنـد کـه چنانچـه تـوده خـالصی از آستروسیت‌های متعلق به هیپوتالاموس جنین رت در داخل قشر مغز رت بالغی کاشـته شـود پیشـروی‌های شـعاعی شـکلی از لبه‌های بافت کاشته شده به درون بافت میزبان به وجود می‌آید کـه بـه اسـتطاله‌های رگ سـاز معـروف هسـتند (۲۷). ایـن استطاله‌ها در واقع توسـعه یافتگی‌هـای سـلول‌های اندوتلیـالی هستند که با استطاله‌های آستروگلیالی تماس می‌یابند. بر اساس یافتـه‌های فـوق Suarez و همکـاران (۱۹۹۴) پیشـنهاد می‌کنند که ساختمان‌های شبه مویرگـی احتمـالاً بـا اسـتفاده از طرح اولیه‌ای ایجاد می شوند کـه بـه صـورت حفـراتی در بـین سلول‌های آستروگلیال پدیدار می گـردد. وجـود ایـن حفـرات احتمالاً این امکان را فراهم می‌کند تا سلول‌های اندوتلیـالی بـه

www.SID.ir

Archive of SID

درون آنها نفوذ نمایند و از این قالب طراحی شده برای متصل شدن به همدیگر و تولید اندوتلیوم مویرگی در مغز (و ازجمله در کوروئید بطنی) استفاده نمایند (۲). یک تفسیر ممکن برای یافته‌های فوق آن است که آستروسیتها احتمالاً به طور مستقیم و فعالانه در امر تنظیم پیدایش مویرگها مشارکت می‌نمایند (۲۷). تحقیقات مشابه در این زمینه نشان داده است که در جریان تمایز شبکه کوروئید، سلولهای دیگری به نام سلولهای Epiplexus در این مجموعه ظاهر می‌شوند که می‌توانند با استفاده از اثرات القایی و میان کنش‌های سلولی نقش عمده‌ای در تکامل نهایی کوروئید از خود بر جای گذارند (۳۰). چنین به نظر می‌رسد که این سلولها نیز در تولید مایع مغزی نخاعی جنین با سایر تشکیلات کوروئید همکاری داشته باشند (۳۰). بر اساس یک نظریه دیگر خاطر نشان شده است که تغییرات تکاملی غیر طبیعی بسترهای عروقی مغز می توانند منجر به عواقب نامطلوبی از جمله تغییر در ضخامت بعضی از لایه‌های جنینی مغز (از جمله لایه مانتل) شود و زمینه بعضی از گرفتاریهای سیستم عصبی مرکزی منجمله هیدروسفالوس را فراهم نماید (۵، ۱۲، ۱۵ و ۲۰).

بنابراین، تکامل طبیعی کوروئید (که در این پژوهش مّد نظر قرار گرفته است) می‌تواند شاخص مناسبی برای تکامل طبیعی سیستم عصبی به حساب آید زیرا تغییر در میزان واسکولاریته بافتها پدیده مهمی است که در طی دوره تکامل جنینی و متناسب با متابولیسم بافتها صورت می‌گیرد. سلول‌های پوششی که سطح داخلی عروق خونی را می پوشانند نقش مهمی در پدیده هموستاز بافتی، فیبرینولیز و انعقاد، مبادلات خونی- بافتی و تنظیم وازوتونوس بر عهده می‌گیرند (۸، ۱۴ و ۲۹). در پی‌گیری روند این تغییرات چنین به نظر می‌رسد که اولین مرحله از تشکیل بسترهای عروقی خارج جنینی و داخل جنینی (و ازجمله کوروئید مغزی) تمایز و سازمانبندی سلولهای اندوتلیال است که قالب ریزی ساختمانهای عروقی و جزایر خونی را (در این شبکه) بر عهده می‌گیرند. در این رابطه اولین بار Breier و همکاران (۱۹۹۶) نشان دادند که VE-cadherin یک مارکر اختصاصی برای نشان دادن برقراری اتصالات سلول به سلول بین سلولهای اندوتلیال محسوب می‌شود و از این طریق می‌توان سازمان یافتن و پیدایش شبکه‌های عروقی را پیگیری نمود (۲). در این پژوهش که با هدف بررسی تکامل طبیعی کوروئید مغزی در دورهای سنی متفاوت (جنینی، نوزادی و بالغ) صورت گرفته است مشخص گردید که بین اندوتلیوم عروقی کوروئید و سلول های مکمل این شبکه در نمونه‌های جنینی با نمونه های بالغ تفاوت زیادی وجود دارد. پیدایش چنین تغییراتی در طی هر کدام از فرایند مربوط به تکامل طبیعی و غیر طبیعی کوروئید می‌تواند زمینه بحث بسیاری از تغییرات شبکه کوروئید، سد خونی- مغزی و تأثیر گذاری آن بر فعالیت‌های متابولیکی مغز باشد (۶ و ۱۹). بنابراین، طبیعی به نظر می‌رسد که به تبع آن، تغییر در عملکرد و کاهش فعالیتهای حیاتی سیستم عصبی ممکن است به بروز بیماریهایی از قبیل پارکینسون و آلزایمر منجر شود (۱۰، ۱۶ و ۲۶). مطالعات انجام شده بر روی ترشح مایع مغزی نخاعی شبکه کوروئید رت‌های مسن (۲۶ ماهه) و مقایسه آن با میزان این ترشح که قبلاً" به صورت *in situe* در گوسفند انجام گرفته است مشخص کرده است که میزان تبادلات یونی و جابجایی یون‌های K^+ و Na^+ در سن پیری به نحو مؤثری تغییر می‌کند (۷). یافته‌های حاصل از این پژوهش نیز نشان می‌دهد که با ظهور جوانه‌های پیش ساز کوروئید که از روز یازدهم جنینی آغاز می‌شود، سلولهای مشارکت کننده در ساختار آن ابتدا حالتی فشرده و نابالغ دارند. این سلولها سپس به سمت ستونی شدن پیش می‌روند تا آنجا که با آرایش طولی منظم و هسته‌های درشت نزدیک به قاعده در طرح اولیه این شبکه شرکت می‌نمایند. در مرحله بعد (روز چهاردهم جنینی و روزهای بعد از آن)، به تدریج از ارتفاع این سلولها کاسته شده و هسته‌های سلولی در دید میکروسکوپیک نوار قاعده‌ای تیره‌ای را به نمایش می‌گذارند که به غشای پایه نزدیکی نشان می‌دهد. با پیگیری روند این تغییرات پس از تولد می‌توان

www.SID.ir

Archive of SID

نتیجه گرفت که سلولهای اپی‌تلیال مشارکت کننـده در دیـواره تشکیلات عروقی کوروئید به تدریج از حـالت سـتونی خـارج می‌شوند و به سمت پهن شدن پیش می‌روند که این دگرگونیـها با روند پیشرفت سن متناسب است. علاوه بر ایـن بـا گذشـت زمان از پیچیدگی و تراکم کلافه‌های کوروئیـدی مجـاور بطـنی کاسته مـی شـود و چنانکـه نشـان داده شـده اسـت سـلولهای اپی‌تلیال سازنده تشکیلات عروقی این شبکه نیز در سنین بـالا کاهش می‌یابد. در عوض قطر کانالهای عروقی مربوط بـه ایـن شبکه افزایش یافته و چنین به نظر می رسـد کـه بـا پیشـرفت سن، یك تحلیل بافتی در ساختار آن بوقوع می پیوندد. بنـابراین با توجه به گزارشات فوق و یافتـه‌های موجـود بعیـد بـه نظـر نمی رسد که تغییر در ساختار کوروئید که در سنین پیری پیـش آمد می‌کند به اعتبار نامتعادل شدن ساختمان و عمل کوروئیـد و سدّ خونی-مغزی است که به عنـوان دو جـزء مکمـل عمـل نموده و می‌تواند بـر فعالیتـهای طبیعـی سیسـتم عصـبی تأثـیر بگذارد و به بروز عوارضی از قبیل آنچه که گفتـه شـد منجـر شود.

References

1. Arai Y., Deguchi K., Takashima S., 1998, Vascular endothelial growth factor in brains with periventricular leukomalacia, Pediatr.Neurol., 19(1): 45-49.
2. Breier G., Breviario F., Caveda L., Berthier R., Schnurch H., Gotsch U., Vestweber D., Risau W. and Dejana E., 1996, Molecular cloning and expression of murine vascular endothelial-cadherin in early stage development of cardiovascular system, Blood, 15 : 641-630.
3. Béné M. C., Foliguet B., Faure G.C., 2000, Morphological alterations of the choroid plexus in late-onset Alzheimer's disease, Acta Neuropathol., 99: 105-108.
4. Catala M., 1998, Embryonic and fetal development of structures associated with the cerebro-spinal fluid in man and other species. Part I: The ventricular system, meninges and choroid plexuses, Arch. Anat. Cytol. Pathol., 46(3): 153-169.
5. Chen J., Knowles H. J., Hebert J. L., Hackett B. P., 1998, Mutation of the mouse hepatocyte nuclear factor/forkhead homologue 4 gene results in an absence of cilia and random left-right asymmetry, J. Clin. Invest., 102(6): 1077-1082.
6. Chen S. C., Kochan J. P., Campfield L. A., Burn P., Smeyne R. J., 1999, Splice variants of the OB receptor gene are differentially expressed in brain and peripheral tissues of mice, J. Recept. Signal. Transduct. Res., 19 (1-4): 245-266.
7. Garton M. J., Keir G., Vijaya Lakshami M., Thompson E. J., 1991, Age-related changes in cerebrospinal fluid protein concentrations, Journal of Neurological Sciences, 104:74-80.
8. Haour F., Jafarian Tehrani M., Gabellec M. M., Crumeyrolle Arias M., Hu. Y., Wick G., Ternynck T., 1998, Interleukin-1 receptor defect in autoimmune NZB mouse brain, Ann. N.Y. Acad. Sci., 840: 755-761.
9. Hu H., 1999., Chemorepulsion of neuronal migration by Slit2 in the developing mammalian forebrain, Neuron, 23(4): 703-711.
10. Kane J. K. , Matta S. G. , Blaner W. S. , Sharp B. M., 2000, Nicotine enhances the biosynthesis and secretion of transthyretin from the choroid plexus in rats. implications for beta-amyloid formation, J. Neurosci., 20(4):1318-1323.
11. Korzhevskii D. E., 1998, Tissue organization and development of the choroid plexus in the human brain, Morfologia, 113(2): 105-114.
12. Krunic N., Adamson S. L., Ackerley C., Okita R.T., Coceani F., 2000, Perinatal changes in choroidal 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase: implications for prostaglandin removal from brain, Dev. Brain Res., 121(2): 145-155.
13. Kvitnitskaya Ryzhova T. Y., Shkapenko A. L., 1992, A comparative ultracytochemical and and biochemical study of the choroid plexus ATPases in the aging brain, Tsitologiya,4:81-87.
14. Leino R. L., Gerhart D. Z., Drewes L.R., 1999, Monocarboxylate transporter (MCT1) abundance in brains of suckling and adult rats: a quantitative electron microscopic immunogold study, Dev. Brain Res., 113(1-2): 47-54.
15. Lindeman G. J., Dagnino L., Gaubatz S., XuY., Bronson R. T., Warren H.B., Livingston D. M., A specific, nonproliferative role for E2F-5 in choroid plexus function revealed by gene targeting, Genes Dev., 12(8): 1092-1098.
16. Mamelak A. N., Eggerding F. A., Oh D. S., Wilson E., Davis R. L., Spitzer R., Hay J. A., Caton W. L., 1998, Fatal cyst formation after fetal mesencephalic allograft transplant for Parkinson's disease, J ,Neurosurg., 89(4): 592-598.
17. Martinasevic M. K., King C. D., Rios G.R., Tephly T. R., 1998, Immunohistochemical localization of UDP-glucuronosyltransferases in rat brain during early development, Drug Metab. Dispos., 26(10): 1039-1041.
18. Mungall B. A., Shinkel T. A., Sernia C., 1995, Immunocytochemical localization of angiotensinogen in the fetal and neonatal rat brain, Neuroscience, 67(2): 505-524.
19. Nualart F., Godoy A., Reinicke K., 1999, Expression of the hexose transporters GLUT1 and GLUT2 during the early development of the human brain, Brain Res., 824(1):97-104.
20. Pooh R. K., Nakagawa Y., Nagamachi N., Pooh K. H., MaedaK., Fukui R., Aono T.,1998,

www.SID.ir

Archive of SID

Transvaginal sonography of the fetal brain: detection of abnormal morphology and circulation, Croat. Med. J., 39(2): 147-157.
21. Preston J. E., Wilson M.R., Abbott N. J., Segal M. B., 1999, Uptake of 125I-labelled amyloid (1-40) from blood into rat CSF, choroid plexus and brain increases with age using in situ brain perfusion, Journal of Physiology, 515: 2-4.
22. Rickman D. W., Nacke R. E., Rickman C.B., 1999, Characterization of the cell death promoter, Bad, in the developing rat retina and forebrain, Dev. Brain Res., 115(1): 41-47.
23. Risau W., 1995, Differentiation of endothelium, FASEB J., 9:926-933.
24. Rizzolo L. J., 1999, Polarization of the Na^+, K^+-ATPase in epithelia derived from the neuroepithelium, Int. Rev. Cytol., 185: 195-235.
25. Sarnat H.B., 1998, Histochemistry and immunocytochemistry of the developing ependyma and choroid plexus, Microsc. Res. Tech., 41(1): 14-28.
26. Strelau J., Sullivan A., Bottner M., Lingor P., Falkenstein E., Suter Crazzolara C., Galter D., Jaszai J., Krieglstein K., Unsicker K., 2000, Growth/differentiation factor-15/macrophage inhibitory cytokine-1 is a novel trophic factor for midbrain dopaminergic neurons in vivo, J. Neurosci., 20(23): 8597-8603.
27. Suarez I., 1994, Astroglial induction of in vivo angiogenesis, J. Neural. Transplant Plast., 5: 1-10.
28. Szmydynger Chodobska J., Chodobski A., Johanson C. E., 1994, Postnatal developmental changes in blood flow to choroid plexuses and cerebral cortex of the rat, Am. J. Physiol., 266(5): 488-492
29. Ueda T., Fujimori O., Yamada K., 1994, The use of periodic acid-thiocarbohydrazide-silver protein-physical development (PA-TCH-SP-PD) procedure for the histochemical detection of neutral carbohydrates in the circumventricular organs of the rat, Okajimas Folia Anat.Jpn., 71(5): 325-333.
30. Wang D., Kaur C., 2000, Response of epiplexus cells associated with the choroid plexus in the lateral ventricles of adult rats to high altitude exposure, Neurosci. Lett., 285 (3): 197-200.
31. Wang D., Kaur C., 2001, Choroid plexus epithelial cells in adult rats show structural alteration but not apoptosis following an exposure to hypobaric hypoxia, Neurosci. Lett., 297(2): 77-80.
32. Wilson M. R., Preston J. E., Thomas S. A., Segal M. B., 1999, Altered cerebrospinal fluid secretion rate and 125I-labelled -amyloid transport in the aged sheep choroid plexus. Journal of Physiology, 51:5-7

www.SID.ir