

## تحولات نروژنیک هسته‌های رافه در جنین موش بزرگ آزمایشگاهی

محمدحسن تبریزی امجد\* (M.Sc)، عباسعلی طاهریان (M.D)، حمیدرضا ثامنی (M.Sc)، منوچهر صفری (M.Sc)، محمدرضا الداگی (M.Sc)، سعید حقیقی (M.Sc)  
دانشگاه علوم پزشکی سمنان، دانشکده پزشکی، گروه علوم تشریحی

### چکیده

سابقه و هدف: بیش از ۷۰٪ از نرون‌های سروتونرژیک در هسته‌های رافه تجمع یافته‌اند. این هسته‌ها به صورت قرینه و منظم در روستروکاوآدال قرار می‌گیرند. نرون‌های هسته‌های رافه در خط میانی به هم پیوسته و نمایی شبیه سجاج یا رافه را به وجود می‌آورند. با توجه به نقش بسیار گسترده سروتونین در اعمال حیاتی بدن لازم است چگونگی شکل‌گیری این هسته‌ها مشخص شود. نظر به شباهت بسیار زیاد هسته‌های رافه انسان و موش صحرایی (Rat)، در این تحقیق چگونگی تولد این هسته‌ها بررسی شده است.

مواد و روش‌ها: ۵ سر جنین موش بزرگ آزمایشگاهی از نژاد آلبینو با سنین ۱۴، ۱۶، ۱۸ و ۱۹ روزه بعد از خارج شدن از رحم، در محلول بوئن فیکس و نمونه‌ها با روش Cluver & Barrera رنگ‌آمیزی شدند. نمونه‌ها پس از برش دادن با استفاده از میکروسکوپ نوری مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها: در روز ۱۴، دو گروه سلولی سوپریور (روسترال) و اینفریور (کاوآدال) به صورت قرینه شکل می‌گیرند. نتیجه‌گیری: گروه سلولی روسترال (سوپریور) منشأ هسته‌های رافه دورسال، مدیان، پونتیس و ماگنوس بوده و گروه سلولی کاوآدال (اینفریور) منشأ هسته‌های رافه پالیدوس، ابسکیوروس و ماگنوس می‌باشند.

واژه‌های کلیدی: هسته‌های رافه، سیستم سروتونرژیک، جنین، رات

### مقدمه

تشکیلات مشبک به صورت زواید و انشعابات از یک شبکه گسترده در بصل‌النخاع و ساقه مغزی می‌باشد. این انشعابات به صورت تراکم‌های سلولی در خط وسط به هم پیوسته و تشکیل هسته‌های رافه را می‌دهند. علت نام‌گذاری آن‌ها نیز این است که در خط میانی شبیه درز یا سجاج می‌باشند [۱۳]. تمرکز نرون‌ها به صورتی است که سلول‌های بزرگ‌تر به خط میانی نزدیک‌تر و سلول‌های کوچک‌تر دورتر از خط میانی می‌باشند. خصوصیات ویژه این نرون‌ها این است که آکسون‌هایشان در دو جهت روسترال و کاوآدال امتداد یافته و با مراکز بالاتر و پایین‌تر از خود ارتباط برقرار می‌کنند و

علاوه بر این با یک‌دیگر نیز مرتبط هستند [۱۳]. سیستم سروتونرژیک به صورت خوشه‌هایی از نرون‌های سروتونرژیک در طول سجاج خط میانی به چشم می‌خورند که توسط Fuxe و Dahlstrom به گروه‌های B<sub>۱</sub> تا B<sub>۹</sub> نام‌گذاری شده‌اند [۲۲، ۷]. برخی از هسته‌های رافه به‌وضوح از محیط اطرافشان قابل تفکیک هستند، مانند هسته رافه دورسال؛ درحالی‌که برخی دیگر مانند هسته رافه ماگنوس تمایل دارند با محیط اطرافشان در تشکیلات مشبک مخلوط شوند [۲۶]. تراکم نرون‌های سروتونرژیک در هسته‌های رافه نیز مانند سایر نقاط مغز متفاوت است. با پذیرش نام‌های جدید برای این هسته‌ها که در سال ۱۹۸۲ توسط واتسون و

\* نویسنده مسئول. تلفن: ۰۲۳۱-۳۳۳۲۰۸۰، نمابر: ۰۲۳۱-۳۳۳۱۵۵۱، E-mail: amjad@sem-ums.ac.ir

که حدود ۷ تا ۱۰ گرم وزن داشتند از رحم موش ماده خارج و سر از ناحیه گردن با قیچی جدا و در داخل محلول بوئن قرار داده شد. ۴۸ ساعت بعد که فیکساسیون کامل گردید، قسمت‌های دیگری هم که مورد نیاز نبودند، حذف و سپس قالب‌گیری با پارافین انجام گرفت.

**انجام برش‌ها.** از هر گروه سنی ۵ بلوک تهیه شد. دو بلوک با ضخامت ۵ و ۲۰ میکرون به صورت کرونال و ۳ بلوک نیز به صورت سریال و با ضخامت ۵، ۱۵ و ۲۰ میکرون به صورت سائیتال برش زده شد.

**رنگ آمیزی.** نمونه‌ها با روش Kluver & Barrera رنگ آمیزی شده و با استفاده از میکروسکوپ نوری مورد مطالعه قرار گرفتند.

## نتایج

**روز ۱۴:** در مقاطع عرضی لوله عصبی ۳ لایه Marginal zone و Mantle zone. Ependymal zone نسبتاً واضح دیده می‌شوند. ناحیه Mantle به صورت لایه‌ای روشن لوله عصبی را احاطه نموده و دارای سلول‌هایی با تراکم کم تر می‌باشد.

لایه اپاندیمال حاوی سلول‌های مترامی است که به نظر می‌رسد در حال تکثیر هستند، ولی محدوده نرون‌ها چندان واضح نیست. در بخش و نترال خط میانی، لوله عصبی نازک شده است. در طرفین این بخش که Floor plate نامیده می‌شود، ناحیه‌ای روشن و گرد خودنمایی می‌کند که همان MLF می‌باشد (شکل ۱).

در مقاطع سائیتال دو گروه سلولی بزرگ‌تر، یک گروه در بالای خم پونتین و گروهی دیگر در پایین خم پونتین خودنمایی می‌کنند که همان گروه‌های سلولی فوقانی و تحتانی (روسترال و کاودال) هستند.

به نظر می‌رسد که این دو گروه مستقل هستند و ارتباط واضحی بین آن‌ها دیده نمی‌شود. این گروه‌های سلولی را به این دلیل که کمی طویل هستند ستون‌های روسترال و کاودال

پاکسینوس پیش‌نهاد شد، سایر نام‌ها مطرود گشت. این نام‌ها عبارتند از: رافه دورسال، مدیان پونتین، ماگنوس ابسکیوروس و پالیدوس [۲۳]. از لحاظ تاریخیچه رشد و تکامل، سلول‌های سروتونرژیک از اولین نرون‌هایی هستند که تمایز پیدا می‌کنند و تعداد آن‌ها در مغز نیز حدود ۱۰ به توان ۱۵ عدد تخمین زده شده است [۲]. تغییر در سروتونین سیستم اعصاب مرکزی باعث تغییراتی در اعمال حیاتی مانند خواب، اشتها، فعالیت جنسی، رفلکس‌های حرکتی، تنظیم دمای بدن، ترشح هورمون‌های ACTH، پرولاکتین، رشد و ... می‌شود [۱۴، ۵]. نقش سروتونین در اختلالاتی مانند پارکینسون، کره هانتینگتون، افسردگی، شیذوفرنی و صرع به اثبات رسیده است [۲۳، ۱۲، ۱۱]. هسته‌های رافه از سطح هسته‌های بین پایه‌ای در مغز میانی تا سطح تقاطع الیاف پیرامیدال در بصل النخاع امتداد یافته‌اند [۲۶، ۳]. نرون‌های این هسته‌ها به سه صورت بزرگ چندوجهی، متوسط دوکی‌شکل و کوچک گلابی‌شکل هستند [۲۲، ۱۰]. با توجه به این‌که چندین نظریه در مورد نحوه شکل‌گیری هسته‌های رافه مطرح می‌باشد، در این مطالعه چگونگی تولد هسته‌های رافه بررسی شده است.

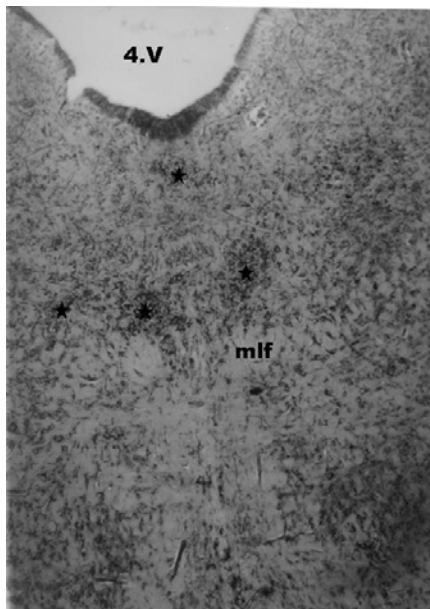
## مواد و روش‌ها

این مطالعه به صورت تجربی انجام شد.

**حیوانات.** در این تحقیق از ۲۰ سر جنین موش بزرگ آزمایشگاهی نژاد آلبینو استفاده شد. روزهای مورد مطالعه عبارت بودند از: روزهای ۱۴، ۱۶، ۱۸ و ۱۹ جنینی. در هرکدام از این روزها از ۵ سر جنین موش استفاده شده است. موش‌های ماده حامله به صورت گروه‌های ۷ تایی در قفس‌های پلاستیکی و در اتاقی با شرایط محیطی و درجه حرارت حدود ۲۲ درجه سانتی‌گراد و دوره ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی و در حالی که غذا و آب به‌طور آزادانه در اختیار داشتند نگهداری شدند.

**خارج کردن جنین‌ها.** در روزهای فوق موش‌های ماده حامله با اتر، در بی‌هوشی عمیق کشته شده، بلافاصله جنین‌ها

در این بین به نظر می‌رسد که زیرگروه دورسال از بقیه زیرگروه‌ها بزرگ‌تر باشد که جایگاه آن مطابق با جایگاه هسته رافه دورسال است. در مقطع سائیتال، وجود خطوط ننه چندان واضح بین گروه‌های سلولی فوقانی و تحتانی احتمالاً نشانه‌ای از ارتباط بین این دو گروه در این روز می‌باشد.

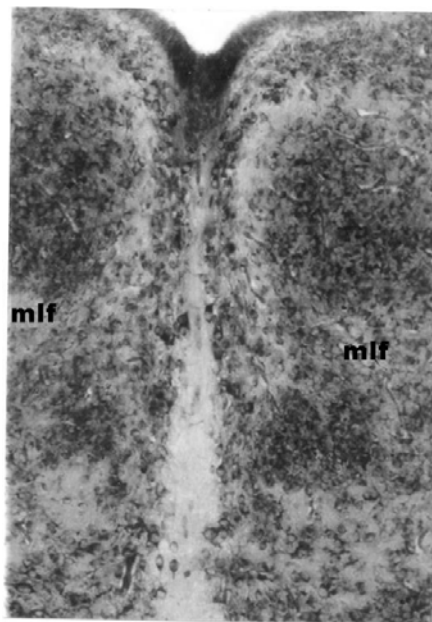


شکل ۲. برش عرضی ساقه مغزی در روز ۱۶ جنینی بخش بالای خم پونتین. گروه سلولی فوقانی در حال تقسیم شدن به زیرگروه‌های قرینه می‌باشد. \* بزرگ‌نمایی = ۱۰۰×

روز ۱۸: در مقاطع عرضی، هسته‌هایی که قابل شناسایی هستند عبارتند از: هسته زیتونی تحتانی، هسته عصب صورتی و بخش نخاعی عصب تری‌ژمینال. چهار گروه دورسال، پارامدیان، لترال و ووترولترال که از گروه سلولی روسترال به وجود آمده‌اند. بررسی برش‌های سائیتال نشان‌دهنده این است که زیرگروه سلولی دورسال که به هسته رافه دورسال تبدیل خواهد شد، بیش‌ترین طول را در بین بقیه زیرگروه‌ها دارد (شکل ۳).

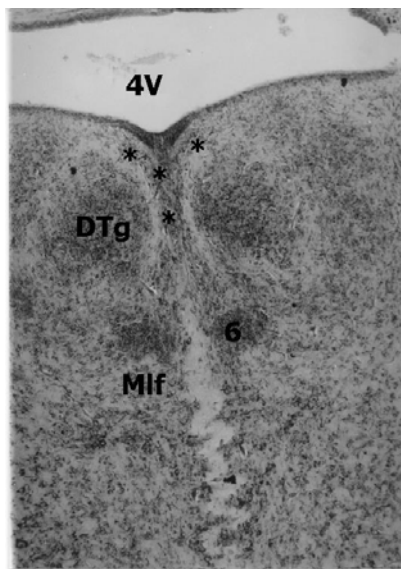
روز ۱۹: مورفولوژی عمومی ساقه مغزی موش در این روز با ساقه مغزی موش بالغ تفاوت چندانی ندارد. در برش‌های عرضی هسته‌های وستیبولوکولنار و آمبیگوس به‌خوبی نمایان می‌باشند. هسته‌های حرکتی تری‌ژمینال و هیپوگلو سال که قبلاً نمایان شده‌اند هم‌چنان قابل تشخیص

نیز گفته‌اند. مقاطع عرضی در همین سطح وجود گروه‌های سلولی را به صورت قرینه نشان می‌دهد که در طرف خارج MLF قرار گرفته‌اند و به نظر می‌رسد که MLF را در برگرفته است (شکل ۱).



شکل ۱. برش عرضی ساقه مغزی در روز ۱۴ جنینی در بالای خم پونتین. گروه سلولی فوقانی در حال تقسیم شدن به زیرگروه‌های کوچک‌تر می‌باشد. عدم پیوستگی در خط میانی مشهود است. بزرگ‌نمایی = ۱۰۰×

روز ۱۶: به‌طور کلی ابعاد ساقه مغزی و بصل‌النخاع بزرگ‌تر شده و خم پونتین به طور واضح افزایش یافته است. ۳ لایه لوله عصبی هنوز قابل شناسایی هستند. لایه اپاندیمال افزایش قطر پیدا کرده و تراکم سلول‌های آن هم‌چنان زیاد است و به نظر می‌رسد که در حال تکثیر هستند. اما این سلول‌ها هنوز تمایز نیافته‌اند. ضخامت این لایه در برش‌های عرضی مزانسفال نسبتاً کم‌تر است که می‌تواند علامت کاهش تکثیر در این بخش باشد. در برش‌های عرضی بخش کاودال متانسفال، هسته تری‌ژمینال نیز قابل شناسایی است. بررسی برش‌های عرضی مزانسفال نشان می‌دهد که گروه سلولی فوقانی به صورت قرینه در حال تقسیم شدن به زیرگروه‌های دورسال، مدیان، (پارامدیان)، لترال و ووترولترال می‌باشند. در خط میانی عدم پیوستگی گروه‌های قرینه مشهود است (شکل ۲)، که احتمالاً به علت تقاطع زوائد سلولی دو طرف می‌باشد.

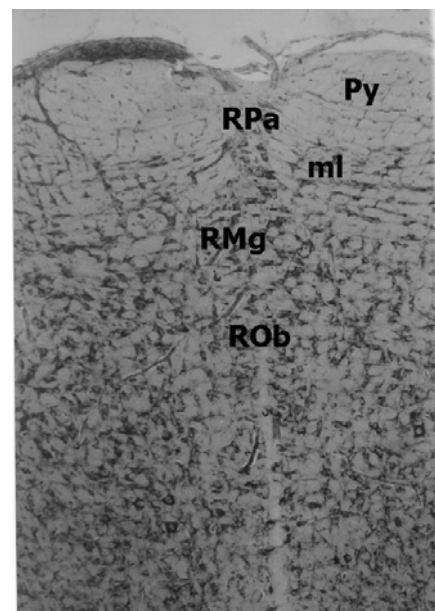


شکل ۴. برش عرضی ساقه مغزی روز ۱۹ جنینی، هسته رافه دورسال به خوبی نمایان است. هسته رافه دورسال = \*، هسته زوج ششم مغزی = 6، دسته جات تگمنتال خلفی = DTg، بطن چهارم = 4V، بزرگ‌نمایی = ۳۲×، رنگ‌آمیزی = Cluver & Barrera، نوار طولی داخلی = MLF

در برش‌های نزدیک‌تر به ناحیه کاودال، گروهی از نرون‌ها دیده می‌شوند که نسبت به رافه پونتین در بخش و نترولترال آن قرار گرفته‌اند که از ناحیه پونز تا سطح هسته قرمز امتداد دارند و انتهای روسترال آن تقریباً در سطح ماده سیاه می‌باشد. با توجه به تراکم کم و گستردگی نرون‌های این هسته در ناحیه پونز و تگمنتوم، این نرون‌ها همان هسته رافه ماگنوس می‌باشند. گروه سلول‌های اینفریور که در واقع منشأ هسته‌های رافه پالیدوس و اِسکیوروس و بخشی از ماگنوس می‌باشد در نواحی کاودال این سطح دیده می‌شود. هسته‌های رافه پالیدوس و اِسکیوروس از تراکم بیش‌تری برخوردارند ولی در این گروه سنی از یک‌دیگر به‌طور کامل قابل تشخیص نیستند، ولی رافه پالیدوس در بخش و نترال قرار گرفته است.

هسته رافه ماگنوس که از دو گروه سلول‌های سوپریور و اینفریور منشأ می‌گیرد و در بخش کاودال خم پونتین در یک موقعیت پارامدیان قرار دارد و امتداد جانبی آن تا حدود زیتون فوقانی ادامه دارد. این هسته از طرف کاودال به رافه پالیدوس در سطح زیتون تحتانی ختم می‌شود و آرایش نرون‌های آن امتداد مدیولترال دارند.

می‌باشند. هسته زیتونی تحتانی به‌نظر می‌رسد که در حال ماریجی شدن است. پهنای Septum medialis شدیداً کاهش یافته (شکل ۴) و هسته رافه دورسال به‌طور کامل شکل گرفته است. بررسی برش‌های عرضی نشان می‌دهد که گسترده‌ترین ناحیه هسته در بخش میانی آن است که به‌صورت مخروطی به طرف روسترال و کاودال کشیده می‌شود. هسته رافه مدیان نیز با ساختاری بسیار سست و پراکنده از حدود نیمه پونز (انتهای کاودال) شروع شده و تا ناحیه و نترال تگمنتوم (انتهای روسترال) امتداد می‌یابد. این نقطه تقریباً هم سطح با انتهای کاودال هسته رافه دورسال است و بین آن‌ها امتداد الیاف درهم شده‌ای دیده می‌شود که همان تقاطع پایهای مخچه‌ای فوقانی است. در بخش کودال مدیان رافه به‌نظر می‌آید گروهی از نرون‌ها از توده اصلی (مدیان رافه) جدا شده‌اند. این گروه که شباهت زیادی با مدیان رافه دارند و از نظر جنین‌شناسی نیز انشعابی از مدیان رافه هستند، همان هسته رافه پونتین است (شکل ۴).



شکل ۳. برش عرضی ساقه مغزی در روز ۱۸ جنینی در سطح خم پونتین. هسته رافه پالیدوس = RPa، هسته رافه ماگنوس = RMg، هسته رافه اِسکیوروس = ROB، راه‌های پیرامیدال = Py، نوار ریل داخلی = ML، بزرگ‌نمایی = ۱۰۰×، رنگ‌آمیزی = Cluver & Barrera

محصور نموده‌اند ادامه می‌یابد. در این مرحله همه گروه‌های سلولی قابل شناسایی هستند.

۳- در روزهای ۱۹ تا ۲۱ و پس از تولد، گروه‌های سلولی و نرون‌های منفرد با تغییراتی در تراکم نرونی و تغییر در مرفولوژی استپاله‌ها همراه هستند. نتایج تحقیقات قبلی مؤید این نکته است که شکل و ساختمان دندریت‌ها می‌تواند تعیین‌کننده مسیر مهاجرت نرون‌ها باشد [۱۸].

نرون‌ها ابتدا به صورت دو ردیف پارامیدیان در طرفین ناحیه اپاندیمال قرار گرفته‌اند، که در برش‌های عرضی نمایان است و به نظر می‌رسد که مهاجرت به اطراف MLF باشد که این موضوع باعث تقسیم سلول‌ها به دو گروه داخلی و خارجی می‌شود. برخی از محققین معتقدند که این مهاجرت و اتصال غشای سلول‌ها به یک‌دیگر باعث افزایش میزان سروتونین آن‌ها می‌شود [۱۲، ۲۰، ۲۴].

برخی از پژوهش‌گران گزارش نموده‌اند که شاید تعدادی از نرون‌هایی که در تگمنتوم پراکنده شده‌اند تا قبل از تولد از بین می‌روند [۵، ۱۹]. درحالی‌که گروهی دیگر بر این عقیده هستند که در آخرین مراحل تکامل افزایش طول دندریت‌ها و کاهش تراکم سلول‌های سروتونرژیک رخ می‌دهد [۹، ۱۱]. گروهی دیگر از محققین کاهش ناگهانی ۶۶٪ تراکم سلول‌ها در هسته رافه دورسال را در روز ۱۹ جنینی (یک هفته پس از شروع تکامل) گزارش کرده‌اند و اظهار داشته‌اند که رشد دندریت‌ها در هسته بالغ و افزایش سیناپس‌های رافه دورسال تا ۲ ماه پس از تولد نیز ادامه دارد [۱۵]. در همین رابطه دانش‌مندان دیگر اعلام کردند که میزان بالای سروتونین مغز در دوره جنینی چند روز قبل از تولد ناگهان کاهش می‌یابد [۱۰]. برخی از پژوهش‌گران معتقدند که استپاله‌های گروه روسترال بیش‌تر صعودی و استپاله‌های گروه کاودال بیش‌تر نزولی است [۱۱، ۳، ۶، ۱۴].

بررسی دقیق مقاطع عرضی روزهای ۱۴ و ۱۶، آثار استپاله‌ها را به‌طور نسبی نشان می‌دهد، که بخشی از آن‌ها به طرف خط میانی کشیده شده‌اند. گروهی از محققین ضمن تأیید این موضوع معتقدند که در مراحل اولیه تکامل (روزهای ۱۴

هسته‌های رافه پالیدوس و اِسکیوروس تقریباً هم سطح می‌باشند و از بخش کاودال مدولا تا انتهای کاودال رافه ماگنوس امتداد دارند. رافه پالیدوس نسبت به رافه اِسکیوروس تراکم بیشتری دارد و تقریباً به شکل T معکوس است که موقعیت پارامیدیان دارد. در طرفین بخش کاودال آن راه‌های پیرامیدال را می‌توان تشخیص داد. این هسته از طرفین توسط گروهی از نرون‌های بسیار بزرگ احاطه شده که این نرون‌ها همان هسته پارازیگانتوسولولار می‌باشند.

## بحث و نتیجه‌گیری

بررسی تکامل هسته‌های رافه و به‌دنبال آن نرون‌های سروتونرژیک، هم‌زمان با مطالعات رفتاری در رابطه با اعمال سروتونین مؤید این نکته است که احتمالاً نرون‌های سروتونرژیک از نظر تاریخچه رشدشناسی نقش اساسی در تکثیر سلول‌های رافه داشته باشند [۱۷، ۲۴]. اگرچه نرون‌های سروتونرژیک از نرون‌هایی هستند که بسیار زود بالغ می‌شوند، تحقیقات انجام شده نشان‌دهنده ادامه تکامل نرون‌های سروتونرژیک و هسته‌های رافه در تمام مراحل بعد از تولد می‌باشد [۴، ۳، ۲۱]. در دوره جنینی، هسته‌های رافه بین روزهای ۱۱ تا ۱۵ دست‌خوش تقسیماتی می‌گردند و ساختن برخی میانجی‌های عصبی نیز آغاز می‌شود. این سیر تکاملی در مورد نرون‌های سروتونرژیک در روز ۱۹ و در مورد استپاله‌های صعودی آن‌ها در روز ۱۷ به اوج خود می‌رسد [۱]. ولی تکنیک به‌کار رفته در این مطالعه قابلیت ارزیابی استپاله‌ها و یا شناخت نرون‌های سروتونرژیک را به‌طور دقیق ندارد. به‌طور کلی وقایع تکامل جنینی هسته‌های رافه و نرون‌های سروتونرژیک را می‌توان به ۳ مرحله تقسیم کرد [۲۰، ۸، ۲۵]:

۱- در روزهای ۱۳ تا ۱۴، گروه‌های سلولی روسترال و کاودال دوطرفه به‌وجود می‌آیند.

۲- در روزهای ۱۴ تا ۱۹، توزیع نرون‌ها با مهاجرت در جهت وترولترال به تگمنتوم و تداخل با الیافی که آن‌ها را

پالیدوس، اسیکیوروس و بخشی از ماگنوس را پدید می‌آورد [۲۵،۲۰].

۳- شکل‌گیری نهایی هسته‌ها و نرون‌های سروتونرژیک در روزهای ۱۹ جنینی تا اولین روز تولد خواهد بود. تکامل دیگر ساختمان‌های ساقه مغزی مانند راه پیرامیدال و زیتون تحتانی نیز در این تحولات نقش دارند. این موضوع را نیز گروهی از محققین تأیید کرده‌اند [۲۰،۱۸].

## تشکر و قدردانی

از کلیه هم‌کاران محترم بخش آناتومی و بافت‌شناسی که در این تحقیق ما را یاری نمودند تشکر و قدردانی می‌شود.

## منابع

- [1] Altman J, Bayer SA. Development of the brain stem in the rat. II. Thymidine-radiographic study of the time of origin of neurons of the upper medulla, excluding the vestibular and auditory nuclei. *J Comp Neurol*, 1980 Nov 1; 194(1):37-56.
- [2] Azmitia EC, Gannon PJ. The primate serotonergic system: a review of human and animal studies and a report on Macaca fascicularis. *Adv Neurol*, 1986; 43:407-68.
- [3] Azmitia, EC, Whitaker-Azmitia PM. Anatomy, Cell Biology and Maturation of the Serotonergic System: Neurotrophic Implications for the Actions of Psychotropic Drugs. In: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C. (Editors) *Neuropsychopharmacology: the fifth generation of progress*, Lippincott Williams & Wilkins 2000.
- [4] Bennett DS, Giarman NJ. Schedule of appearance of 5-hydroxy-tryptamine (serotonin) and associated enzymes in the developing rat brain. *J Neurochem*, 1965; 12(11):911-8.
- [5] Benowitz LI, Routtenberg A. GAP-43: an intrinsic determinant of neuronal development and plasticity. *Trends Neurosci*, 1997 Feb; 20(2):84-91.
- [6] Brodal A. (editor). *Neurological anatomy in relation to clinical medicine*, 3<sup>rd</sup> ed. Oxford: Oxford university press, 1981.
- [7] Dahlstrom A, Fuxe K. Evidence for the existence of monoamine - containing neurons in the central nervous system; I. Demonstration of monoamines in cell bodies of brain stem neurons. *Acta Physiol Scand*, 1964; 62: Supp 232:1-55.
- [8] Donovan SL, Mamounas LA, Andrews AM, Blue ME, McCasland JS. GAP-43 is critical for normal development of the serotonergic innervation in forebrain. *J Neurosci*, 2002 May 1; 22(9):3543-52.
- [9] Hanaway J, McConnell JA, Netsky MG. Histogenesis of the substantia nigra, ventral tegmental area of Tsai and interpeduncular nucleus: an autoradiographic study of the mesencephalon in the rat. *J Comp Neurol*, 1971 May; 142(1):59-73.
- [10] Holzel B, Pfister C. [Neuron typing of the nucleus centralis superior (nucleus raphe medianus) of the rat]. *J Hirnforsch*, 1983; 24(6):593-7.
- [11] Hornung JP. The human raphe nuclei and the serotonergic system. *J Chem Neuroanat*, 2003 Dec; 26(4):331-43.
- [12] Hornung JP, Lausanne CH. Raphe nuclei-The serotonin system. *Proceeding of the Human Brain International Conference*. 2002 Oct 5<sup>th</sup>-10<sup>th</sup>; Rome, Italy.
- [13] Kandel E, Schwartz J. *Principles of neural science*. 2<sup>nd</sup> ed. Elsevier: Netherlands, 1985, p.556 - 560.
- [14] Kirifides ML, Simpson KL, Lin RC, Waterhouse BD. Topographic organization and neurochemical identity of dorsal

تا ۱۶) استتاله‌های سروتونرژیک از نرون‌ها خارج شده سپس منشعب می‌شوند. این انشعابات، تقاطع کرده با نرون‌های طرف مقابل ارتباط برقرار می‌کنند و خود استتاله‌ها در همان طرف به مسیر خود ادامه می‌دهند [۲۰].

در نهایت و در یک نگاه کلی می‌توان گفت که:

۱- شروع تکامل هسته‌ها و نرون‌های سروتونرژیک از دو گروه روسترال و کاودال می‌باشد که بر اساس تقسیم‌بندی Dahlstrom و Fuxe به گروه‌های B<sub>۱</sub>-B<sub>۹</sub> تقسیم شده‌اند [۲].

اگرچه این دو گروه در طی تکامل از بین می‌روند ولی کاملاً محو نمی‌شوند. گروه روسترال باعث ایجاد هسته‌های رافه دورسال، پونتین، ماگنوس و گروه B<sub>۹</sub> می‌شود و گروه کاودال منشأ ایجاد هسته‌های رافه پالیدوس، اسیکیوروس و ماگنوس می‌باشد. هسته رافه ماگنوس به علت بزرگی، از هر دو گروه، نرون‌هایی دریافت می‌کند. این موضوع مورد تأیید سایر دانش‌مندان نیز می‌باشد [۲۰،۱۵،۱۶].

۲- گروه روسترال از بخش پارامیدیان ناحیه اپاندیمال شروع می‌شود و بسیاری از نرون‌ها در امتداد و نترال و وترولترال مهاجرت نموده و در نهایت به ۴ بخش یا زیرگروه قرینه تقسیم می‌شوند که عبارتند از [۲۲]:

الف - زیرگروه دورسال که هسته رافه دورسال را می‌سازند (گروه‌های B<sub>۴</sub>، B<sub>۶</sub> و B<sub>۷</sub>).

ب - زیرگروه پارامیدیان که هسته‌های رافه مدیان (B<sub>۸</sub>) و پونتین (B<sub>۵</sub>) را می‌سازند.

ج - زیرگروه لترال که بلافاصله در جهت و نترال مهاجرت کرده و در تشکیل گروه B<sub>۹</sub> شرکت می‌کنند.

د - زیرگروه و نترال که در تشکیل گروه B<sub>۹</sub> شرکت کرده و بخشی از هسته رافه ماگنوس را می‌سازد.

گروه سلول‌های کاودال به زیرگروه‌های و نترال (پالیدوس)، دورسال (اسکیوروس) و سوپریور (بخشی از ماگنوس) تقسیم می‌شود. برخی از محققین معتقدند که طرح تقسیم‌بندی گروه کاودال با تقسیم‌بندی گروه روسترال متفاوت است و این گروه به طرف خط میانی پخش می‌شود و در نهایت هسته‌های رافه

- [21] Loizou LA, Salt P. Regional changes in monoamines of the rat brain during postnatal development. *Brain Res*, 1970 Jun 15; 20(3):467-70.
- [22] Lolova I, Davidoff M. Age-related changes in serotonin-immunoreactive neurons in the rat nucleus raphe dorsalis and nucleus centralis superior: a light microscope study. *Mech Ageing Dev*, 1992 Mar 1; 62(3):279-89.
- [23] Paxinos G, Watson C. *The rat brain in stereotaxic coordinates*. 1<sup>st</sup> ed. Sydney: Academic Press, 1982.
- [24] Rubenstein JL. Development of serotonergic neurons and their projections. *Biol Psychiatry*, 1998 Aug 1; 44(3):145-50.
- [25] Shen Y, Mani S, Donovan SL, Schwob JE, Meiri KF. Growth-associated protein-43 is required for commissural axon guidance in the developing vertebrate nervous system. *J Neurosci*, 2002 Jan 1; 22(1):239-47.
- [26] Törk I. Raphe nuclei and serotonin containing systems. In: Paxinos G. (editor). *The rat nervous system*. Sydney: Academic, 1985, p. 43-78.
- raphe neurons that project to the trigeminal somatosensory pathway in the rat. *J Comp Neurol*, 2001 Jul 2; 435(3):325-40.
- [15] Lauder JM, Bloom FE. Ontogeny of monoamine neurons in the locus coeruleus, raphe nuclei and substantia nigra of the rat. II. Synaptogenesis. *J Comp Neurol*, 1975 Oct 1; 163(3):251-64.
- [16] Lauder JM, Bloom FE. Ontogeny of monoamine neurons in the locus coeruleus, Raphe nuclei and substantia nigra of the rat. I. Cell differentiation. *J Comp Neurol*, 1974 Jun 15; 155(4):469-81.
- [17] Lauder JM, Krebs H. Serotonin as a differentiation signals in early neurogenesis. *Dev Neurosci*, 1978; 1(1):15-30.
- [18] Levi-Montalcini R. Events in the developing nervous system. *Prog Brain Res*, 1964; 4:1-29.
- [19] Levitt P, Moore RY. Developmental organization of raphe serotonin neuron groups in the rat. *Anat Embryol (Berl)*, 1978 Sep 27; 154(3):241-51.
- [20] Lidov HG, Molliver ME. Immunohistochemical study of the development of serotonergic neurons in the rat CNS. *Brain Res Bull*, 1982 Jul-Dec; 9(1-6):559-604.