

**A VESTIBULARIS MAGOK KAPCSOLATAINAK
VIZSGÁLATA
BÉKÁBAN ÉS PATKÁNYBAN**

BÁCSKAI TIMEA

EGYETEMI DOKTORI (Ph.D.) ÉRTEKEZÉS

TÉMAVEZETŐ: DR. MATESZ KLÁRA

Debrecen, 2004

TARTALOMJEGYZÉK

Rövidítések jegyzéke	4
1. Bevezetés	7
2. Irodalmi áttekintés	10
3. Anyagok és módszerek	17
3.1. Béka	17
3.1.1. Fénymikroszkópos vizsgálatok	17
3.1.1.1. Dye-coupled kapcsolatok vizsgálata	17
3.1.1.2. Pályakövetéses módszerek	19
3.2. Patkány	21
3.2.1. Preparálás, jelölőanyag injektálás	21
3.2.2. Fénymikroszkópos vizsgálatok	22
3.2.3. Elektronmikroszkópos vizsgálatok	22
4. Eredmények	24
4.1. A primer afferens rostok dye-coupled kapcsolatai békában	24
4.2. a nucleus vestibularis lateralis (NVL) kapcsolatai békában	31
4.2.1. Anterograd projekciók PHA-L jelöléssel	31
4.2.2. Retrograd projekciók PHA-L jelöléssel	35
4.3. Retrograd jelölés BDA alkalmazással	43
4.4. Az agytörzsi vestibularis magok kapcsolatai patkányban	45
4.4.1. Anterograd projekciók	45
4.5. Retrograd projekciók neurobiotin jelöléssel	53
4.6. Elektronmikroszkópos vizsgálatok a NVS mesencephalikus végződési területein	58
4.6.1. Nucleus motorius nervi oculomotorii	58
4.6.2. Nucleus ruber	60
5. Megbeszélés	64
5.1. A primer afferens vestibularis rostok dye-coupled kapcsolatai	64
5.2. A nucleus vestibularis lateralis centralis kapcsolatai békában	65
5.3. A vestibularis rendszer kapcsolatai patkányban	69
6. Összefoglalás, eredmények jelentősége	77

7 Köszönetnyilvánítás	81
8. Irodalomjegyzék	82
9. Saját közlemények jegyzéke	91

A dolgozatban előforduló rövidítések jegyzéke

3:	nucleus nervi oculomotorii
3rd, 3V:	ventriculus tertius
4th:	ventriculus quartus
6:	nucleus nervi abducentis
a:	nucleus anterior thalami
A5:	A5 noradrenerg sejték
Acs6/7:	nucleus accessorius nervi abducentis et facialis
AD, Ad:	tegmentum mesencephali, nucleus anterodorsalis
Amb:	nucleus ambiguus
APT:	nucleus pretectalis anterior
AQ, Aq:	aqueductus cerebri
aur:	lobus auricularis
AV, Av:	tegmentum mesencephali, nucleus anteroventralis
BDA:	biotinilált dextrán amin
CC, Cc:	canalis centralis
ce:	nucleus centralis thalami
cer:	corpus cerebelli
CG:	substantia grisea centralis
CGD:	substantia grisea centralis dorsalis része
cn:	nucleus cerebelli
CN:	nucleus cochlearis
ctg:	tractus tegmentalis centralis
CTN:	nucleus centralis thalami
DCN:	hátsó kötegi magvak
Dk:	nucleus Darkschewitsch
dlf:	fasciculus longitudinalis dorsalis
DPGi:	nucleus dorsalis paragigantocellularis
DpMe:	nucleus mesencephalicus profundus
DVN:	nucleus vestibularis descendens
EAF:	fibrae arcuatae externae
eml:	lamina medullaris externa
EW:	nucleus Edinger-Westphal
g7:	nervus facialis térde
Gi:	nucleus reticularis gigantocellularis
gr:	stratum granulosum
Gu:	nucleus gustatorius thalami
Hb:	habenula
hy:	hypothalamus
IAF:	fibrae arcuatae internae
ic:	capsula interna
IMLF:	nucleus interstitialis mlf (Cajal)
InWh:	colliculus superior, intermedier fehérállomány
IO:	oliva inferior
IRt:	nucleus reticularis intermedius
la:	nucleus lateralis thalami

Lc:	locus ceruleus
lfb:	lateralis előági köteg
LL:	lemniscus lateralis
lpd:	nucleus lateralis thalami, pars posterodorsalis
lpv:	nucleus lateralis thalami, pars posteroventralis
LRZ:	zona reticularis lateralis
LSO:	oliva superior, nucleus lateralis
LTF:	lateral tegmental field
LY:	Lucifer yellow
LVN:	nucleus vestibularis lateralis
MeVe:	nucleus vestibularis medialis, pars ventralis
MGD:	corpus geniculatum mediale dorsalis része
MGV:	corpus geniculatum mediale ventralis része
Min:	nucleus minimus
ml:	lemniscus medialis
MLF, mlf:	fasciculus longitudinalis medialis
mol:	stratum moleculare
MVN:	nucleus vestibularis medialis
N, n:	nervus
NA:	nucleus ambiguus
NB:	neurobiotin
nMLF:	nucleus fasciculi longitudinalis medialis
nST:	nucleus tractus solitarii
nspV:	nucleus spinalis nervi trigemini
NVD:	nucleus vestibularis descendens
NVM:	nucleus vestibularis medialis
NVS:	nucleus vestibularis superior
OT:	tectum opticum
OV:	ventriculus opticus
P:	Purkinje sejtek rétege
PCRt:	nucleus reticularis parvocellularis
PD, Pd:	tectum mesencephali, nucleus posterodorsalis
PDTg:	nucleus tegmentalis posterodorsalis
PF:	nucleus parafascicularis thalami
PHA-L:	Phaseolus vulgaris leucoagglutinin
PHy:	nucleus prepositus hypoglossi
PnC:	pars caudalis reticularis pontis nuclei
Po, po:	nucleus posterior thalami
PPT:	nucleus pretectalis posterioris
Pr5:	nucleus sensorius principalis nervi trigemini
pt:	tuberculum posterius thalami
pV:	nucleus princeps n. trigemini
PV, Pv:	tegmentum mesencephali, nucleus posteroventralis
Py:	tractus pyramidalis
Ra:	raphe magok
Ri:	nucleus reticularis inferior
Rm:	nucleus reticularis medialis
RMC:	pars magnocellularis nuclei ruberis
RPC:	pars parvocellularis nuclei ruberis
Rs:	nucleus reticularis superior

scp:	pedunculus cerebellaris superior
SO:	oliva superior
Sol:	nucleus tractus solitarii
spV, sp5:	nucleus tractus spinalis n. trigemini
ST:	tractus solitarius
STh:	nucleus subthalamicus
SuVe:	nucleus vestibularis superior pars ventralis
SVN:	nucleus vestibularis superior
Th:	thalamus
TOR:	torus semicircularis
tspV:	tractus spinalis n. trigemini
V:	nucleus motorius n. trigemini
VCA:	nucleus cochlearis ventralis pars anterior
vl:	nucleus ventrolateralis thalami
vm:	nucleus ventromedialis thalami
IVth:	ventriculus quartus
Vmes:	nucleus mesencephalicus n. trigemini
VPL:	nucleus ventralis posterolateralis thalami
VPM:	nucleus ventralis posteromedialis thalami
ZID:	zona incerta pars dorsalis
ZIV:	zona incerta pars ventralis

A római számok az agyidegeket jelölik. Az itt nem szereplő rövidítéseket a megfelelő ábrák alatt értelmezzük.

1. BEVEZETÉS

Az állatvilág minden lényre képes a külvilágból származó információk felvételére és feldolgozására. E biológiai folyamat ellátására differenciálódott az idegrendszer valamint az érzékszervek, melyek segítségével a különböző jellegű információk egymással kapcsolatba hozhatók, és rájuk a megfelelő válaszok adhatók.

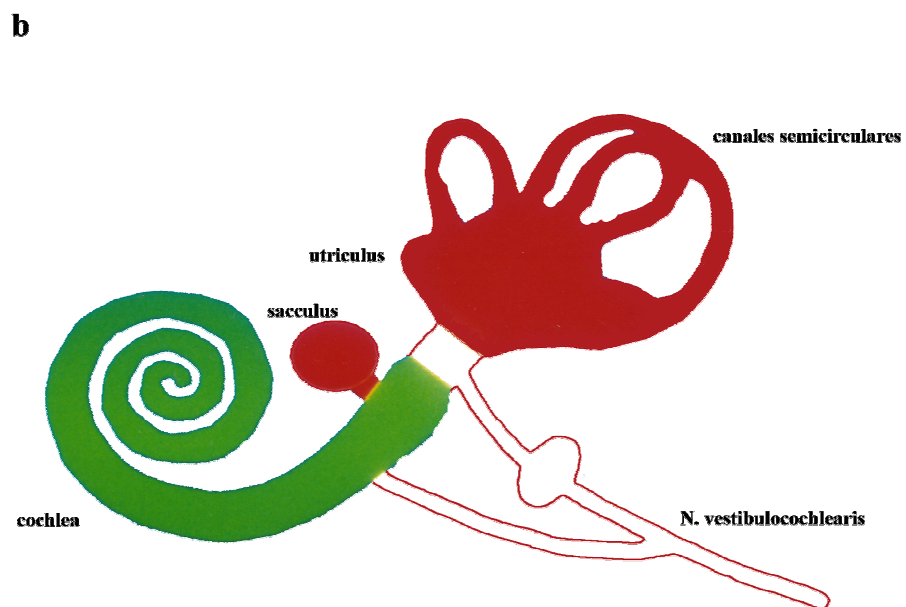
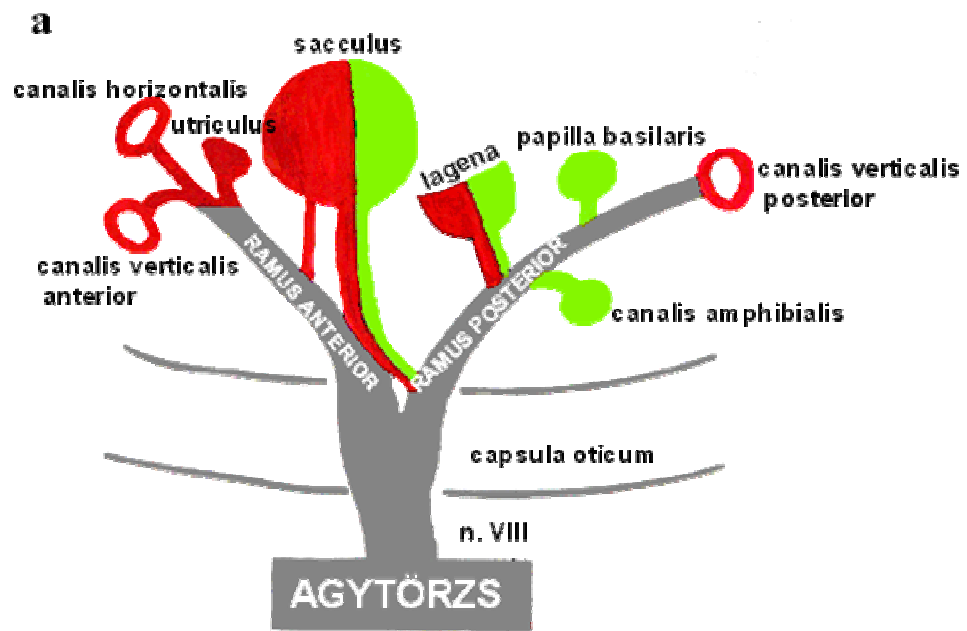
Az idegrendszer szervek sorozatával áll kapcsolatban, koordinálja működésüket, ezáltal biztosítja a szervezet homeosztázisának fenntartását. Ha működésében zavarok lépnek fel, fontos azoknak megszüntetése, korrigálása. Éppen ezért az idegrendszeri betegségek felismerésének elengedhetetlen feltétele az idegrendszer anatómiájának, normális és kóros működésének megismerése.

A XX. században az idegrendszer kutatásában jelentős eredményeket értek el. A központi idegrendszer felépítésében részt vevő egyes elemek megismerését a ma már klasszikusnak számító fénymikroszkópos eljárások tették lehetővé (Nissl,- Hortega,- Cajal,- Golgi,- Bielschowsky-féle eljárások). Ma a sejtalkotók elektronmikroszkópos módszerekkel vizsgálhatók, az idegi folyamatok elektrofiziológiailag nyomon követhetők, a transzmitterek és receptorok kutatására pedig különféle biokémiai módszerek állnak rendelkezésünkre. Ezen részismeretek azonban nem jelentik az egész ismeretét. Az idegrendszer komplex működésének megismerése a jövő feladata.

Jelen munka a test egyensúlyának fenntartásában szerepet játszó vestibularis rendszer megismeréséhez próbál hozzájárulni.

Az evolúció során a halló- és egyensúlyozó receptorok a vízben élő gerincesek áramlásérzékelő szerveiből alakultak ki. A receptorok egy része módosult formában megőrizte ezt a funkcióját. Ezek a receptorok más idegrendszeri területekkel együtt az egyensúlyozó rendszert alkotják. Más részük a hanghullámok mechanikai energiáját alakítja át elektromos impulzussorozattá és továbbítja a központi idegrendszer felé, ahol dekodolási folyamatok révén kialakul a hangérzet.

Az egyensúlyozó receptorok közül a szöggyorsulást érzékelő, félkörös ívjáratokban elhelyezkedőeket ampulláris receptoroknak nevezik. A lineáris gyorsulásra is érzékeny receptorok, az otolith vagy macularis szervek a sacculusban, utriculusban, alacsonyabb rendűekben (halak, kétélűek) a lagenában helyezkednek el. (1. ábra)



1. ábra: Az egyensúlyozószerv receptorkészüléke

a: béka, b: patkány

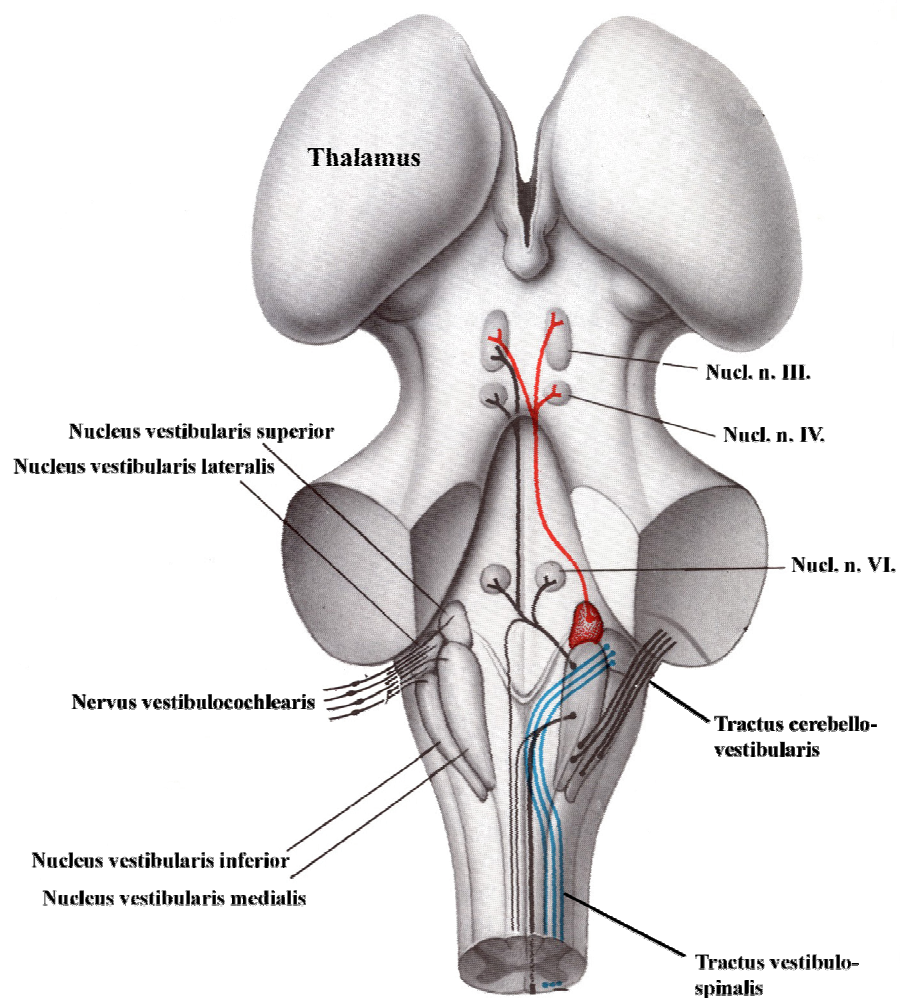
A nervus vestibulocochlearis pars vestibularisának dúca, a ganglion vestibulare. A vestibularis dúcban elhelyezkedő bipoláris neuronok perifériás nyúlványai az egyensúlyérző receptorokban, míg centrális rostjaik az agytörzs dorsolateralis oldalán elhelyezkedő négy vestibularis magban végződnek mind kétélűek (Matesz, 1979), mind emlősök esetében (Brodal, 1981).

Az érző rendszerek közül a vestibularis rendszer rendelkezik a legnagyobb kiterjedésű központi idegrendszeri vetülettel. Elsősorban fiziológiai adatok vannak arra vonatkozólag, hogy a vestibularis magok a központi idegrendszer mely területeivel létesítenek kapcsolatot, azonban ez a nagy számú adat sokszor ellentmondásos, és a pontos morfológiai leírás is hiányzik. Így ma sem tudjuk pontosan, hogy az egyedi magok milyen szerepet játszanak a vestibularis rendszer fiziológiás működésében, a vestibularis lézió tüneteinek kialakulásában és a sérülést követő kompenzáció mechanizmusában. Az egyes magok közti funkcionális különbségek oka feltehetően összefügg az egyensúlyérző receptorok eltérő agytörzsi projekciójával, és az egyes magok különböző központi idegrendszeri összeköttetéseivel.

Kísérleteinkben célul tűztük ki a vestibularis rendszer kapcsolatának morfológiai vizsgálatát. A normál szerkezet megismerésén túl úgy gondoljuk, hogy az adatok az összehasonlító neuroanatómia számára is hasznosak lehetnek.

2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

A primer afferens vestibularis rostok centralis kapcsolatai. Általánosan elfogadott, hogy emlősökben az agytörzsbe lépő primer afferens vestibularis rostok négy vestibularis magban végződnek, ezek a nucleus vestibularis superior (NVS), lateralis vagy Deiters (NVL), medialis (NVM) és a nucleus vestibularis spinalis vagy inferior vagy descendens (NVD) (2. ábra).



2. ábra: Sémás ábra az emlősök vestibularis magjainak elhelyezkedéséről az agytörzsben

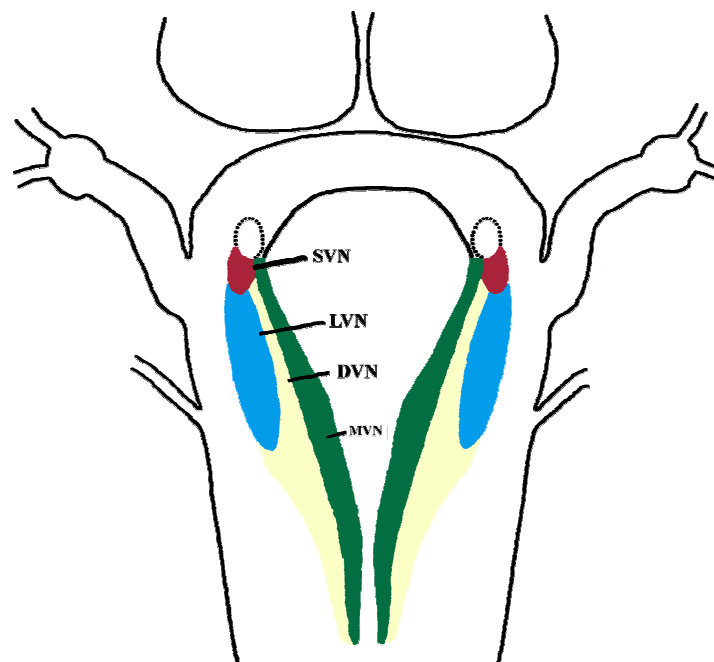
Ezen általános sémán belül a NVL az, amiről nincs egységes álláspont arra vonatkozóan, hogy a mag egész területén fogad-e primer afferens rostokat (Brodal, 1981; Voogd, 1998b). Az agytörzsbe belépő rostok kisebb része emlősökben a magok közvetlen környezetében is végződik, ezeket a területeket fajonként eltérő módon g, l, x, y, z subnucleusnak nevezik.

A filogenezis alacsonyabb fokán álló élőlényekben az agytörzsi vestibularis magkomplex egyes részeinek elnevezése közel sem ennyire egységes. Ennek egyik oka az lehet, hogy ezeknek az élőlényeknek az agytörzse kevésbé differenciált, a magok körülhatárolása éppen ezért rendkívül nehéz. A leggyakrabban használt elnevezés a nucleus ventralis n. VIII, amit az emlősök Deiters magjával gondolnak homológ képletnek, de találkozunk a nucleus caudalis n. VIII és a nucleus anterior n. VIII terminológiával is (Gaupp, 1896; Senn, 1972; Opdam, 1976). Kobalt-jelöléses vizsgálatok kimutatták, hogy a béka vestibularis magjai olyan elrendezésben találhatók az agytörzs területén, mint emlősök esetében. A négy vestibularis mag nemcsak cytoarchitectonikai kép, hanem a primer afferens rostok végződési mintázata alapján is megkülönböztethető egymástól (Matesz, 1979). Békában emellett a primer afferens vestibularis rostok kisagyi projekcióját is leírták (Hillman, 1969), ahol a rostok egy része a fiziológiai leletek szerint kúszórost formájában végződik (Precht és Llinas, 1969), morfológiai vizsgálatok viszont kizárólag moharost típusú végződést találtak (Matesz, 1979).

Arról, hogy az egyes vestibularis receptorokból eredő rostok terminálisai hogyan oszlanak meg a magokban, ellentmondóak az irodalmi adatok. A legtöbb szerző szerint jelentős átfedés van a félkörös ívjáratok és a maculák felől érkező rostok végződési területében a különböző emlős fajokban (Carpenter és Cowie, 1985; Siegborn és mtsai, 1991; Buttner és mtsai, 2003; Newlands és mtsai, 2003) és békában (Birinyi és mtsai, 2001).

A primer afferens rostok és a másodlagos vestibularis neuronok közötti kapcsolatokat vizsgálva azt találták, hogy a NVL-ban a terminálisok egy része a kémiai szinapszis mellett gap junctionnal is kapcsolódik a secunder vestibularis neuronokhoz emlősökben (Sotelo és Palay, 1970). A gap junction jellegű kapcsolat nemcsak az ingerület gyorsabb transzmisszióját teszi lehetővé, hanem erősítheti és szinkronizálhatja is a primer afferenseken át beérkező inputokat is. Alacsonyabb rendű élőlényekben az elektromos transzmissziót azokban az idegrendszeri részekben találták meg, amelyek gyors működése elengedhetetlen az állat túlélése szempontjából (Pereda és mtsai, 1995). Később ezt a fajta

kapcsolatot csirke nucleus vestibularis tangentialisában is megtalálták, az emlősökénél jóval nagyobb gyakorisággal (Peusner, 1984). Békában fiziológiai kísérletek igazolták a nagy átmérőjű primer afferens rost és a secunder vestibularis neuron közötti elektromos ingerületátvitelt (Precht és mtsai, 1974; Straka és Dieringer, 1996; Straka és mtsai, 1997), amit elektronmikroszkópos vizsgálatok is alátámasztottak (Matesz, 1988). A gap junctionok létezését igazolták azok a kísérletek, melyek dye-coupled neuronokat mutattak ki a vestibularis magokban a primer afferens rost neurobiotinnal történő jelölése után (Birinyi és mtsai, 2001). Az irodalomban azokat a sejteket, melyek megfestődnek egy másik neuron felől a köztük lévő gap junction-on átjutó kis molekulatömegű festékkel, dye-coupled neuronoknak nevezik (Pereda és mtsai, 1995). Arra vonatkozóan azonban nem történtek vizsgálatok, hogy a primer afferens vestibularis rostok kisagyban végződő terminálisai és a posztszinaptikus helyzetű szemcsesejtek között van-e gap junction jellegű kapcsolat.



3. ábra: Sémás ábra a béka vestibularis magjainak elhelyezkedéséről az agytörzsben

DVN: nucleus vestibularis descendens, LVN: nucleus vestibularis lateralis, NVM: nucleus vestibularis medialis, NVS: nucleus vestibularis superior.

A secunder vestibularis neuronok centralis kapcsolatai. A vestibularis magok neuronjaiból kiinduló projekciók a legáltalánosabban elfogadott csoportosítás szerint felszálló, leszálló, és kisagyi pályákat alkotnak. Emellett az egyedi vestibularis magok vetítenek a vestibularis magkomplex azonos és ellenoldali tagjai felé is.

Irodalmi adatok szerint emlősökben az **ascendáló** rostok legnagyobb része a NVS, NVM és NVD területén ered és a fasciculus longitudinalis medialisban (FLM) száll fel bilaterálsan. A felszálló rostokat a diencephalonig tudták követni, ahol a rostok különböző magokban végződtek. A projekció erősségét, valamint az egyedi vestibularis magoknak a thalamus magjaival és a diencephalon egyéb struktúráival való kapcsolatát fajoként és az alkalmazott módszerektől függően eltérően írták le (Carpenter és Strominger, 1965; Lang és mtsai, 1979; Shiroyama és mtsai, 1999).

Korábbi vizsgálatok kimutatták, hogy a NVS efferens rostjai továbbítják a félkörös ívjáratok irányából érkező és a fej mozgásaival kapcsolatos információkat (Gacek és mtsai 1969; Abend és mtsai, 1977; Korte és mtsai, 1979) a mesencephalon területén lévő nervus oculomotorius és trochlearis magjai, valamint nucleus intetstitialis Cajal és nucleus commissurae posterioris Darkschewitch felé, amelyek a szemmozgások konrollálásában vesznek részt. Elmondható tehát, hogy a NVS neuronjai kapcsoló szerepet töltenek be a vestibulo-ocularis reflexben (VOR), mely koordinálja a fej- és szemmozgásokat (Ito és mtsai, 1973). A vestibulo-ocularis projekcióban fiziológiai vizsgálatok eredményei alapján serkentő és gátló kapcsolatokat is leírtak (McCrea és mtsai, 1987), ezek a vizsgálatok azonban nem adnak felvilágosítást arról, hogy a végzések a sejttesten vagy a dendriteken vannak-e, és hogy milyen a neurokémiai természetük. Arra vonatkozólag, hogy a mesencephalon más struktúráiban is végződnek-e felszálló vestibularis rostok, nincsenek adatok.

Alacsonyabb rendűekben diencephalikus projekciót nem írtak le, csak a vestibuloocularis összeköttetéseket, azonban a rostok pontos eredetét a vestibularis magkomplexen belül nem vizsgálták (Fuller, 1974; Montgomery, 1988).

A vestibularis magokból eredő, gerincvelőbe **leszálló** rostok emlősökben három pályát alkotnak, amelyek részben fedik egymást. Az egyik a FLM leszálló része, amely főleg a NVM-ból indul (Holstege, 1988) és az azonos oldalon halad. A második a Deiters magból eredő, ipsilaterálsan haladó tractus vestibulospinalis, amihez kismértékben a NVD rostjai is csatlakoznak (Holstege, 1988; Rose és mtsai, 1992). A harmadik a tractus vestibulospinalis caudalis, amely a NVM-ban és a NVD-ben kezdődik (Peterson és Coulter, 1977) bilaterálsan. Más leírások a vestibulospinalis projekciót keresztezett és

keresztezetlen medialis, valamint lateralis részekre osztják (Brodal, 1981). A tractus vestibulospinalis lateralis a sacralis gerincvelőig száll le, ahol a VII és VIII lamina területén végződik (Nyberg-Hansen, 1966), a többi vestibulospinalis pálya végződési területe a cervicalis gerincvelőre korlátozódik. Újabb irodalmi adatok arra utalnak, hogy a leszálló rostok nemcsak a gerincvelő funiculus anteriorjában haladnak és végződési területük nem korlátozódik az elülső szarv területére (Donevan és mtsai, 1992a,b).

Alacsonyabb rendű fajokban kétoldali vestibulospinalis projekciót írtak le, de a rostok eredetének pontos meghatározását az akkori morfológiai módszerek nem tették lehetővé (Corvajá és Grofová, 1973; Fuller, 1974). Békában a NVL a vestibularis magkomplex legfőbb kimenete a gerincvelő felé (Fanardjian és mtsai, 1999). A fiziológiai vizsgálatok nagy része is ezen a magon történt (Dieringer, 1995; Fanardjian és mtsai, 1999), és a primer afferens vestibularis rostok végződési mintázata alapján is ez a mag mutatott leginkább hasonlóságot az emlősökével (Matesz, 1979; 1988). Mindezek után gondoltuk úgy, hogy vizsgálatainkat ezzel a maggal kezdjük.

Mind a leszálló, mind a felszálló vestibularis rostok kiterjedt kapcsolatban vannak a formatio reticularissal emlősökben (Yates és mtsai, 1995). Jóllehet a másodlagos vestibularis neuronok közvetlenül is végződnek a nucleus dorsalis nervi vagi területén és a nucleus tractus solitariiban (Balaban és Beryozkin, 1994), feltételezik, hogy a vestibularis magoknak a formatio reticularisban végződő rostjai azok, amelyek erőteljesen befolyásolják a cardiorespiratorius rendszer aktivitását. A klinikai gyakorlatban jól ismert, hogy a vestibularis rendszer izgalma hányást és szédülést vált ki és valószínűsíthető, hogy ezek a hatások is a formatio reticularison keresztül érvényesülnek. Ugyancsak fontos lehet a formatio reticularis területén végződő vestibularis rostrendszer a mozgáskoordinációban (Wilson és Melvill Jones, 1979). Az irodalmi adatok hiányosak és ellentmondásosak abból a szempontból, hogy az egyedi vestibularis magok kapcsolata a formatio reticularissal mennyiben hasonlít, vagy különbözik egymástól.

Nem találtunk irodalmi adatot arra vonatkozóan, hogy alacsonyabb rendűekben milyen a vestibularis magok és a formatio reticularis kapcsolata.

Békák esetében a NVL kitüntetett szereppel bír a vestibularis magok között erőteljes **kisagy**i reciprok kapcsolatai miatt. Bár a rostok egy része fiziológiai leletek szerint kúszórostok formájában végződik (Precht és Llinas, 1969), morfológiai vizsgálatok viszont kizárólag moharost típusú végződést találtak mind békák (Matesz, 1979; Gonzales, 1984), mind emlősök esetében (Brodal, 1981). A kisagyba projiciáló másodlagos vestibularis rostok kizárólag moharostok formájában végződnek mind emlősökben (Brodal,

1981), mind békában (Gonzáles és mtsai, 1984). A Purkinje sejtekből eredő cerebellovestibularis pálya a vizsgált emlős fajokban a NVL-ban és a NVD-ben végződik (Voogd, 1998b), míg a tractus fastigiobulbaris főleg a NVM és NVD területén, valamint a formatio reticularisban (Batton és mtsai, 1977).

A **commissuralis** kapcsolatok erősségét a kétoldali vestibularis magok között rendkívül változatosan írják le az irodalomban (Ladpli and Brodal, 1968; Grofová és Corvajá, 1972; Dieringer és Precht, 1979). Ezek az összeköttetések emlősökben elsősorban gátlók (Vidal és mtsai, 1998), békában pedig serkentők (Dieringer, 1995). Az azonos oldali magok közötti összeköttetést, - az **internuclearis** rostokat, - csak emlősökben írták le (Rubertone és mtsai, 1983; Ito és mtsai, 1985, Epema és mtsai, 1988), és az egyes magok között különböző erősségűnek találták.

Az idegrendszer más területeihez hasonlóan, a vestibularis rendszerben is leírtak **reciprok** kapcsolatokat az egyes központok között, ezekről azonban kevés adat áll rendelkezésünkre (Carleton és Carpenter, 1983; Bancoul és mtsai, 1992). A legtöbb leírást a spinovestibularis rostok eredéséről olvashatjuk, de a közleményekben igen sok az egymásnak ellentmondó adat (Brodal, 1981; McKelvey-Briggs és mtsai, 1989).

Az irodalmi adatok áttekintéséből kiderül, hogy a vestibularis magok összeköttetései korántsem tisztázottak. Ennek részben az lehet az oka, hogy többféle fajon végezték a vizsgálatokat, és sok esetben nem törekedtek arra, - részben a módszertani lehetőségek korlátai miatt ez nem is volt lehetséges - hogy a vestibularis magkomplex egyes tagjainak kapcsolatát külön-külön vizsgálják. A legtöbb vizsgálat a vestibularis rendszeren fiziológiai módszerekkel történt, ezért jelentős részében nem ismert a morfológiai háttér. Mindezek alapján vizsgálatainkban **az alábbi célokat tűztük ki:**

- A primer afferens vestibularis rostok és a kisagyi posztszinaptikus neuronok közötti kapcsolatok vizsgálata.
- A NVL antero,- és retrograd kapcsolatainak feltérképezése központi idegrendszeri struktúrákkal békában.

- Az egyedi vestibularis magok antero,- és retrograd kapcsolatainak feltérképezése központi idegrendszeri struktúrákkal patkányban.
- A NVS és a szemmozgató agyidegi magok közti szinaptikus kapcsolat típusának és neurokémiajának vizsgálata patkányban.

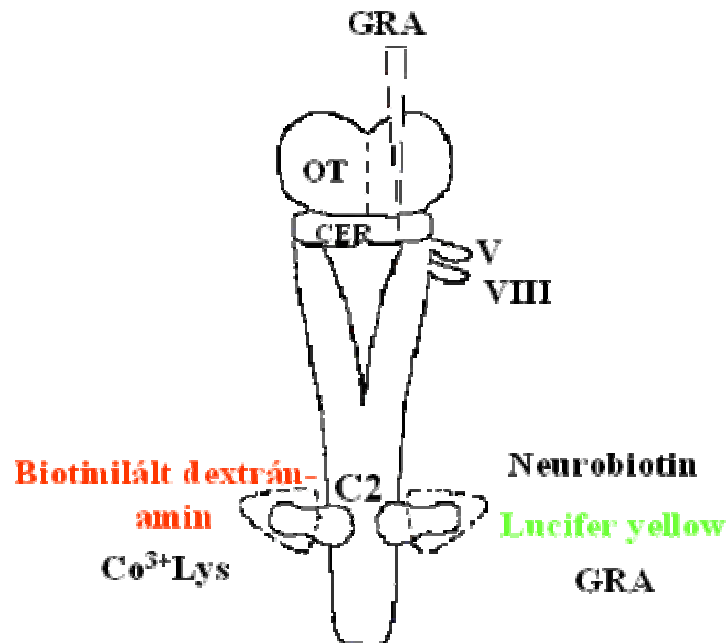
3. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

3.1. Béka

3.1.1. FÉNYMIKROSZKÓPOS VIZSGÁLATOK

3.1.1.1. Dye-coupled kapcsolatok vizsgálata

A dye-coupled kapcsolat elnevezés a gap junctionon keresztül történő, kis molekulájú festék (Neurobiotin (NB); Lucifer yellow (LY)) átjutását jelenti (Bennett, 1991). Ezeket a vizsgálatokat 35 kecskebékán (*Rana esculenta*) végeztük el. A békák elaltatásához MS 222 (tricain-metán-szulfonát) port használtunk, melyet az állat bőrére szórtunk. A nervus vestibulocochlearist az állat ventralis oldaláról tettük szabaddá oly módon, hogy a szájnyálkahártya átvágása és a parasphenoidalis csont eltávolítása után kipreparáltuk. Az ideget a ganglion vestibulocochleare szintjében átvágtuk, majd a proximális csonkot Neurobiotin (Vector) 5%-os oldatát; vagy 2-4%-os Lucifer yellow-t (Molecular Probes) tartalmazó üvegcsőbe helyeztük. A jelölőanyag kiszivárgását oly módon akadályoztuk meg, hogy a csövet szilikonolaj és zsír keverékével zártuk le és szövetragasztóval rögzítettük a környezethez (4. ábra).



4. ábra: A dye-coupled kapcsolatok vizsgálati módszerei

A neurobiotinnal (0,323 kDa) jelölt állatokat a 3-6 napos túlélési idő után fixáló oldattal (2% paraformaldehid, amelyet a NB valamint a biotinilált dextranszamin (BDA) esetében glutáraldehid 1,25%-os oldatával egészítettünk ki) transcardialisan perfundáltuk. A gerincvelő és az agytörzs eltávolítása után a blokkokból 60 µm-es metszeteket készítettünk. A neurobiotin láthatóvá tétele a 3.1.1.2. fejezetben leírt módon történt (ABC reagens; DAB kromogén reakció). A mikroszkópos felvételeket Nikon Eclipse mikroszkóp segítségével készítettük. A kisagy területéről néhány metszetet a 3.2.3. fejezetben leírt módon elektronmikroszkópos feldolgozásra ágyasztuk be. Az elektronmikroszkópos felvételeket JEOL elektronmikroszkóppal készítettük.

A Lucifer yellow (0,457 kDa) jelölés esetében az állatokat a 3-6 napos túlélési idő után 4%-os paraformaldehiddel perfundáltuk, és a 60 µm-es metszeteket fluoreszcens mikroszkópban vizsgáltuk.

Mivel a nervus vestibulocochlearis esetében dye-coupled kapcsolatokat tudunk kimutatni a kisagyban, az eredeti tervben nem szereplő, egyéb primer afferens rostok hasonló jellegű kapcsolatainak meglétét is vizsgáltuk. A nervus trigeminust szintén az állat ventralis oldaláról preparáltuk ki, a fentebb leírt módon. A gerincvelői C2 és L9 idegek dorsalis gyökereit laminectomiával tettük szabaddá. Az idegek átvágása után a jelölést a fent leírt módon végeztük el.

Kontroll kísérleteinkben a gap junction blokkolására 1% glycyrrhetin savat (Sigma) (Davidson és mtsai, 1988) tettünk a festékhez, vagy nyomással mikroelektrodán keresztül juttattuk be a kisagyba (4. ábra). Az injekciót követően a neurobiotin jelölést a fentiekben leírt módon végeztük.

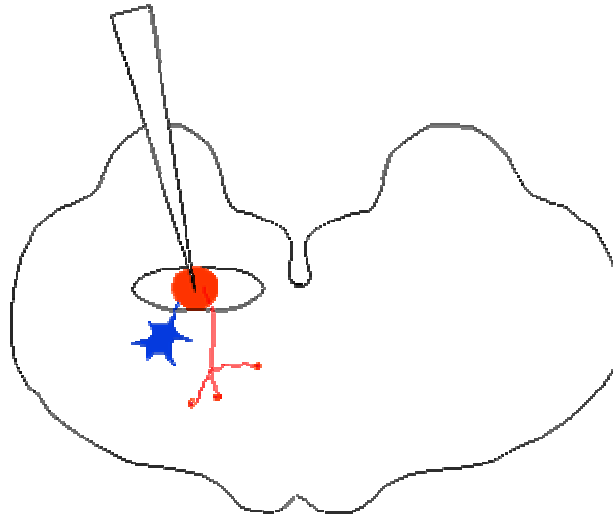
Más állatokban a gap junction-on átjutni nem képes BDA-t, vagy Co^{3+}Lys -t használtunk az idegek jelölésére. A BDA-t 3.1.1.2. fejezetben leírt módon tettük láthatóvá. A Co^{3+}Lys jelölést a Székely és Gallyas (1975) által kételtűekre kidolgozott, majd Görcs és mtsai (1979) szerint módosított eljárással végeztük. Az átvágott ideg proximális csonkját 0,11 M-os Co^{3+}Lys -t tartalmazó üvegcsőbe helyeztük és a neurobiotinnal leírt módon zártuk, illetve rögzítettük. Két napos transzportálódási idő után az állatokat újból elaltattuk, majd az agytörzset eltávolítottuk. A kobalt precipitálása kénhidrogénnel történt. A 70%-os alkoholos fixálást követően a paraffinba ágyazott anyagból 20-40 µm vastag sorozatmetszeteket készítettünk. A CoS precipitátum intenzifikálása (Görcs és mtsai, 1979) után háttérfestésként toluidin kéket vagy Kernechtrot-ot használtunk.

3.1.1.2. Pályakövetéses módszerek

Phaseolus vulgaris-leukoagglutinin

Biotinilált dextrán amin

Neurobiotin



5. ábra: Pályakövetéses módszerek elvének sémás ábrázolása

Phaseolus vulgaris-leukoagglutininnel (PHA-L) történő pályakövetéses vizsgálatok

Kísérleteinket kilenc darab felnőtt állaton végeztük. A vestibularis magok kapcsolatainak vizsgálatára a Gerfen és Sawchenko által 1984-ben alkalmazott jelölőanyagot, egy növényi fehérjét, a Phaseolus vulgaris – leukoagglutinint (PHA-L) használtuk. Ez az anyag a béka idegrendszerében mind retro,- mind anterograd módon transzportálódik (Antal és Petkó, 1990), ezáltal alkalmas ugyanazon a kísérleten belül a vizsgált mag reciprok kapcsolatainak feltérképezésére. A PHA-L emellett sokkal vékonyabb rostok jelölésére is alkalmas, mint a korábbi gyakorlatban alkalmazott tormaperoxidáz (HRP) (Donevan és mtsai, 1992a,b). Sztereomikroszkóp alatt a IV. agykamra területét szabaddá tettük oly módon, hogy a koponya occipitalis csontjának caudalis részét a rajta tapadó izmokkal és kötőszövettel együtt eltávolítottuk. Az állatot sztereotaxiás készülékbe helyeztük, ahol a fejet a felső állkapocsnál rögzítettük. A jelölőanyagot tartalmazó oldatot (2,5% PHA-L 0,05M TBS-ben /Tris Buffer Saline/, pH 7.4) 10-15 µm csúcsátmérőjű üvegelektroda segítségével injektáltuk az agytörzs területén lévő, általunk vizsgálni kívánt nucleus vestibularis laterálisba, melynek pontos helyét

Kemali és Braitenberg (1969) koordinátái, valamint a korábbi kobalt jelöléses vizsgálatok alapján határoztuk meg (Matesz, 1979). Az injektálás iontoforézissel történt, pulzáló (7s injektálás, 3s szünet) 5 μ A áramerősséget használva 10 percen keresztül (5. ábra).

A PHA-L naponta 4-5 mm-t transzportálódik az axonokban, ezért 14 napos túlélést követően az állatokat újra elaltattuk 0,1%-os MS 222-vel és transzkardiálisan perfundáltuk fiziológiás sóoldattal 2-3 percig, majd fixáló oldattal (amely 2,5% glutáraldehydet, 0,5% paraformaldehydet, és 0,2% picrinsavat tartalmazó 0,1M foszfát puffer /PB/ volt) 10-12 percig. Ezt követően a diencephalont, az agytörzset és a gerincvelőt eltávolítottuk és a fixálóval hasonló összetételű oldatba helyeztük egy éjszakára. A vizsgálni kívánt blokkokat 0,1M-os PB-ben 1 óráig mostuk, majd ezt követően 10% és 20%-os cukoroldatban történő feltárás után folyékony nitrogénben fagyasztottuk. A blokkokból 60 μ m-es metszeteket készítettünk Vibrotommal, melyeket 0,1M-os PB-ben gyűjtöttünk össze.

A PHA-L hisztokémiai detektálásához a metszeteket először kecskében termeltetett biotinilált anti-PHA-L-nel (Vector; 1:2000) inkubáltuk 2 napon keresztül 4°C-on, majd a jelölőanyag vizualizálásához avidin-biotin-peroxidáz komplexet (ABC) tartalmazó oldatba helyeztük 4 órán keresztül, szobahőmérsékleten. Ezt követően normál kecskeszérumban inkubáltuk a metszeteket 50 percig (1% normál kecskeszérum; 0,5% Triton X-100 50mM TBS-ben oldva). Az immunreakciót DAB (0,05%-os 3'3' Diaminobenzidin tetrahydroclorid /DAB/ (Fluka) és 0,01%-os H₂O₂ 0,05M-os Tris pufferben oldva) kromogén reakcióval tettük teljessé. A fénymikroszkópos metszeteket zselatinózott tárgylemezre helyeztük, majd száradás és alkoholos dehidráció után nuclear fast red-del vagy toluidin kézzel festettük.

A PHA-L jelölt rostokat, sejteket és végződéseket camera lucida segítségével rajzoluk ki. A mikroszkópos felvételeket Nikon Eclipse mikroszkóppal készítettük.

Biotinilált dextran-amin-nal (BDA) történő pályakövetéses vizsgálatok

Ezt a kísérletet 3 darab kecskebékán végeztük. A vestibulo–thalamikus kapcsolat igazolására biotinilált dextrán-amint használtunk (Veenman és mtsai, 1992).

Az állatokat a fentebb leírt körülmények között elaltattuk és a koponyatető eltávolítása után 10%-os BDA (10 kD) oldatot juttattunk iontoforézissel a thalamusba (PB-ben oldva; pH 7,4). Az injektálás pulzáló (7s injektálás, 3s szünet) 5 μ A áramerősséget használva 8-10 percen keresztül történt (5. ábra). Az állatokat az 5 napos túlélési idő után

újra elaltattuk, fiziológias sóoldattal (2-3 percig), majd fixálószerrel (2,5% glutáraldehydet, 0,5% paraformaldehydet, 0,2% pikrinsavat tartalmazó 0,1M PB-ben oldva) transcardiálisan perfundáltuk. A thalamust és a rhombencephalont tartalmazó blokkokat egy éjszakán át immerziósan utófixáltuk, és 60 µm-es metszeteket készítettünk Vibrotom vagy fagyasztó mikrotom segítségével. A jelölőanyagot avidin-biotin-peroxidáz complex segítségével vizualizáltuk, majd Ni-DAB kromogén reakcióval egészítettük ki.

3.2. Patkány

3.2.1. Preparálás, jelölőanyag injektálás

A vizsgálatokat 26 darab mindkét nemből származó felnőtt Wistar törzsű patkányokon végeztük. Az állatokat 10%-os uretánnal elaltattuk (1,3 ml/testsúly kg, intraperitonálisan), majd sztereotaxiás készülékre helyeztük. Az állatok rögzítése a fejükön három ponton történt: a külső hallójáratokba hegyes végű fémrúd bevezetésével, valamint az orrcsont rögzítésével.

A fejtető bőrén történt metszést követően a koponyacsontot szabaddá tettük az ott tapadó izmoktól és a periosteumtól. A koponyát operáló mikroszkóp alatt fogfűrő segítségével megnyitottuk. A koponya megnyitás és az injektálás pontos helyét a Paxinos és Watson (1986) által szerkesztett atlasz segítségével határoztuk meg. A dura mater átvágása után a felszívott jelölőanyagot tartalmazó 10-15 µm csúcsátmérőjű mikroelektrodát bejuttatuk az jelölni kívánt vestibularis magba (Jelölőanyagok: NVM; NVS; NVD esetén: PHA-L 2,5%-os oldata /2,5%PHA-L 0.05M-os TBS-ben oldva, pH 7,4/ NVL esetén: 5%-os neurobiotin (NB) 0,5M TRIS-ben oldva, pH 7,4). Az injektálás egyenárammal történt, 20 percig, szakaszosan (5 µA áramerősségen 7s injektálás, 3s szünet) (5. ábra).

A 6-14 napos túlélési idő után az állatokat uretánnal elaltattuk és transzkardiálisan előbb fiziológias sóoldattal, majd fixáló oldattal perfundáltuk. A fixáló oldat PHA-L jelölés esetén 2,5% glutáraldehyd, 0,5% paraformeldehyd és 0,2% picrinsav; NB esetén 1,25% glutáraldehyd, 2% paraformeldehyd, 0,1M foszfát puffer (pH 7.4) összetételű volt.

3.2.2. Fénymikroszkópos vizsgálatok

Az állatok gerincvelőjét és agytörzsét kipreparáltuk és egy éjszakára a fixálóval azonos összetételű oldatba helyeztük. Ezután a blokkokból 60 µm-es metszeteket készítettünk Vibrotommal és ezeket a további hisztokémiai eljárásokig 0,1M-os foszfát pufferben tartottuk. A PHA-L jelölést a békánál leírt módon ABC-komplex és Ni-DAB segítségével tettük láthatóvá.

A jelölt sejteket, rostokat, végződéseket camera lucida, vagy Neurolucida nevű számítógépes program segítségével rajzoltuk ki. A mikroszkópos felvételeket Nikon Eclipse mikroszkóp segítségével készítettük.

3.2.3. ELEKTRONMIKROSKÓPOS VIZSGÁLATOK

Preembedding immunhisztokémiai folyamat

A elektronmikroszkópos vizsgálatokhoz a fentebb leírt módon készített 60 µm-es metszetek közül minden második került további feldolgozásra. Ezeket normál kecske szérum (NGS) segítségével blokkoltuk (0,05M-os TBS-ben oldva) 50 percig majd 0,05M-os TBS 1% NGS-ot tartalmazó oldatában feloldott biotinizált anti-PHA-L-al (Vector, 1:2000) inkubáltuk 4°C-on 2 napig, majd a mosást követően (0,05M TBS 1% NGS) ABC-t kapcsolunk (Vector; 1:100) a már meglévő fehérje-antitest struktúrához (4 óra szobahőn). Az immunreakciót DAB kromogén reakcióval tettük láthatóvá.

A metszeteket 1%-os osmium-tetroxiddal (OsO₄) kezeltük (40 perc), majd 0,1M-os PB-ben mostuk 1 órán keresztül. A tárgylemezről kiválasztott metszetekből a megfelelő részeket kivágtuk majd az alkoholos dehidrációt és propilén oxidban történt inkubációt követően Durcupan ACM (Fluka) műgyantába ágyasztuk. A polimerizáció után félvékony (0,5 µm) metszeteket majd ultravékony (60 nm) sorozatmetszeteket készítettünk.

Postembedding immunhisztokémiai folyamat

A sorozatmetszetek közül minden másodikat 1%-os perjódssavval (REANAL) kezeltünk, amely a gyanta polimer keresztkötéseit fellazítja, megkönnyítve ezzel az antitest

szövetbe történő átdiffundálását. A desztillált vizes mosást követően 5%-os Na-metaperjodátban (SIGMA) történő inkubálás eltávolítja az ozmiumot a metszetekből, megakadályozva ezzel az aspecifikus reakció kialakulását. A PBST-ben történt mosás után 1%-os Bovine serum albumin-nal (BSA) blokkoltunk (BSA 0,01M-os PBST-ben oldva). Ezt desztillált vizes, majd PBST-ben történt mosás követte.

A neuronális jelölőanyaggal (PHA-L) azonosított terminálisokban feltételezett gátló neurotranszmitter kimutatása a következő módon történt: terminálisok γ -amino-vajsav (GABA), tartalmát az adott neurotranszmitter ellen termelt anti-GABA (1:1000, SIGMA) felhasználásával határoztuk meg. Az antitestet nyúlban termeltették. A sorozatmetszetek első tagjait 0,01M-os PBST-ben mostuk, majd 1%-os Bovine serum albuminban inkubáltuk. A PBST-vel /PBS+Triton/ és a TBST-vel /Tris (pH 8.2) +0,1% Triton/ történt mosás után a fehérje-antitest komplexhez olyan szekunder antitestet kapcsoltunk (immunogolddal konjugált kecske anti-nyúl IgG 1:20-as hígítás TBST-ben oldva) melyhez 20 nm-es aranyszemcse volt kötve, s így alkalmassá vált elektronmikroszkópos vizsgálatra. A desztillált vizes mosásokat követően először uranil-acetáttal, majd újabb mosás után ólom-citráttal kontrasztoltunk.

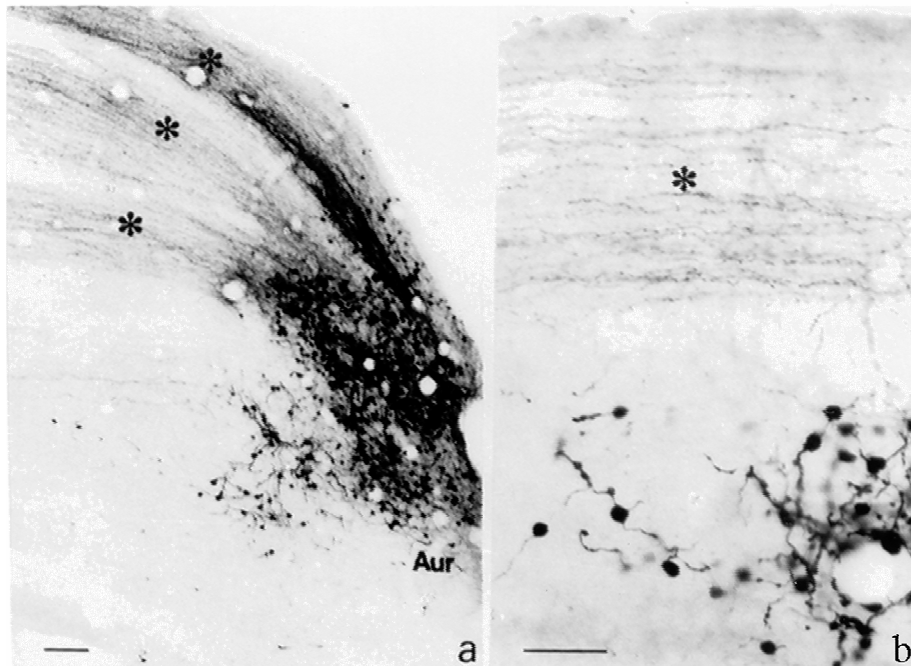
Az állatkísérletek végzéséhez az adott időszakban érvényes egyetemi engedéllyel (eng. szám: 22/2001 DE MÁB) rendelkezünk.

4. EREDMÉNYEK

4.1. A primer afferens rostok dye-coupled kapcsolatai békában

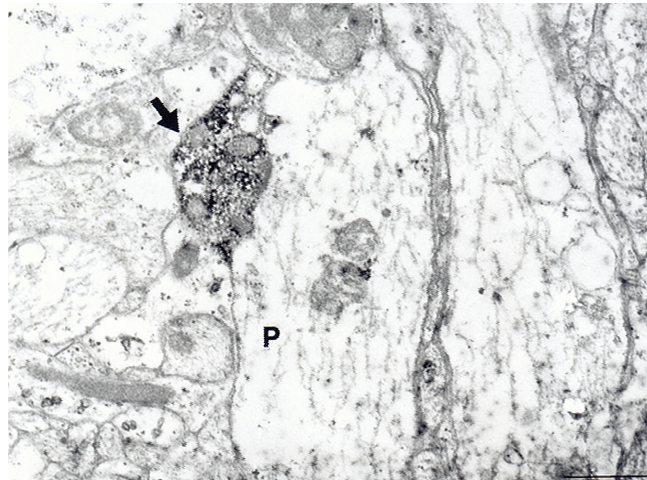
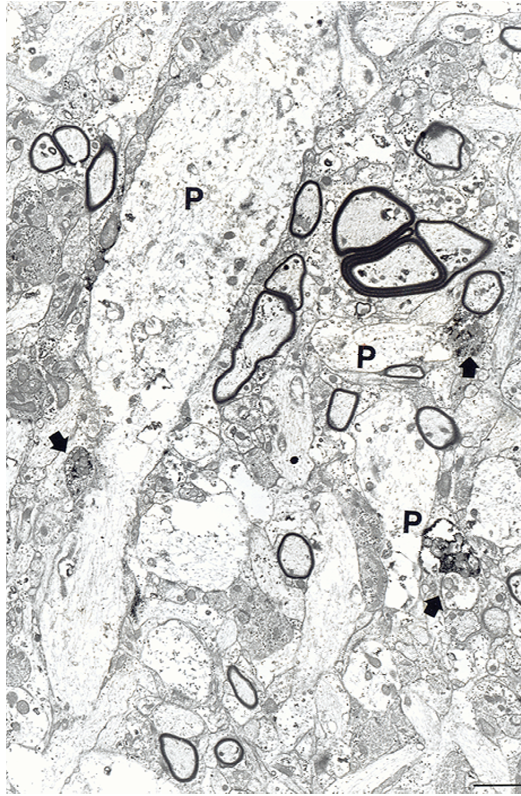
Az irodalomban azokat a neuronokat, amelyek megfestődnek egy másik neuron felől a köztük lévő gap junction-on átjutó kis molekulású festékkel dye-coupled neuronoknak nevezik (Pereda és mtsai, 1995). Korábbi vizsgálatokban kimutatták a primer afferens vestibularis rost és a vestibularis magokban lévő másodlagos neuronok közötti dye-coupled kapcsolatokat békában (Birinyi és mtsai, 2001). Ezen vizsgálatok során ilyen „festék-kapcsolt” összeköttetéseket vizsgáltunk a nervus vestibularis kisagyi végződési területén.

A **nervus vestibulocochlearis** neurobiotinnal való megjelölése után a kisagy lobus auricularisában találtunk jelölődött rostokat – melyek a moharostok jellegzetes morfológiáját mutatták - és sejteket. Ezek a neuronok morfológiai megjelenésük alapján szemcsesejteknek bizonyultak (6. ábra). Axonjaikat a molekuláris rétegbe tudtuk követni, ahol szinaptikus kapcsolatokat alakítottak ki a Purkinje sejtek dendritjeivel (7. ábra).



6. ábra: Neurobiotinnal jelölt dye-coupled szemcsesejtek a kisagyban a n. VIII. töltés után.

a: Aur: lobus auricularis. A csillagok a paralell rostköteget jelölik a kisagyban. b: Nagyobb nagyítású felvétel a szemcsesejtekről és a paralell rostokról. Lépték: 100 µm.

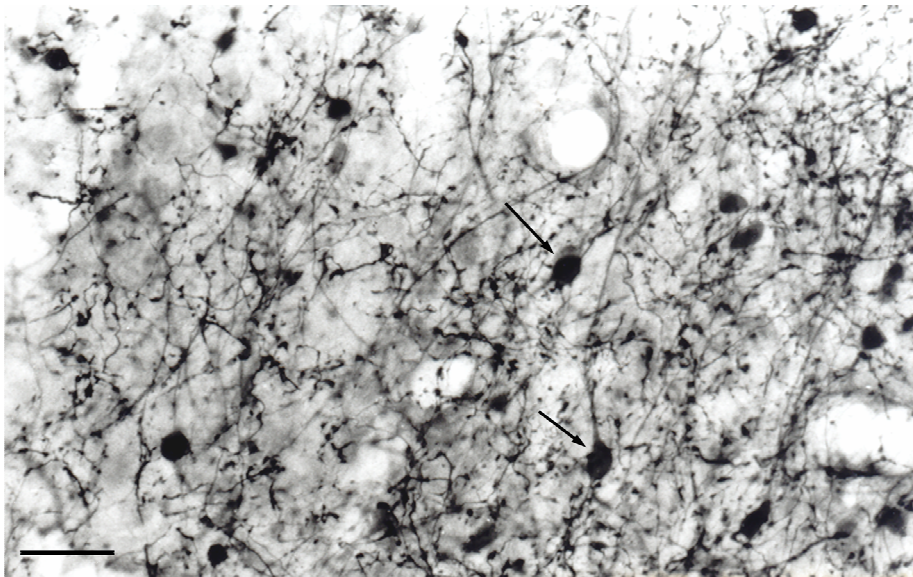


7. ábra: Elektronmikroszkópos felvételek a molekuláris rétegből.

P: Purkinje sejt dendrit, a nyíl egy szemcsesejt terminálisra mutat. Lépték: 0.5 μ m.

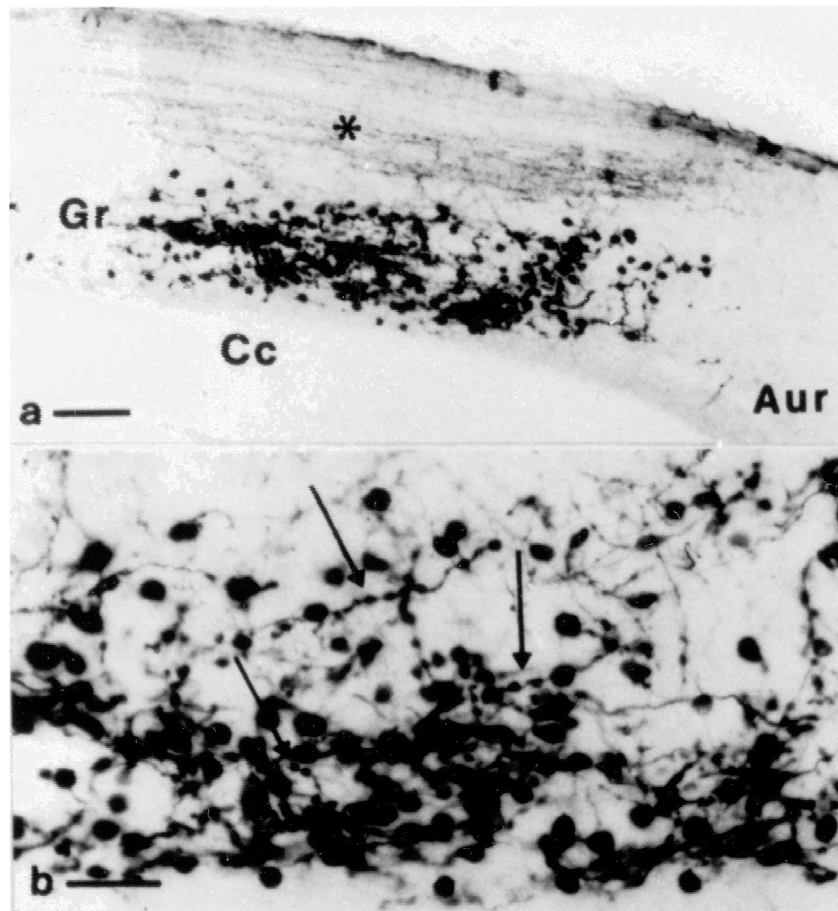
Annak vizsgálatára, hogy ilyen dye-coupled kapcsolatok jelen vannak-e a mozgáskoordinációban szereplő más rendszerekben is (pl. spinocerebellaris pálya, szájzáró izmok izomorsóiból eredő rostok végződési területe) neurobiotinnal jelöltük a gerincvelői cervicalis és lumbalis hátsó gyökeret, valamint a nervus trigeminust.

Mind a **cervicalis (C2)**, mind a **lumbalis (L9) gerincvelői hátsó gyökér** jelölése esetén nagyszámú neuron jelölődött az adott gerincvelői szegmentum hátsó szarvában (8. ábra). Emellett az agytörzs területén is találtunk jelölődött sejteket, jóval kisebb számban, mint a gerincvelőben, elsősorban a hátsó kötegi magokban és a vestibularis magvakban.



8. ábra: Dye-coupled sejtek (nyíl) a gerincvelő hátsó szarvában a C2 hátsó gyökér neurobiotin jelölése után. Lépték: 50 μ m.

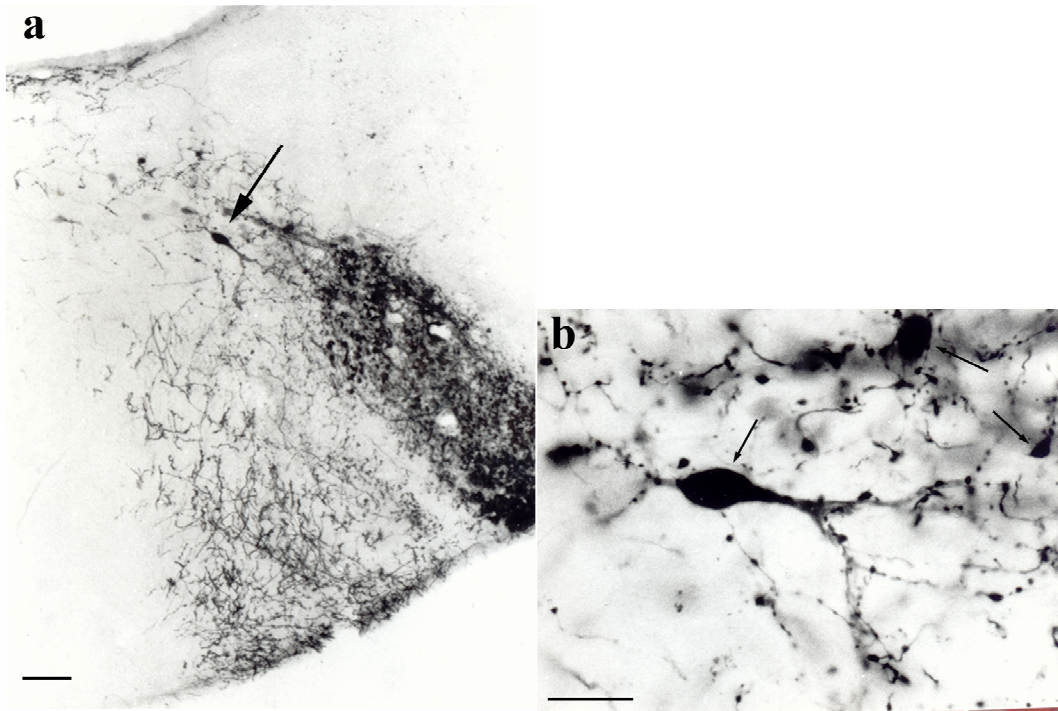
A **kisagyban** a jelölt moharostokon kívül nagyszámú szemcsesejtet detektáltunk a corpus cerebelli területén. Ezen sejtek axonjai - a paralell rostok - szintén jelölődtek és a molekuláris réteg irányába voltak követhetőek (9. ábra).



9. ábra: Kisagyi szemcses sejtek a C2 gerincvelői hátsó gyökér neurobiotin jelölése után.

a: Aur: lobus auricularis, Cc: corpus cerebelli, Gr: stratum granulosum. A csillag a paralell rostokra mutat. *b:* Nagy nagyítású kép a dye-coupled sejtekről és moharostokról. Lépték: 100 μ m.

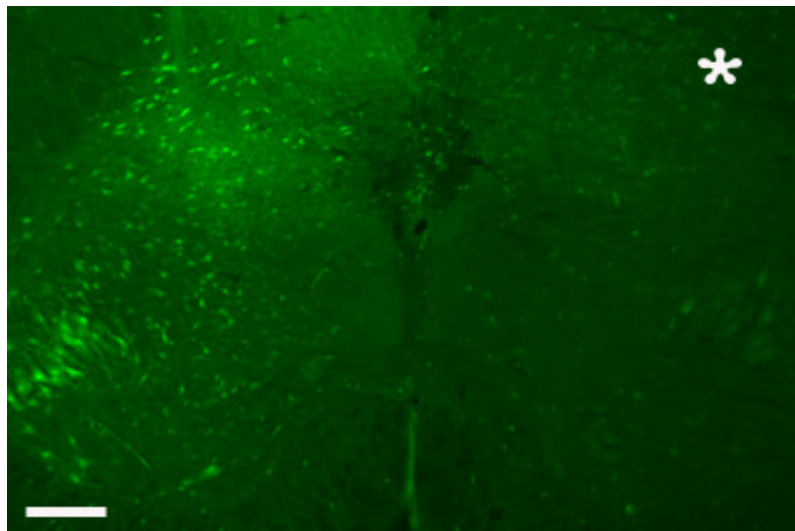
A **nervus trigeminus** primer afferenseinek jelölése után nagyszámú dye-coupled kapcsolatot tudunk kimutatni az agytörzsben a nucleus mesencephalicus nervi trigemini rostjainak végződési területén (10. ábra). Kevesebb sejt jelölődött a nucleus principalis nervi trigemini és a nucleus spinalis nervi trigeminiben, valamint a hátsó kötegi magvakban.



10. ábra: Dye-coupled sejtek (nyíl) a nucleus mesencephalicus n. trigemini végződési területén a n. trigeminus neurobiotin jelölése után, kisebb (a) és nagyobb (b) nagyítással.

Lépték: a: 100 μ m, b: 50 μ m.

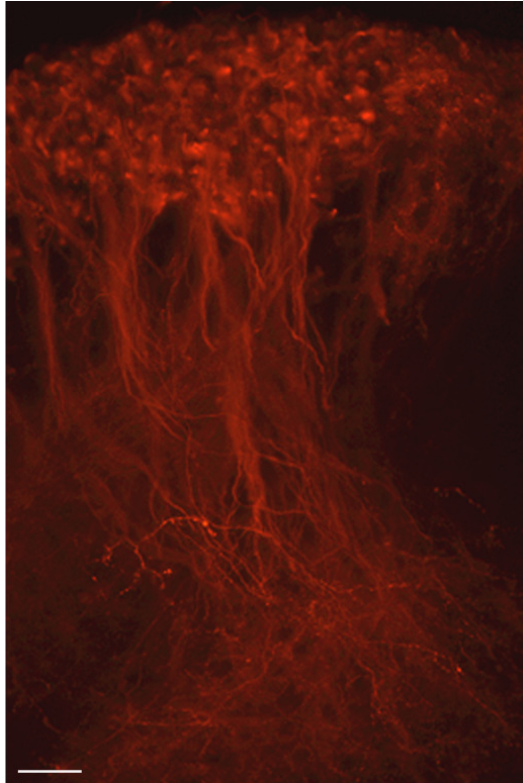
Az kis molekulatömegű fluoreszcens festék, a Lucifer yellow C2 gerincvelői hátsó gyökéren történt alkalmazásával is a gerincvelőnél is leírt jelölődéseket találtuk (11. ábra).



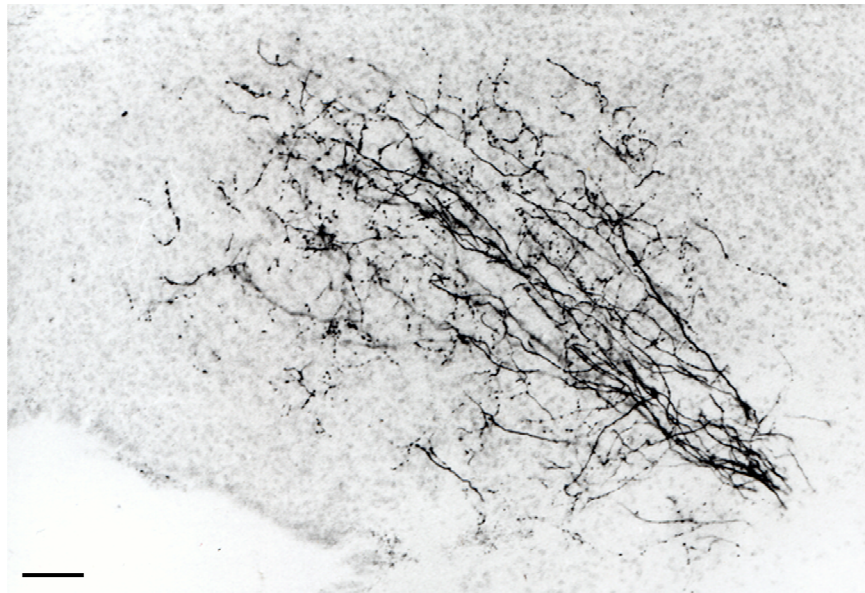
11. ábra: Kontroll kísérlet kis molekulatömegű Lucifer yellow jelöléssel a gerincvelőben.

A csillaggal jelölt oldalon a gap junctiont blokkoló GRA-t alkalmaztuk. Lépték: 100 μ m.

Kontroll kísérleteink egy csoportjánál BDA-val (12. ábra) vagy Co^{3+}Lys -nel (13. ábra) jelöltük az idegeket. Ez esetben kizárólag a primer afferens rostok jelölődtek.

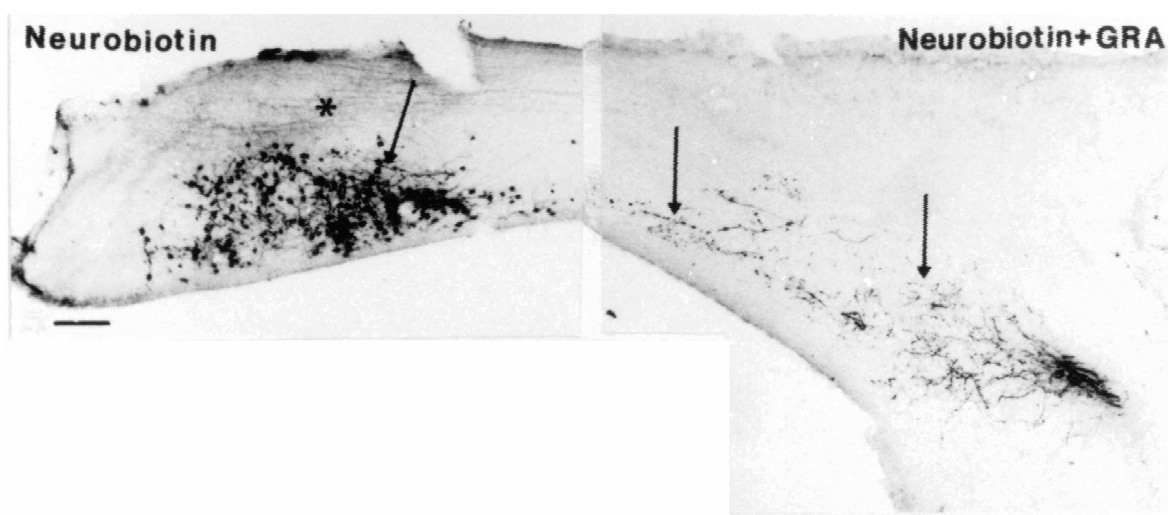


12. ábra. Gerincvelői hátsó szarv nagy molekulatömegű, rhodaminnal conjugált BDA - jelölést követően. *Lépték: 100 μm .*



13. ábra: Kisagy keresztmetszet a nervus vestibulocochlearis Co^{3+}Lys töltését követően. *Lépték: 100 μm .*

Hasonló eredményeket kaptunk kontroll kísérleteink másik csoportjában is, a gap junction blokkolására alkalmas glycyrrhetin sav (GRA) alkalmazásával, akár a jelölőanyaghoz adtuk, akár közvetlenül a kisagyba injektáltuk a neurobiotin jelölést megelőzően (14. ábra).



14. ábra: Kisagy keresztmetszet gerincvelői C2 hátsó gyökér neurobiotin (baloldal) és GRA (jobb oldal) jelölés után. *Montázs.*

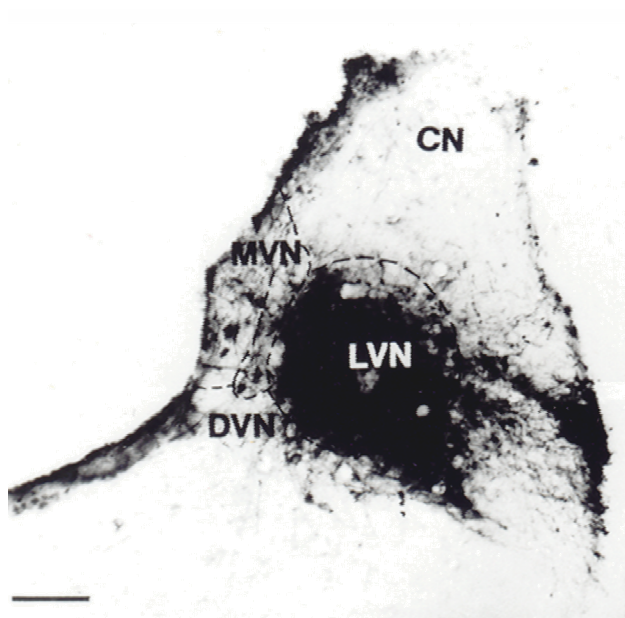
Dye-coupled szemcses sejtek jelenléte (bal) és hiánya (jobb). A csillag a paralell rostokra, a nyíl a moharostokra mutat. Lépték: 100 μ m.

4.2. A nucleus vestibularis lateralis (NVL) kapcsolatai békában

4.2.1. ANTEROGRAD PROJEKCIÓK PHA-L JELÖLÉSSEL

4.2.1.1. Diencephalon

A lateralis vestibularis magba adott PHA-L injekciót követően (15. ábra) a jelölést legrozsralisabban a diencephalonban tudtuk detektálni, mindkét oldalon. A Neary és Northcutt által 1983-ban bevezetett terminológia alapján azonosítottuk a jelölést tartalmazó területeket, melyek bilaterálisan (16A-D, 17. ábra) voltak az area dorsalis thalamiban, a nucleus centralis, anterior és posterior thalami területén. A legerősebb projekciót az area ventralis thalamiban, a nucleus ventromedialisban és a nucleus ventrolateralisban találtuk. Viszonylag kevés rost és végződés volt detektálható a tuberculum posterius és a hypothalamus területén. Mivel a béka diencephalikus projekcióit korábban nem írták le az irodalomban, az eredményeink igazolására kontroll kísérleteket is végeztünk (4.3. fejezet).



15. ábra: A PHA-L injektálása a nucleus vestibularis lateralisba. Agytörzs keresztmetszet.

CN: nucleus cochlearis, DVN: nucleus vestibularis descendens, MVN: nucleus vestibularis medialis, LVN: nucleus vestibularis lateralis. Lépték: 100 μ m.

4.2.1.2. Mesencephalon

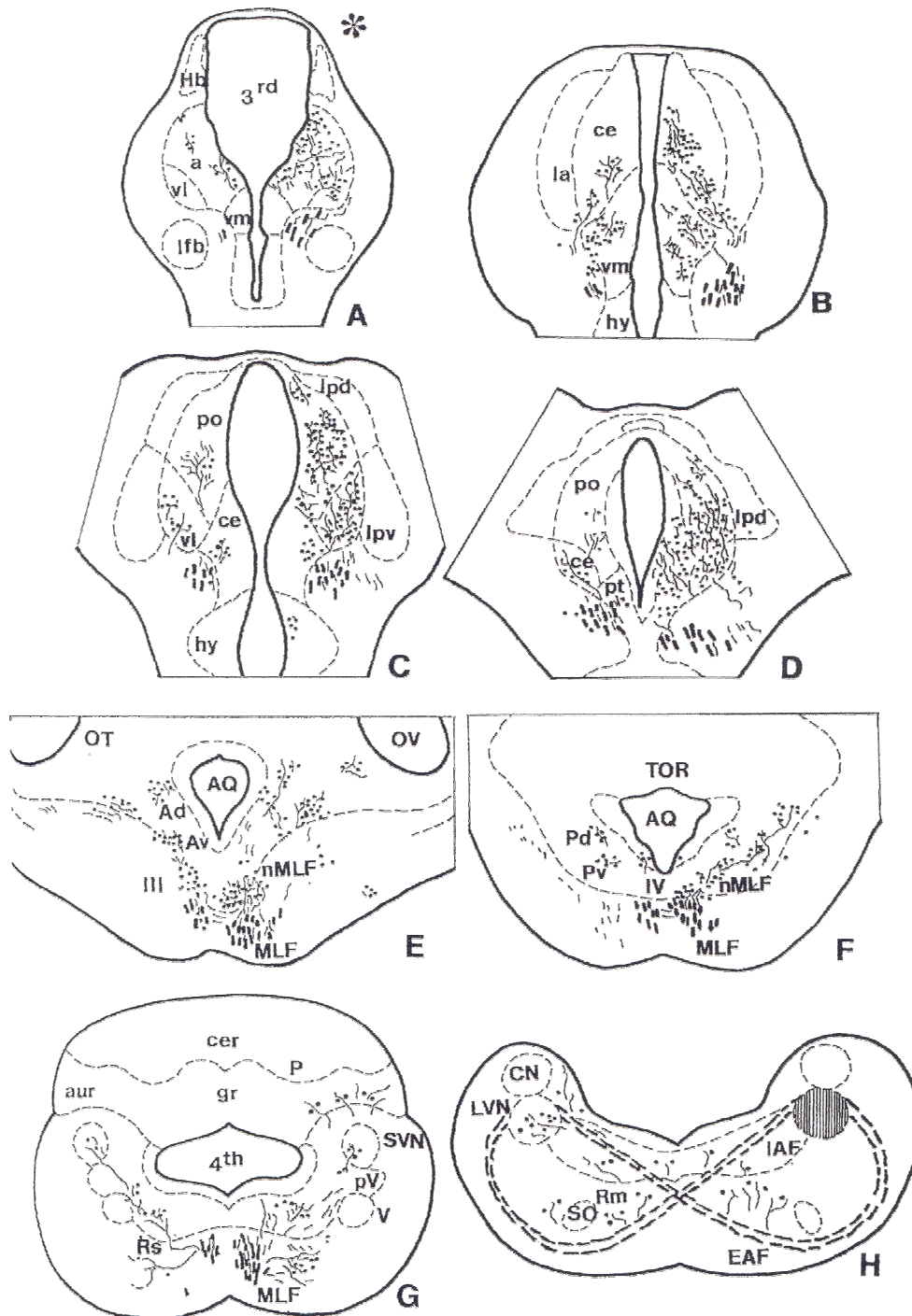
A mesencephalon szintjében a szemmozgató agyidegi magvakon kívül jelölődést találtunk a nucleus fasciculus longitudinalis medialisban, (16E-F, 18. ábra) valamint a tegmentum mesencephali anterodorsalis, anteroventralis, posterodorsalis és posteroventralis magvaiban is.

4.2.1.3. Rhombencephalon

A legerőteljesebb jelölést ezen a szinten tudtuk detektálni (16H-K ábra). A jelölt vékony rostok az azonos oldali vestibularis magkomplex határain belül maradtak, és valamennyi azonos oldali vestibularis magban végződtek az emlősök internuclearis rostjaihoz hasonlóan. A vastag rostok viszont a magot elhagyva az ellenoldali vestibularis magokban végződve commissuralis kapcsolatokat alakítottak ki. A rhombencephalon területén a NVL-nak igen kiterjedt kapcsolatrendszere figyelhető meg a formatio reticularis zónáival (zona reticularis medialis, zona reticularis mediana, zona reticularis lateralis). A formatio reticularis egyes részeinek elnevezésénél Opdam és mtsai (1976) terminológiáját használtuk. A zona reticularis medialis ventralis részében megfigyelt végződési terület valószínűleg az emlősök oliva inferiorját (19, 20. ábra); a hypoglossus magtól dorsalis és ventralis irányba elhelyezkedő végződési területek pedig a nucleus prepositus hypoglossi-t reprezentálják. Néhány rost a nucleus tractus solitarii, a nucleus spinalis nervi trigemini és a hátsó kötegi magvak területén végződött.

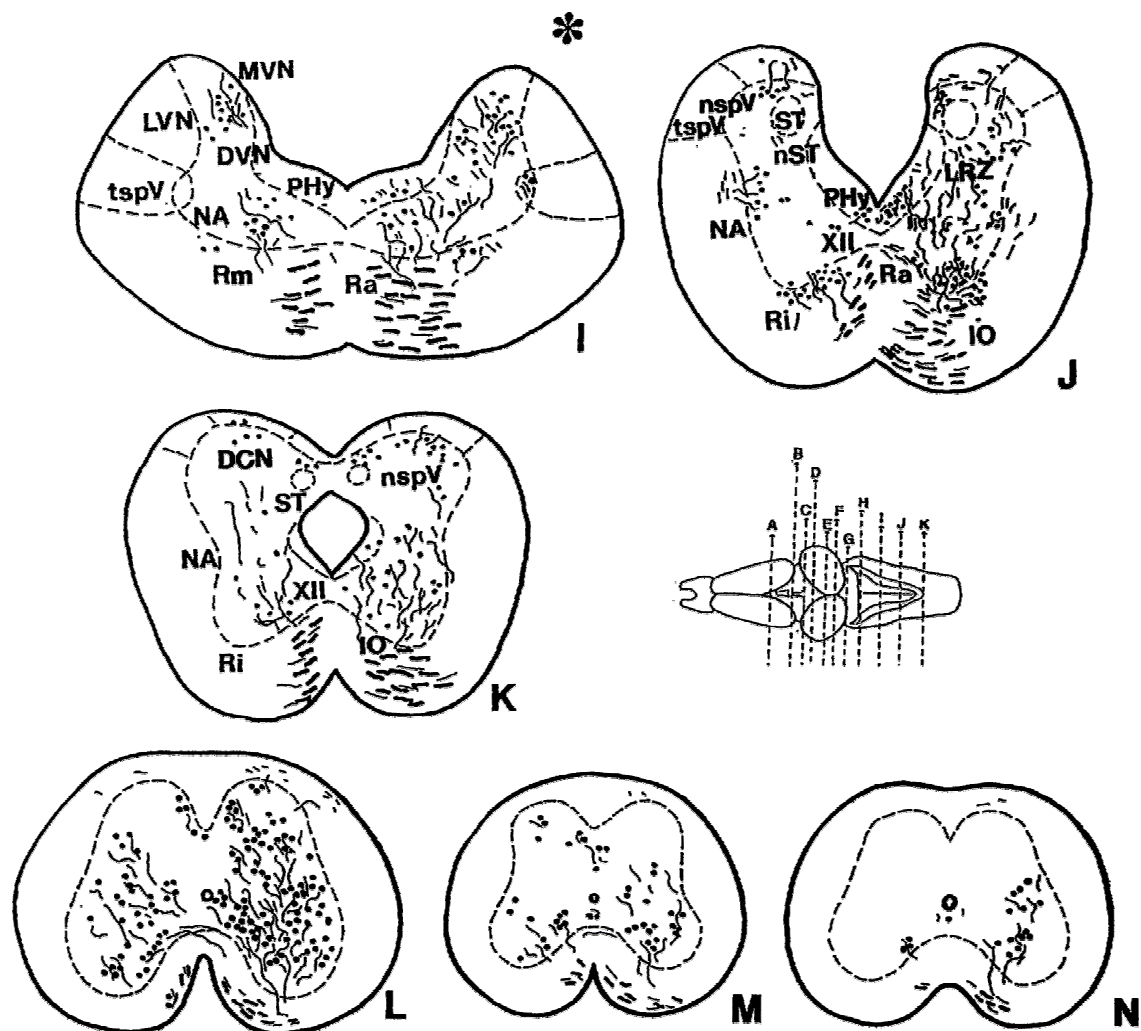
4.2.1.4. Cerebellum

A NVL-ből felszálló rostok a kisagyat az azonos oldali pedunculus cerebellarison keresztül érik el. Ezen rostok a lobus auricularisban végződtek, kevesebb rost volt követhető a corpus cerebelli területére. A jelölt terminálisok a moharostok morfológiájával jellemezhetőek (16G, 21. ábra).



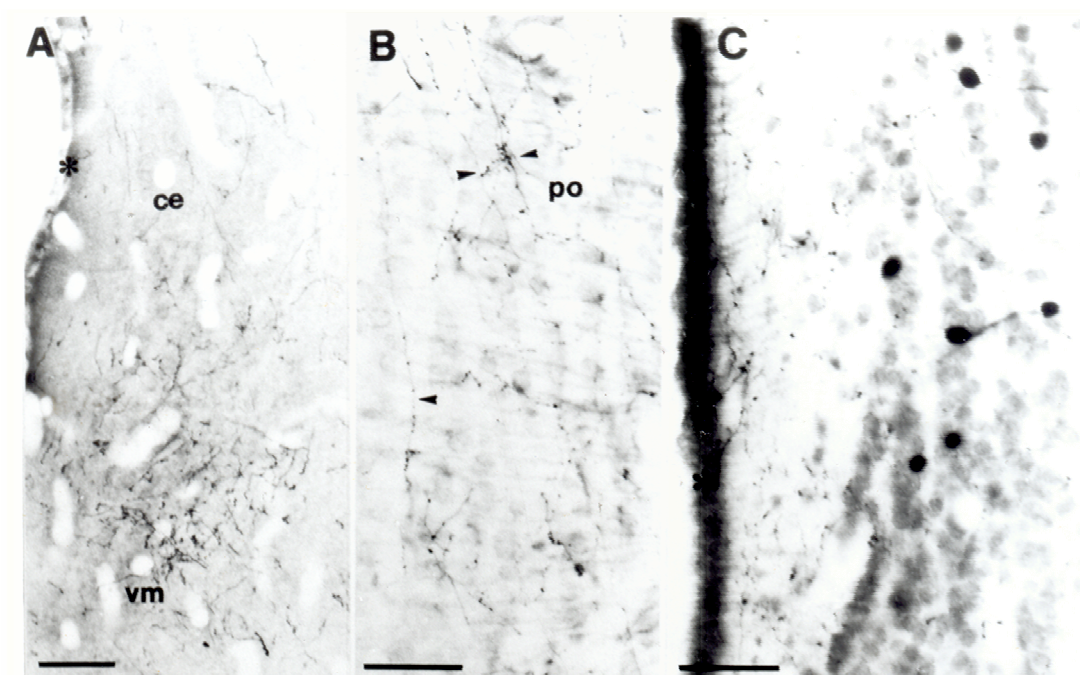
16. ábra: Anterograd jelölődés a béka nucleus vestibularis lateralisába adott Phaseolus vulgaris leucoagglutinin után.

Camera lucida rekonstrukció az agy (A-K), valamint a cervicalis (L), thoracalis (M), és lumbalis (N) gerincvelő keresztmetszetéről. (Az ábra folytatása a következő oldalon.) A megfelelő síkokat az agytörzsön áthaladó vonalak jelölik. A csillag az injekció oldalát, a sávozott terület pedig az injekció helyét jelöli (H). A pontok a terminálisokat, a vonalak a rostokat jelölik.



4.2.1.5. Gerincvelő

A gerincvelőben a leszálló rostok egészen a lumbalis szakaszig követhetőek valamennyi funiculus területén, de legnagyobb számban az azonos oldali funiculus anteriorban (16L-N ábra). A végződéseket legnagyobb számban a cervicalis szakaszon, elsősorban a ventralis szarv és az ún. háromszög alakú területen (Székely, 1976) találtuk (22. ábra). Caudalis irányba haladva a leszálló rostok száma és a végződési terület nagysága fokozatosan csökkent.



17. ábra: NVL eredetű jelölt rostok és terminálisok az azonos oldali diencephalon szintjében.

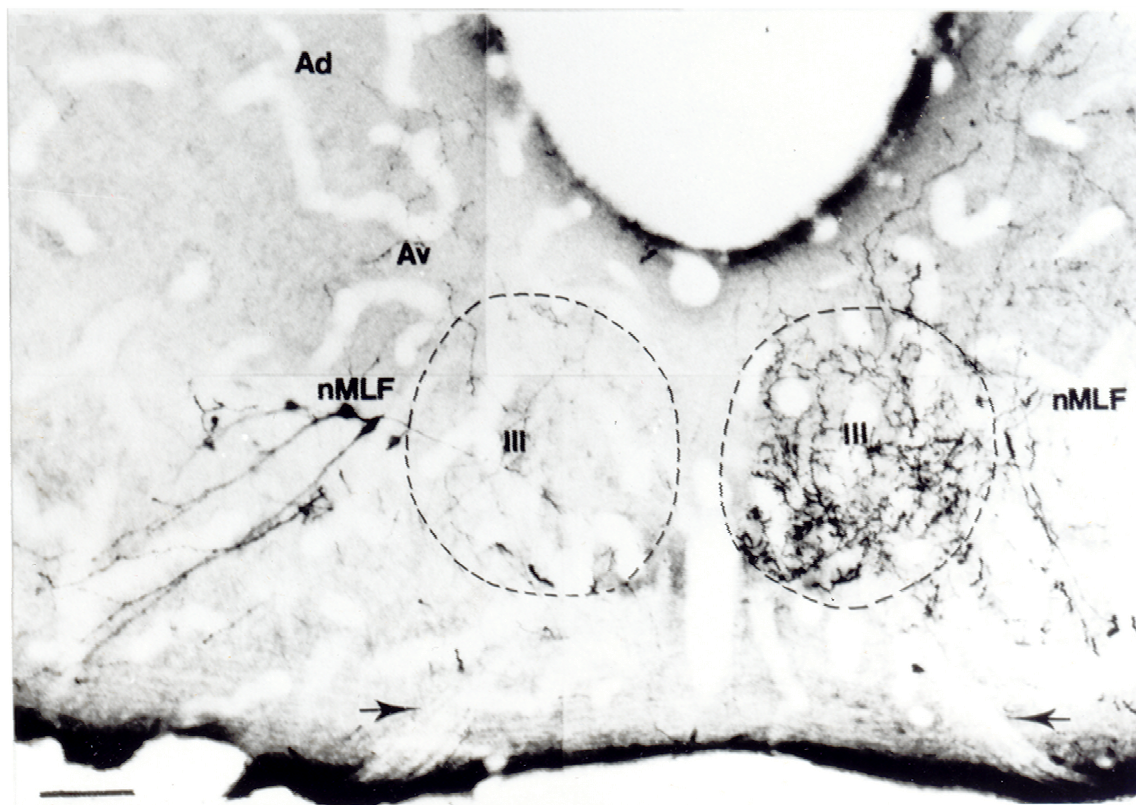
A: Jelölt rostok és végződések a nucleus centralis-, és nucleus ventromedialis thalamiban. B: Jelölt struktúrák a nucleus posterior thalamiban. C: Antero-, és retrograd jelölés a nucleus posterior thalamiban. ce: nucleus centralis thalami, po: nucleus posterior thalami, vm: nucleus ventromedialis thalami. A csillag az ependyma réteget jelöli. Lépték: A: 100 μ m, B, C: 50 μ m.

4.2.2. RETROGRÁD PROJEKCIÓK PHA-L JELÖLÉSSEL

A projekciós területeken található jelölt sejtek a NVL és az általa innervált struktúrák közötti reciprok kapcsolatok meglétére utalnak. Ezen kapcsolatok vizsgálatára a békában retrograd módon is transzportálódó PHA-L alkalmas.

4.2.2.1. Diencephalon

A legrostralisabban megjelenő sejtek az area dorsalis thalami nucleus centralisában voltak (23A-B ábra), néhány sejtet tudtunk még detektálni az area ventromedialis és ventrolateralis thalamiban. A retrograd jelölődött sejtek száma aránylag kevés volt és a sejtek viszonylag kis méretűek voltak (17C ábra).



18. ábra: PHA-L jelölt rostok és terminálisok a mesencephalon szintjében. Montázs.

Jelölt terminálisok láthatók az oculomotorius magban (III), a nucleus fasciculus longitudinalis medialisban (nMLF), valamint a nucleus tectalis anterodorsalisban (Ad), és anteroventralisban (Av). A nMLF jelölt sejtjei a contralateralis oldalon vannak. A nyíl a jelöletlen oculomotorius axonokra mutat. Lépték: 100 μ m.

4.2.2.2. Mesencephalon

A retrograd jelölődött sejtek egy csoportja az ellenoldali nucleus oculomotorius mellett volt, mely terület megfelel a nucleus fasciculus longitudinalis medialisnak (nFLM) (Nikundiwe és Nieuwenhuys, 1983) (18. ábra). Néhány sejt a tegmentális magok területén is megjelent (23C ábra).

4.2.2.3. Rhombencephalon

A jelölődött sejteket mindkét oldali vestibularis magkomplex területén megtaláltuk. A formatio reticularis különböző részein talált sejtek változatos nagyságúak és alakúak voltak. A neuronok egy része feltehetően az oliva inferiort (19, 20. ábra), más részük pedig nucleus prepositus hypoglossi-t reprezentálja. Néhány retrograd sejtet detektáltunk még a nucleus tractus solitarii-ban, a nucleus tractus spinalis nervi trigeminiben valamint a hátsó kötegi magvak területén (23D-H ábra).

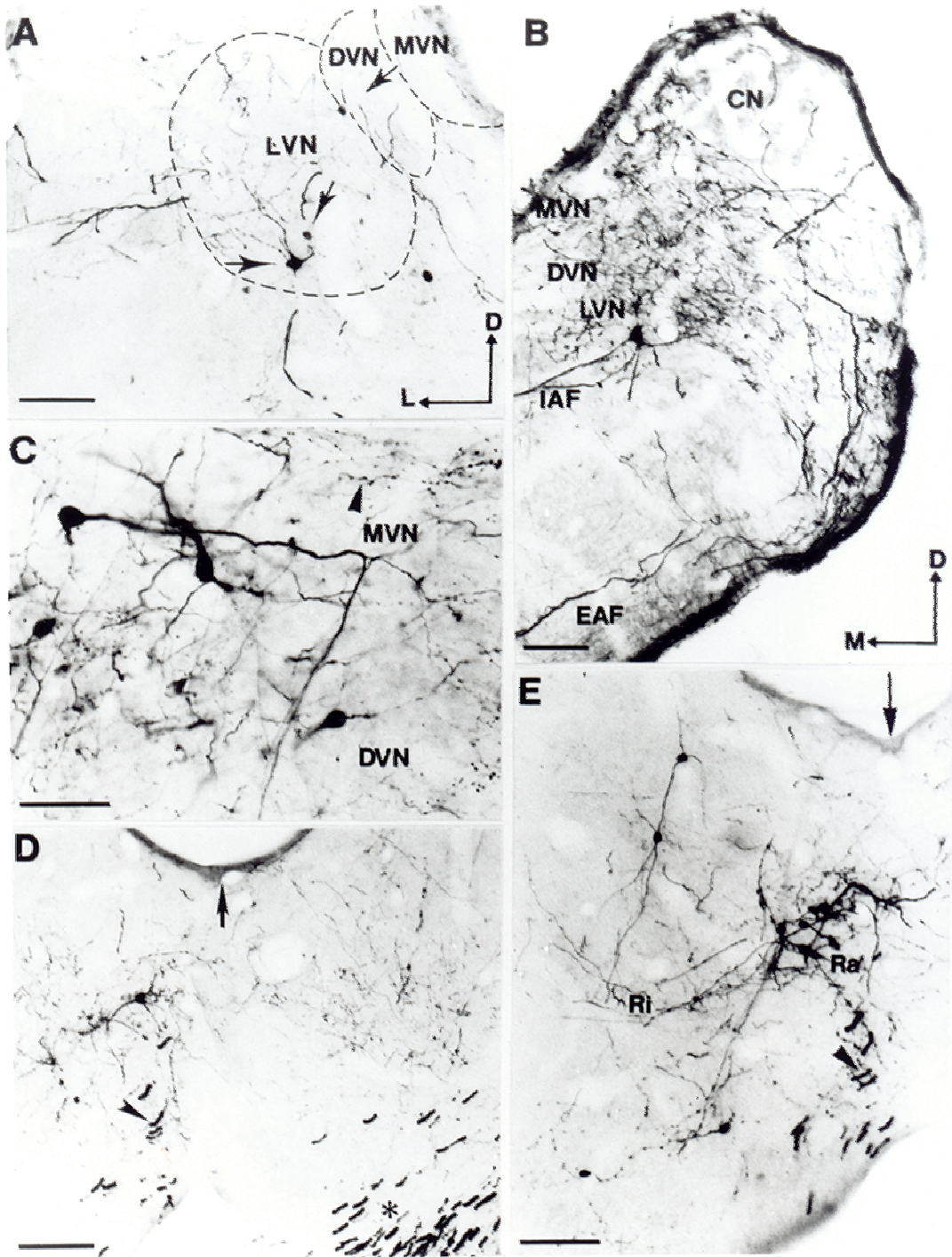
4.2.2.4. Cerebellum

A corpus cerebelli területén az azonos oldali Purkinje sejteken kívül a lobus auricularis területén is találtunk néhány retrograd jelölődött sejtet, melyek feltehetőleg kisagymagvakhoz tartoznak (23. D, 21. ábra).

4.2.2.5. Gerincvelő

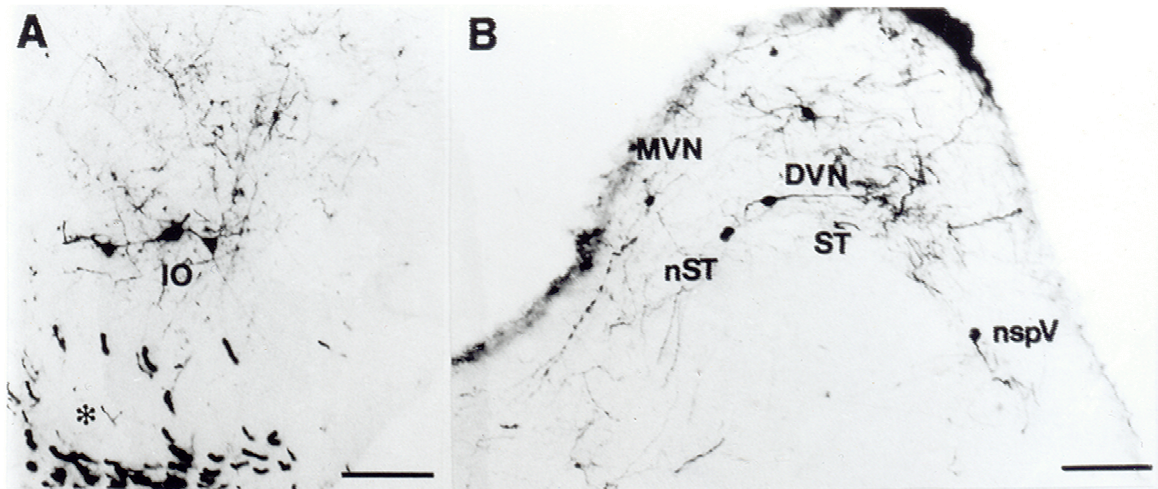
A retrograd jelölődött sejtek legnagyobb számban a cervicalis szakasz hátsó szarvi területén jelentek meg. Ezen sejteket a dendritorientációjuk alapján három fő csoportba soroltuk (23I-K ábra):

- A sejtek első csoportjára a medio-lateralis dendritorientáció volt jellemző. Ezen sejtek főleg a felszínes zónákban helyezkedtek el (24a ábra).



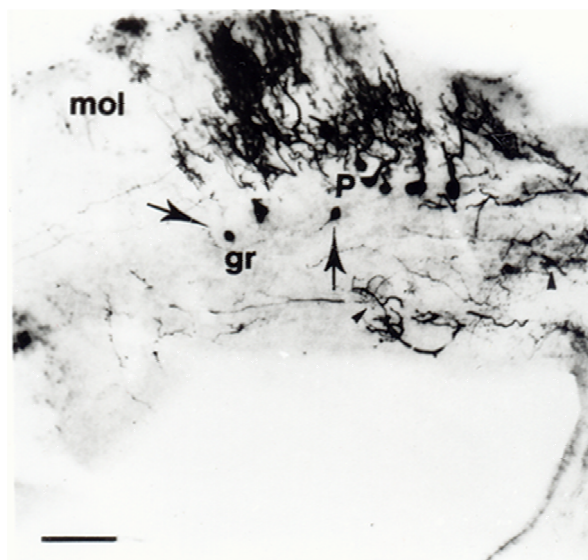
19. ábra: Antero-, és retrograd jelölés a rhombencephalon különböző szintjeiben.

A, B: Jelölt rostok, terminálisok és sejtek a vestibularis magokban az ipsilateralis (B) és contralateralis (A) oldalon. A nyilak a retrograd jelölt sejteket mutatják. C: Nagy nagyítású kép az azonos oldali nucleus vestibularis medialis-, és descendensről az injekció helyétől rostralisan. A nyíl jelölt rostra és terminálisra mutat. D, E: Rostok és terminálisok, valamint retrograd jelölt sejtek a formatio reticularisban. A csillag az azonos oldali, a nyílhegy az ellenoldali NVL eredetű descendens rostokat jelöli. A koordináták a dorsalis (D), lateralis (L) és medialis (M) irányokat jelölik. Lépték: 50 μ m.



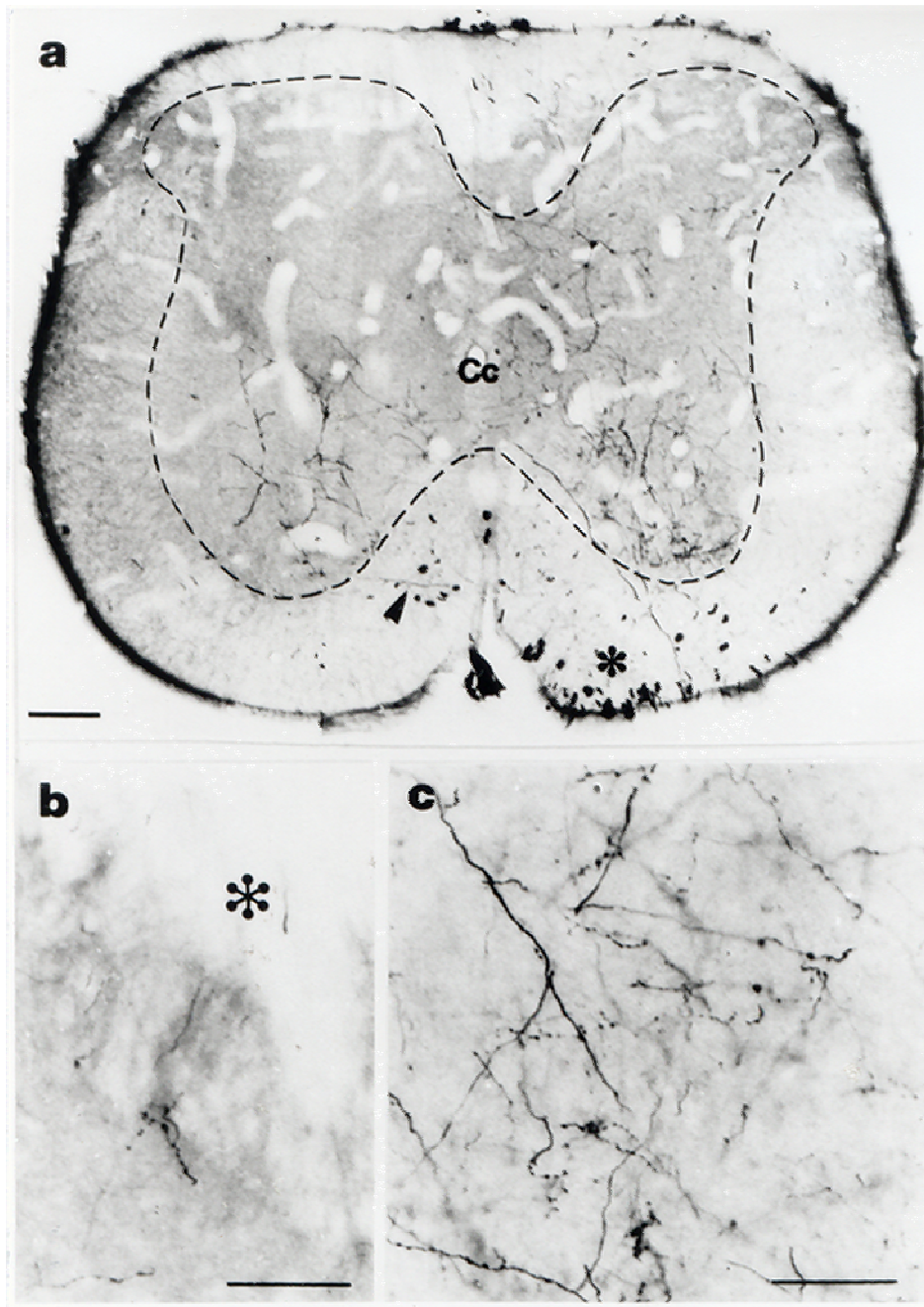
20. ábra: Anterograd és retrograd jelölődés a rhombencephalon területén a béka nucleus vestibularis lateralisába adott PHA-L injekció után.

A: Antero-, és retrograd jelölődés az oliva inferiorban (IO). A csillag az azonos oldali leszálló rostokat jelöli. B: Antero- és retrograd jelölődés a nucleus tractus spinalis nervi trigeminiben (nspV), a nucleus tractus solitariiban (nST), a nucleus vestibularis descendensben (DVN), és medialisban (MVN). Lépték: 100 μ m.



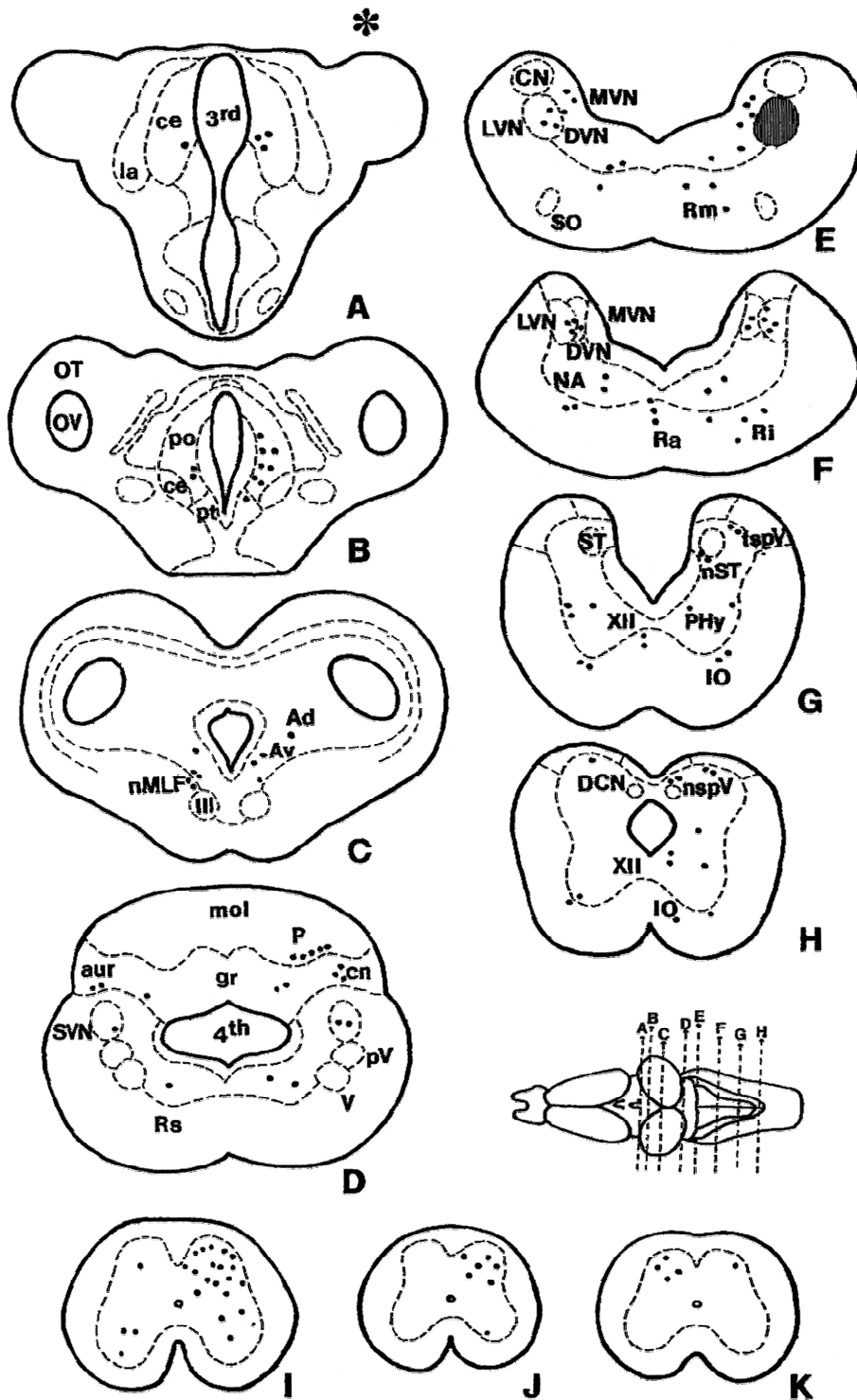
21. ábra: PHA-L jelölt rostok és retrograd jelölődött sejtek a kisagy corpus cerebelliben.

P: Purkinje sejt, gr: stratum granulosum. A nyilak a stratum granulosumban jelölődött sejteket mutatják. A nyílhegy a moharostra mutat. Lépték: 100 μ m.



22. ábra: Anterograd jelölődés a gerincvelő területén a béka nucleus vestibularis laterálisába adott PHA-L után.

a: A gerincvelő keresztmetszete a cervicalis szakaszból. A nyílhegy a contra-, a csillag az azonos oldali leszálló rostokat jelöli. b, c: Nagy nagyítású felvétel a hátsó szarvról és a háromszög alakú területről. A csillag a funiculus posteriort mutatja. Lépték: 50 μ m (b, c) és 100 μ m (a). Cc: canalis centralis.



23. ábra: Retrograd jelölődés az agy (A-H), a cervicalis (I), thoracalis (J) és lumbalis (K) gerincvelő területén a béka nucleus vestibularis laterálisába adott *Phaseolus vulgaris* leuokagglutinin után.

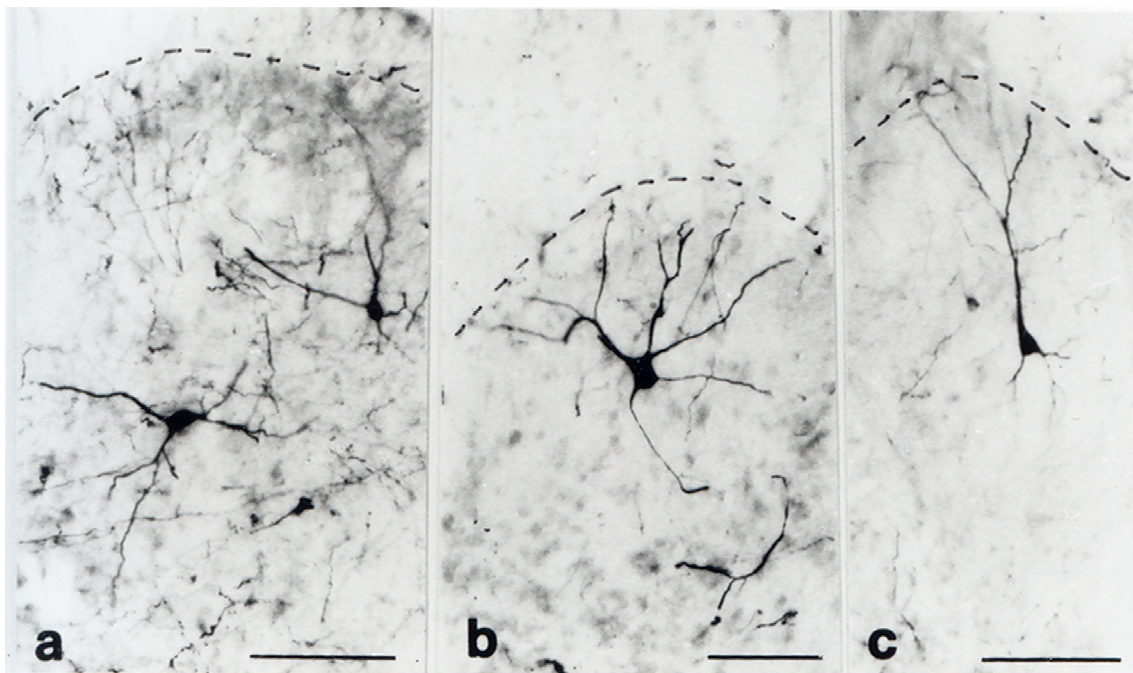
Camera lucida rekonstrukció. A sávozott terület az injekció helyét, a csillag az injekció oldalát jelöli. A retrograd jelölődött neuronokat pontok mutatják. A megfelelő síkokat az agytörzsön áthaladó vonalak jelölik.

- A második sejtcsoportra a 4-5, radier orientációjú dendritfa jellemző. Ezen sejtek véletlenszerű eloszlást mutattak a hátsó szarv területén (24b ábra).
- A sejtek harmadik csoportja piramis alakú sejttesttel rendelkezett, melynek apikális dendritje dorsalis orientációt mutatott. Az ilyen típusú sejtek a hátsó szarv mélyebb zónáiban, főleg az ún. háromszög alakú területen (Székely, 1976) végződtek (24c ábra).

A retrograd jelölődött sejtek száma a gerincvelő caudalis irányába haladva csökkent, ezek főleg a hátsó szarv területén voltak detektálhatóak.

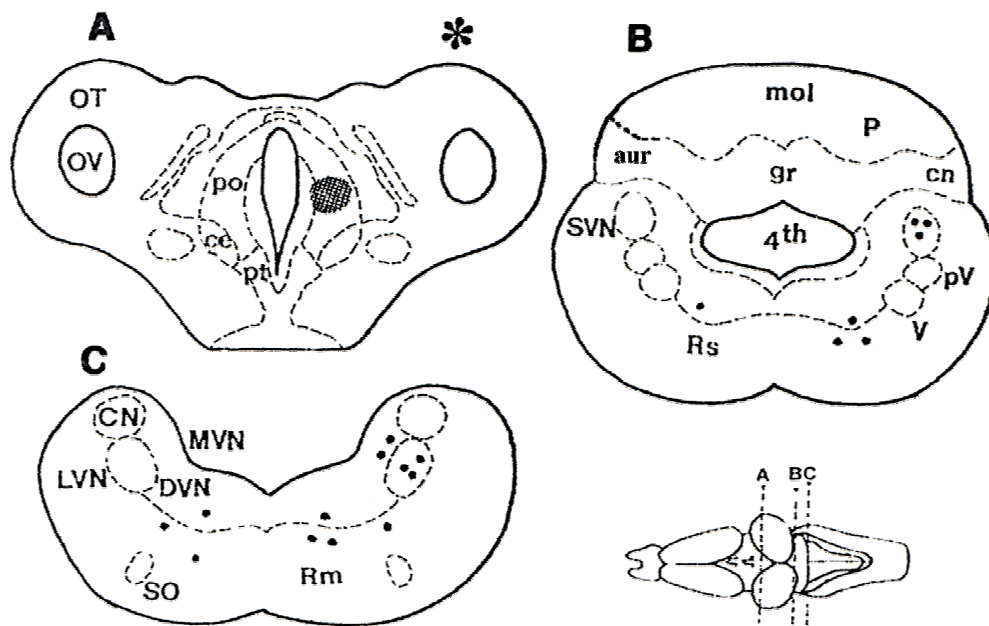
4.3. RETROGRAD JELÖLÉS BDA-ALKALMAZÁSSAL

Annak igazolására, hogy a vestibulothalamikus projekció valóban a NVL-ból indul ki és nem a mellette elhelyezkedő nucleus cochlearis felszálló rostjaiból származó álpozitív jelölődés, biotinilált dextrán amint (BDA), mint retrograd jelölőanyagot injektáltunk a thalamus nucleus posteriorjába (25. ábra). A retrograd jelölt sejtek a NVL-ban (26. ábra) és a többi vestibularis magban, valamint formatio reticularis különböző zónáiban jelentek meg. A cochlearis magban nem találtunk jelölődött sejteket.



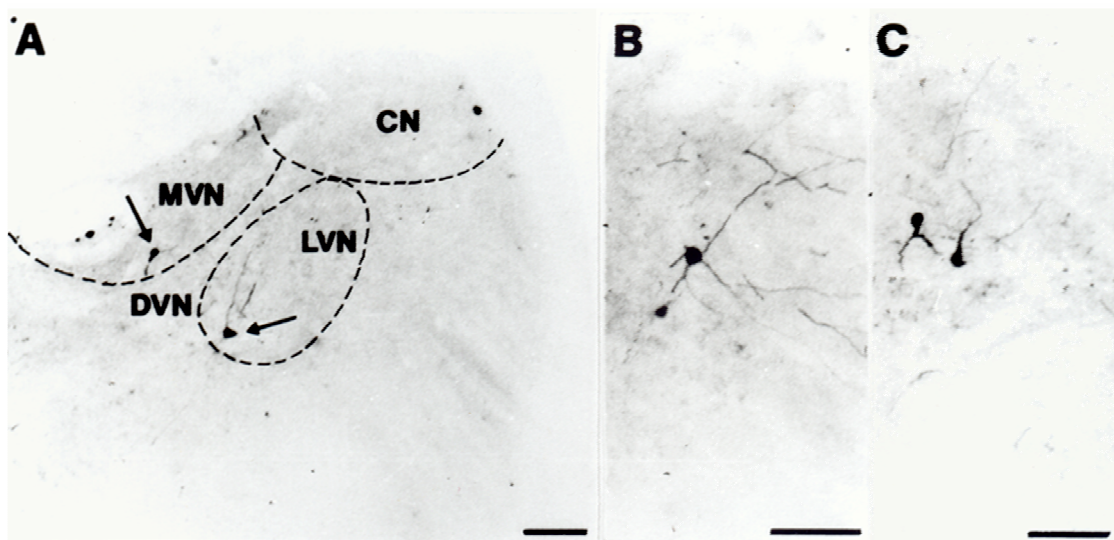
24. ábra: Retrograd jelölődés a cervicalis gerincvelő területén a béka nucleus vestibularis laterálisába adott Phaseolus vulgaris-leukoagglutinin után.

A szaggatott vonal a hátsó szarv és a fehérállomány határát jelöli. a: mediolateralis dendrit, b: radier dendritorientációjú sejt, c: piramis alakú sejt, dorsoventralis dendritorientácival. Lépték: 100 μ m.



25. ábra: Retrograd jelölődött sejtek az agy különböző szintjein a béka thalamus nucleus posteriorjába történt BDA injekciót követően. Camera lucida rekonstrukció.

A sávozott terület az injekció helyét, a csillag az injekció oldalát jelöli.



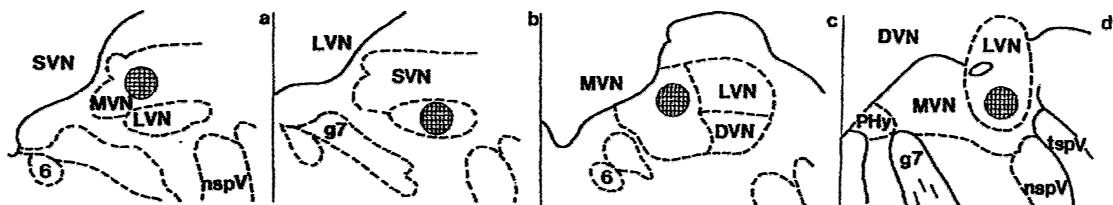
26. ábra. Retrograd jelölt sejtek az agytörzs keresztmetszetben a n. VIII. szintjében a BDA injekciót követően.

A: A szaggatott vonalak a vestibulocochlearis magok határait, a nyilak a retrograd jelölt sejteket jelölik. CN: nucleus cochlearis, DVN: nucleus vestibularis descendens, LVN: nucleus vestibularis lateralis, MVN: nucleus vestibularis medialis. B, C: nagy nagyítású kép a lateralis vestibularis magban jelölődött retrograd sejtekről. Lépték: 100 μ m.

4.4. Az agytörzsi vestibularis magok kapcsolatai patkányban

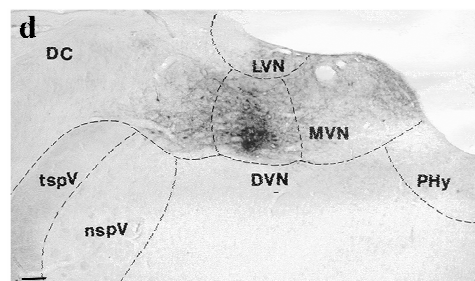
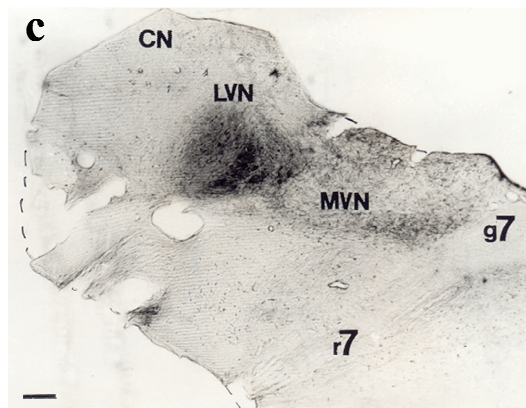
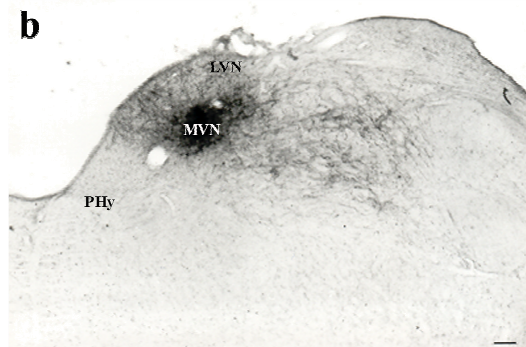
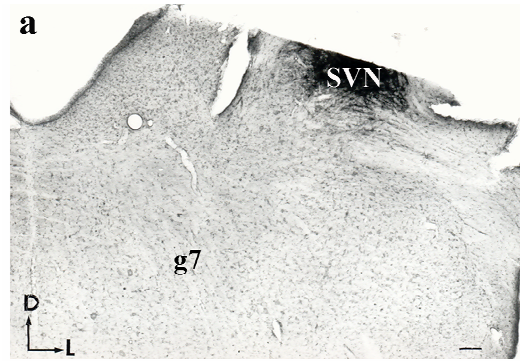
A vestibularis magok kapcsolatainak vizsgálatánál a NVM és NVS estében PHA-L-t, a NVL és NVD-nél neurobiotint használtunk jelölőanyagként. A PHA-L csak a rostokat és a végződéseiket, míg a neurobiotin ezeken kívül a sejteket is megjelölte (27, 28. ábra). Patkányban a vestibularis magok kisagyi kapcsolatait nem vizsgáltuk.

4.4.1. ANTEROGRAD PROJEKCIÓK



27. ábra: Sémás ábra a neuronális jelölőanyag bejuttatási helyéről a patkány vestibularis magjaiban.

a: *nucleus vestibularis superior (SVN)*, **b:** *lateralis (LVN)*, **c:** *medialis (MVN)* és **d:** *descendens (DVN)*.

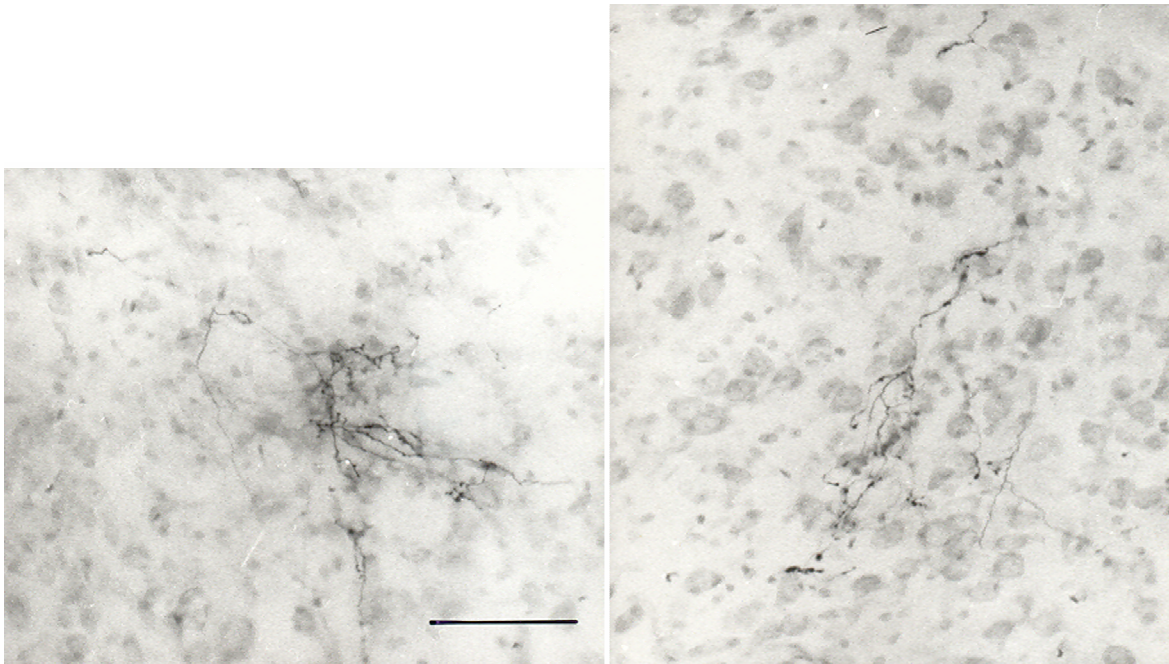


28. ábra: Mikroszkópos felvétel a patkány (a) nucleus vestibularis superior (NVS) és (b) medialis területére adott PHA-L, valamint (c) nucleus vestibularis laterálisába (NVL) és (d) nucleus vestibularis descendensébe adott neurobiotin injekció helyéről.

Lépték: 100 μ m.

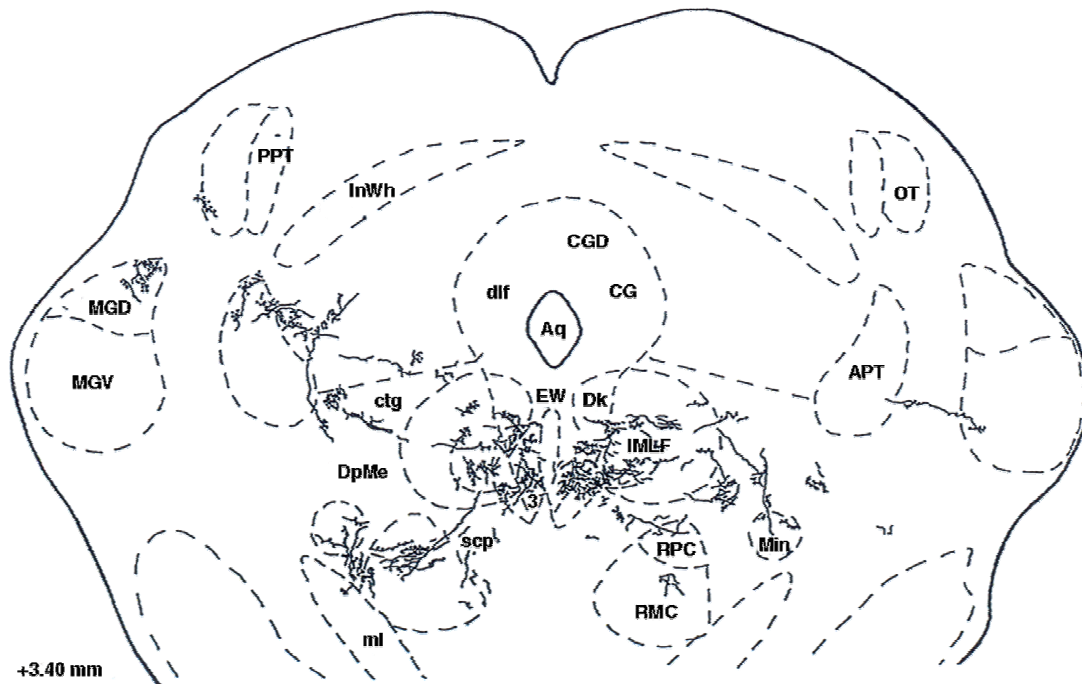
4.4.1.2. Mesencephalon

A mesencephalonban az oculomotorius és a trochlearis magok, a nucleus commissurae posterioris (Darkschewitsch) és a nucleus interstitialis Cajal területén végződtek a másodlagos vestibularis rostok, legerőteljesebben a NVS, NVM és NVD injektálása után (31. ábra). Ezen kapcsolatok erőssége a különböző magok esetén eltérő volt. Legerősebb projekciót a NVS és az azonos oldali oculomotorius mag (32. ábra) között találtunk. Mindegyik magból találtunk projekciót a formatio reticularis különböző területeire és a periaquaeductalis szürkeállományba. A nucleus ruber mindkét része; a pars magnocellularis és a pars parvocellularis is fogad rostokat valamennyi vestibularis magból (33. ábra).

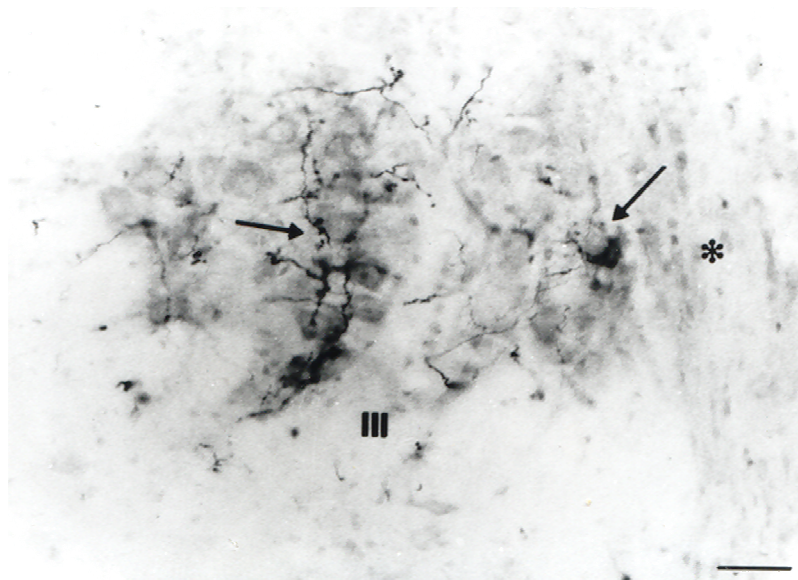


30. ábra: Anterograd jelölt rostok és terminálisok a nucleus vestibularis superiorba történt PHA-L injekciót követően a patkány thalamus nucleus ventralis posteromedialisában.

Lépték: 100 μ m.

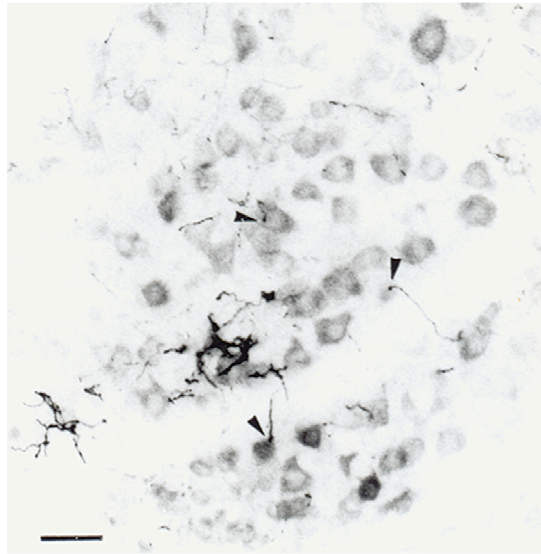


31. ábra: Anterograd jelölődés a patkány nucleus vestibularis superiorjába adott PHA-L injekciót követően a mesencephalon szintjében. A számok az interauralis vonaltól való távolságot jelzik.



32. ábra: Anterograd jelölődött rostok és terminálisok a nucleus oculomotoriusban a nucleus vestibularis superiorba adott PHA-L injekció után.

A motoneuronok körüli terminálisokat nyilak jelölik, a medialis oldalt csillag mutatja. Lépték: 50 μ m.

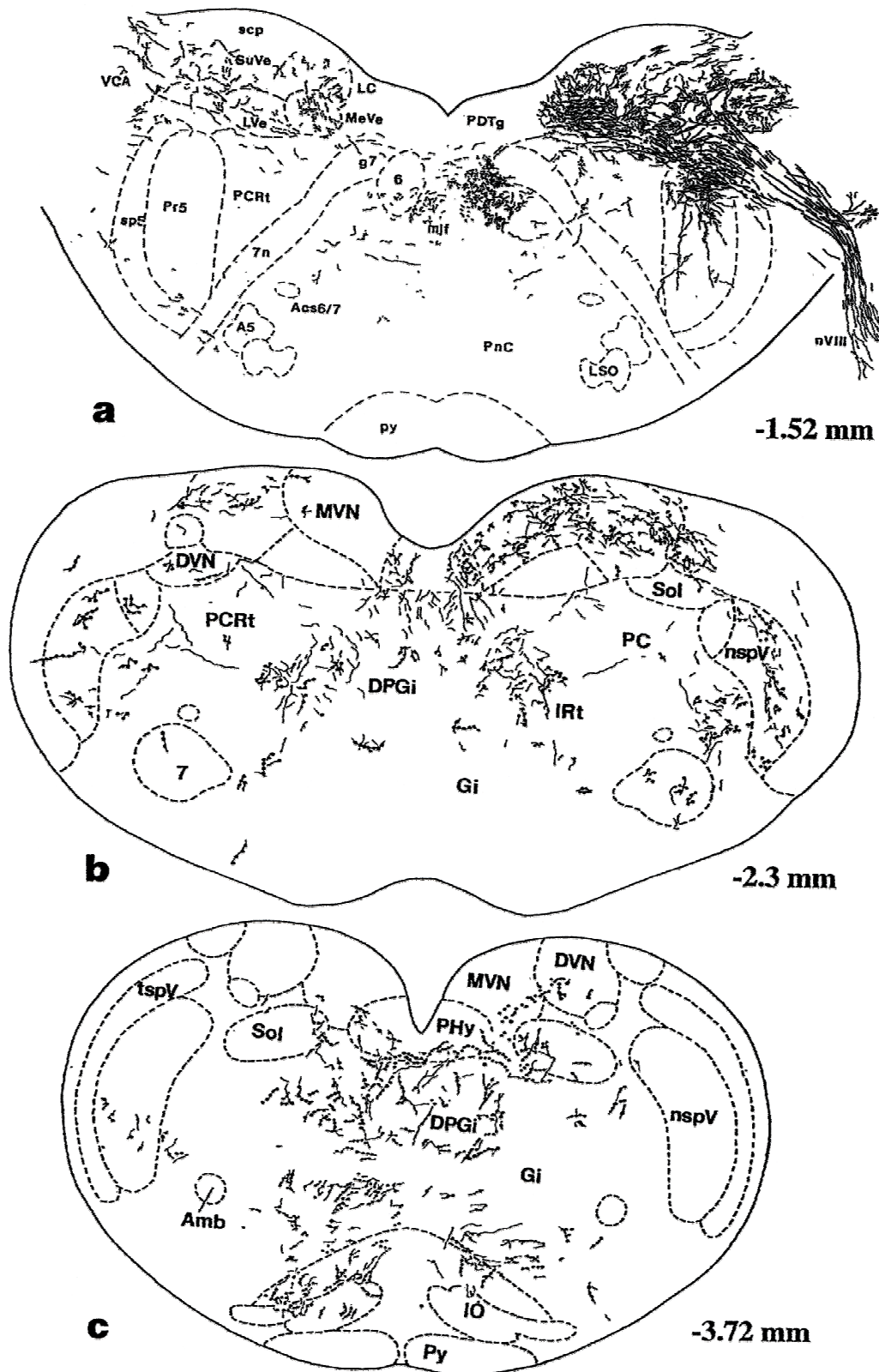


33. ábra: Anterograd jelölődött rostok és végződés (nyilak) a nucleus vestibularis lateralisba történt neurobiotin injekciót követően a nucleus ruber magnocellularis részében.

Lépték: 100 μ m.

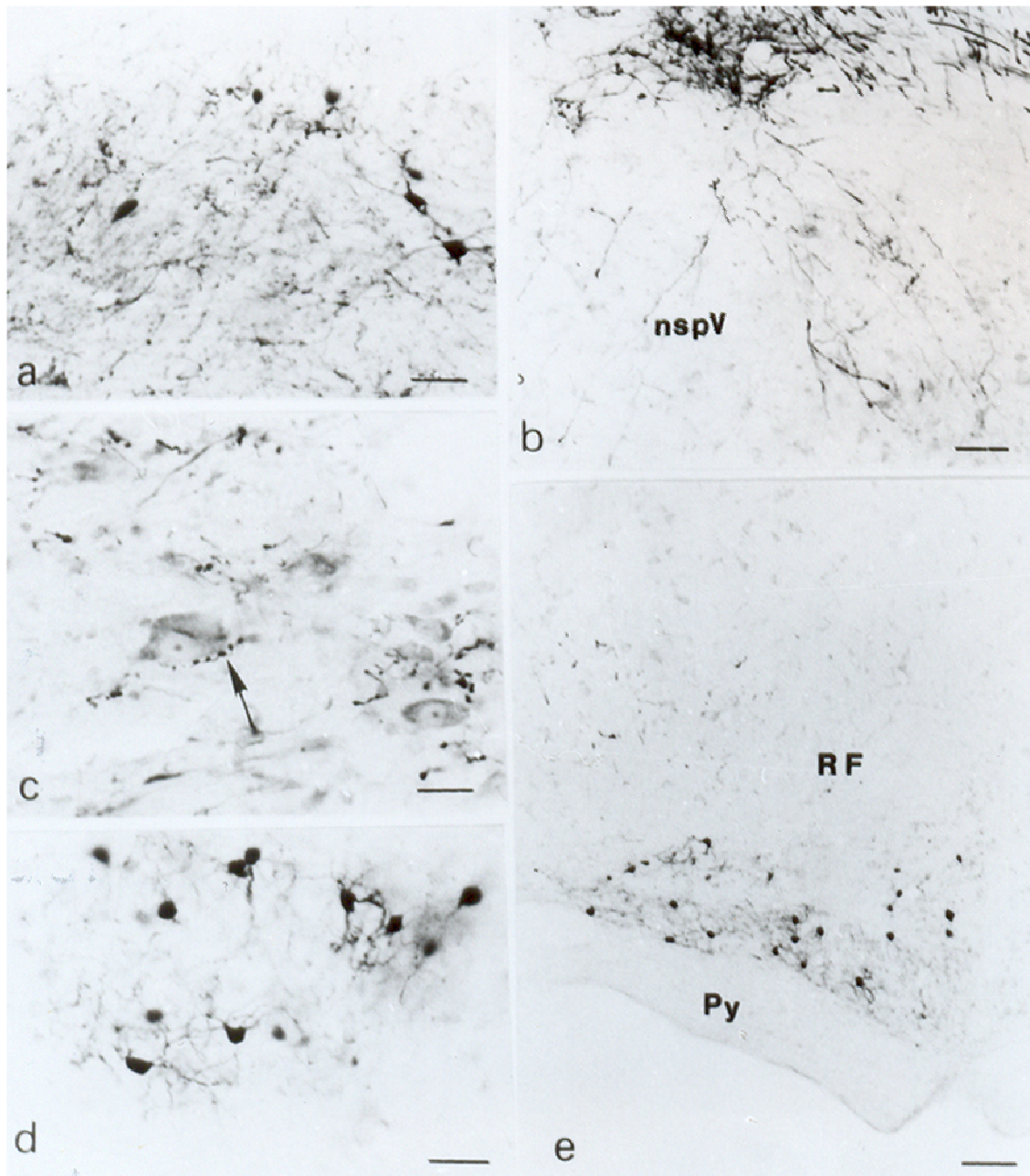
4.4.1.3. Rhombencephalon

A rhombencephalon területén a legerősebb projekció a vestibularis magok közötti internuclearis összeköttetés volt. Az injektálással azonos oldalon valamennyi vestibularis mag összeköttetésben van a többi vestibularis maggal. A kétoldali vestibularis magokat összekötő commissuralis kapcsolatban legerőteljesebben a NVS, a NVM és a NVD vesznek részt (34. ábra). A formatio reticularis igen kiterjedt afferentációt kap valamennyi vestibularis magból. A híd és a nyúltvelő területén ez a végződési terület a formatio reticularis dorsalis részében (nucleus paragigantocellularis, nucleus reticularis intermedius, nucleus reticularis parvocellularis) található meg mindkét oldalon. A nyúltvelő magasságában a NVL rostjai a formatio reticularis ventralis területén is végződnek, a nucleus gigantocellularis reticularisban. Az abducens mag igen gazdagon ellátott a NVM és a NVD felől, míg a másik két vestibularis mag aránylag kevés rostot küld erre a területre. Az oliva inferior területén csak a NVL eredetű rostokat és végződéseket találtuk meg. A nucleus tractus spinalis nervi trigemini subnucleus oralisa valamennyi vestibularis



34. ábra: Anterograd jelölődés a patkány medialis (a, b) és laterális (c) vestibularis magjába adott PHA-L és neurobiotin injekció után a rhombencephalon szintjén.

Camera lucida rekonstrukció. A számok az interauralis vonaltól mért távolságot jelzik.



35. ábra: Anterograd és retrograd jelölődés a patkány vestibularis magjaiba adott neurobiotin (a, c, d, e) és PHA-L (b) után.

a: Antero-, és retrograd jelölődés az azonos oldali nucleus vestibularis medialisban (NVM) a nucleus vestibularis descendensből. **b:** Anterograd jelölődés a nucleus tractus trigemini mandibularis divisiójában az azonos oldali NVM-ből. **c:** Terminálisok az ellenoldali nucleus vestibularis lateralisban (NVL) az azonos oldali NVS-ből. A nyíl sejtközeli végződéseket mutat. **d, e:** Jelölődés a contralateralis oliva inferiorban a NVL-ből. RF: formatio reticularis, Py: tractus pyramidalis. Lépték: 50 μm (c, d), 100 μm (a, b) és 200 μm (e).

magból fogad rostokat. A legerőteljesebb projekció a NVS, NVM és NVD területéről követhető ide. Csekély számú rostot fogad mindegyik vestibularis magból a spinalis trigeminus mag subnucleus interpolarisa és caudalisa, a nucleus prepositus hypoglossi, a hátsó kötegi magvak és a nucleus tractus solitarii is (35. ábra).

4.4.1.4. Gerincvelő

A gerincvelőbe leszálló rostok valamennyi mag esetében két oldalon található mindegyik funiculusban, legnagyobb mennyiségben az ipsilateralis funiculus anteriorban (36. ábra). A leggazdagabb végződési terület a cervicalis és a lumbalis szakaszon található. Az ide érkező rostok főleg a NVL-ből és a NVM-ből származnak (37. ábra). A legtöbb terminális az V, VI, VII, VIII, és IX Rexed-laminákban volt. Kevesebb végződést tudunk detektálni a II, III és IV laminákban. A nucleus cervicalis centralis gazdagon ellátott afferens rostokkal a NVM és a NVD felől.

4.5. RETROGRAD PROJEKCIÓK NEUROBIOTIN JELÖLÉSSEL

A neurobiotint, mint retrograd jelölőanyagot két vestibularis mag – NVL, NVD – vizsgálatokhoz alkalmaztuk.

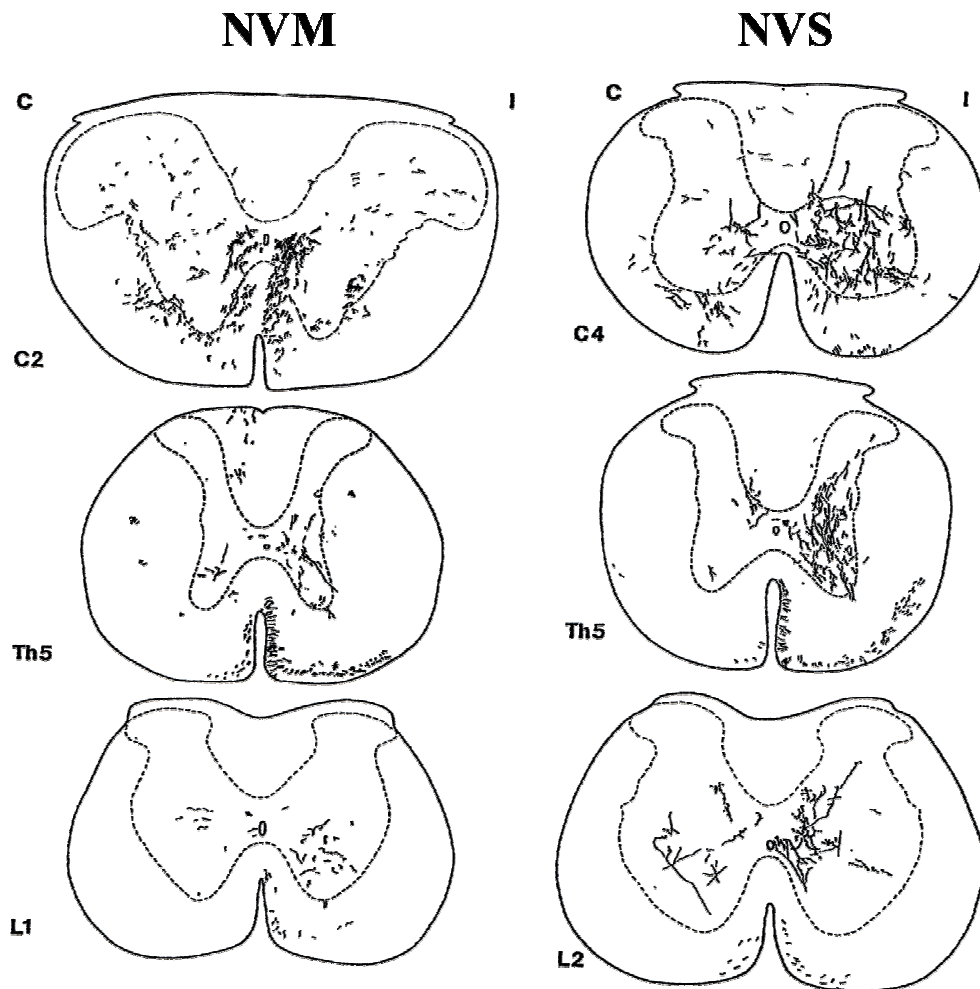
4.5.1. Diencephalon, mesencephalon

Az afferens kapcsolatok vizsgálatokhoz sem a NVL, sem a NVD esetében nem találtunk jelölődött sejteket a diencephalon és a mesencephalon magasságában.

4.5.2. Rhombencephalon

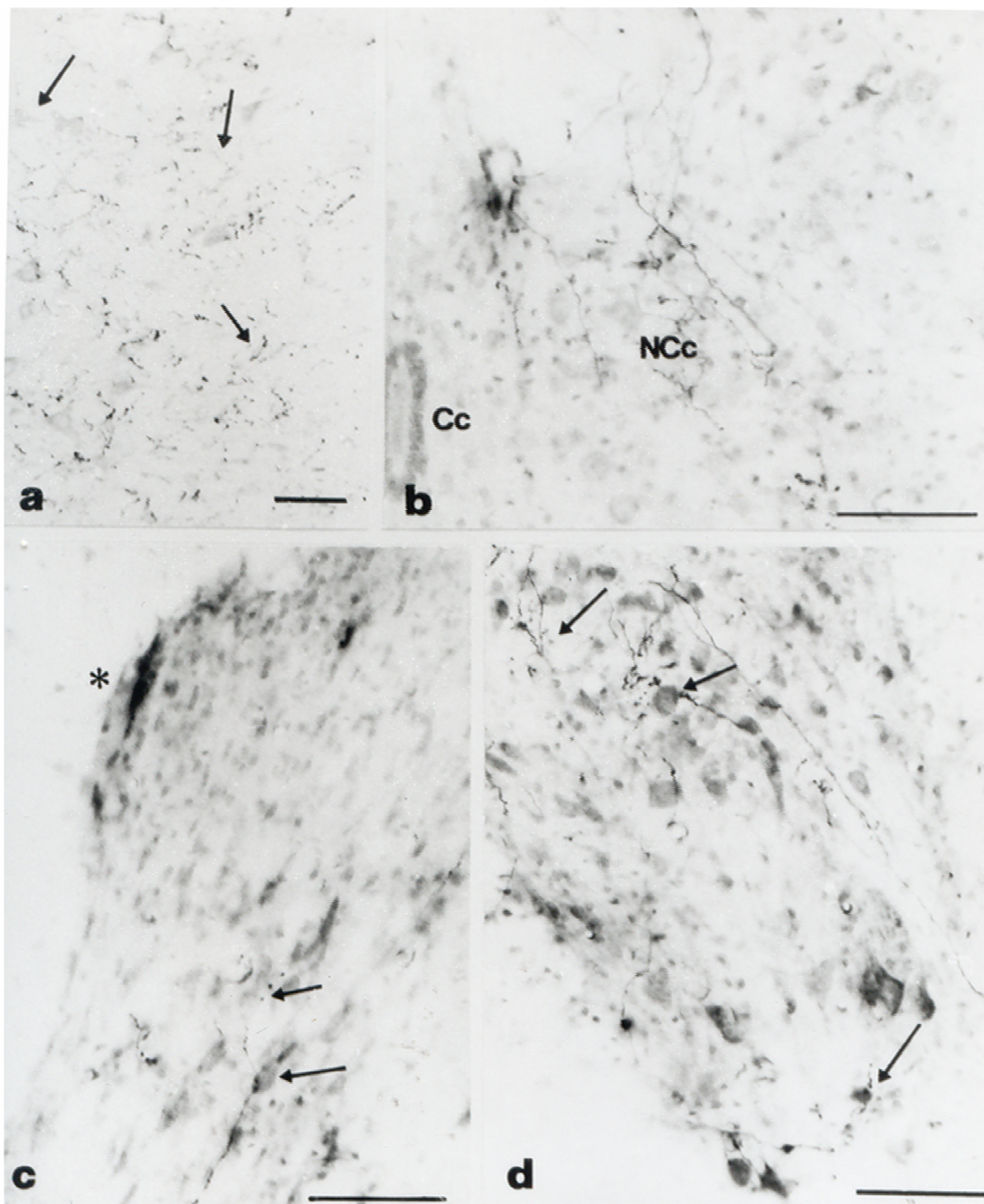
Retrograd jelölődött sejteket mind a NVD és NVL injekcióját követően nagy számban találtunk a kétoldali vestibularis magokban (38. ábra), valamint a formatio reticularis parvocellularis és intermediar részében. Kevesebb sejt jelölődött a nucleus

prepositus hypoglossi-ban és a nucleus spinalis nervi trigeminiben, a hátsó kötegi magvakban, a nucleus tractus spinalis nervi trigemini és a nucleus tractus solitarii-ban. A NVL esetében nagy számú sejt jelölődött az oliva inferiorban contralateralisan (39. ábra).



36. ábra: Anterograd jelölődés a patkány nucleus vestibularis medialis (NVM) és superior (NVS) magjaiba adott Phaseolus vulgaris leucoagglutinin után a gerincvelő szintjében.

C: contra, I: ipsilateralis oldal. A bal oldali betűk és számok a megfelelő gerincvelői szelvényeket jelölik.

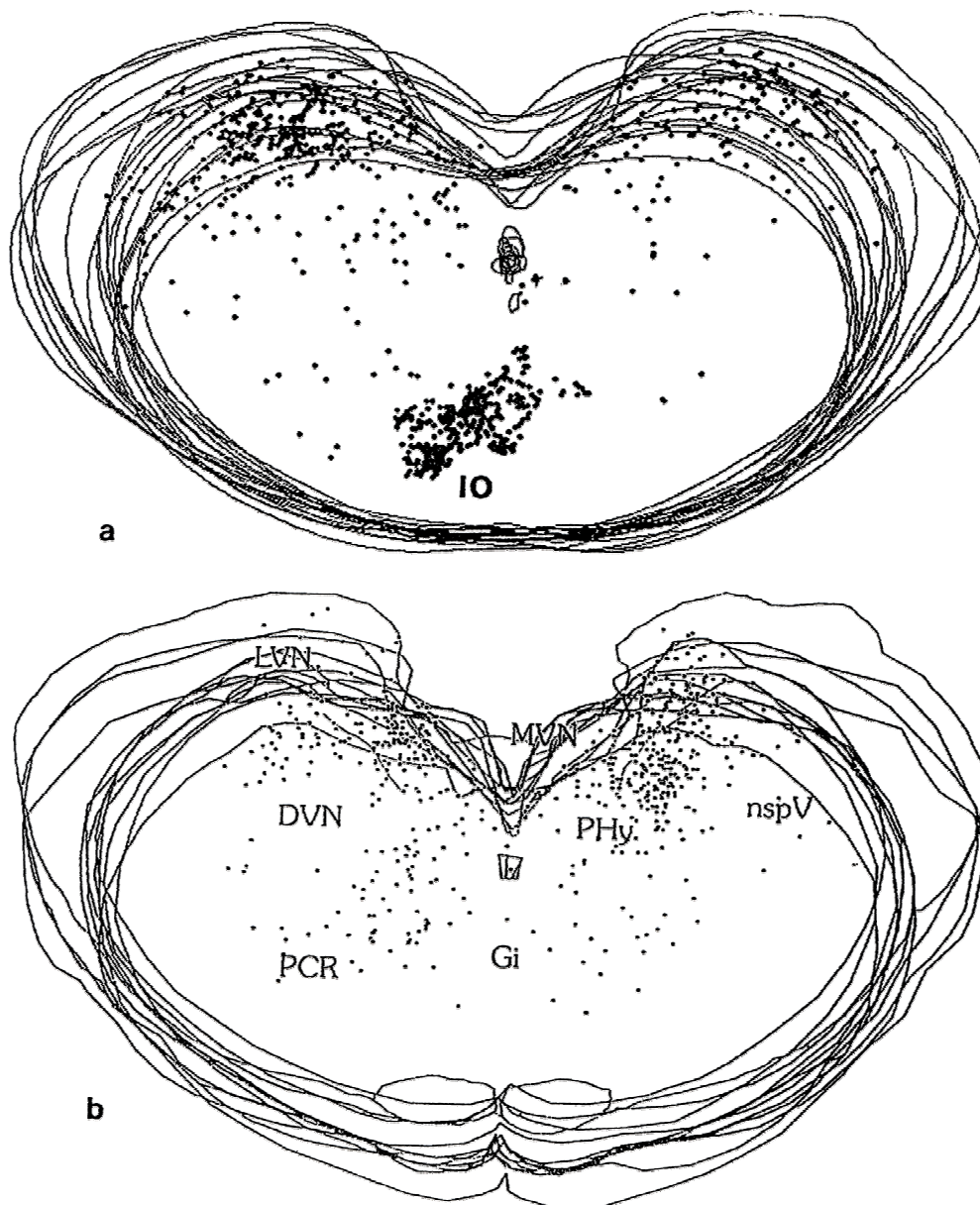


37. ábra: Anterograd jelölődés a patkány nucleus vestibularis lateralis (a), medialis (b), superior (c, d), magjaiba adott neurobiotin és PHA-L injekciót követően a gerincvelő szintjében.

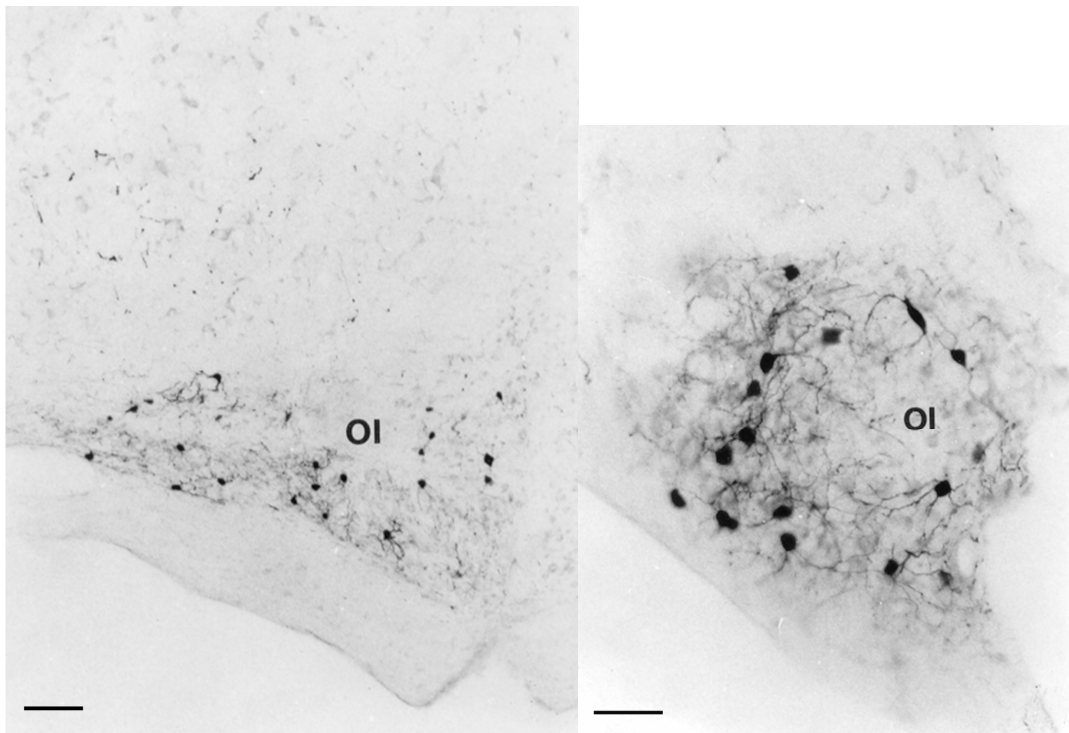
a: terminálisok a formatio reticularis nucleus paragigantocellularisában (nyilak). *b:* Jelölődés a nucleus cervicalis centralisban (NCc). *c, d:* Terminálisok (nyilak) a gerincvelő hátsó és mellső szarvában. A csillag a funiculus posteriort mutatja. Lépték: 100 μ m.

4.5.3. Gerincvelő

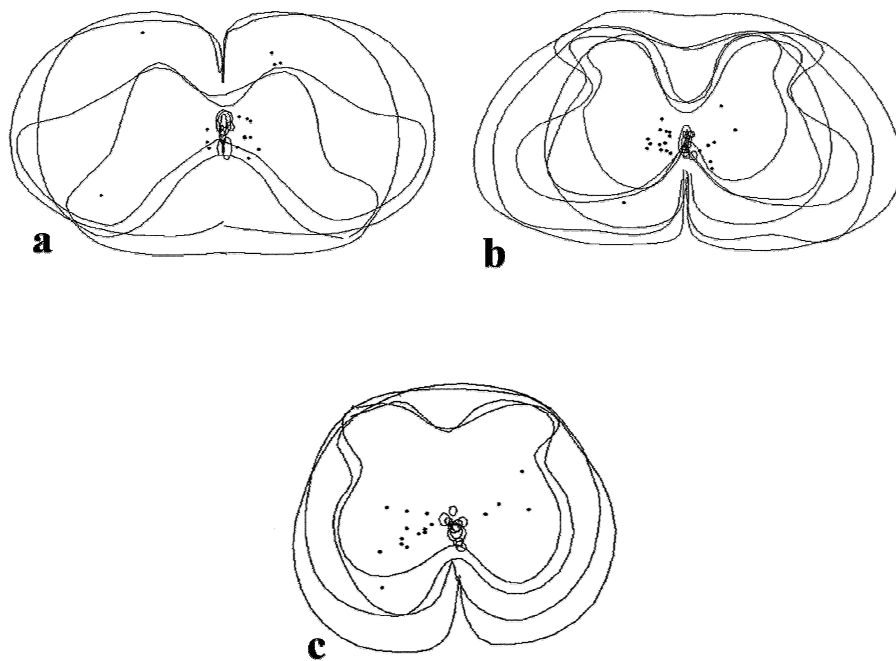
Retrograd jelölődött sejteket csak a NVL-ből találtunk, ezeknek a száma igen csekély volt. A retrograd sejteket a gerincvelő sacralis szakaszáig tudtuk követni (40. ábra). A sejtek a gerincvelő intermedier zónájában is megjelentek. Ezek a gerincvelői neuronok kicsik, átmérőjük 30-33 μm , a sejttestből néhány eredő dendritet detektáltunk (41. ábra).



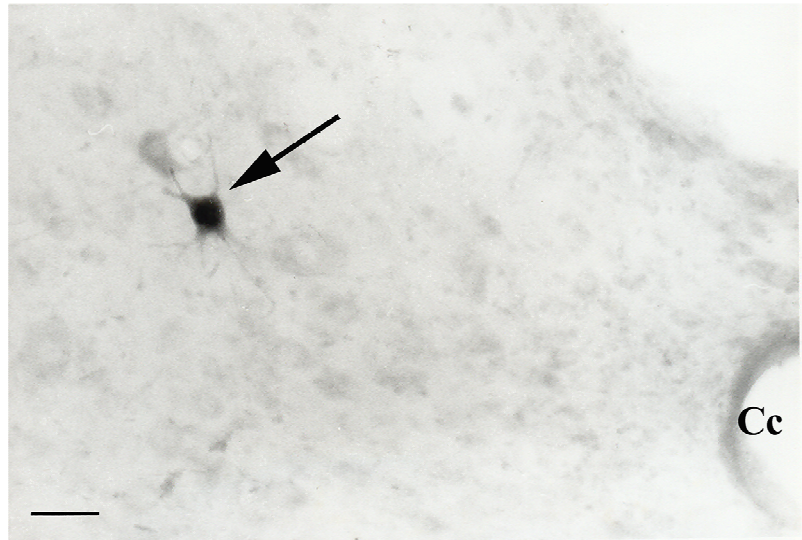
38. ábra: Retrograd jelölődés a rhombencephalonban a patkány nucleus vestibularis lateralis (a) és descendens (b) magjaiba adott neurobiotin injekció után. *NeuroLucida* rekonstrukció. A sejteket pontok jelölik.



39. ábra: Retrograd jelölődött sejtek az oliva inferiorban a nucleus vestibularis lateralisba adott neurobiotin injekció után (a) kis és (b) nagyobb nagyítással. Lépték: 100 μ m.



40. ábra: Retrograd jelölődött sejtek (pontok) a gerincvelő cervicalis (a), lumbalis (b) és sacralis (c) szegmenseiben a patkány laterális vestibularis magjába történt neurobiotin injekció után.

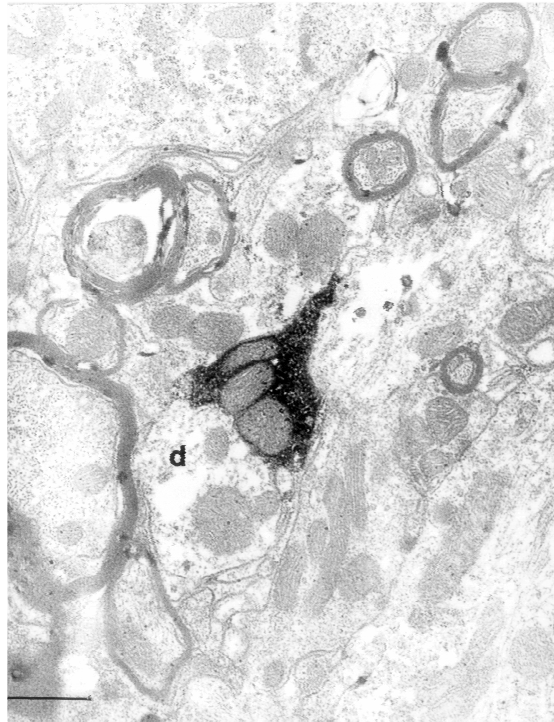


41. ábra: Retrograd sejt (nyíl) a gerincvelőben a laterális vestibularis magba adott neurobiotin injekció után. Lépték: 100 μ m.

4.6. Elektronmikroszkópos vizsgálatok a NVS mesencephalikus végződési területein

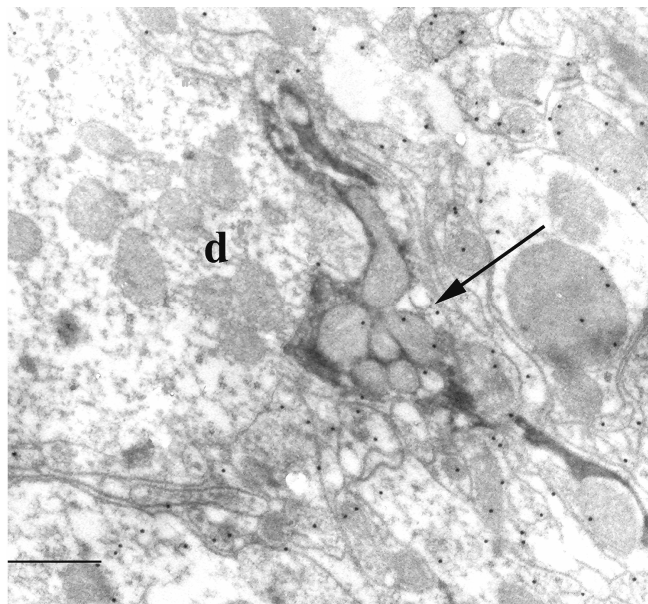
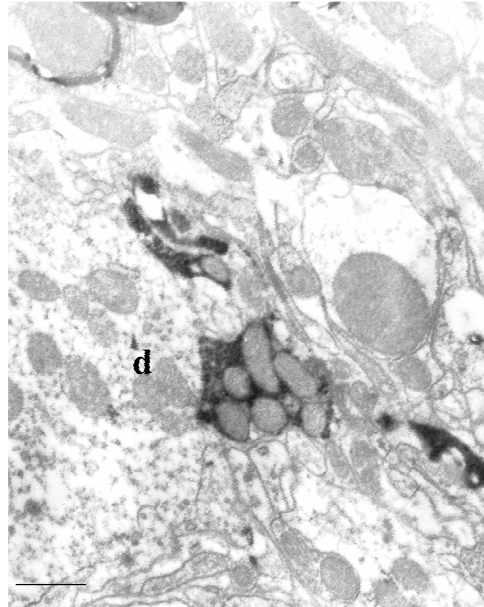
4.6.1. Nucleus motorius nervi oculomotorii

Kísérleteink során PHA-L használtunk jelölőanyagként. Az azonosított terminálisok többsége szimmetrikus szinapszist alakított ki, melyek mind a sejttesteken, mind a proximális dendriteken végződtek (42. ábra). Axosomatikus végződést az esetek 17,7%-ban axodendritikust az esetek 82,3%-ban tudtunk detektálni (46. ábra). Ezen dendritek átmérője 1,5–3 μ m között volt. A terminálisok többségében GABA immunreaktivitást tudtunk kimutatni.



42. ábra: Jelölt terminálisok a patkány nucleus oculomotoriusában a nucleus vestibularis superiorba történt PHA-L injekció után.

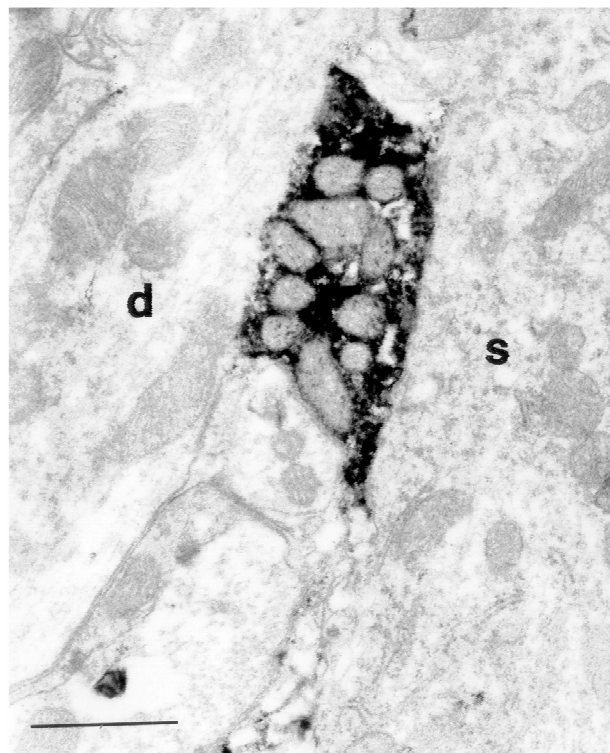
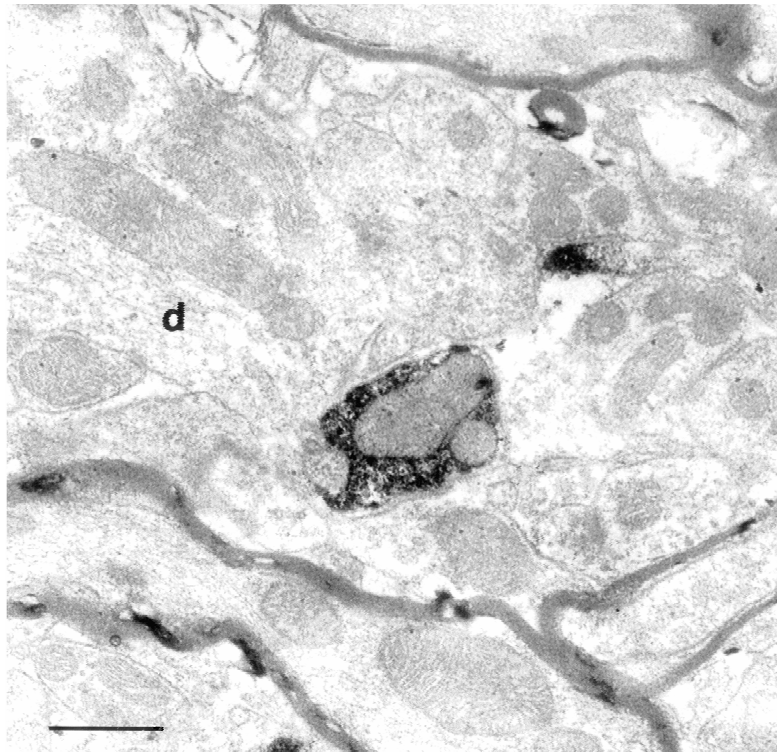
s: soma, d: dendrit. Lépték: 0.5 μ m.



43. ábra: PHA-L jelölt-, (fent) és GABA pozitív terminálisok (lent; nyíl) a patkány oculomotorius magjában. *d*: dendrit. Lépték: 0.5 μ m.

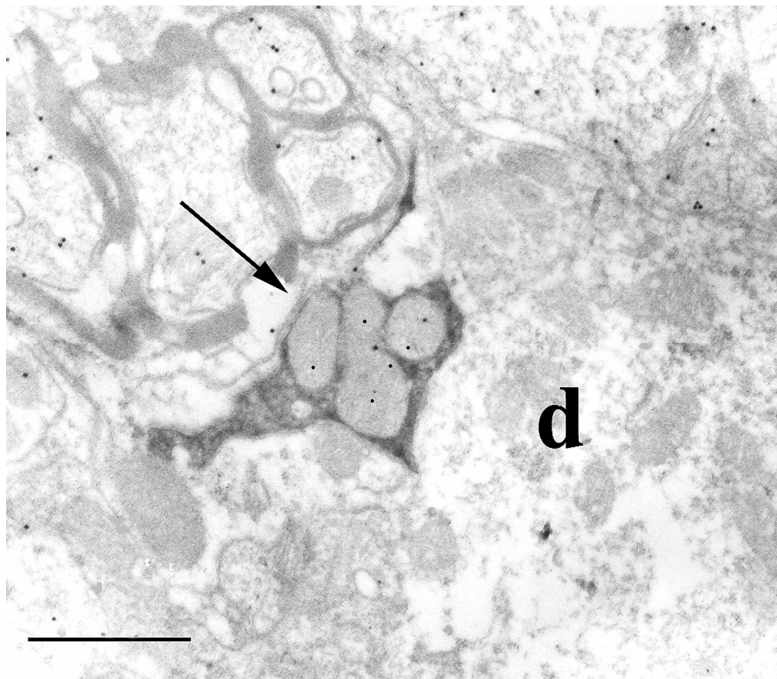
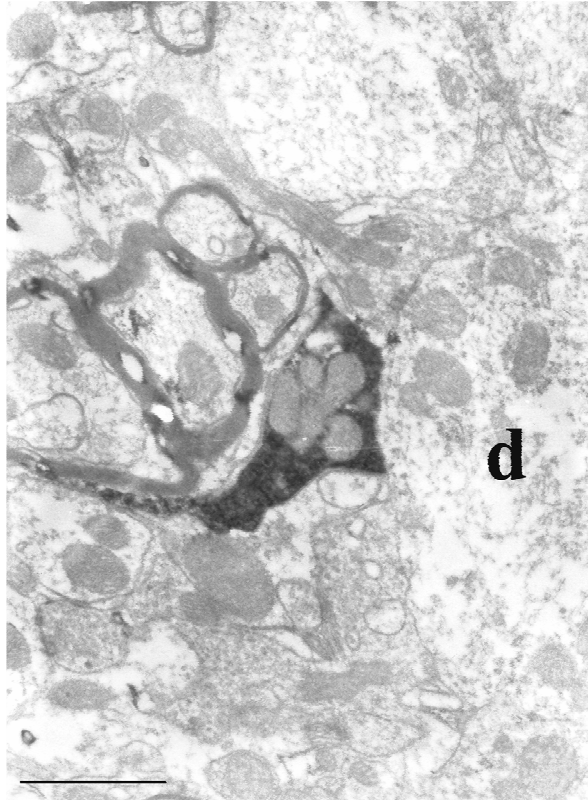
4.6.2. Nucleus ruber

Vizsgálataink során a PHA-L jelölt terminálisok többségét a nucleus ruber magnocellularis részében találtuk meg. Ezen terminálisok részben a perikaryonokkal (25,6%) (44. ábra), részben a proximális dendrittel (74,4%), álltak kapcsolatban (46. ábra), szimmetrikus szinapszisokat képezve. A jelölt terminálisok neurotranszmitterét ebben az esetben is GABA ellenes antitest segítségével vizsgáltuk, és több mint 80%-ban a GABA jelenlétét tudtuk kimutatni (45. ábra).

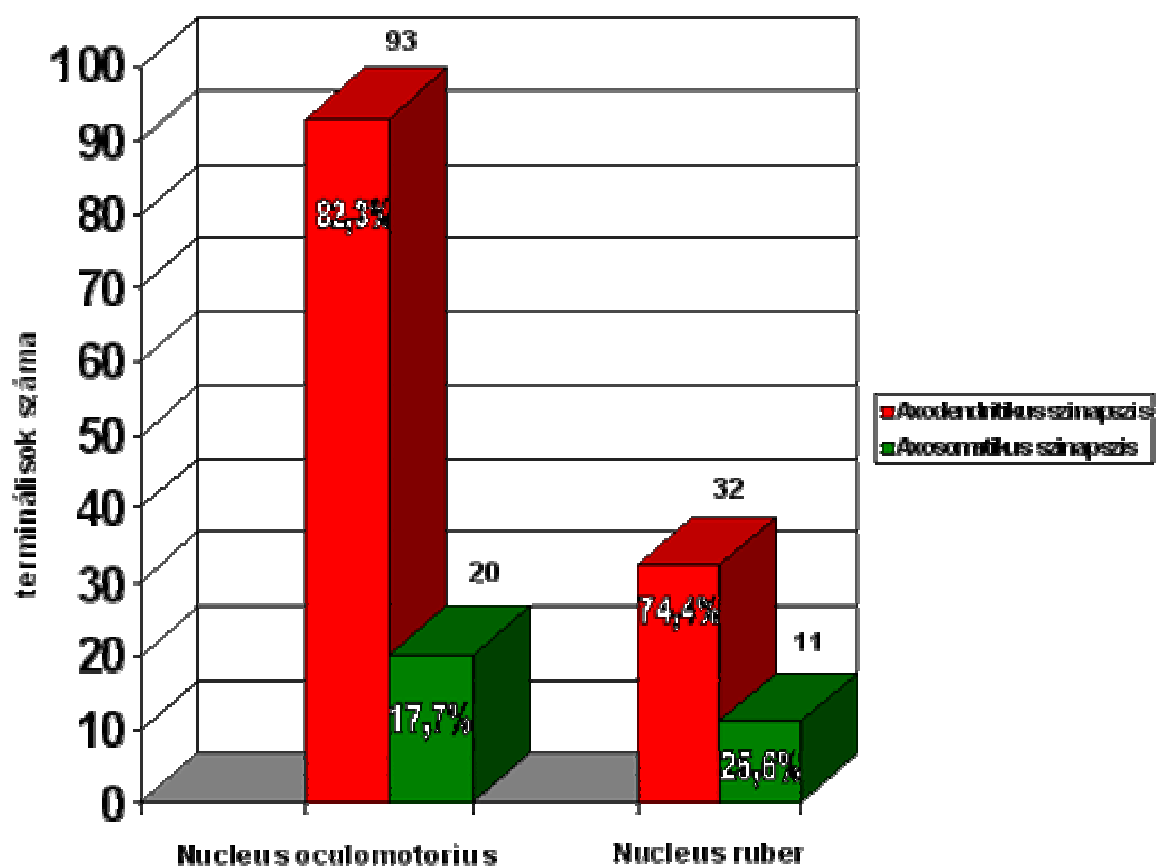


44. ábra: Jelölt terminálisok a patkány nucleus ruberjének magnocellularis részében a superior vestibularis magba történt PHA-L injekciót követően.

s: soma, d: dendrit. Lépték: 0.5 μ m.



45. ábra: PHA-L jelölt-, (fent) és GABA pozitív terminálisok (lent; nyíl) a nucleus ruber magnocellularis részében. Lépték: 0.5 μ m.



46. ábra: A PHA-L jelölt terminálisok megoszlása az nucleus oculomotoriusban és a nucleus ruberben.

5. MEGBESZÉLÉS

Kísérleteink során a vestibularis rendszer kapcsolatait vizsgáltuk békában és patkányban, neuronális jelölési technikák alkalmazásával.

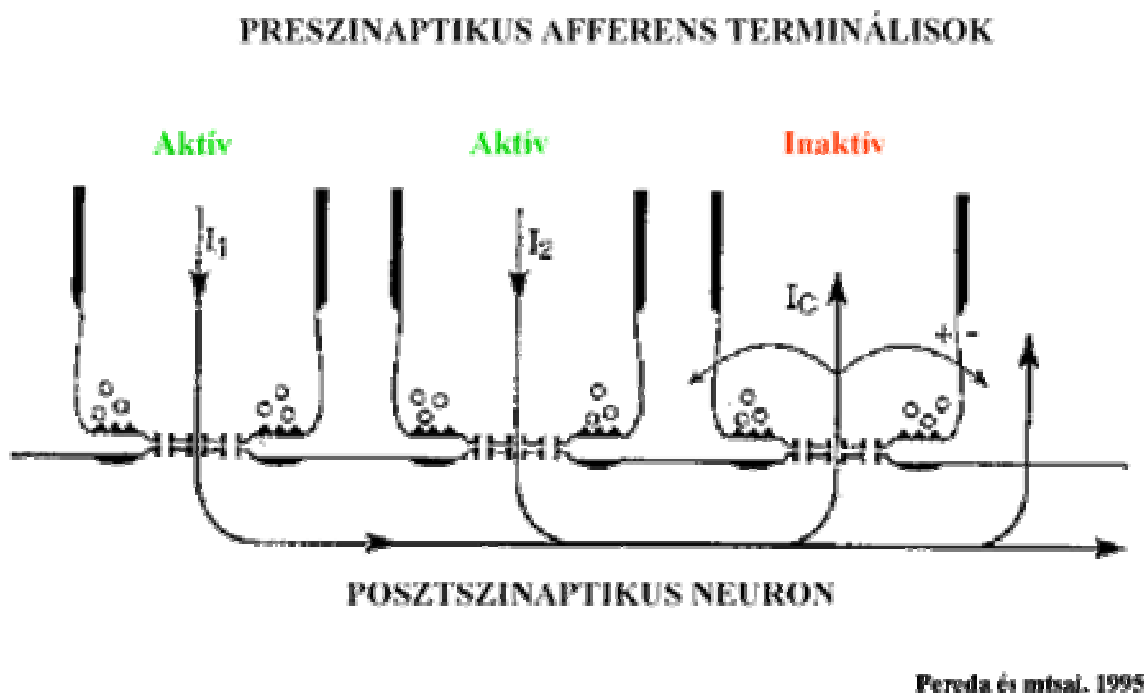
Eredményeink alapján elmondható, hogy a vestibularis magok kiterjedt kapcsolatban állnak a központi idegrendszer különböző struktúráival. A kapott eredmények között nem mindig lehet közvetlen párhuzamot vonni, a kétélűek kevésbé differenciálódott idegrendszere miatt, azonban számos hasonlóság fedezhető fel a két fajban a vestibularis rendszer centrális kapcsolatait illetően.

5.1. A primer afferens vestibularis rostok dye-coupled kapcsolatai

Kísérleteinkben kis molekulatömegű neuronális jelölőanyagot juttattunk gerincvelői és agyidegi primer afferens rostokba, amely a rostokon és azok terminálisain kívül megjelölte a végződési területükön lévő másodlagos neuronokat is. A primer afferens vestibularis és a gerincvelői hátsó gyökér rostok neurobiotin jelölését követően nagy számú jelölt neuront tudtunk kimutatni a cerebellum azon területein, ahol gerincvelői hátsó gyökér és labyrinthus eredetű moharostok végződtek. Ezek a rostok dye-coupled kapcsolatokat képeztek a szemcsesejt morfológiát mutató jelölt sejtekkel. Mivel ezek a „festék-kapcsolatok” gap junction jellegű összeköttetéseket jelentenek (Pereda és mtsai, 1995; Velazquez és mtsai, 2000; DeZeeuw és mtsai, 2003), eredményeink feltételezik az információ - nemcsak kémiai, hanem - elektromos szinapszisok útján történő továbbítását is a primer afferens végződését reprezentáló moharostok és szemcsesejtek között. A gerincvelői hátsó gyökér eredetű dye-coupled neuronok más csoportjait az agytörzs és a gerincvelő azon területein találtuk meg, ahol a feltételezhetően izom eredetű vastag rostok végződtek (Székely, 1976; Antal és mtsai, 1980).

Az elektromos szinapszisokat reprezentáló dye-coupled sejtek a központi idegrendszer azon területein található /vestibularis rendszer (Birinyi és mtsai, 2001), retina horizontális sejtei közt (Wu, 1994)/ melyek gyors és koordinált működése elengedhetetlen az állat túlélése szempontjából. A nervus trigeminus dye-coupled kapcsolatait az izomorsóból eredő mesencephalicus trigeminus mag leszálló kötegének (Matesz és Székely, 1978) végződési területén találtuk meg. Ennek jelentősége lehet abban, hogy a zsákmány

megragadása után a gyors szájzárás elengedhetetlen a táplálék megtartásában. Ezekben a rendszerekben a gap junctionok funkcionális jelentősége az lehet, hogy nemcsak az ingerület gyorsabb transzmisszióját teszik lehetővé, hanem erősíthetik és szinkronizálhatják a primer afferenseken át beérkező inputot (47. ábra) (Pereda és mtsai, 1995).



47. ábra: Az elektromos transzmisszió szerepe a mozgáskoordinációban

5.2. A nucleus vestibularis lateralis centralis kapcsolatai békában

A PHA-L lektin alkalmazásával az NVL széleskörű – mind antero-, mind retrograd - kapcsolatait tudtuk kimutatni. A legrostrálisabb projekciót a diencephalon szintjéig, a legcaudalisabbat a gerincvelő alsó lumbalis szegmentumáig tudtuk követni. A retrograd jelölt sejtek ugyanilyen rostrocaudalis kiterjedésben voltak jelen, amely reciprok kapcsolatok jelenlétét támasztja alá a NVL és a végződési területek között.

5.2.1. Diencephalon

A PHA-L alkalmazásával NVL eredetű vestibularis efferenseket tudtunk kimutatni a thalamus területén az emlős fajokhoz hasonlóan (Lang és mtsai, 1979; Shiroyama és mtsai, 1999). Korábban a vestibularis magok diencephalikus projekcióját nem írták le sem békában, sem más alacsonyabbrendű fajban. A jelölés specifikusságának igazolására BDA-t juttattunk a thalamusba, és ennek eredményeként retrograd jelölt neuronokat csak a NVL, NVS, NVM és a formatio reticularis területén tudtunk kimutatni, a cochlearis magban nem.

Eredményeink alapján elmondható, hogy békában a NVL neuronjai közvetlen kapcsolatban állnak elsősorban a thalamus dorsalis és kisebb arányban a ventralis részével. Korábbi eredmények szerint a thalamus dorsalis és ventralis része akusztikus stimulusokat fogad a torus semicircularis közvetítésével (Hall és mtsai, 1987; Allison és mtsai, 1991; Feng és mtsai, 1991, Walkowiak, 1992), ugyanakkor a ventralis thalamikus magvak somatosensoros bemeneteket kapnak (Munoz és mtsai, 1997) a hátsó kötegi magvak felől. Mindezek alapján feltételezhető az akusztikus, somatosensoros és vestibularis bemenetek thalamikus integrációja, amit fiziológiai kísérletek is alátámasztanak (Westhoff és mtsai, 2004).

A vestibulo-thalamikus kapcsolatok másik fő funkcionális jelentősége a motoros működésekben való részvétel. Korábbi vizsgálatok leírták az area dorsalis thalami nucleus anteriorjának és nucleus centralisanak erőteljes kapcsolatait a striatummal (Wilczinsky és Northcutt, 1983; Marín és mtsai, 1997). Az általunk talált nagy számú NVL eredetű rost és végződés is alátámasztja azt, hogy ezek a magvak jelentős mértékben vesznek részt a motoros rendszer működésének szabályozásában.

5.2.2. Mesencephalon

Az ascendáló NVL eredetű vestibularis rostok többsége az azonos oldali oculomotorius és trochlearis magvakban végződött. Korábbi degenerációs módszerrel végzett kísérletek és jelöléses vizsgálatok (Montgomery, 1988) nem definiálták, hogy a vestibularis magkomplex melyik tagja projiciál a szemmozgató agyidegi magokba (Gregory, 1972; Fuller, 1974). A kapcsolatok szinaptológiáját vizsgálva elmondható, hogy a NVL eredetű terminálisok szimmetrikus és főleg GABAerg szinapszisokat képeznek az oculomotorius mag perikaryonjaival és proximális dendritjeivel (Kulik és Matesz, 1994).

A nucleus fasciculus longitudinalis medialis pontos helyét békákban korábban nem írták le, és funkciójáról sincsenek adatok. Topográfiája alapján feltételezhető, hogy megfelel a magasabb rendű gerincesek Cajal-féle interstitialis magjának, és így módon békában is szerepet játszhat a szemmozgások koordinálásában.

A mesencephalon tegmentális magjai reciprok összeköttetésben vannak a NVL-al. Ezen magok szerepe a békák esetében nem tisztázott pontosan. Egyes adatok szerint szerepük lehet a proprioceptív információk továbbításában (Munoz és mtsai, 1995) mivel ezen területeken hátsó kötegi magvakból származó rostok is végződnek. Fiziológiai kísérletek eredményei szerint a tegmentális magvakban akusztikus ingerek hatására különböző erősségű választ lehet regisztrálni (Potter, 1965). Ezen adatok az akusztikus, somatosensoros és vestibularis információk mesencephalikus konvergenciáját támasztják alá.

5.2.3. Rhombencephalon

A.) Vestibularis magok közötti kapcsolatrendszer

Kísérleteinkben kimutattuk a NVL-ből kiinduló afferenciát valamennyi azonos oldali vestibularis mag területére. Ezeket az úgynevezett intrinsic vagy intranuclearis kapcsolatokat korábban csak emlősökben írták le. A NVL intrinsic kapcsolatai a mi vizsgálatainkban is reciprok jellegűek voltak, hasonlóan az emlősökben leírtakhoz (Rubertone és mtsai, 1983; Ito és mtsai, 1985). Az ellenoldali vestibularis magok közötti commissuralis kapcsolatokat leírták ugyan alacsonyabbrendűekben, de nem határozták meg, hogy melyik mag, milyen mértékben vesz részt ezen összeköttetésekben (Grofová és Corvaja, 1972).

Eredményeink alapján elmondható, hogy a commissuralis összeköttetésekben a rostok mennyiségét tekintve a NVL csekély szerepet tölt be. Ezek az adatok megegyeznek az emlősökön végzett vizsgálatok eredményeivel (Ito és mtsai, 1985), amely szerint a NVL alárendelt szerepet játszik a commissuralis kapcsolatban. Fiziológiai vizsgálatok kimutatták, hogy békában a kétoldali vestibularis magok közötti commissuralis kapcsolat serkentő jellegű (Dieringer, 1995).

B.) Kapcsolatok a rhombencephalon egyéb struktúráival

A rhombencephalon szintjén erőteljes kapcsolatokat tudunk kimutatni a formatio reticularis különböző területei és a NVL között. A legtöbb rostot a formatio reticularis zona

reticularis lateralis fogadja, ez a terület az emlősök lateralis tegmentalis field-jének (LTF) felelhet meg. A LTF bizonyos vegetatív működések, mint például a légzési és keringési rendszer fontos integratív központja (Miller és Ruggiero, 1994; Yates és mtsai, 1995). Jóllehet a béka formatio reticularis kevésbé differenciálódott, mint az emlősöké, elhelyezkedése alapján a zona reticularis lateralis homológ struktúra lehet az emlősök LTF-jével. Ennek alapján elmondható, hogy a formatio reticularis békában is fontos szerepet tölt be a vestibularis ingerület közvetítésében a vegetatív központok felé. Korábbi vizsgálatok kimutatták, hogy a primer afferens vestibularis rostok is projiciálnak a formatio reticularis területére (Matesz, 1979) és ez a projekció legkifejezettebb a nervus glossopharyngeus és a vagus magok szintjében. Ez a lelet szintén alátámasztja azt, hogy a formatio reticularis közvetítheti a vestibularis rendszer felől érkező ingerületet, többek között az agytörzs vegetatív működésekkel kapcsolatos területeire.

A rhombencephalon szintjén az emlősök oliva inferiorjának megfelelő területen (nucleus reticularis inferior és nucleus raphe) is találtunk NVL eredetű rostokat, terminálisokat és retrograd jelölődött sejteket. Erről a területről korábban kimutatták, hogy kisagyi kapcsolatokkal rendelkezik (Cochran és Hackett, 1977; Straka és Dieringer, 1992). Ezek a leletek azt támasztják alá, hogy az oliva inferior kezdetleges formában jelen van a kétélű agytörzsében.

NVL eredetű rostokat találtunk a hypoglossus magtól medialisán és rostralisan is. Ezek a területek békában megfelelhetnek az emlősök nucleus prepositus hypoglossi-jának – jóllehet cytoarchitactonikai kép alapján nem különül el a környező struktúráktól. Ezt a feltételezést megerősítik azok a korábbi vizsgálatok melyek szerint alacsonyabb rendűekben ez a terület gerincvelői rostokat fogad (Ebbeson és Goodman, 1981), neuronjai pedig a kisagyba projiciálnak (Bangma és tenDonkelaar, 1982) akárcsak az emlősök nucleus prepositus hypoglossi-ja (Lan és mtsai, 1995).

Kimutattuk a NVL reciprok kapcsolatát az agytörzsi somatosensoros magok közül a nucleus tractus spinalis nervi trigeminivel és a hátsó kötegi magokkal. Ezen kapcsolatok megléte alapján feltételezhető, hogy a vestibularis ingerület módosító hatást gyakorol az érző magokban lezajló információfeldolgozásra.

5.2.4. Gerincvelő

A lateralis vestibularis mag leszálló rostjait valamennyi gerincvelői funiculusbán megtaláltuk, legnagyobb arányban a funiculus anteriorban. A legtöbb terminálist a

cervicalis szegmentumokban detektáltuk, számuk caudalis irányba haladva fokozatosan csökkent. Ez alátámasztja azokat a fiziológiai leleteket, melyek szerint a NVL ingerlése erősebb hatással van a gerincvelő cervicalis szakaszára, mint a lumbalisra (Fanardjian és mtsai, 1999). A terminálisok legnagyobb része a mellső szarv területén található. A nervus vestibularis ingerlését követően a cervicalis motoneuronokból történt elvezetés azt mutatta, hogy a proximális helyzetű extensor izmok disznaptikusan ingerelhetők, míg a distalis extensor izmok motoneuronjai poliszinaptikus bemenetet kapnak a formatio reticularis felől (Maeda és mtsai, 1977). A leszálló rostok másik része az úgynevezett háromszög alakú területen végződik (Székely, 1976), mely vastag, feltehetően izom eredetű afferenseket fogad.

A retrograd jelölődött sejtek a spinovestibularis pálya eredő sejtjeit reprezentálják. Alacsonyabb rendűekben ezekről a sejtekről korábbi adatok nem voltak, az emlősök esetén pedig meglehetősen ellentmondásosan írták le a pálya eredetét a II-VIII Rexed lamináig (Brodal és Agnaut, 1967; Bancoul és Neuhuber, 1992; Matsushima és mtsai, 1995). A mi eredményeink azt mutatták, hogy békában a spinovestibularis pálya elsősorban a háromszög alakú területen ered.

5.2.5. Kisagy

A NVL-ből erőteljes ipsilateralis projekciót találtunk a lobus auricularis területére. Itt végződnek a primer afferens vestibularis rostok is (Matesz, 1979). Kevés rostot a corpus cerebelli területére is tudtunk követni, ahol a gerincvelői eredetű rostok is végződtek (Antal és mtsai, 1980). Retrograd módon jelölődtek a Purkinje-sejtek is, valamint néhány - feltehetőleg a kisagymagokhoz tartozó sejt is. Eredményeink megegyeznek az emlősökben leírtakkal, mely szerint a vestibulocerebellaris kapcsolatokban a NVL játszik döntő szerepet (Brodal, 1981).

5.3. A vestibularis rendszer kapcsolatai patkányban

5.3.1. Diencephalon

A másodlagos vestibularis neuronok legrostralisabb projekcióját patkány esetében is a diencephalonban találtuk. Legerősebb jelölődést azokban az esetekben kaptuk, amikor a

jelölőanyag injektálása a NVM és NVS területére történt. Emlősökben a thalamus akusztikus, somatosensoros, vizuális és vestibularis bemeneteket fogad. A diencephalonban végződő vestibularis rostok többségét a thalamus caudalis harmadában, főleg a nucleus ventralis posteromedialisban tudtuk detektálni. Ez összhangban van azzal a korábbi lelettel, mely szerint a nucleus posteroventralis thalami a vestibularis rostok elsődleges végződési területe (Shiroyama és mtsai, 1999). A fő somatosensoros pályák, a lemniscus medialis és a tractus spinothalamicus is ezeken a területeken végződnek. Fiziológiai kísérletek szerint ezek a területek az izmok és ízületek felől ingerelhetők majmokban (Deecke és mtsai, 1977). Ezek alapján elmondható, hogy a thalamus posteroventralis része a somaticus és a vestibularis bemenetek fontos integratív központja, és mint ilyen, fontos szerepet játszik a testhelyzet fenntartásában. Így a vestibularis rendszer hatása a motoros rendszerre a diencephalon szintjén is érvényesül.

Kapcsolatot tudtunk kimutatni a vestibularis magok és a nucleus parafascicularis valamint a Forel-féle mag között. Ez a két mag megfelel a főemlősök centrum medianumának (Jones és mtsai, 1979). Rostokat és terminálisokat találtunk a nucleus gustatoriusban is. Ez a mag a hippocampus felé projiciál és mint ilyen szerepe lehet a vestibularis információ hippocampus felé továbbításában (Hollup és mtsai, 2001; Schautzer és mtsai, 2003; Horii és mtsai, 2004).

A diencephalikus zona incerta területén is találtunk néhány jelölt rostot. Ezen a területen végződnek a spinalis trigeminus magból, a hátsó kötegi magvakból és a kisagyi magvakból eredő rostok. Elmondható tehát, hogy a diencephalonnak ez a magja integratív szerepet tölthet be a különböző érzésmodalitások feldolgozásában (Kim és mtsai, 1992).

Reciprok kapcsolatokat a diencephalon területén nem tudtunk kimutatni patkányban.

5.3.2. Mesencephalon

A másodlagos vestibularis neuronok egyik fő végződési területe a szemmozgató agyidegi magvak. Erős projekciót találtunk a NVS, NVM és NVD területéről az azonos oldali oculomotorius és trochlearis mag felé, míg a NVL mesencephalikus projekciója lényegesen gyengébb volt.

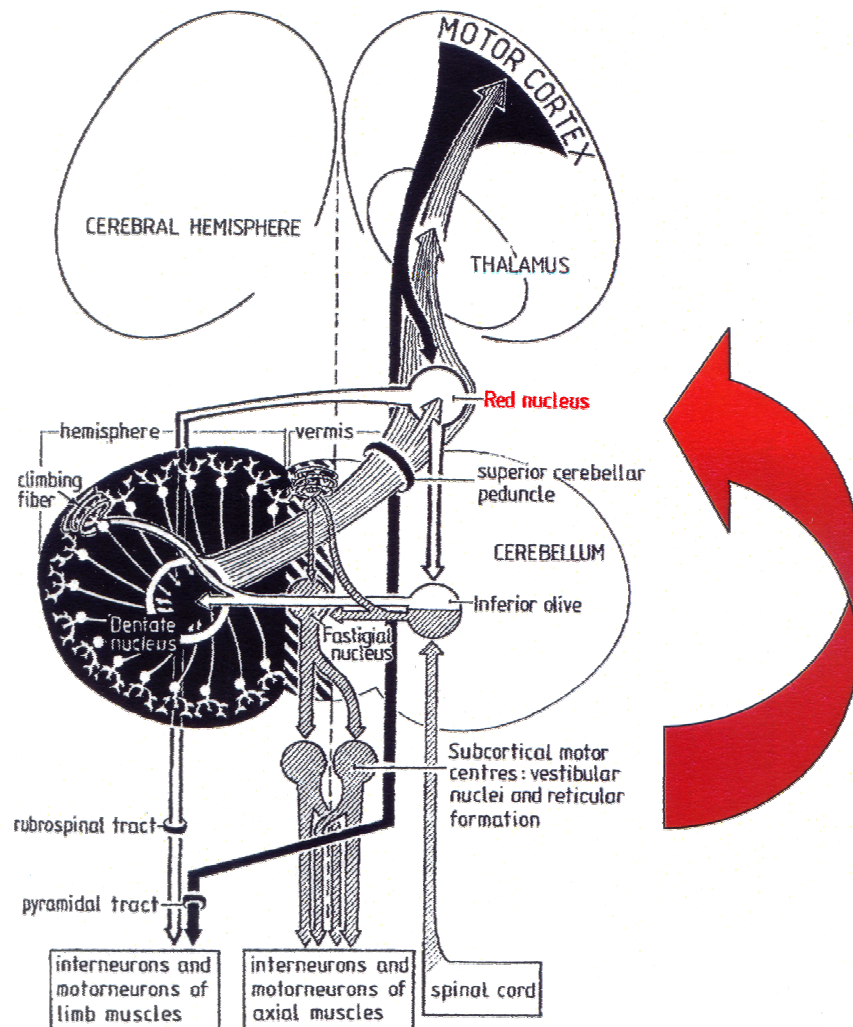
A másodlagos vestibularis neuronok fontos szerepet játszanak a vestibuloocularis reflex (VOR) kialakításában. Macskán végzett vizsgálatok alapján a VOR kialakításáért felelős neuronok főleg a nucleus vestibularis superior területére lokalizálhatók (Ito és mtsai, 1973). A NVS cytoarchitektúrája alapján centrális és perifériás részre osztható

(Brodal és Pompeiano, 1957, Hauglie-Hanssen, 1968, Mannen, 1965), afferenseket fogad a kisagy felől (Walberg, 1972) és efferens rostokat küld az ellenoldali vestibularis magok felé (Gacek, 1977, 1978, Pompeiano és mtsai, 1978, Yamamoto és mtsai, 1978). Ezen efferens projekciók a motoros magokat a fasciculus longitudinalis medialis (FLM) útján érik el. Ma már ismerjük a vestibuloocularis reflexben szerepet játszó neuronok pontos lokalizációját a NVS-on belül. Ezen vizsgálatok alapján, ezek a sejtek a mag caudalis részén találhatóak, oly módon, hogy elhelyezkedésükkel végigkövetik a bejövő vestibularis rostok lefutását ventrolateralis-dorsomedialis irányban. A sejtek axonjait az azonos oldali FLM lateralis része szállítja (Mitsacos és mtsai, 1983a). Ezzel szemben a non-vestibulo-ocularis neuronok a mag perifériás részén találhatóak, axon projekciójuk alapján három fő csoportot képezve (kisagy felé projiciáló, hídbeli formatio reticularis irányába vetítők, brachium conjunctivum-ba követhetők) (Mitsacos és mtsai, 1983b). Így módon a NVS fontos szerepet játszik a vestibuloocularis reflex (VOR) kialakításában és ezáltal a fej-, és szemmozgások koordinálásában.

Macskán végzett élettani kísérletek igazolták azt, hogy a vestibularis ideg ingerlésekor GABA antagonisták alkalmazása megakadályozta a gátló posztszinaptikus potenciálok (IPSP) kialakulását az oculomotorius magban (Furuya és mtsai, 1998; 1992). Nyulakon végzett vizsgálatok is kimutatták a NVS gátló szerepét az azonos oldali oculomotorius mag irányába. Ezen eredményt elektronmikroszkópos kutatások is alátámasztották azáltal, hogy a NVS felől érkező rostok és az oculomotorius mag neuronjai között fennálló szinaptikus kapcsolatok több, mint 90%-a GABAerg jellegűnek bizonyult (Wentzel és mtsai, 1995). Kísérleteinkben mi is hasonló kapcsolatokat mutattunk ki a NVS és az azonos oldali oculomotorius mag között, amely szerint patkányok esetében is a GABA a fő neurotranszmitter a vestibularis eredetű rostok és az oculomotorius mag sejtjei között. (Straka és mtsai, 1997; Graf és mtsai, 1997; 2001)

Vizsgálatainkban a vestibularis magvak másik fő mesencephalikus végződési területe a mozgató rendszer egyik fontos átkapcsoló állomása, a nucleus ruber volt. Ez a mag corticalis és cerebellaris rostokat fogad, valamint innen indul ki a rubrospinalis, rubrobulbaris és rubroolivaris pálya is. A cytoarchitectonikai kép alapján a mag parvocellularis-, és magnocellularis részre osztható. A részek nagysága és összeköttetései fajonkénti eltéréseket mutatnak. A parvocellularis rész elsősorban a kisagyi nucleus dentatustól kap bemenetet és a fasciculus tegmentalis centralison keresztül az oliva inferiorban végződik, ami visszavetít a kisagyba. Ennek a neuronalis körnek a legfőbb

kimenete a rubrothalamicus pálya, amely végül a motoros, premotoros és parietalis kéregben végződik (48. ábra).



48. ábra: A nucleus ruber afferens és efferens összeköttetései. A piros nyíl a gátló jellegű vestibulo-rubralis kapcsolatot mutatja.

A kérgi területek a corticorubralis és corticomesencephalikus pályákon keresztül reciprok kapcsolatban vannak a nucleus ruberrel (Voogd, 1988a). A magnocellularis rész elsősorban a nucleus dentatusból fogad rostokat, amelyek a sejttesten és a proximális dendriteken végződnek, míg a csekély számban jelen lévő agytörzsi eredetű terminálisok a distalis dendriteken végződnek (Naus és mtsai, 1985). A rubrospinalis pálya a nucleus ruber pars magnocellularisából ered.

A mi leletünk azt jelentheti, hogy a vestibularis rendszer nemcsak indirekt módon, hanem közvetlenül is befolyásolhatja a nucleus ruber működését. Ez a módosítás az elektronmikroszkópos vizsgálataink alapján egy gátló jellegű vestibulo-rubralis kapcsolat révén valósul meg. Így módon tehát a NVS módosítani képes a cortico-rubralis és a cerebello-rubralis útvonalak aktivitását a nucleus ruber neuronjainak gátlásával (48. ábra).

Mind a négy vestibularis magból találtunk végződéseket a periaqueductalis szürkeállomány (PAG) területén. Ennek a projekciónak a szerepét nem ismerjük, de miután a PAG az idegrendszer számos területével áll kapcsolatban, a benne végződő vestibularis eredetű rostok módosító hatást gyakorolhatnak a legkülönbözőbb idegi működésekre. A PAG elektromos ingerlése felerősíti azokat a válaszokat, amelyeket a mély hátizmokban lehet kiváltani a NVL ingerlésével (Cottingham és Pfaff, 1987). A mi leletünk megerősíti ezeknek a vizsgálatoknak a konklúzióját, miszerint a PAG-nak szerepe lehet a mozgáskoordinációban. A PAG szerepét a vestibularis rendszer működésében alátámasztja az az adat, amely szerint labyrinthectomia után megnő a *c-fos* gén aktivitása a PAG-ban (Cirelli és mtsai, 1996). A PAG emellett fontos szerepet játszik a szervezet belső fájdalomcsillapító mechanizmusában (Basbaum és Fields, 1991), és monoszinaptikus kapcsolatban áll a formatio reticularisnak azzal a területével, amely a gerincvelőbe projiciáló serotoninerget és noradrenerg pályák eredő sejtjeit adja (Basbaum és Fields, 1991; Mason, 1999; Odeh és Antal, 2001).

Retrograd jelölődött sejteket a mesencephalon szintjén sem találtunk.

5.3.3. Rhombencephalon

A.) A vestibularis magok közti kapcsolatrendszer

A rhombencephalon szintjén a leggazdagabb kapcsolatrendszert patkány esetében is az azonos-, és ellenoldali vestibularis magok között találtuk. A patkány vestibularis magjai közötti commissuralis kapcsolatok kialakításában a NVD és NVM vesz részt a

legerősebben hasonlóan a macskában találtakkal (Lapdli és Brodal, 1968; Ito és mtsai, 1985).

Vizsgálatainkkal kimutattuk, hogy a commissuralis kapcsolatok kialakításához a NVS is jelentős mértékben hozzájárul. A mi leletünk is alátámasztotta azokat a korábbi vizsgálatokat (Ito és mtsai; 1985 Epema és mtsai, 1988), melyek szerint a NVL alárendelt szerepű az emlősök ellenoldali vestibularis magjai közti kapcsolatok kialakításában. A vestibularis magokat összekötő commissuralis projekció fontos szerepet tölt be a labyrinthusirtást követő tünetek kialakításában. A lézió oldalán kialakuló neuronális aktivitás megszűnéséhez hozzájárulhatnak a kétoldali vestibularis magokat összekötő, emlősökben gátló működésű commissuralis rostok, amelyek az ép oldal felől hiperaktívvá válnak és gátolják a sérült oldali vestibularis sejteket (Smith és Curthoys, 1989, Vidal és mtsai, 1998). A commissuralis gátlásban a GABA szerepe valószínűsíthető. A vestibularis bemenet hiánya kompenzálható a commissuralis és az internuclearis rostok felől érkező fokozott aktivitással (Epema és mtsai, 1988).

A rhombencephalon szintjén intrinsic kapcsolatokat is detektáltunk az azonos oldali vestibularis magok között. Korábbi vizsgálatok alapján ezen összeköttetések központja a NVM (Epema és mtsai, 1988). Fiziológiai adatok arra utalnak, hogy az intrinsic kapcsolatban valószínűleg interneuronok vesznek részt, nem pedig a secunder vestibularis neuronok kollaterálisai (Wilson és mtsai, 1968).

B.) A vestibularis magok és a formatio reticularis kapcsolata

A vestibularis magok és a formatio reticularis közti erőteljes kapcsolatrendszer alátámasztja azoknak a vizsgálatoknak az eredményeit, melyek szerint a vestibularis rendszer nem közvetlenül, hanem a formatio reticularison keresztül befolyásolja a vegetatív működéseket. Ezt a következtetést erősítik meg azok az eredményeink, amelyek más vizsgálatokhoz hasonlóan (Balaban és Beryozkin, 1994) aránylag kevés vestibularis eredetű terminálist találtak a nucleus dorsalis nervi vagiban (Yates és mtsai, 1995).

A négy vestibularis magból egyforma erősségű projekciót találtunk a híd formatio reticularisanak dorsomedialis területére. Ez a terület fiziológiai vizsgálatok szerint (Aicher és mtsai, 1995; Miller és mtsai, 1995; Yates és mtsai, 1995) a gerincvelői motoneuronok aktivitását befolyásolja, tehát a vestibularis rendszer a formatio reticularison keresztül hatással van a motoros szabályozásra.

A formatio reticularis dorsolateralis része felé főleg a NVS, NVM és NVD projiciált. A formatio reticularisnak ez a területe a légző és vasomotoros működések

szabályozásában vesz részt (Loewy és Spyer, 1990; Yates és mtsai, 1995). Leleteink alapján ezen életfunkciókra a NVL gyengébben, míg a másik három mag erőteljesebb hatást gyakorolhat.

A rhombencephalon caudalis részében a formatio reticularis ventralis része is fogad vestibularis eredetű rostokat, de kizárólag a NVL-ből. Ezen ventrocaudalis rész a légzőizmokat beidegző motoneuronok felé projiciál (Aicher és mtsai, 1994), így a lateralis vestibularis mag a gerincvelői somatomotoros területre fejt ki hatását. Erőteljes NVL eredetű projekciót tudtuk kimutatni az oliva inferior területén is, a többi vestibularis mag azonban nincs közvetlen kapcsolatban ezzel a maggal. A nucleus prepositus hypoglossi szintén kap rostokat valamennyi vestibularis mag irányából. Ez a mag a gerincvelői proprioceptív (McCrea és mtsai 1987, Prihoda és mtsai, 1991) és vestibularis (McCrea és mtsai, 1987) bemenetek integrálásában és az információ kisagy felé továbbításában (Blanks és mtsai, 1983, Lan és mtsai, 1995) játszik fontos szerepet.

Hasonlóan a békához, a patkány vestibularis magjai is kapcsolatban állnak az agytörzsi somatosensoros magokkal. Ennek alapján feltételezhető, hogy a vestibularis ingerület módosító hatást gyakorol az érző magokban lezajló információfeldolgozásra (Buisseret-Delmas és mtsai, 1999).

Retrograd jelölődött sejtek a rhombencephalonban mind a NVL, mind a NVD-ből főleg a formatio reticularisban, valamint az azonos-, és ellenoldali vestibularis magokban voltak. Ezen kívül a NVL jelölése után nagy számú sejt jelölődött az oliva inferiorban. Ennek szerepéről nincsenek irodalmi adatok. A mi leletünk azt jelentheti, hogy az oliva inferior módosíthatja a NVL-ből a kisagyba projiciáló neuronok ingerületi állapotát.

5.3.4. Gerincvelő

Vizsgálatainkkal kimutattuk, hogy a vestibulospinalis kapcsolatokban a korábban leírt NVL, NVD és NVM-en kívül az NVS is részt vesz. A leszálló rostok valamennyi funiculusban megtalálhatóak, mind az ipsi-, mind a contralateralis oldalon. Ez az eredmény megegyezik a korábban leírtakkal (Donevan és mtsai, 1999a,b). A rostokat legnagyobb számban az azonos oldali funiculus anterior és lateralis területén találtuk, legerősebb összeköttetés a NVL irányából detektálható. A végződés legnagyobban a cervicalis, lumbalis és sacralis szakaszon voltak, kevesebb terminális található a thoracalis szegumentumokban. A végződés az I és II Rexed lamina kivételével a szürkeállomány egészében megtalálható, főleg a VII és VIII laminák területén.

A retrograd jelölődött sejteket egészen a sacralis szakaszig tudtuk követni, számuk azonban caudalis irányba csökkent. Az aránylag kis számú retrograd jelölődött sejt jelentheti azt, hogy a gerincvelő felől érkező információ közvetett módon, feltehetőleg a formatio reticularis közvetítésével jut el a vestibularis magkomplex területére.

6. ÖSSZEFOGLALÁS, EREDMÉNYEK JELENTŐSÉGE

Különböző molekulatömegű festékek alkalmazásával kimutattuk, hogy *békában* a primer afferens vestibularis rostok dye-coupled kapcsolatban vannak a másodlagos vestibularis neuronokkal, valamint a kisagyi szemcsesejtekkel. Ezek a dye-coupled kapcsolatok gap junctionok jelenlétére utalnak.

Pályakövetéses módszerek alkalmazásával feltérképeztük a *béka* nucleus vestibularis lateralisának (NVL) antero-, és retrograd kapcsolatrendszerét. Kimutattuk a korábban ismeretlen diencephalikus kapcsolatot, mely reciprok jelleggel bír. Leírtuk a NVL kapcsolatát a különböző mesencephalikus központokkal, így a szemmozgató agyidegi magokkal, és a tegmentális magokkal. Leírtuk a nucleus fasciculus longitudinalis medialis *békában*. Kimutattuk, hogy vestibularis rendszer kiterjedt kapcsolatban áll a formatio reticularissal, ami alapján feltételezhető, hogy a béka formatio reticularisa fontos szerepet tölt be a vestibularis ingerület közvetítésében. Kimutattuk a vestibularis rendszer és a proprioceptív impulzusokat fogadó agyterületek közötti reciprok kapcsolatot. Megtaláltuk a leszálló rostok által kialakított vestibulospinalis pályákat, amelyek a gerincvelő valamennyi funiculusaiban követhetők egészen a lumbalis szegmentumokig, valamint leírtuk a spinovestibularis pálya eredő sejtjeit.

Patkány esetében valamennyi vestibularis mag anterograd kapcsolatrendszerét leírtuk központi idegrendszeri struktúrákkal. Ezek közül kiemelendő a NVS korábban nem ismert kapcsolata a gerincvelővel. Leírtuk a vestibularis magok és nucleus ruber korábban ugyancsak ismeretlen kapcsolatát, amely az elektronmikroszkópos vizsgálatok alapján gátlónak és döntően GABAergnek bizonyult. Ennek alapján feltételezhető, hogy a NVS képes módosítani a cortico-rubralis és cerebello-rubralis útvonalak aktivitását a nucleus ruber neuronjainak gátlásával. Az általunk alkalmazott jelölési technikák segítségével lehetővé vált a vestibularis magok és a formatio reticularis kapcsolatainak pontosabb és részletesebb leírása. Kimutattuk a NVL reciprok kapcsolatait a rhombencephalonnal, valamint a gerincvelővel, ami alátámasztja a korábbi élettani vizsgálatok eredményeit.

Mivel vizsgálataink az alap kutatások körébe tartoznak közvetlen gyakorlati hasznosításról nem beszélhetünk. A vestibularis rendszer szerkezetének pontos feltérképezése, a meglévő adatok újakkal való kiegészítése hozzájárulhat ahhoz, hogy

megismerjük a vestibularis károsodás tüneteinek kialakulásáért és az azt követő kompenzációs folyamatokért felelős történéseket.

Connections of the vestibular nuclear complex in the frog and rat

Timea Bácskai, Dept. Anatomy, Histology and Embriology

University of Debrecen, Medical and Health Science Center, Hungary

SUMMARY

Applying of low molecular weight neuronal tracers to the primary afferent fibers we could detect labeling of their secondary vestibular neurons and granular cells in the cerebellum of the **frog**. The dye-coupled neurons suggest the presence of electrical (gap junction) couplings.

We have mapped the antero- and retrograde connections of the lateral vestibular nucleus (LVN) in the **frog** by using neuronal tracing techniques. In the diencephalon we could find vestibular efferent terminals in the thalamus, -which was unknown earlier- in a manner similar to that of mammalian species. At the level of the mesencephalon we could detect the termination areas of vestibular fibers in the eye moving motor nuclei, in the tegmental nuclei and the in the nucleus of medial longitudinal fascicle. We could find widespread reciprocal connections between the LVN and the reticular formation. It suggests that the frog reticular formation plays an important role in the transmission of vestibular information. We have described reciprocal connections of the LVN with the areas of central nervous system receiving proprioceptive information. We have found the location of vestibulospinal tract formed by descending fibers of LVN in the whole lenght of the spinal cord on both sides. We have described the cells of origin of the spinovestibular tract.

In the **rat** we could demonstrate the anterograde connections of the vestibular nuclei with different structures of the central nervous system. We have described the previously unknown connections of the superior vestibular nucleus with the spinal cord. At the level of mesencephalon we have described for the first time the termination of secondary vestibular fibers in the red nucleus. The electronmicroscopical studies revealed inhibitory and GABAergic nature of this connection. This result suggests that the NVS can modify the activities of the cortico-rubral and cerebello-rubral pathways by the inhibition of the neurons of the red nucleus. By using of tract tracing techniques we gave a detailed description of the vestibulo-reticular connections. We could detect reciprocal connections between NVL

and the rhombencephalon as well as the spinal cord. Our results are supported by earlier physiological observations.

Our experiments revealed widespread connections between the vestibular nuclei and different structures of the central nervous system. These results can help us to understand the structure of the vestibular system and the morphological background of the vestibular lesion and the subsequent compensatory mechanisms.

7. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A kísérleteket a Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum Anatómiai, Szövet- és Fejlődéstani Intézetében végeztem. Köszönettel tartozom mindazoknak, akik munkámhoz szakmai irányításukkal vagy közvetlen segítségükkel hozzájárultak.

Köszönettel tartozom tudományos témavezetőmnek Dr. Matesz Klára egyetemi tanárnak, aki magas szintű elméleti tudásával és tanácsaival munkámat segítette.

Köszönöm az Anatómiai Intézet jelenlegi és volt igazgatójának Dr. Antal Miklós egyetemi tanárnak és Dr. Székely György akadémikusnak, hogy munkámat lehetővé tették az intézetben.

Köszönöm mindazoknak a munkáját, akik a kísérletek technikai kivitelezésében voltak segítségemre, elsősorban Szanitter Bélánének, valamint Dr. Laczkó Jenőnének. Fotóanyagaim elkészítésért köszönettel tartozom Miklósné Durkó Ágnesnek, valamint Király Zoltánnak.

Köszönöm szüleimnek, hogy támogatták tanulmányaimat és bíztak bennem. Valamint köszönöm családom többi tagjának is a türelmüket.

8. IRODALOMJEGYZÉK

- Abend WK. 1977. Functional organization of the superior vestibular nucleus of the squirrel monkey. *Brain. Res.* 132(1):65-84.
- Aicher SA, Reis DJ, Ruggiero DA, Milner TA. 1994. Anatomical characterization of a novel reticulospinal vasodepressor area in the rat medulla oblongata. *Neuroscience* 60:761-779.
- Aicher, SA, Reis, DJ, Nicolae, R, Milner, TA. 1995. Monosynaptic projections from the medullary gigantocellular reticular formation to sympathetic preganglionic neurons in the thoracic spinal cord. *J Comp Neurol* 363:563-580.
- Allison JD, Wilczynski W. 1991. Thalamic and midbrain auditory projections to the preoptic area and ventral hypothalamus in the green treefrog (*Hyla cinerea*). *Brain Behav Evol* 38:322-331.
- Antal M, Tornai I, Székely G. 1980. Longitudinal extent of dorsal root fibers in the spinal cord and brainstem of the frog. *Neuroscience* 5:1311-1322.
- Antal M, Petko M. 1990. Retrograde transport of the lectin *Phaseolus vulgaris* leucoagglutinin in frog central nervous system. *J Histochem Cytochem* 38:1913-1917.
- Balaban CD, Beryozkin G. 1994. Organization of vestibular nucleus projections to the caudal dorsal cap of kooy in rabbits. *Neuroscience* 62:1217-1236.
- Bancoul S, Neuhuber WL. 1992. A direct projection from the medial vestibular nucleus to the cervical spinal dorsal horn of the rat, as demonstrated by anterograde and retrograde tracing. *Anat Embryol* 185:77-85.
- Bangma GC, ten Donkelaar HJ. 1982. Afferent connections of the cerebellum in various types of reptiles. *J Comp Neurol* 20:255-273.
- Basbaum AI, Fields HL. 1984. Endogenous pain control system: brainstem spinal pathways and endorphin circuitry. *Annu Rev Neurosci* 7:309-338.
- Bennett MVL, Barrio LC, Bargiello TA, Spray DC, Hertzberg E, Saéz JC. 1991. Gap junctions: new tools, new answers, new questions. *Neuron* 6:305-320.
- Batton RR 3rd, Jayaraman A, Ruggiero D, Carpenter MB. 1977. Fastigial efferent projections in the monkey: an autoradiographic study. *J Comp Neurol* 174:281-305.
- Birinyi A, Straka H, Matesz C, Dieringer N. 2001. Location of dye-coupled second order and efferent vestibular neurons labeled from individual semicircular canal or otolith organs in the frog. *Brain Res.* 921(1-2):44-59.

- Blanks RH, Precht W, Torigoe Y. 1983. Afferent projections to the cerebellar flocculus in the pigmented rat demonstrated by retrograde transport of horseradish peroxidase. *Exp Brain Res* 52:293-306.
- Brodal A, Agnaut P. 1967. The termination of spinovestibular fibres in the cat. *Brain Res* 5:494-500.
- Brodal A. 1981. *Neurological Anatomy*. New York: Oxford University Press.
- Brodal A, Pompeiano O. 1957. The vestibular nuclei in the cat. *J. Anat.* 91:438-454
- Buisseret-Delmas C, Compoin C, Delfini C, Buisseret P. 1999. Organisation of reciprocal connections between trigeminal and vestibular nuclei in the rat. *J Comp Neurol* 409:153-168.
- Buttner U, Glasauer S, Glonti L, Guan Y, Kipiani E, Kleine J, Siebol Tchelidze T, Wilden A. 2003. Multimodal signal integration in vestibular neurons of the primate fastigial nucleus. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1004:241-51.
- Carleton SC, Carpenter MB. 1983. Afferent and efferent connections of the medial, inferior, and lateral vestibular nuclei in the cat and monkey. *Brain Res* 278:29-51.
- Carpenter MB, Cowie RJ. 1985. Transneuronal transport in the vestibular and auditory systems of the squirrel monkey and the arctic ground squirrel. I. Vestibular system. *Brain Res* 358:249-263.
- Carpenter MB, Strominger NL. 1965. The medial longitudinal fasciculus and disturbances of conjugate horizontal eye movements in the monkey. *J Comp Neurol* 125:41-65.
- Cirelli C, Pompeiano M, D'Ascanio P, Arrighi P, Pompeiano O. 1996. c-fos Expression in the rat brain after unilateral labyrinthectomy and its relation to the uncompensated and compensated stages. *Neurosci* 70:515-546.
- Cochran SL, Hackett JT. 1977. The climbing fiber afferent system of the frog. *Brain Res* 121:362-367.
- Corvaja N, Grofová I, Pompeiano O. 1973. The origin, course and termination of vestibulospinal fibers in the toad. *Brain Behav Evol* 7:401-423.
- Cottingham SL, Pfaff DW. 1987. Electrical stimulation of the midbrain central gray facilitates lateral vestibulospinal activation of back muscle EMG in the rat. *Brain Res* 421:397-400.
- Davidson JS, Baumgarten IM. 1988. Glycyrretinic acid derivatives: a novel class of inhibitors of gap-junctional intercellular communication. Structure-activity relationships. *J Pharmacol Exp Ther* 246(3):1104-7.
- Deecke L, Schwarz D W, Fredrickson J M. 1977. Vestibular responses in the rhesus monkey ventroposterior thalamus. II. Vestibulo-proprioceptive convergence at thalamic neurons. *Exp Brain Res* 30:219-232.

- De Zeeuw CI, Chorev E, Devor A, Manor Y, Van Der Giessen RS, De Jeu MT, Hoogenraad CC, Bijman J, Ruigrok TJ, French P, Jaarsma D, Kistler WM, Meier C, Petrasch-Parwez E, Dermietzel R, Sohl G, Gueldenagel M, Willecke K, Yarom Y. 2003 Deformation of network connectivity in the inferior olive of connexin 36-deficient mice is compensated by morphological and electrophysiological changes at the single neuron level. *J Neurosci* 23(11):4700-11.
- Dieringer N, Precht W. 1979. Synaptic mechanisms involved in compensation of vestibular function following hemilabyrinthectomy. *Progr Brain Res* 50:607-615.
- Dieringer N. 1995. 'Vestibular compensation': Neural plasticity and its relations to functional recovery after labyrinthine lesions in frogs and other vertebrates. *Progr Neurobiol* 46:97-129.
- Donevan AH, Fleming FL, Rose PK. 1992a. Morphology of single vestibulospinal collaterals in the upper cervical spinal cord of the cat: I. Collaterals originating from axons in the ventromedial funiculus contralateral to their cells of origin. *J Comp Neurol* 322:325-342.
- Donevan AH, MacDonald JA, Brennan PA, Rose PK. 1992b. Morphology of single vestibulospinal collaterals in the upper cervical spinal cord of the cat. II. Collaterals originating from axons outside the ventral funiculi. *J Comp Neurol* 322:343-359.
- Ebbesson SO, Goodman DC. 1981. Organization of ascending spinal projections in Caiman crocodilus. *Cell Tissue Res* 215:383-395.
- Epema AH, Gerrits NM, Voogd J. 1988. Commissural and intrinsic connections of the vestibular nuclei in the rabbit: a retrograde labeling study. *Exp Brain Res* 71:129-146.
- Fanardjian VV, Manvelyan LR, Zakarian VL, Pogossian VI, Nasoyan AM. 1999. Electrophysiological properties of the somatotopic organization of the vestibulospinal system in the frog. *Neuroscience* 94:845-857.
- Feng AS, Lin WY. 1991. Differential innervation patterns of three divisions of frog auditory midbrain (torus semicircularis). *J Comp Neurol* 306:613-630.
- Fuller PM. 1974. Projections of the vestibular nuclear complex in the bullfrog (*Rana catesbeiana*). *Brain Behav Evol* 10:157-169.
- Furuya N, Yabe T, Koizumi T. 1992. Neurotransmitters in the vestibular commissural system of the cat. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 656:594-601.
- Furuya N, Koizumi T. 1998. Neurotransmitters of vestibular commissural inhibition in the cat. *Acta Otolaryngol.* 118(1):64-9.
- Gacek RR. 1969. The course and central termination of first order neurons supplying vestibular endorgans in the cat. *Acta Otolaryngol Suppl.* 254:1-66.
- Gacek RR. 1977. Location of brainstem neurons projecting to the oculomotor nucleus in the cat. *Exp. Neurol.* 59:725-749

- Gacek RR. 1978. Location of commissural neurons in the vestibular nuclei of the cat. *Exp. Neurol.* 59:479-491
- Gaupp E. 1896. A. Ecker's und R. Wiedersheim's Anatomie des Frosches. Bd. I, Vieweg u. Sohn, Braunschweig, p 548.
- Gerfen CR, Sawchenko PE. 1984. An anterograde neuroanatomical tracing method that shows the detailed morphology of neurons, their axons and terminals: immunohistochemical localization of an axonally transported plant lectin, Phaseolus vulgaris leucoagglutinin (PHA-L). *Brain Res* 290:219-238.
- González A, ten Donkelaar HJ, de Boer-van Huizen R. 1984. Cerebellar connections in *Xenopus laevis*. An HRP study. *Anat Embryol* 169:167-176.
- Gorcs T, Antal M, Olah E, Szekely G. 1979. An improved cobalt labeling technique with complex compounds. *Acta Biol.* 30:79-86.
- Graf W, Spencer R, Baker H, Baker R. 1997. Excitatory and inhibitory vestibular pathways to the extraocular motor nuclei in the goldfish. *J. Neurophys.* 77(5):2765-2779.
- Graf W, Spencer R, Baker H, Baker R. 2001. Vestibuloocular reflex of the adult flatfish. III. A species-specific reciprocal pattern of excitation and inhibition. *J. Neurophys.* 86(3):1376-1388.
- Gregory KM. 1972. Central projections of the eighth nerve in frogs. *Brain Behav Evol.* 5(1):70-88.
- Grofová I, Corvaja N. 1972. Commissural projection from the nuclei of termination of the VIIIth cranial nerve in the toad. *Brain Res* 42:189-195.
- Hall JC, Feng AS. 1987. Evidence for parallel processing in the frog's auditory thalamus. *J Comp Neurol* 258:407-419.
- Hauglie-Hanssen E. 1968. Intrinsic neuronal organization of the vestibular nuclear complex in the cat. *Ergebn. Anat. Entwickl.-Gesh.* 40:1-105
- Hollup SA, Molden S, Donnett JG, Moser MB, Moser EI. 2001. Place fields of rat hippocampal pyramidal cells and spatial learning in the watermaze. *Eur J Neurosci* 13:1197-208.
- Hillman DE. 1969. Light and electron microscopical study of the relationships between the cerebellum and the vestibular organ of the frog. *Exp Brain Res* 9:1-15.
- Holstege G. 1988. Brainstem spinal cord projections of the cat, related to control of head and axial movements. In: Buttner-Ennever JA, editor. *Reviews in Oculomotor Research*, vol. 2. Amsterdam: Elsevier pp. 431-470.

- Horii A, Russel NA, Smith PF, Darlington CL, Bilkey DK. 2004. Vestibular influences on CA1 neurons in the rat hippocampus: an electrophysiological study in vivo. *Exp Brain Res* 155(2):245-50.
- Ito M, Nisimaru N, Yamamoto M. 1973a. The neural pathways mediating reflex contraction of extraocular muscles during semicircular canal stimulation in rabbits. *Br J Educ Psychol* 43(2):183-8.
- Ito M, Nisimaru N, Yamamoto M. 1973b. The neural pathways relaying reflex inhibition from semicircular canal to extraocular muscles in rabbits. *Brain Res* 55(1):189-93.
- Ito J, Matsuoka I, Sasa M, Takaori S. 1985. Commissural and ipsilateral internuclear connection of vestibular nuclear complex of the cat. *Brain Res* 341:73-81.
- Jones EG, Wise SP, Coulter JD. 1979. Differential thalamic relationships of sensory-motor and parietal cortical fields in monkeys. *J Comp Neurol* 183:833-881.
- Kemali M, Braitenberg V. 1969. *The atlas of the frog's brain*. Springer Verlag. Berlin, Heidelberg, New York.
- Korte GE, Friedrich VL. 1979. The fine structure of the feline superior vestibular nucleus: identification and synaptology of the primary vestibular afferents. *Brain Res* 176(1):3-32.
- Kulik A, Matesz C, Szekely, G. 1994. Mesencephalic projections of the cochlear nucleus in the frog, *Rana esculenta*. *Acta Biol. Hung.* 45: 323-335.
- Kim U, Gregory E, Hall WC. 1992. Pathway from the zona incerta to the superior colliculus in the rat. *J Comp Neurol* 321:555-575.
- Ladpli R, Brodal A. 1968. Experimental studies of commissural and reticular formation projections from the vestibular nuclei in the cat. *Brain Res* 8:65-96.
- Lan CT, Wen CY, Tan CK, Ling EA, Shieh JY. 1995. Multiple origins of cerebellar cholinergic afferents from the lower brainstem in the gerbil. *J Anat* 186:549-561.
- Lang W, Buttner-Ennever JA, Buttner U. 1979. Vestibular projections to the monkey thalamus: an autoradiographic study. *Brain Res* 177:3-17.
- Loewy AD, Spyer KM. 1990. *Central regulation of autonomic functions*. Oxford University Press. New York
- Maeda M, Magherini PC, Precht. W. 1977. Functional organization of vestibular and visual inputs to neck and forelimb motoneurons in the frog. *J Neurophysiol* 40:225-243.
- Mason P. 1999. Central mechanisms of pain modulation. *Curr Opin Neurobiol* 9:436-441.
- Mannen H. 1965 Arborizations dendritiques. Etude topographique et quantitative dans le noyau vestibulaire du chat. *Arch. Ital. Biol.* 103:197-219.

- Marín O, Gonzalez A, Smeets WJ. 1997. Anatomical substrate of amphibian basal ganglia involvement in visuomotor behavior. *Eur. J. Neurosci.* 9 (10):2100-9.
- Matesz C, Szekely G. 1978. The motor column and sensory projections of the branchial cranial nerves in the frog. *J Comp Neurol* 178:157-176.
- Matesz C. 1979. Central projections of the VIIIth cranial nerve in the frog. *Neuroscience* 4. 2061-2071.
- Matesz C. 1988. Fine structure of the primary afferent vestibulocochlear terminals in the frog. *Acta biol. Hung.* 39: 267-277.
- Matsushima M, Gao X, Yaginuma H. 1995. Spinovestibular projections in the rat, with particular reference to projections from the central cervical nucleus to the lateral vestibular nucleus. *J Comp Neurol* 361:334-344.
- McCrea RA, Strassman A, Highstein SM. 1987. Anatomical and physiological characteristics of vestibular neurons mediating the vertical vestibulo-ocular reflexes of the squirrel monkey. *J Comp Neurol* 264:571-594.
- McKelvey-Briggs DK, Saint-Cyr JA, Spence SJ, Partlow GD. 1989. A reinvestigation of the spinovestibular projection in the cat using axonal transport technique. *Anat Embryol* 180: 281-291.
- Miller AD, Ruggiero DA. 1994. Emetic reflex arc revealed by expression of the immediate-early gene c-fos in the cat. *J Neurosci* 14:871-888.
- Miller AD, Yamaguchi T, Siniaia MS, Yates BJ. 1995. Ventral respiratory group bulbospinal inspiratory neurons participate in vestibular-respiratory reflexes. *J Neurophysiol* 73:1303-1307.
- Mitsacos A, Reisine H, Highstein SM:1983a. The superior vestibular nucleus: An intracellular HRP study in the cat. I. Vestibulo-ocular neurons *J Comp Neurol* 215:78-91
- Mitsacos A, Reisine H, Highstein SM:1983b. The superior vestibular nucleus: An intracellular HRP study in the cat. II. Non-vestibulo-ocular neurons *J Comp Neurol* 215:92-107
- Montgomery NM. 1988. Projections of the vestibular and cerebellar nuclei in *Rana pipiens*. *Brain Behav Evol* 1988:31:82-95.
- Muñoz A, Muñoz M, Gonzalez A, ten Donkelaar HJ. 1995. Anuran dorsal column nucleus: organization, immunohistochemical characterization, and fiber connections in *Rana perezi* and *Xenopus laevis*. *J Comp Neurol* 363:197-220.
- Muñoz A, Muñoz M, Gonzalez A, ten Donkelaar HJ. 1997. Spinal ascending pathways in amphibians: cells of origin and main targets. *J. Comp. Neurol.* 378(2):205-28.
- Naus CG, Flumerfelt BA, Hryciyshyn AW. 1985. An HRP-TMB ultrastructural study of rubral afferents in the rat. *J Comp Neurol* 239:453-465.

- Newlands SD, Vrabeck JT, Pucell IM, Stewart CM, Zimmerman BE, Perachio AA. 2003. Central projections of the saccular and utricular nerves in macaques. *J. Comp. Neurol.* 466(1):31-47.
- Neary TJ, Northcutt RG. 1983. Nuclear organization of the bullfrog diencephalon. *J Comp Neurol* 213:262-278.
- Nikundiwe AM, Nieuwenhuys R. 1983. The cell masses in the brainstem of the South African clawed frog *Xenopus laevis*: a topographical and topological analysis *Comp. Neurol.* 213(2):199-219.
- Nyberg-Hansen R. 1966. Functional organization of descending supraspinal fibre system to the spinal cord. Anatomical observations and physiological correlations. *Ergeb Anat Entwicklungsgesch* 39:3-48.
- Odeh F, Antal M, 2001. The projections of the midbrain periaqueductal grey to the pons and medulla oblongata in rats. *Eur J Neurosci* 14:1275-1286.
- Opdam P, Kemali M, Nieuwenhuys R. 1976. Topological analysis of the brain stem of the frogs *Rana esculenta* and *Rana catesbeiana*. *J Comp Neurol* 165:307-332.
- Paxinos G, Watson C. 1986. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. 2nd edition. New York, Boston & London: Academic Press
- Pereda AE; Bell D, Faber DS. 1995. Retrograde synaptic communication via gap junctions coupling auditory afferents to the Mauthner cell. *J Neurosci* 15:5943-5955.
- Peterson BW, Coulter JD. 1977. A new long spinal projection from the vestibular nuclei in the cat. *Brain Res* 122:351-356.
- Peusner KD. 1984. Development of synaptic organization in the tangential vestibular nucleus: a quantitative electron microscope study. *J Comp Neurol* 230:386-392.
- Pompeiano O, Mergner T, Corvaja N. 1978. Commissural perihypoglossal and reticular afferent projections to the vestibular nuclei in the cat. An experimental anatomical study with the method of the retrograde horseradish peroxidase *Arch. Ital. Biol.* 116:130-172
- Potter HD. 1965a. Mesencephalic auditory region of the bullfrog. *J Neurophysiol* 28:1132-1154.
- Potter HD. 1965b. Pattern of acoustically evoked discharges of neurons in the mesencephalon of the bullfrog. *J Neurophysiol* 28:1155-1184.
- Precht W, Llinas R. 1969. Functional organization of the vestibular afferents to the cerebellar cortex of frog and cat. *Exp Brain Res* 9:30-52.
- Precht W, Richter A, Ozawa S, Shimazu H. 1974. Intracellular study of frog's vestibular neurons in relation to the labyrinth and spinal cord. *Exp Brain Res* 19:377-393.

- Prihoda M, Hiller MS, Mayr R. 1991. Central projections of cervical primary afferent fibers in the guinea pig: an HRP and WGA/HRP tracer study. *J Comp Neurol* 308:418-431.
- Rose PK, Wainwright K, Neuber-Hess M. 1992. Connections from the lateral vestibular nucleus of the upper cervical spinal cord of the cat: a study with the anterograde tracer PHA-L. *J Comp Neurol* 321:312-24.
- Rubertone JA, Mehler WR, Cox GE. 1983. The intrinsic organization of the vestibular nuclear complex: evidence for internuclear connectivity. *Brain Res* 263:137-141.
- Senn DG. 1972. Development of tegmental and rhombencephalic structures in a frog (*Rana temporaria* L.). *Acta Anat (Basel)* 82:525-548.
- Schautzer F, Hamilton D, Kalla R, Strupp M, Brandt T. 2003. Spatial memory deficits in patients with chronic bilateral vestibular failure. *Ann NY Acad Sci* 1004:316-24.
- Shiroyama T, Kayahara T, Yasui Y, Nomura J, Nakano K. 1999. Projections of the vestibular nuclei to the thalamus in the rat: a Phaseolus vulgaris leucoagglutinin study. *J Comp Neurol* 407:318-332.
- Siegborn J, Yingcharoen K, Grant G. 1991. Brainstem projections of different branches of the vestibular nerve: an experimental study by transganglionic transport of horseradish peroxidase in the cat. II. The anterior and posterior ampullar nerves. *Anat Embryol (Berl)*. 184:291-299.
- Smith PF, Curthoys IS. 1989. Mechanisms of recovery following unilateral labyrinthectomy: a review. *Brain Res Rev* 14: 155-180.
- Sotelo C, Palay SL. 1970. The fine structure of the later vestibular nucleus in the rat. II. Synaptic organization. *Brain Res* 18:93-115.
- Straka H, Dieringer N. 1992. Chemical identification and morphological characterization of the inferior olive in the frog. *Neurosci Lett* 140:67-70.
- Straka H, Dieringer N. 1996. Uncrossed disynaptic inhibition of second-order vestibular neurons and its interaction with monosynaptic excitation from vestibular nerve afferent fibers in the frog. *J Neurophysiol* 76:3087-3101.
- Straka H, Biesdorf S, Dieringer N. 1997. Canal-specific excitation and inhibition of frog second-order vestibular neurons. *J Neurophysiol* 78:1363-1372.
- Szekely G, Gallyas F. 1975. Intensification of cobaltous sulphide precipitate in frog nervous tissue. *Acta Biol* 26:175-188.
- Székely G. 1976. The morphology of motoneurons and dorsal root fibers in the frog's spinal cord. *Brain Res* 103:275-290.
- Veenman CL, Reiner A, Honig MG. 1992. Biotinylated dextran amine as an anterograde tracer for single- and double-labeling studies. *J Neurosci Methods* 41:239-254.

- Velazquez JLP, Carlen PL. 2000. Gap junctions, synchrony and seizures. *Trends Neurosci.* 23:68-74.
- Vidal P-P, DeWaele C, Vibert N, Mühlethaler M. 1998. Vestibular compensation revisited. *Otolaryngol Head and Neck Surg* 119:34-42.
- Voogd, J. 1998a. Red nucleus and associated cell groups. In: Nieuwenhuys R, ten Donkelaar HJ, Nicholson C. editors. *The Central Nervous System of Vertebrates Vol. 3.* Berlin Heidelberg: Springer pp 1837-1842.
- Voogd, J. 1998b. Vestibular nuclei. In: Nieuwenhuys R, ten Donkelaar HJ, Nicholson C. editors. *The Central Nervous System of Vertebrates Vol. 3.* Berlin Heidelberg: Springer pp 1832-1837.
- Walberg F. 1972. Cerebello - vestibular relations. *Anatomy. Prog. Brain. Res.* 31:361-390.
- Walkowiak W. 1992. Acoustic communication in the fire-bellied toad: an integrative neurobiological approach. *Ethology Ecology Evol* 4:63-74.
- Wentzel PR, DeZeeuw CI, Holstege JC Gerrits NM. 1995. Inhibitory synaptic inputs to the oculomotor nucleus from vestibulo-ocular-reflex-related nuclei in the rabbit. *Neurosci Vol* 65.No.1.pp.161-174
- Westhoff G, Roth G, Straka H. 2004. Topographic representation of vestibular and somatosensory signals in the anuran thalamus. *Neuroscience* 124:669-683.
- Wilczynski W, Northcutt RG. 1983. Connections of the bullfrog striatum: efferent projections. *J Comp Neurol* 214:333-343.
- Wilson VJ, Wylie RM, Marco LA. 1968. Synaptic inputs to cells in the medial vestibular nucleus. *J Neurophysiol* 31:176-185.
- Wilson VJ, Melvill Jones G. 1979. *Mammalian vestibular physiology.* Plenum Press, New York.
- Wu SM. 1994 Synaptic transmission in the outer retina. *Annu Rev Physiol* 56:141-168.
- Yamamoto M, Shiroyama I, Highstein SM. 1978. Vestibular nucleus neurons relaying excitation from the anterior canal to the oculomotor nucleus. *Brain Res* 148:31-42.
- Yates BJ, Balaban CD, Miller AD, Endo K, Yamaguchi Y. 1995. Vestibular inputs to the lateral tegmental field of the cat: potential role in autonomic control. *Brain Res* 689:197-206.

9. SAJÁT KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE

In extenso közlemények

(Megjelent közlemények összesített impakt faktora: **8.628**)

1. **Bácskai T**, Matesz C: Primary afferent fibers establish dye-couple connections in the frog central nervous system. Brain Res Bull. 57:317-319. 2002 **IF: 2.283**
2. **Bácskai T**, Szekely G, Matesz K: Ascending and descending projections of the lateral vestibular nucleus in the rat. Acta Biol Hung. 53:7-20. 2002 **IF: 0.291**
3. Matesz C, **Bácskai T**, Nagy É, Halasi G, Kulik Á: Efferent connections of the vestibular nuclei in the rat: A comparative neuromorphological study. Brain Res Bull. 57:313-315. 2002 **IF: 2.283**
4. Matesz C, Kulik Á, **Bácskai T**: Ascending and descending projections of the lateral vestibular nucleus in the frog Rana esculenta. J Comp Neurol. 444:115-128.2002. **IF: 3.772**

Független idézetek száma: 7

Közlésre beküldve:

5. Matesz C, Módis L, Halasi G, M Szigeti Zs, Felszeghy Sz, **Bácskai T**, Szekely G: Exteracellular matrix molecules and their possible roles in the regeneration of frog nervous system. Brain Res Bull. **IF: 2.283**

Idézhető kongresszusi abstractok:

1. Matesz C, **Bácskai T**: Central connections of the lateral vestibular nucleus in the rat.
IBRO - Magyar Idegtudományi Társaság Kongresszusa, Budapest. 2000.
Neurobiology 8. 362. 2000.
2. Matesz C, Halasi G, **Bácskai T**: Antero- and retrograde connections of the descending vestibular nucleus in the rat. Magyar Idegtudományi Társaság Kongresszusa, Szeged, 2001. Neurobiology. In press.
3. **Bácskai T**, Matesz C: „Dye-coupled” secondary sensory neurons in the central nervous of the frog. Meeting of the Hungarian Neuroscience Society, Szeged, 2001. Neurobiology In press.

4. **Bácskai T**, Kulik Á, Matesz C: Afferent connections of the lateral vestibular nucleus in the frog and rat. A comparative neuromorphological study. IBRO International Workshop, 2002. Debrecen, Hungary. Neurobiology. In press.
5. Matesz C, Szabó G, **Bácskai T**: Last-order premotor interneurons of the hypoglossal nucleus in the frog. 3rd Forum of European Neuroscience, Paris, 2002. 093. 8.
6. **Bácskai T**, Kulik Á, Matesz C: Comparative study on the afferent connections of the lateral vestibular nucleus in the frog and rat. 3rd Forum of European Neuroscience, Paris, 2002. 118.1.
7. Matesz C, Módis L, M. Szigeti Zs, Felszeghy Sz, **Bácskai T**, Halasi G, Székely G. Extracellular matrix molecules in the nervous system of the frog. Magyar Idegtudományi Társaság Kongresszusa, Balatonfüred, 2003. Clinical Neurosci. 56:2.57.
8. M. Szigeti Zs, Módis L, Matesz C, Felszeghy Sz, **Bácskai T**, Halasi G, Székely G: Hyaluronan distribution pattern in the nervous system of the frog. Magyar Idegtudományi Társaság Kongresszusa, Balatonfüred, 2003. Clinical Neurosci. 56:2 86-87.
9. **Bácskai T**, Halasi G, Matesz C: Comparative study on the afferent connections of the lateral vestibular nucleus in the frog and rat. Magyar Idegtudományi Társaság Kongresszusa, Balatonfüred, 2003. Clinical Neurosci. 56:2.6.
10. Halasi G, **Bácskai T**, Módis L, Székely G, Matesz C: Vestibular lesion-induced changes in the expression of the extracellular matrix molecules in the frog. IBRO International Workshop, 2004. Budapest, Clinical Neurosci. In press.
11. M. Szigeti Zs, Matesz C, **Bácskai T**, Halasi G, Székely G, Módis L: Distribution of tenascin-C and fibronectin in the nervous system of the frog. IBRO International Workshop, 2004. Budapest, Clinical Neurosci. In press.
12. **Bácskai T**, Halasi G, Matesz C: Electronmicroscopical studies on the hypoglossal nucleus of the frog. IBRO International Workshop, 2004. Budapest, Clinical Neurosci. In press.