

Egyetemi doktori (PhD) értekezés tézisei

**AZ ÁLLKAPOCSMOZGÁSOK SZENZOROS KONTROLLJA
A BÉKA ZSÁKMÁNYSZERZŐ VISELKEDÉSE SORÁN**

Dr. Kovalecz Gabriella

Témavezető: Prof. Dr. Matesz Klára



DEBRECENI EGYETEM

Fogorvostudományi Doktori Iskola

Debrecen, 2016

AZ ÁLLKAPOCSMOZGÁSOK SENZOROS KONTROLLJA A BÉKA ZSÁKMÁNYSZERZŐ VISELKEDÉSE SORÁN

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
a klinikai orvostudományok tudományágban

Írta: Dr. Kovalecz Gabriella, okleveles fogorvos

Készült a Debreceni Egyetem Fogorvostudományi Doktori Iskolája keretében

Témavezető: Prof. Dr. Matesz Klára, az MTA doktora

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Prof. Dr. Nánási Péter, az MTA doktora
tagok: Prof. Dr. Halasy Katalin, az MTA doktora
Dr. Szücs Péter, PhD

A doktori szigorlat időpontja: Debreceni Egyetem ÁOK, Neurológiai Tanszék
2015. június 1. 12:00

Az értekezés bírálói:

Prof. Dr. Fehér Erzsébet, az MTA doktora
Prof. Dr. Fekete István, kandidátus

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Nánási Péter, az MTA doktora
tagok: Prof. Dr. Halasy Katalin, az MTA doktora
Prof. Dr. Fehér Erzsébet, az MTA doktora
Prof. Dr. Fekete István, kandidátus
Dr. Szücs Péter, PhD

Az értekezés védésének időpontja:

Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati Intézet „A” épületének tanterme
2016. szeptember 26. 11.30

1 BEVEZETÉS

Az izmokból, ízületekből, bőrből, vestibularis érzékszervből, fotoreceptorokból származó szenzoros információk elengedhetetlen fontosságúak a mozgásfolyamatok szabályozásában. A receptorokból kiinduló afferens ingerületek feldolgozása a központi idegrendszeren belül egyidejűleg több különböző helyen történik meg. Az agytörzs központi integráló szerepe kiemelkedő fontosságú a szenzori-motoros kapcsolatok szervezésében. Gazdag afferens és efferens kapcsolatai révén részt vesz az életfontosságú funkciók szabályozásában, a sztereotip mozgáselemeket tartalmazó motoros funkciók irányításában, itt találhatóak az agyidegek magvai is.

Az agytörzsi neuronhálózat működésének és felépítésének megismeréséhez nagymértékben hozzájárult a békák (*Anuran*) zsákmányszerző magatartásának tanulmányozása. Mivel idegrendszerük szerveződése és működése meglehetősen magas fejlettségi szintet ért el és az agytörzsük felépítése filogenetikailag konzervatívnak mondható, neuroanatómiai vizsgálatuk támpontot szolgáltathat az emlősök vagy akár az ember központi idegrendszeri szerveződésének megismerésében is.

A béka zsákmányszerző viselkedése rendkívül gyors, célirányos mozgások sorozatából áll. A zsákmányállat méretéről függően az általunk is vizsgált valódi békák (*Ranidae*) a táplálékszerzés során két eltérő mechanizmussal ejthetik el prédájukat. Kisméretű zsákmány esetén a nyelv kiöltésével majd hátrahúzásával (tongue prehension behaviour -TPB), míg nagyobb zsákmány esetén ráugrással, az állkapocs rázárásával (jaw prehension -JP) és a mellső végtagok segítségével jut a táplálék a garatba. A két módszer közötti választás milliszekundumos nagyságrendben történik, majd ezután lezajlik a teljes reflex-szerű mozgássorozat.

A sztereotip mozgások, oromotoros tevékenységek során a test egyensúlyának megtartása, a fej mozgása, az állcsontmozgás, a nyelv mozgása, a nyelés szinkronizálása alapvető fontosságú, mindezekhez a mozgássorozat szabályozásában résztvevő motoros kimenetek megfelelő időzítését is biztosítani kell. A zsákmányszerzés sztereotip mozgássorozatának végrehajtásáért az agytörzsi központi ritmusgeneráló motoros neuronhálózat (Motor Pattern Generator, MPG) felelős, amelynek aktiválása a zsákmány vizuális észlelését követően a látóidegen és a tectum opticumon keresztül szállítódó ingerület hatására történik meg. Az MPG által generált mintázat közvetlenül vagy a formatio reticularisban található utolsó rendű premotor interneuronok (last order premotor interneuron-LOPI) közvetítésével éri el azokat a motoneuronokat, melyek felelősek az adott mozgás végrehajtásában résztvevő izmok összehúzódsáért. Ezt az előre meghatározott programot azonban a központi idegrendszer és a perifériás idegrendszer felől közvetlen vagy közvetett módon érkező szenzoros és motoros impulzusok befolyásolni képesek, biztosítva a zsákmányszerző magatartás során a rendkívül gyors, célirányos mozgások megfelelő koordinálását.

A táplálkozási folyamatokban kiemelkedő szerepet töltenek be az állkapocsmozgások kivitelezéséért felelős nervus trigeminus és nervus facialis motoneuronjai. Az állkapocs mozgásai során az állkapocs pozíciójának valamint az állkapocs ízületet mozgató izmok tónusának fenntartását a proprioceptív receptorok és a mechanoreceptorok valamint a vestibularis receptorok kontrollálják. A zsákmányállat adottságainak és a szájnyitás-zárás fázisainak függvényében a préda sikeres elejtéséhez szükséges izomösszehúzódsok optimalizálásához a szájnyitó és szájzáró izmok izomtónusának rendkívül gyors korrekciójára lehet szükség. A szájnyításában meghatározó szerepet betöltő facialis motoneuronok

működésére befolyással lehetnek a nervus trigeminus felől érkező szenzoros információk, amelyek a szájzáró és -nyitó izmok proprioceptív receptoraiból, a Golgi-féle inorsóból valamint a szájüreg és a nyelv mechanoreceptoraiból érkeznek.

Kísérleteinkben egyrészt a száj nyitásban és zárásában résztvevő nervus trigeminus és a vestibularis rendszer kapcsolatainak megismerése volt a célunk, másrészt szerettünk volna választ kapni arra a kérdésünkre, hogy a nervus trigeminus receptorainak ingerlése közvetlenül befolyásolhatja-e a szájnyitásban szerepet játszó nervus facialis motoneuronjainak aktivitását.

Az állkapocsmozgások efferens komponensei

A kétéltűek, hüllők, madarak jellegzetes ízület típusa a primer állkapocsízület. Kétkarú emelőként működve csak a száj nyitását és zárását engedi meg. Az állkapocsmozgásokban résztvevő izmokat ellátó motoros agyidegi magok közül a **nucleus motorius nervi trigemini** az állkapocs nyitásban (musculus submaxillaris) és zárásában (musculus masseter, pterygoideus, temporalis) résztvevő izmokat valamint a musculus levator bulbit ellátó motoneuronokat tartalmazza. Agytörzsi kiterjedése a kisagyszöglettől a nervus vestibulocochlearis belépéséig tart. A mag háromféle motoneuron típust tartalmaz, melyek morfológiai jegyeik alapján jól elkülöníthetők. Az első típusba tartozó motoneuronok a mag rostralis kétharmadában helyezkednek el és a szájzáró izmokat látják el. A perikaryonok nagyméretűek (40-50 μ m), kissé elnyújtott polygonalis vagy csillag alakúak. A motoneuronok második típusa a mag caudalis részében található, kicsi (25-32 μ m) kerek vagy ovális sejttesttel rendelkeznek. A musculus submaxillaris látják el. A harmadik típusú motoneuronok sejttestjei polygonalisak, méretük a második típusba tartozó

motoneuronokéval közel megegyező. A trigeminus motoros magjának rostralis részén dorsomedialisan egységes csoportban helyezkednek el. Az orbitát a szájüregtől elválasztó musculus levator bulbit idegzi be. Ez a motoneuron típus és izom csak a kétéltűekben van jelen. A három neuron típus a motoros magon belül somatotopiás elhelyezkedést mutat, de a záróizmokat ellátó motoneuronok lokalizációjában átfedés mutatható ki.

A **nucleus motorius nervi facialis** a ventrolateralis motoros magoszlop jól elkülöníthető motoneuroncsoportja, mely körülbelül 170 μm távolságra, caudalisan helyezkedik el a nervus trigeminus motoros magjától. Caudalis pólusa majdnem eléri az abducens magot. Motoneuronjai a szájnyitásban résztvevő musculus depressor mandibulae és a musculus subhyoideus idegzik be. Motoneuronjai morfológiailag az ugyancsak szájnyitásban résztvevő kettes típusú trigeminus motoneuronokkal megegyezők.

Az állkapocsmozgások hátterét képező szenzoros rendszer agytörzsi szerveződése

A **nervus trigeminus** szenzoros gyökerének általános szomatoszenzoros rostjai a fejbőr és a szájüregi nyálkahártya mechano-, termo-, és kemoreceptoráiból származó szenzoros információkat szállítják az agytörzsbe. Ezen kívül a szájzáró izmok izomorsóiból és a Golgi-féle ínorsókból származó ingerület is a nervus trigeminus útján továbbítódik a központi idegrendszer felé. Az agytörzsbe érve az általános szomatoszenzoros rostok a tractus spinalis nervi trigeminiben (tspV) haladnak tovább, a leszálló axonok a második cervicalis gerincvelői szelvényig húzódnak, ahol egy részük átkereszteződik. A szájzáró izmok proprioceptív rostjai a nucleus mesencephalicus nervi trigemini (nVmes) axonjait képezik. Kétéltűekben a nervus trigeminus szenzoros rostjai az agytörzs három különböző területén végződnek. (1) A tspV vékony

axonjainak terminációs területe a nucleus spinalis nervi trigemini (nspV). Az nspV a VII., IX, és X. agyideg szomatoszenzoros magja is, ezért ezen agyidegek terminálisait is fogadja. (2) Vastag rostjainak végződési területe a nucleus sensorius principalis nervi trigemini (npV), a nervus trigeminus fő érzőmagja, de a vastag rostok axon terminálisai sűrű hálót képeznek a nucleus motorius nervi trigemini, facialis, nucleus ambiguus és a nucleus motorius nervi hypoglossi területén is. (3) A nucleus mesencephalicus nervi trigemini (nVmes) nagy pseudounipoláris sejtjei elsődleges érző neuronok, a tectum opticum második és negyedik rétegében találhatóak. A perifériáról érkező felszálló axonok a középagy tegmentumáig jutnak el, míg a leszálló rostok a Probst köteget alkotva a tspV-től ventromedialisan haladva a második gerincvelői szegmentumig haladnak, miközben kollaterálisokat adnak le nervus trigeminus, nervus facialis és a nucleus ambiguus motoneuronjainak szintjében. A kollaterálisok végződési területei egybeesnek a tspV terminálisainak agytörzsi elhelyezkedésével. A végzések számos közvetlen kapcsolatot hoznak létre a trigeminus motoneuronok perykarionjain. A nervus trigeminus érződúca a ganglion trigeminale, mely az emlősök Gasser dúcának felel meg. Pseudounipolaris sejtjeinek centrális nyúlványai a npV-ben végződnek.

A **nervus facialis** érző ágai a torok, szájüreg, szájpad és az orrüreg nyálkahártyájának receptoraiból szállítanak általános érző információkat. Hyomandibularis érző ága főként a savas és sós kémiai anyagok által kiváltott stimulusokat közvetíti a központi idegrendszerbe a szájpadlás területéről. Az agytörzsi belépést követően a facialis afferensek egyik része a tractus solitariusban halad, felszálló kötegük eléri a nucleus motorius nervi trigemini szintjét, míg a leszálló köteg az obex szintjétől kissé caudalisan ér véget. A rostok nagyobb része a nucleus tractus solitariiban, kisebbik részük a commissura infimában végződik. Az

afferensek másik része, melyek kizárólag vastag rostok, caudalis irányban haladva csatlakoznak a tspV-hez és a spino-medullaris határon átkereszteződnek az ellenoldalra. Kollaterálisainak végződési területe egybeesik a nervus trigeminus és a nervus glossopharyngeus-vagus afferens rostjainak terminálisaival.

A tractus solitariusban haladnak a nervus glossopharyngeus és a nervus vagus szenzoros rostjai is. Mindhárom ideg rostjainak végződései megtalálhatóak a nucleus solitarius teljes rostrocaudalis kiterjedésében.

Jellemző a két érző rendszeren belül az afferensek átfedése, számos facialis kollaterális végződik az nspV és a vastag trigeminus rostok terminációs területén, valamint a medullában jelentős mennyiségű trigeminus rost éri el a nucleus solitariust. A nervus trigeminus szenzoros rostjai is gazdagon oszlanak el az agytörzs facialis motoneuronok által elfoglalt részében, amely felveti a monoszínaptikus kapcsolat lehetőségét.

A **vestibularis rendszer** tájékoztatja a központi idegrendszert a test és a fej térbeli helyzetéről, ezáltal a mozgások során fenntartja a test egyensúlyi helyzetét. Központi összeköttetései révén részt vesz az izomtónus szabályozásában, nélkülözhetetlen a mozgások során a tekintet irányításában.

A vestibularis receptorok mechanoreceptorok. Békában a nervus vestibulocochlearis pars vestibularisanak ganglionsejtjei a ganglion vestibulocochleareban találhatóak meg. A dúc bipoláris neuronjainak perifériás nyúlványai az egyensúlyérző receptorokban, centrális nyúlványaik az agytörzs négy vestibularis magjában (nucleus vestibularis superior -SVN, medialis -MVN, lateralis -LVN, descendens -DVN) végződnek. A primer afferens vestibularis rostok eljutnak a kisagyba is. Ezek mellett az agytörzsi formatio reticularisban, az érző és a motoros

agyidegi magokban valamint a hátsó kötegi magokban is megtalálhatóak a rostok végződése, caudalisan pedig a cervicalis gerincvelő szürke állományának felületes részéig követhetőek. A vestibularis magokban egy részleteiben ma sem ismert komplex információ feldolgozás után a magban lévő másodlagos vestibularis neuronok a központi idegrendszer számos helyére projiciálnak. A felszálló rostok eléri a thalamus magjait, valamint a nervus oculomotorius és a nervus trochlearis motoneuronjait. A leszálló rostok a gerincvelőben az azonos és ellenoldalon végződnek döntően a mellső szarv területén. A kisagyi projekció döntően a vestibulocerebellum területén található. Az egyedi vestibularis magok vetítenek a vestibularis magkomplex azonos és ellenoldali tagjai felé is.

Neuronális jelölő vizsgálatok során afferens vestibularis rostok végződéseit találták békában a nucleus spinalis nervi trigemini területén valamint primer afferens trigeminalis rostokat sikerült kimutatni a vestibularis magokban is.

2 CÉLKITŰZÉSEK

A nervus facialis és a nervus trigeminus motoros magjai alapvető szerepet töltenek be a béka zsákmányszerzése során az állcsontmozgások működésében, mivel a szájnýtást és a szájjárást végző izmok motoneuronjait tartalmazzák. A zsákmányállat elejtése során a szájnýtás és szájjárás folyamata nagyon finom, egymásra épülő, sztereotip elemeket tartalmazó, genetikailag meghatározott mozgás sorozat, melyre a különböző idegek felől érkező afferens információk is hatással lehetnek.

A különböző neuronális jelölési technikákkal nem emlős fajokon végzett vizsgálatok eredményei azt sugallják, hogy a vestibularis stimulus közvetlen hatással lehet a trigeminus rendszerre. A nervus trigeminus motoneuronok dendritjeinek a vestibularis magkomplexbe való kiterjedése monoszintaptikus vestibulotrigeminalis kapcsolatra utal. Ugyanez mondató el a nervus facialis motoneuronok és a nervus trigeminus primer afferens rostjainak agytörzsi helyzetéről is a korábbi kobalt jelöléses vizsgálatok eredményei alapján. Mivel ezekben a kísérletekben az agyidegeket külön-külön jelölték állatonként, nem lehetett pontosan meghatározni, hogy valóban léteznek közvetlen kapcsolatok a két ideg agytörzsi neuronális elemei között.

In vivo kettős neuronális jelölési módszerek felhasználásával, szerettük volna felderíteni a nervus trigeminus és a nervus vestibularis, valamint a trigeminus primer afferens rostok és a facialis motoneuronok agytörzsi kapcsolatrendszerét.

Kísérletünk első részében feltérképeztük, hogy az agytörzsön belül hol találhatóak átfedések a nervus trigeminus és a nervus vestibularis neuronális elemei között. Arra a kérdésre is választ kerestünk, hogy a vestibularis stimulus valóban közvetlen befolyást gyakorol-e a nervus trigeminus által beidegzett, állcsontmozgásokban résztvevő izmok

működésére, ezért a kapcsolatok morfológiai tulajdonságait is megvizsgáltuk.

Következő vizsgálat sorozatunkkal a kapcsolatok szómától mért távolságának és a különböző irányú dendritszegmenseken való eloszlásának meghatározása volt a célunk, agytörzsi pozíciójuk pontos felderítéséhez. Mivel a nervus trigeminus motoros magjában különböző funkciójú motoneuronok találhatóak, arra is kíváncsiak voltunk, hogy a primer vestibularis afferensek kapcsolatai hogyan oszlanak meg a száj zárásában és a száj nyitásban résztvevő motoneuronok között.

A nervus trigeminus primer afferens végződéseit és nervus facialis motoneuronjai közötti kapcsolatok vizsgálatával, hasonlóan az előző két kísérletünkhöz, a kapcsolatok agytörzsi helyzetének, morfológiai jellegének meghatározása, valamint szómától mért távolságuk vizsgálatával a dendrit arborizáción történő eloszlásuk tanulmányozása volt a célunk.

3 ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

Az idegek jelölése

Vizsgálatainkat 22 db mindkét nemből származó felnőtt kecskebékán (*Rana esculenta*, az új taxonómiai nevezéktan szerint *Pelophylax esculentus*) végeztük. Az állatok altatásához 0.01% MS-222-t használtunk, melyet transdermalisan alkalmaztunk. Az agyidegeket oropharyngealis irányból tártuk fel a műtétet Olympus SZX7 operáló mikroszkóp alatt végeztük. A szájpadlás nyálkahártyáján a középvonalon hosszanti metszést ejtettünk. A mucosa oldalirányú felhajtását követően megkerestük a parasphenoidalis csontot, majd a csont egy részének eltávolításával felnyitottuk a koponyát. Ezzel a feltárással a nervus trigeminus (V.), a nervus facialis (VII.) és a nervus vestibulocochlearis (VIII.) is láthatóvá vált. A vizsgálni kívánt idegeket mikrosebészeti ollóval átvágtuk, majd a csontperemre hajtottuk.

A kísérletek egyik részében a trigeminus motoneuronok és a vestibularis rendszer közötti neuronális kapcsolatok vizsgálatához az V. agyideg átvágott proximalis csonkjára kristályos, zöld színű fluorescein dextran-amint (FDA), míg a VIII. ideg csonkjára szintén kristályos, piros színű tetramethylrhodamine dextran-amint (RDA) helyeztünk. A kísérletek másik részében, a **nervus vestibularis**, valamint a szájnyitásban és a szájzárásban **résztevő trigeminus** motoneuronok közötti kapcsolatrendszer feltérképezéséhez, a VIII. agyideg esetében neurobiotint (NB), míg az V. agyideg esetében dextranamin-Alexa Fluor 555-t helyeztünk a proximalis csonkokra. Mindkét kísérletünkben a jelölést 6-6 állatban végeztük el. A **nervus trigeminus érző rostjai és a nervus facialis motoneuronok** közötti feltételezett kapcsolatok tanulmányozásához, a proximalis csonkra az V. agyideg esetében

neurobiotint (NB), míg a VII. agyideg esetében dextranamin-Alexa Fluor 555-t helyeztünk. A jelölést összesen 10 felnőtt kecskebékában végeztük el. Vizsgálatainkban egyidejűleg jelöltük a szenzoros és motoros ideget egyazon állatban, azonos oldalon.

A különböző jelölőanyagok keveredésének elkerülése céljából, valamint annak érdekében, hogy a jelölőanyagok ne kerüljenek más idegekre aspecifikus jelölődést okozva, a vizsgálni kívánt idegeket a kipreparálás és a jelölés után szilikonolaj és -zsír keverékéből álló eleggyel lefedtük. A beavatkozás végén a szájnyalkahártyán ejtett metszés széleit szövetragasztóval összeillesztettük. Ezt követően az állatokat nedves közegben, 10°C hőmérsékleten tartottuk. Az 5-7 napos túlélési idő alatt a jelölőanyagok az axonális transzport révén anterográd és retrográd úton eljutottak az agytörzsbe, így láthatóvá váltak a vizsgálataink tárgyát képező motoros és szenzoros agytörzsi neuronális elemek.

Az agytörzs szövettani feldolgoása és mikroszkópos vizsgálata

A túlélési idő elteltével a békákat újraaltattuk. Vérkörüket 0.65%-os fiziológiás sóoldattal átmostuk, majd a fixálást 0,1M foszfát pufferben (pH 7.4) oldott 4%-os paraformaldehiddel (PFA) végeztük szintén intracardialis perfúzióval. Ezt követően a koponyát feltártuk, eltávolítottuk az agyat és egy éjszakán át 4%-os PFA oldatban utófixáltuk 4°C-on, majd az agytörzsi területeket kivágtuk és az agyburkok eltávolítását követően 20%-os szacharóz oldatba helyeztük leülepedésig. Az agytörzsből 50 µm vastagságú keresztmetszeteket készítettünk. A metszés az V.-VIII. agyideg FDA-RDA jelölését követően Vibratommal történt, az V.-VIII. és az V.-VII. agyidegek NB-dextranamin-Alexa Fluor 555 jelölt mintáinknál fagyasztó mikrotómot használtunk. A metszeteket 0.1% foszfát puffer oldatba (PB) gyűjtöttük össze, ügyelve arra, hogy a metszetek sorrendjét

megtartsuk. Az FDA és az RDA valamint a dextransamin-Alexa 555 jelölőanyagok vizualizálására nem volt szükség egyéb hisztokémiai vagy immunhisztokémiai eljárásra fluoreszcens tulajdonságaik miatt. A neurobiotin vizualizálására a mintáinkat szobahőmérsékleten 2 órán keresztül zöld fluoreszcens streptavidin-Alexa 488-al kezeltük. A metszeteinket ezt követően tárgylemezre helyeztük, Vectashield fluerescens fedőanyaggal és fedőlemezzel lefedtük.

Olympus DP 72 kamera segítségével mikroszkópos felvételeket készítettünk az agytörzs különböző rostro-caudalis szintjein 10-szeres és 20-szoros objektívvel a jelölt neuronális elemek lokalizációjának meghatározására. Az így elkészített felvételek egymásra vetítésével meghatároztuk a vizsgált agyidegek szenzoros és motoros részeinek agytörzsi átfedési területeit. A **vestibulo-trigeminalis pályarendszer** feltételezett kapcsolatainak azonosítása az RDA-FDA-val jelölt mintáink vizsgálatával történt. A metszetekről 40x olajimmerziós objektívvel felszerelt Olympus FV1000 konfokális lézer pásztázó mikroszkóp segítségével felvételeket készítettünk. Az RDA-val és az FDA-val jelölt neuronális elemek kapcsolatainak feltérképezéséhez 1 μm vastag optikai szelet szériát használtunk. Az optikai szeleteket egyenként vizsgáltuk át. A kapcsolatokat akkor tekintettük szoros összefekvésnek, ha a vizsgált neuronális elemek között ugyanabban a fókusz síkban nem volt látható távolság.

A **nervus vestibulocochlearis és a trigeminus motoros magja** közötti kapcsolatok szájnýtásban és szájjárásban résztvevő trigeminus motoneuronokon való megoszlásának tanulmányozásához a második kísérletsorozatunkban dextransamin-Alexa Fluor 555-el és neurobiotinnal jelölt állatok agytörzséből készült sorozatmetszeteinket használtuk.

Mikroszkópos vizsgálatunk során azoknak az állatoknak az agytörzsi mintáit használtuk fel, melyekben az afferens kollaterálisok és a motoneuronok dendritfái is jól láthatóak voltak teljes rostro-caudalis kiterjedésükben. A közvetlen kapcsolatok megkeresése, számolása, a sejttesttől mért távolságának meghatározása DSD2-Andor Zyla kamera segítségével történt.

A trigeminus érző rostjai és a nervus facialis motoneuronok kapcsolatrendszerét szintén Olympus FV 1000 konfokális lézer pásztázó mikroszkóppal 40-szeres olajimmerziós objektívvel vizsgáltuk. Azonosítottuk és megszámláltuk a szoros összefekvéseket és megmértük a kapcsolatok motoneuron sejttesttől számított radiális távolságát is Olympus FluoView Software segítségével.

Az agytörzsi facialis, trigeminus, és vestibularis neuronális elemek átfedési területeinek térbeli rekonstrukciója neuroLucida segítségével

A rekonstrukciókat NeuroLucida 8.0 szoftver segítségével készítettük el. Az agytörzs kontúrjának megrajzolását követően először a facialis és a trigeminus motoneuronok sejttestjeinek agytörzsi helyzetét határoztuk meg, majd a trigeminus afferensek és a facialis motoneuronok dendrit arborizációjának kiterjedését rekonstruáltuk három dimenzióban. A rekonstrukció során a korábbi vizsgálataink sorozatmetszeteit használtuk fel, melyekben a két agyideg jelölése külön-külön történt kobalt-kloriddal. Hasonlóképpen elkészítettük a trigeminus motoneuronok sejttestjeinek és dendritfáinak valamint a vestibularis afferensek térbeli helyzetének és kiterjedésének rekonstrukcióját is, a rendelkezésünkre álló korábbi kobalttal jelölt sorozatmetszetek segítségével.

4 EREDMÉNYEK

A nervus trigeminus és a nervus vestibularis kapcsolatrendszerének vizsgálata

A nervus trigeminus FDA-val történt jelölése után láthatóvá váltak a szenzoros rostjai valamint a motoneuronok sejttestjei és dendritfái. A nervus vestibulocochlearis csonkjára helyezett RDA felismerhetővé tette az ideg afferens rostjainak centrális végződéseit, valamint az efferens vestibularis neuronokat. A felvételek egymásra vetítésével átfedési területeket találtunk a jelölt trigeminus és vestibularis neuronok között az agytörzs különböző struktúráiban. Az egyik ilyen területet a nervus trigeminus gyökerének agytörzsi belépési szintjében, a rombencephalon rostralis részében detektáltuk. Az FDA-val jelölt, a felvételeken zöld színnel megjelenő, trigeminus motoneuronok dorsalis dendritfájának laterális elágazódásai kiterjednek a superior, medialis és descendens vestibularis magokig. A vestibularis rostok ugyanebben a szintben, jól követhetően, medialis irányba haladnak és szétoszlanak a trigeminus motoneuronjainak dorsalis dendritfáin.

A közvetlen szenzori-motoros kapcsolatok bizonyításához konfokális lézer pásztázó mikroszkóppal 1 μm vastagságú optikai szeletekből álló felvételeket készítettünk, melyeken azt láttuk, hogy a vestibularis végzódések és a motoneuronok dendritjei egymáshoz nagyon közel helyezkednek el, közbeeső glia vagy neuronális elemek nélküli szoros appozícióban vannak.

A másik egybeesési régióban a trigeminus szenzoros neuronjainak végzódései láthatóak a vestibularis magkomplex teljes rostrocaudalis kiterjedésében. Viszonylag nagyszámú vestibularis rost és végződés azonosítható a nucleus mesencephalicus nervi trigemini leszálló rostjainak

végződési területein, míg a nucleus principalis nervi trigemini és nucleus spinalis nervi trigemini területén a vestibularis végzódések és rostok ritkábban fordultak elő.

A konfokális mikroszkópban a trigeminalis és vestibularis boutonok közötti térbeli távolság azt jelezte, hogy közöttük valamilyen neuronális vagy glia elem helyezkedik el, melyek szeparálják őket, így nem létesíthetnek egymással közvetlen kapcsolatot.

Az agytörzs neurolucida rekonstrukciója a trigeminus motoneuronok és a primer afferens vestibularis neuronok átfedési területeinek illusztrálására

Munkánk során behatóbban szeretnénk volna tanulmányozni, hogy a trigeminus motoneuronokkal átfedő vestibularis afferens területek a motoros mag teljes hosszára kiterjednek-e.

Neurolucida szoftverrel rekonstruáltuk a korábbi kobalttal jelölt sorozatmetszeteken a nervus trigeminus motoneuronjait, ezt követően jelöltük a motoneuronok dendritfáinak kiterjedését, valamint a vestibularis afferensek agytörzsi helyzetét. A vestibularis rostok átfedési terület hoznak létre a trigeminus motoros mag teljes rostrocaudalis kiterjedésében, az agytörzs trigeminus motoneuronok szómái és dendritjei által elfoglalt részeiben, a rostralisán elhelyezkedő szájjárásban és a caudalisán található szájnýtásban résztvevő motoneuronoknak megfelelően is. További vizsgálataink során szeretnénk volna felderíteni, hogy a nervus vestibularis afferens végzódései létrehoznak-e közvetlen kapcsolatot mindkét, funkcionálisan eltérő motoneuron típussal, valamint arra is kíváncsiak voltunk, hogy ezek a kapcsolatok hogyan oszlanak meg közöttük.

A nervus trigeminus dextramin-Alexa Fluor 555-el és a nervus vestibulocochlearis neurobiotinnal történő jelölése

Metszeteinkről DSD2-Andor Zyla kamera segítségével a nervus trigeminus motoros magjának különböző szintjeiben készített mikroszkópos felvételeken a rhombencephalon szintjében az anterográd jelölődött vestibularis afferensek és a retrográd úton jelölődött trigeminus motoneuron sejttestek, valamint dendritek kiterjedt átfedési területet képeztek a motoros mag rostralis és caudalis részénél is.

A vestibuláris axon kollaterálisok a dorsalis dendrit ágak közé terjedtek, és nagy számban közvetlen kapcsolatot hoztak létre a trigeminus motoneuronok dendrit szegmenseivel.

A vestibularis terminálisok eloszlása a nervus trigeminus funkcionálisan különböző motoneuronjain

DSD2-Andor Zyla kamerával készített 1 μ m vastag optikai szeletekből álló sorozatfelvételeken azonosítottuk a közvetlen kapcsolatokat annak a két állatnak a sorozatmetszetein, amelyekben a motoneuron sejttestek és a dendrit arborizációk teljes kiterjedésükben ábrázolódtak és különbséget tudtunk tenni a szájnyitásban résztvevő caudalis és a szájzáró izmokat ellátó rostralis motoneuronok között. A két állatban 1589 optikai szelet tanulmányozásával 324 közvetlen kapcsolatot azonosítottunk a nervus trigeminus motoneuronjai és a nervus vestibuláris primer afferens végződése között.

A kapcsolatok jelentős része (95%) a dendritfákon helyezkedett el, kisebb hányaduk axo-szomatikusnak bizonyult (5%). A legtöbb kapcsolat a motoneuronok számájához közel, 600 μ m sugarú körön belül helyezkedett el. A kapcsolatok közel kétharmada a trigeminus motoros mag rostralis, a szájzárásában résztvevő motoneuronok területére lokalizálódott, de nem

találtunk jelentős különbséget a szómától mért átlagos távolságuk tekintetében a motoros mag két része között.

Megvizsgáltuk a közvetlen kapcsolatok eloszlását a szájzárásában és a szájnyitásában szerepet játszó motoneuronok különböző orientációjú dendrit szegmensein is. Ehhez a szómára helyezett koordináta tengely segítségével a körülötte lévő teret négy kvadránsra (dorsomedialis, dorsolateralis, ventromedialis, ventrolateralis) osztottuk. Kvadránsenként meghatároztuk a kapcsolatok számát, valamint rögzítettük az adott kvadránsban a szómától mért távolságukat is. A közvetlen kapcsolatok több mint 75%-a a dorsomedialis és ventrolateralis dendriteken helyezkedik el a mag mindkét részében. A száj zárását végző motoneuronok ventrolateralis, míg a szájnyitásban résztvevő motoneuronok dorsomedialis dendritfáin találtuk a legtöbb kontaktust. A dorsolateralis és ventromedialis szegmenseken közel azonos volt a kapcsolatok megoszlása. A két motoneuron csoport különböző irányú dendritjein fellelhető kapcsolatainak szómától mért átlagos távolsága közel megegyezőnek bizonyult, de a különböző irányú dendriteken a kontaktusok távolsága eltérőnek bizonyult. A dorsomedialis szegmenseken a kapcsolatok 74%-a a szómához közel 400 μ m távolságon belül helyezkedett el a mag rostralis és caudalis részén is. Viszonylag kevés kapcsolatot sikerült azonosítani a két motoneuron típus ventromedialis irányú dendritfáin, de ezek a kapcsolatok a szómához nagyon közel, rostralisán 200 μ m, míg caudalisán 100 μ m radialis távolságon belül helyezkedtek el. A ventrolateralis és a dorsolateralis irányú denritfák esetében a kapcsolatokat főként a dendritek középső szakaszain találtuk.

A nervus trigeminus és a nervus facialis szenzori-motoros kapcsolatrendszerének vizsgálata

Az agytörzs neuropiloida rekonstrukciója a trigeminus és facialis neuronális elemek átfedési területeinek illusztrációjához

Neuropiloida program segítségével elkészítettük a trigeminus és a facialis motoros magok térbeli rekonstrukcióját valamint meghatároztuk egymáshoz viszonyított helyzetüket. Ezt követően a három dimenzióban ábrázoltuk a facialis motoneuronok dendrit arborizációjának és a trigeminus axon kollaterálisainak agytörzsi átfedési területeit. A rekonstrukciót a korábbi kóvalttal jelölt agytörzsi sorozatmetszetek felhasználásával készítettük el.

A rekonstrukción láthatóvá vált, hogy a facialis motoneuronok caudalisabban, és dorso-medialisán helyezkednek el a trigeminus motorosmaghoz képest. A magok egy része egymással átfedésben van, az átfedő terület motoneuronjai mindkét agyideg esetében a szájnyitó izmokat idegzik be. A trigeminus afferensek és azok kollaterálisai eloszlanak a facialis motoneuronok perikaryonjai között, és határozott átfedési területet képeznek a ventrolateralis dendrit elágazódásokkal.

A nervus trigeminus neurobiotinnal és a nervus facialis dextranamin-Alexa Fluor 555-el történő fluoreszcens jelölése

A nervus facialis átvágott proximális csomójára helyezett Alexa Fluor 555 segítségével felismerhetővé váltak a retrográd úton jelölődött facialis motoneuronok sejttestjeit és dendritfái, valamint az anterográd jelölődött tractus solitarius axon kötegei. A dendritek túlnyomó többsége a sejttesttől ventrolateralis irányban halad és csak egy kisebb kötegük mutat dorsomedialis irányultságot. A nervus trigeminus neurobiotin jelölésének

eredményeként azt láttuk, hogy a trigeminus motoneuronok sejttestjei a facialis motoros magoszloptól rostralisán helyezkednek el, néhány szóma azonban már megjelenik a facialis motoneuronok között is. Az V. agyideg szenzoros rostjai a tractus solitarius medialis oldalán haladnak és jól meghatározható axon kötegeket alkotnak a tractus spinalis nervi trigemini és a tractus mesencephalicus területén.

A neurobiotin - dextranamin-Alexa Fluor 555 kettős jelöléssel készült metszeteink mikroszkópos felvételeinek egymásra vetítésével jelentős átfedési területeket detektáltunk a két ideg agytörzsi területei között, a neuro lucida rekonstrukciónak megfelelően.

A közvetlen szenzori-motoros kapcsolatok bizonyításához 1 μ m vastag optikai szeletekből álló sorozatfelvételeket készítettünk. A facialis motoros mag teljes hosszában átvizsgáltuk a retrográd jelölt facialis motorneuronok dendritfáit és szómáit, direkt kapcsolatokat keresve az anterográd jelölt trigeminus axon terminálisokkal.

A konfokális felvételeket négy állat agytörzsi metszeteiről készítettük és 5050 optikai szelet tanulmányozásával összesen 831 közvetlen kapcsolatot azonosítottunk a nervus trigeminus axon terminálisai és a nervus facialis motoneuronjai között. A kapcsolatok többségét a dendritfákon detektáltuk (87%), míg 13%-uk a sejttesteken elhelyezkedő axo-szomatikus kapcsolatnak bizonyult. A legtöbb kapcsolat a facialis motoneuronok szómájától mért 600 μ m távolságon belül helyezkedett el.

5 MEGBESZÉLÉS

Jelen munkában tanulmányoztuk a béka zsákmányszerző magatartását befolyásoló szenzori-motoros kapcsolatok morfológiai hátterét neuronális jelölési technikák alkalmazásával. Ezen belül vizsgáltuk a nervus vestibularis kapcsolatait a nervus trigeminus érző és motoros magjaival és a motoros trigeminus mag funkcionálisan különböző motoneuronjaival közvetlen kapcsolatban álló primer afferens vestibularis terminálisok eloszlását, valamint a nervus trigeminus primer afferenseinek megoszlását a nervus facialis motoneuronjain.

A nervus trigeminus és a nervus vestibularis kapcsolatai

Kísérleteink során elsőként mutattunk ki a nervus vestibularis és a nervus trigeminus neuronális elemei között egyértelmű átfedési területeket az agytörzs különböző szintjeiben, mely átfedések a vestibulotrigeminalis pályarendszer morfológiai hátterét képezhetik. Az átfedési területek két csoportra oszthatók: egyrészt a trigeminus motoneuronok másrészt a trigeminus sensoros magjai területén.

A talált közvetlen kapcsolatok mindeddig nem ismert monoszinaptikus kapcsolatok létezésére utalnak a labirintus szerv afferens neuronjai és a trigeminus motoneuronok kapcsolatrendszerében.

A motoros trigeminus mag rostralis része a szájzárásban résztvevő izmok motoneuronjait, a caudalis területe pedig a szájnyitó izmok összehúzódsáért felelős motoneuronokat tartalmazza. A vestibulotrigeminalis kapcsolatok háromnegyedét a szájzáró izmok motoneuronjain találtuk. Az, hogy a kapcsolatok túlnyomó többsége a motoros mag rostralisán elhelyezkedő neuronjain volt fellelhető nem meglepő, hiszen a szájzárásban résztvevő motoneuronok több izom

működésének irányításában vesznek részt, és az itt megtalálható motoneuronok száma is jóval meghaladja a mag caudalis területén fellelhető szájnívó motoneuronok számát. Mindkét típusú motoneuron esetében a kapcsolatok 95%-a axo-dendritikus volt. Hasonló megoszlást mutattak a trigeminus afferensek a nucleus ambiguus és a hypoglossus mag motoneuronjain, valamint a vestibularis, glossopharyngeus-vagus, hypoglossus és gerincvelői afferensek a nyelvmozgató izmok motoneuronjain is. Mindezek alapján egyre valószínűbbnek látszik egy általános törvényszerűség, amely szerint a TPB típusú zsákmányszerző magatartást kontrolláló primer afferens rostok döntően axo-dendritikus kapcsolatot létesítenek az efferens neuronokkal. A vestibulotrigeminalis kapcsolatok sejttesttől mért átlagos távolsága mind a szájjáró mind a nyitó izmok motoneuronjai esetében 250-300 mikrométer közötti tartományban volt. Ettől az értéktől jelentősen eltér a ventromedialis kvadránsba eső kapcsolatok távolsága, ahol az átlagos távolság mindkét izomcsoport esetében 100 mikrométer alatt volt. Ezek a kapcsolatok ugyan csak 4-5 %-át teszik ki az összes kapcsolatnak, a sejttesthez való közelségük miatt szerepük valószínűleg nem elhanyagolható. A vestibularis afferensek szomatodendritikus megoszlását korábban a nyelvmozgató motoneuronokon vizsgálták. Ebben az esetben, különösen a nyelv visszahúzásáért felelős motoneurok esetében a vestibularis afferensek a dendritfa távolabbi szegmensein helyezkedtek el. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a vestibularis rendszer moduláló szerepe eltérő a zsákmányszerző magatartás különböző efferens elemeire.

Jelentős számú vestibularis terminálist detektáltunk a nervus trigeminus agytörzsi somatosensoros magjaiban: - a nucleus principalis és a nucleus tractus spinalis nervi trigeminiben, valamint a nucleus mesencephalicus nervi trigemini leszálló kollaterálisainak (Probst köteg) végződési

területén is. Ezek a terminálisok a konfokális felvételek elemzése alapján valószínűleg interneuronokkal létesítenek szinaptikus kapcsolatot, így a vestibularis ingerület poliszinaptikus úton is elérheti a nervus trigeminus motoneuronjait.

A vestibularis rendszer hatását az állkapocsmozgásokra korábban még nem írták le olyan élőlényekben, amelyek primer állkapocsizülettel rendelkeznek, ami csak a száj nyitását és zárását teszi lehetővé. Az emlős fajokban (patkányban, tengerimalacban) végzett elektrofiziológiai és különböző neuronális jelölési módszereket alkalmazó morfológiai vizsgálatok azt mutatták, hogy a vestibularis primer afferens rostok poliszinaptikus úton befolyásolják az állkapocs mozgató izmok aktivitását. Eredményeink a kétéltűek vestibulotrigeminalis kapcsolatrendszerének komplexitására utalnak. Az általunk azonosított közvetlen kapcsolatok monoszinaptikus útvonalakat feltételeznek, tehát a direkt és indirekt vestibularis útvonalak kombinációja lehetővé teszi a zsákmányszerzés során megkívánt fejmozgások alatt a gyors motoros válaszok létrejöttét, a motoneuronok időben összehangolt aktivációját az állkapocsmozgások során.

A nervus trigeminus és a nervus facialis motoros magjának kapcsolatai

Konfokális mikroszkóp segítségével nagy számban detektáltunk direkt kapcsolatokat a nervus trigeminus szenzoros rostjai és a szájnyitó izmokat ellátó facialis motoneuronok között. A központi idegrendszer különböző területeit elektonmikroszkópos szinten vizsgálva a direkt kapcsolatok nagy részéről bebizonyosodott, hogy valódi szinaptikus kapcsolatok. Az általunk elsőként azonosított monoszinaptikus kapcsolatok morfológiai alapját képezhetik a zsákmányszerzés folyamata során a motoros válaszok gyors feedback és feedforward szabályozásának.

Békákban a m. depressor mandibulae összehúzódásának hatására az állkapocs lefelé mozdul el, látszólag ezzel indul a szájnyitás folyamata. Az izom működését regisztráló elektromiográfias vizsgálatok és a mozgás folyamatáról készült filmfelvételek számítógépes elemzése azonban azt mutatta, hogy az összehúzódásának első csúcsa a zsákmányszerzés előkészítő fázisában figyelhető meg, még a szájnyitás kezdete előtt és kontrakciójának mértéke a TPB végrehajtása során folyamatosan változik. Figyelembe véve a zsákmányszerzés rendkívül gyors időbeli lefolyását feltételezhetjük, hogy a m.depressor mandibulae rapid aktivitás változásainak háttérében lévő feedback és feedforward mechanizmusok során monoszínaptikus kapcsolatok részvételével jutnak el a szenzoros információk a nervus trigeminus útján a nervus facialis motoneuronjaihoz.

A zsákmányszerzéshez szükséges nervus trigeminus által közvetített szenzoros információk különböző receptorokból származnak, különböző morfológiájú és fiziológiai tulajdonságokkal rendelkező axonok részvételével továbbítódnak a nervus facialis motoneuronjaihoz.

A receptorok egyik csoportjába az állkapocsizmok izomorsóinak proprioceptorai és a Golgi-féle ínorsók tartoznak, melyekből az ingerület főként vastag axonok által szállítódik. A receptorok másik csoportjába a szájüregi nyálkahártya és a nyelv mechanoreceptorai tartoznak, melyek vékony és közepes méretű rostok által közvetítik a szenzoros információt a központi idegrendszer felé. A különböző receptorokból származó szenzoros információk sokasága tehát a primer afferens axonok mentén különböző sebességű impulzusokkal terjed, ami lehetővé teszi a TPB során a nagyon gyors fázisváltások pontos összerendezését. Ezen kívül nagyon valószínű, hogy a tengeri varangyokban és a hüllőkben azonosított két különböző izomorsó típus is szerepet játszhat a zsákmányszerzés különböző fázisaiban az izomösszehúzódások szabályozásában. A

vizsgálatainkban talált, a nervus trigeminus axon terminálisai által létrehozott közvetlen kapcsolatok többsége a facialis motoneuronok dendritfáján helyezkedett el, csak körülbelül 10%-uk bizonyult axoszomatikus kapcsolatnak. Az axodendritikus kapcsolatok a ventrolateralis dendrit szegmensek proximalis kétharmadában helyezkedtek el.

A tractus mesencephalicus nervi trigemini (Vmes) és a tractus spinalis nervi trigemini (tspV) végződési területeinek elhelyezkedését tekintve, a korábbi kobalt jelöléses vizsgálataink eredményei szerint nagyon valószínű, hogy a Vmes kifejezettebb hatást gyakorol a m. depressor mandibulae aktivitására mivel rostjai az izom működésében szerepet játszó motoneuronok perikaryonjainak és proximális dendrit szegmenseinek területén végződnek. Ezt fiziológiai vizsgálatok is megerősítik, melyek eredményei szerint a szájzáró izmok proprioceptorai mind a nyelv protrakció mind a retrakció alatt folyamatos aktivitást mutatnak, szemben a szájüregi mechanoreceptorokkal, melyeket az elejtett zsákmány érzete stimulál a nyelv retrakció kezdeti szakaszában. A facialis motoneuronok szerepe vitathatatlan egyéb motoros tevékenységek során is, mint például légzés, hangképzés, hányás, így az általunk leírt direkt trigeminalis szenzoros kapcsolatok is hozzájárulhatnak ezen motoros programok/funkciók gyors módosításainak megvalósulásához.

Feltételezésünk szerint a nervus trigeminus szenzoros rostjai és a facialis és trigeminus motoneuronok közötti közvetlen kapcsolatok a táplálkozás során megkívánt állkapocs mozgások szinkronizálásának és időzítésének morfológiai alapját képezhetik. A direkt és a poliszinaptikus útvonalak együttesen biztosítják a nyelv előreöltésével történő (TPB) zsákmányszerzés során a motoros parancsok optimális végrehajtásához elengedhetetlen plaszticitást.

6 ÖSSZEFOGLALÁS

A béka zsákmányszerző viselkedése során az állkapocs mozgásokban szerepet játszó izmok összehangolt működése elengedhetetlen fontosságú. Aktivitásukat motoneuronjaikhoz érkező, a központi motoros neuronhálózat által generált impulzusok és a különböző agyidegek által szállított szenzoros információk befolyásolhatják közvetlenül vagy interneuronokon keresztül. Munkánk során kettős neuronális jelölési technikák alkalmazásával vizsgáltuk a vestibularis és trigeminus rendszer agytörzsi kapcsolatait és céljaink között szerepelt annak felderítése is, hogy a primer afferens trigeminus rostok létesítenek-e közvetlen kapcsolatot a szájnyitásban szerepet játszó másik agyideg a nervus facialis motoneuronjaival.

- Kísérleteinkkel elsőként mutattunk ki egyértelmű átfedési területeket a nervus vestibularis és a nervus trigeminus neuronális elemei között az agytörzs különböző szintjeiben.
- Konfokális felvételeken közvetlen kapcsolatokat azonosítottunk az afferens vestibularis rostok és a nervus trigeminus szájnyitásban és -zárásban szerepet játszó motoneuronjai között.
- A nervus trigeminus somatoszenzoros magjaiban detektált számos vestibularis végződés arra utal, hogy a vestibularis ingerület poliszinaptikus úton is elérheti a nervus trigeminus motoneuronjait.
- A konfokális felvételeken nagy számban találtunk direkt kapcsolatokat a nervus trigeminus szenzoros rostjai és a nervus facialis motoneuronjai között.
- Az axodendritikus kapcsolatok lokalizációja alapján elmondható, hogy az izomorsókból eredő és a tractus mesencephalicus nervi trigemini

útján szállított trigeminalis input szerepe döntő fontosságú a facialis motoneuronok működése szempontjából.

Az azonosított közvetlen kapcsolatok többsége mindkét vizsgálatunkban axodendritikusnak bizonyult, ami a jelen és korábbi vizsgálataink alapján arra enged következtetni, hogy a nyelv előreöltésével járó zsákmányszerző magatartás során a primer afferens rostok főként axodendritikus kapcsolatot létesítenek az efferens neuronokkal. Az azonosított monoszinaptikus kapcsolatok morfológiai alapját képezhetik a zsákmányszerzés során a motoros válaszok gyors feedback és feedforward mechanizmusainak szabályozásának.

7 SAJÁT KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE



DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR



Nyilvántartási szám: DEENK/49/2016 PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Kovalecz Gabriella

Neptun kód: KUUCD47

Doktori Iskola: Fogorvostudományi Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Kovalecz, G.**, Kecskés, S., Birinyi, A., Matesz, C.: Possible neural network mediating jaw opening during prey-catching behavior of the frog.
Brain Res. Bull. 119, 19-24, 2015.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainresbull.2015.09.012>
IF: 2.718 (2014)
2. Matesz, C., **Kovalecz, G.**, Veress, G., Deák, Á., Rácz, É., Bácskai, T.: Vestibulotrigeminal pathways in the frog, *Rana esculenta*.
Brain Res. Bull. 75 (2-4), 371-374, 2008.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainresbull.2007.10.049>
IF: 2.281

További Közlemények

3. Alberth, M., Lampé, K., **Kovalecz, G.**, Nemes, J.: Peso estremamente basso alla nascita e salute orale nella regione nord-orientale dell'Ungheria = Extremely low birth weight and oral health in north-east part of Hungary.
Il Den. Mod. 33 (9), 76-88, 2015.
4. **Kovalecz, G.**, Alberth, M., Nemes, J.: Trattamento e profilassi del "den sin dente". Report di quattro casi clinici = Management and profilactic treatment of dens invaginatus: report of four cases.
Il Den. Mod. 33 (9), 130-140, 2015.



Cím: 4032 Debrecen, Egyetem tér 1. • Postacím: 4010 Debrecen, Pf. 39. • Tel.: (52) 410-443
E-mail: publikaciok@lib.unideb.hu • Honlap: www.lib.unideb.hu



5. Alberth, M., Majoros, L., **Kovalecz, G.**, Borbás, E., Szegedi, I., Márton, I., Kiss, C.: Significance of oral Candida infections in children with cancer.
Pathol. Oncol. Res. 12 (4), 237-241, 2006.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/BF02893420>
IF:1.241
6. Szepesi M., Nemes J., **Kovalecz G.**, Alberth M.: A csirahányok előfordulási gyakoriságának vizsgálata a DEOEC FOK Gyermekfogászatán 1999 és 2003 között.
Fogorv. Szle. 99 (6), 115-119, 2006.
7. **Kovalecz G.**, Alberth M., Nemes J.: Luxálódot fiatal maradófogak ellátása két eset kapcsán.
Fogorv. Szle. 98 (1), 31-36, 2005.
8. Alberth, M., **Kovalecz, G.**, Nemes, J., Máth, J., Kiss, C., Márton, I.J.: Oral health of long-term childhood cancer survivors.
Pediatr. Blood Cancer. 43 (1), 88-90, 2004.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/pbc.20023>
IF:1.362

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 7,602

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 4,999

A DEENK a Jelölt által az IDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2016.03.01.



8 KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A kísérleteimet a Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar Anatómiai, Szövet- és Fejlődéstani Intézetében végeztem. Köszönettel tartozom témavezetőmnek, Dr. Matesz Klára egyetemi tanárnak, aki magas szintű tudásával és tanácsaival munkámat segítette és lehetővé tette a doktori értekezésem elkészülését.

Köszönöm Dr. Hegedűs Csaba egyetemi tanárnak, a Fogorvostudományi Kar Dékánjának, hogy támogatta kutatómunkámat.

Köszönöm az Anatómia Intézet igazgatójának, Dr. Antal Miklós egyetemi tanárnak, hogy a kísérletek elvégzését lehetővé tette az intézetben, és bekapcsolódhattam az intézet színvonalas kutatómunkájába.

Köszönöm mindazoknak a munkáját, akik a kísérletek technikai kivitelezésében segítségemre voltak, elsősorban Dr. Kecskés Szilviának, Dr. Birinyi Andrásnak, Dr. Bácskai Tímeának, Horváth Tímeának és a laboratórium többi dolgozójának, akik szakértelmükkel és segítségükkel hozzájárultak az értekezésemhez.

Köszönöm férjemnek, gyermekeimnek, családom többi tagjának, a DE FOK Gyermekfogászati és Fogszabályozási Tanszék dolgozóinak a bizalmat és a türelmet.