

**Konvergenz afferenter und kommissuraler Signale
aus den Bogengängen und den Otolithenorganen
beim Grasfrosch (*Rana temporaria*).**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades

der Fakultät für Biologie

der Ludwig-Maximilians-Universität München

eingereicht am 24. Juli 2001 von

Dipl. Biol. Univ. Stefan Holler

aus München

München 2001

1. Gutachter: PD Dr. Hans Straka

2. Gutachter: Prof. Dr. Gerd Schuller

Tag der mündlichen Prüfung: 26. November 2001

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Material und Methoden	6
2.1. Versuchstiere und Haltung	6
2.2. Präparation	6
2.3. Stimulation	8
2.4. Ableitung	9
2.5. Datenaufnahme und –auswertung	12
3. Ergebnisse	14
3.1. Evozierte Antworten in den vestibulären Kernen und Identifizierung vestibulärer Neurone zweiter Ordnung	14
3.1.1. <i>Lagena-Neurone zweiter Ordnung</i>	17
3.1.2. <i>Bogengangs-Neurone zweiter Ordnung</i>	19
3.2. Kommissurale Eingänge	20
3.2.1. <i>Kommissurale Eingänge in vestibulären Neuronen zweiter Ordnung nach Stimulation des Lagena-Nerven</i>	22
3.2.2. <i>Kommissurale Eingänge in Bogengangs-Neuronen zweiter Ordnung nach Stimulation der Bogengangs-Nerven</i>	23
3.2.3. <i>Kommissurale Eingänge über ipsi- oder kontralaterale Interneurone?</i>	30
3.3. Axonale Projektion und Lage der vestibulären Neuronen zweiter Ordnung in den vestibulären Kernen	34
3.3.1. <i>Auf- und absteigende Projektionen</i>	34
3.3.2. <i>Verteilung der Neurone in den vestibulären Kernen</i>	39
4. Diskussion	42
4.1. Konvergenz afferenter Signale	42
4.2. Vestibuläre Projektions-Neurone zweiter Ordnung	44
4.3. Konvergenz kommissuraler Signale	46
5. Zusammenfassung	51
Literaturverzeichnis	53

1. Einleitung

Im Tierreich haben sich vielfältige Organe zur Positionsbestimmung durch Schwerkraft und zur Beschleunigungsbestimmung entwickelt. Bei Wirbeltieren registrieren vestibuläre Sinnesorgane im Innenohr die Lage und die Beschleunigung des Kopfes. Das Vestibularorgan setzt sich zusammen aus den drei Bogengangorganen (anteriöer vertikaler, posteriorer vertikaler und horizontaler Bogengang) und den Makulaorganen (Frosch: Lagena, Sacculus und Utriculus; Abb. 1; Säuger: Sacculus und Utriculus).

Die *Bogengangorgane* stehen in drei orthogonal zueinander angeordneten Ebenen und sprechen auf Rotations- und/oder Translationsbeschleunigung des Kopfes an. Jeweils zwei Bogengänge der beiden gegenüberliegenden Bogengangorgane liegen annähernd parallel zueinander und bilden eine funktionelle Einheit: die beiden horizontalen Bogengänge sowie jeweils der anteriore vertikale und der gegenüberliegende posteriore vertikale Bogengang (Lorente de No, 1933). Beim Frosch beträgt die Abweichung von der Parallelität zwischen 2° und 8° (Blanks und Precht, 1976). Man bezeichnet diese parallel liegenden Bogengangspaare als koplanar. Die *Makulaorgane* sind darauf ausgerichtet, sowohl Linearbeschleunigungen als auch die Lage des Kopfes im Raum zu detektieren. Über die genaue Funktion der Makulaorgane bei verschiedenen Nicht-Säugetern herrscht zum Teil noch Unstimmigkeit. Als weitgehend gesichert gilt jedoch die Tatsache, dass für die Wahrnehmung horizontaler Linearbeschleunigung der Utriculus (Tait und McNally, 1934; Loe et al., 1973; siehe auch Wilson und Melvill Jones, 1979) und für die Wahrnehmung vertikaler Linearbeschleunigung bei Amphibien die Lagena bzw. bei Säugern der Sacculus zuständig ist (Caston et al., 1977; Fernandez und Goldberg, 1976a; siehe auch Wilson und Melvill Jones, 1979). Frösche verfügen zudem mit Sacculus, Papilla amphibiorum und Papilla basilaris über vibrations- und schallempfindliche Organe (Ashcroft und Hallpike, 1934; Lewis et al., 1982; Feng et al., 1975; Abb. 1; Tab. 1). Die Nervenfasern dieser akustischen und vestibulären Organe bilden den VIII. Hirnnerven. Die Zellkörper dieser Afferenzen liegen im Ganglion von Scarpa.

Die Sinnes- oder Haarzellen der vestibulären Endorgane sind sekundäre Rezeptorzellen, die an ihrer Oberfläche Zilien tragen. Mechanische Verbiegung dieser Zilien in Richtung des längsten Ziliums (Kinozilium) bewirkt eine erhöhte Transmitterausschüttung. Dies löst in den nachgeschalteten afferenten Fasern Generatorpotentiale und Aktionspotentiale aus. Die afferenten Fasern leiten diese Informationen als Positions- und Drehbeschleunigungssignale

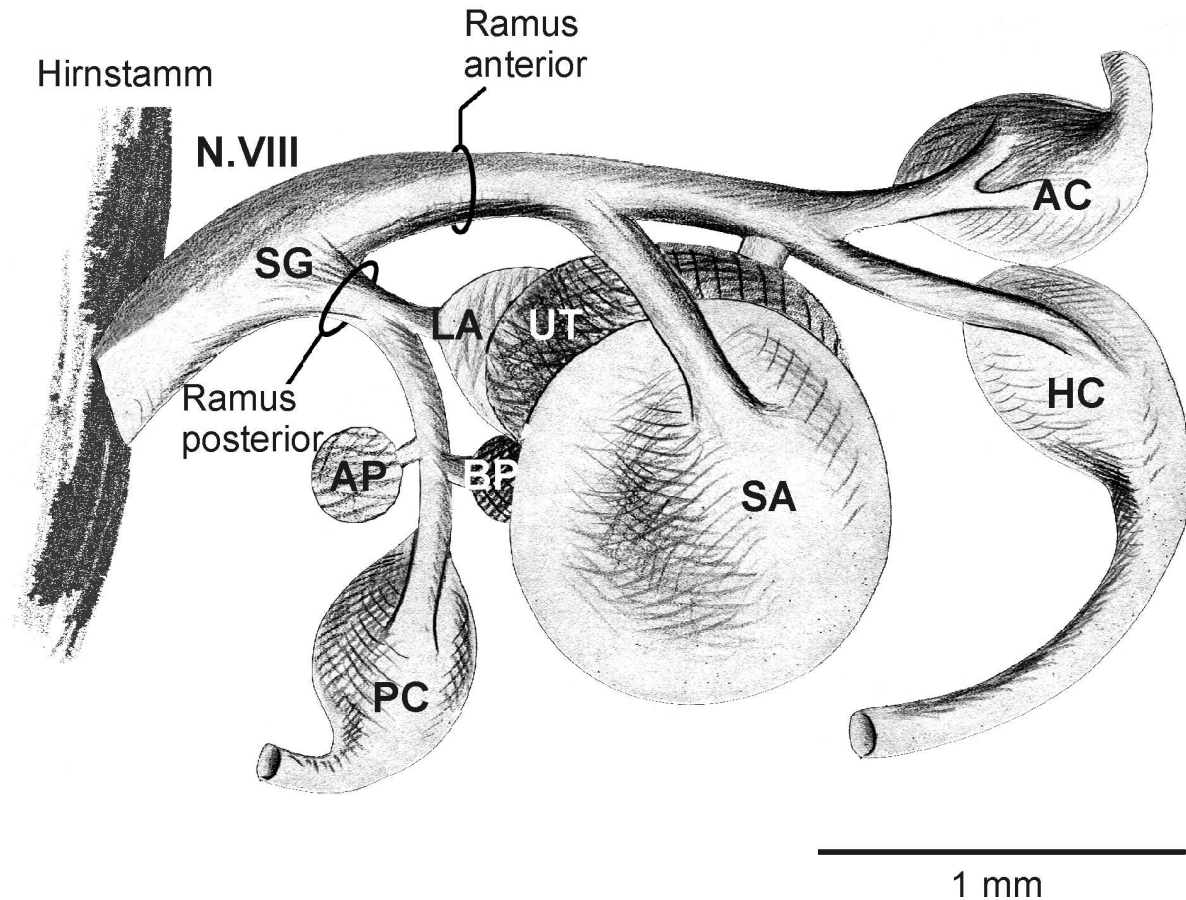


Abb. 1: Zeichnung des achten Hirnnerven (N. VIII) und seiner Seitenäste zu den Sinnesorganen des Innenohrs des Frosches. Anteriorer vertikaler (AC), posteriorer vertikaler (PC) und horizontaler Bogengang (HC) z.T. entfernt. AP: Papilla amphibiorum; BP: Papilla basilaris; LA: Lagena; SA: Sacculus; SG: Ganglion von Scarpa; UT: Utriculus.

v.a. zu den vestibulären Kernen im ipsilateralen Hirnstamm und erregen dort nachgeschaltete vestibuläre Neurone zweiter Ordnung. Diese Neurone projizieren ihrerseits wiederum in verschiedene Regionen des zentralen Nervensystems. Die Informationen der vestibulären Organe werden für kompensatorische Reflexe zur Stabilisierung des Blickes und der Körperhaltung benötigt. Hierfür sind v.a. der vestibulo-okuläre Reflex (VOR), ein dreineuraler Reflexbogen, der kompensatorische Augenbewegungen bewirkt (Lorente de No, 1933; Szentagothai, 1943) und vestibulo-spinale Reflexe (Brodal und Pompeiano, 1957; Gacek, 1971; Fuller, 1974) verantwortlich. Die Bedeutung der Makulaorgane für diese Reflexe ist jedoch bis jetzt nur unzureichend untersucht. Läsionsexperimente beim Frosch deuten darauf hin, dass für eine adäquate Körperhaltung sowohl Informationen des Utriculus als auch der Lagena eine wichtige Rolle spielen (MacNaughtan and McNally, 1946). Für den linearen vestibulo-okulären Reflex hingegen sind in erster Linie Signale des Utriculus, nicht aber der Lagena von Bedeutung (Hess und Precht, 1984; ohne Läsion: Rohregger und

Tab. 1: Vergleich der primären adäquaten Reize für die Labyrinthorgane von Amphibien und Säugern

<i>Labyrinthorgan</i>	<i>adäquater Reiz</i>	
	Amphibien	Säuger
Crista der vertikalen Bogengänge	vertikale Drehbeschleunigung	vertikale Drehbeschleunigung
Crista der horizontalen Bogengänge	horizontale Drehbeschleunigung	horizontale Drehbeschleunigung
Macula des Utriculus	horizontale Linearbeschleunigung	horizontale Linearbeschleunigung
Macula des Sacculus	Substratvibration	vertikale Linearbeschleunigung
Macula der Lagena	vertikale Linearbeschleunigung	nicht existent
Papilla amphibiorum	Substratvibration und Schall	nicht existent
Papilla basilaris	Schall	nicht existent
Cochlea	nicht existent	Schall

Dieringer, 1999). Ist dies möglicherweise auf das Fehlen entsprechender aufsteigender Verbindungen von Lagena-Neuronen zurückzuführen? In einem Teil dieser Studie sollen deshalb elektrophysiologische Untersuchungen über die axonale Projektion identifizierter Lagena-Neurone zweiter Ordnung Aufschluss über das Vorhandensein monosynaptischer vestibulo-okulärer und/oder vestibulo-spinaler Lagena-Verbindungen geben.

Der vestibuläre nukleäre Komplex (VNC) von Fröschen sowie von Säugetieren besteht aus vier Kernen: dem superioren vestibulären Kern (SVN), dem medialen vestibulären Kern (MVN), dem lateralen vestibulären Kern (LVN) und dem deszendierenden vestibulären Kern (DVN; Matesz, 1979; Kuruvilla et al., 1985; Büttner-Ennever, 1992). Die Projektionsgebiete afferenter Fasern der einzelnen Labyrinthorgane im ipsilateralen VNC überlappen sowohl bei Nicht-Säugetieren (Meredith und Butler, 1983; Dickmann und Fang, 1996; Matesz et al., 1998) als auch bei Säugern (Stein und Carpenter, 1967; Gacek, 1969) zu einem großen Teil. Jeder der vestibulären Kerne erhält also Eingänge von den meisten Labyrinthorganen. Allerdings variiert die Dichte der Innervierung zwischen verschiedenen Regionen. Die Abwesenheit einer klaren organotypischen Anordnung im anatomischen Projektionsgebiet afferenter vestibulärer Fasern legt die Vermutung nahe, dass auch die Informationen verschiedener

vestibulärer Endorgane in vestibulären Neuronen konvergieren. Straka et al. (1997) fanden allerdings beim Frosch, dass nur ca. 10% der vestibulären Neurone zweiter Ordnung monosynaptische Signale über Drehbeschleunigungen von mehr als einem ipsilateralen Bogengang erhalten. Ähnliche Konvergenzmuster existieren auch bei der Taube (Wilson und Fessel, 1972) und bei der Katze (Kasahara und Uchino, 1974). Drehbeschleunigungssignale mit verschiedenem Richtungsvektor konvergieren in den vestibulären Kernen also nur zum kleinen Teil. Somit bleibt die Information über die räumliche Orientierung weitgehend bogengangsspezifisch, also getrennt erhalten. Bei natürlichen Bewegungen werden sowohl die Bogengangs- als auch die Makulaorgane erregt. Die Bogengänge allein können die Rotationsachse des Kopfes relativ zur Schwerkraft nicht bestimmen. Theoretisch könnte das gleiche Muster von Bogengangssignalen durch Rotation um eine Vielzahl von Achsen erzeugt werden. Aus diesem Grund ist ein Zusammenspiel zwischen Bogengängen und Makulaorganen für die genaue Wahrnehmung verschiedener Bewegungen und die entsprechenden kompensatorischen Reaktionen darauf notwendig (Guedry, 1966). Untersuchungen zur Konvergenz von Makula- und Bogengangssignalen beim Frosch liegen noch nicht vor. Ein weiterer Teil dieser Studie soll deshalb Aufschluss darüber geben, ob beim Frosch eine Konvergenz von Drehbeschleunigungssignalen der drei Bogengänge mit vertikalen Linearbeschleunigungssignalen der Lagena auf Ebene der vestibulären Neurone zweiter Ordnung stattfindet und -falls ja- nach welchem Muster diese Konvergenz organisiert ist.

Neben Informationen aus den ipsilateralen Vestibularorganen erhalten vestibuläre Neurone zweiter Ordnung auch Signale aus der gegenüberliegenden Seite via kommissurale Fasern, die zentrale vestibuläre Neurone auf beiden Seiten des Hirnstammes miteinander verbinden. Obgleich afferente und efferente Verbindungen der vestibulären Neurone bei allen bisher untersuchten Vertebraten weitgehend ähnlich organisiert zu sein scheinen (Straka et al., 2001), wurden erhebliche Unterschiede bezüglich der Physiologie der vestibulären Kommissur zwischen Fröschen und anderen Wirbeltieren festgestellt. Nach Stimulation des kontralateralen VIII. Hirnnerven konnten in vestibulären Neuronen der Eidechse (Richter et al., 1975), des Meerschweinchens (Babalian et al., 1997), der Katze (Shimazu und Precht, 1966; Kasahara et al., 1968; Mano et al., 1968; Markham, 1968; Wilson et al., 1968; Kasahara und Uchino; 1971, 1974; Uchino et al., 1986) und des Affen (Highstein et al., 1987) hemmende kommissurale Antworten (IPSPs) beobachtet werden. Genauer noch wurde bei der Katze gezeigt, dass diese hemmenden kommissuralen Verbindungen bogengangsspezifisch sind und dass in Bogengang-Neuronen zweiter Ordnung diese Hemmung vom

kontralateralen koplanaren Bogengang stammt (Kasahara und Uchino; 1971, 1974; Uchino et al., 1986). Die Existenz einer solchen bogengangsebenenspezifischen Hemmung resultiert in einer Gegentakt-Verstärker- („push-pull“-) Organisation der Bogengangssignale. Somit wird eine zusätzliche Verstärkung der durch Drehbeschleunigung ausgelösten Antworten erreicht (Shimazu und Precht, 1966; Markham et al., 1977). Im Gegensatz zu den genannten Spezies erhalten vestibuläre Neurone zweiter Ordnung des Frosches eine kommissurale Erregung nach elektrischer Stimulation des kontralateralen VIII. Hirnnerven (in-vivo: Ozawa et al., 1974; Dieringer und Precht, 1977, 1979; in-vitro: Cochran et al., 1987; Knöpfel, 1987). Bisher fehlte jedoch eine detaillierte Untersuchung der funktionellen Organisation kommissuraler bogengangsspezifischer Eingänge in Fröschen. Im dritten Teil dieser Studie soll deshalb herausgefunden werden, ob kommissurale Verbindungen zwischen den gegenüberliegenden Bogengängen in einer bogengangsebenenspezifischen Weise organisiert sind. Zudem soll Aufschluss über das Muster kommissuraler Lagena-Verbindungen gewonnen werden.

2. Material und Methoden

2.1. Versuchstiere und Haltung

Als Versuchstiere wurden adulte Grasfrösche (*Rana temporaria*) verwendet, die sich in ihrer Haltung als relativ unproblematisch zeigen. Die Tiere wurden mit behördlicher Genehmigung von einer Froschfarm in Irland bezogen und anschließend bis zur Präparation (max. 4 Wochen) in Wasserbecken gehalten (ca. 2 m x 1.5 m; Wassertemperatur ca. 20°C), in denen sich neben Versteckmöglichkeiten auch ausreichend freie Wasserflächen befanden. Das Wasser wurde alle zwei Tage erneuert, die Fütterung erfolgte zweimal wöchentlich mit lebenden Schaben und Mehlwürmern im trockengelegten Becken.

2.2. Präparation

Die Ergebnisse aus dieser Arbeit stammen ausschließlich aus *in-vitro* Experimenten, die am isolierten Hirnstamm von 33 Versuchstieren durchgeführt wurden. Die Genehmigung für die Versuche wurde von der Regierung von Oberbayern erteilt (211-2531-98/99).

Wie bereits in früheren Studien beschrieben (Cochran et al., 1987; Straka und Dieringer, 1993), wurden die Tiere anästhesiert (0.1% 3-Amino-Benzoesäure-Ethyl-Ester, MS-222, Sigma) und mit eiskalter Ringerlösung (Zusammensetzung in mM: 75 NaCl, 25 NaHCO₃, 2 CaCl₂, 2 KCl, 0.1 MgCl₂ und 11 Glukose, pH 7.4) transkardial perfundiert. Anschließend wurde der Schädel und das knorpelige Labyrinth von der ventralen Seite her geöffnet und die drei Bogengänge auf beiden Seiten des Gehirns so durchtrennt, dass deren Sinnesepithel mit dem VIII. Hirnnerven verbunden blieb. Bis auf den VIII. Hirnnerven wurden alle Hirnnerven durchtrennt, ebenso das Vorderhirn rostral zum Chiasma opticum und das Rückenmark auf Höhe der zweiten Dorsalwurzel. Das Gehirn wurde daraufhin (zusammen mit den Labyrinthorganen, die immer noch über den VIII. Hirnnerven mit dem Hirnstamm verbunden waren) entnommen, in eiskalte Ringerlösung gegeben und dort die Dura mater, die Labyrinthorgane und der Plexus chorioideus (der den IV. Ventrikel bedeckt) entfernt (Abb. 2A). Zusätzlich zum Vorderhirn wurde bei einem Teil der für Versuche zur kommissuralen Verschaltung verwendeten Präparate das Kleinhirn entfernt. Die Gehirne wurden bis zu fünf

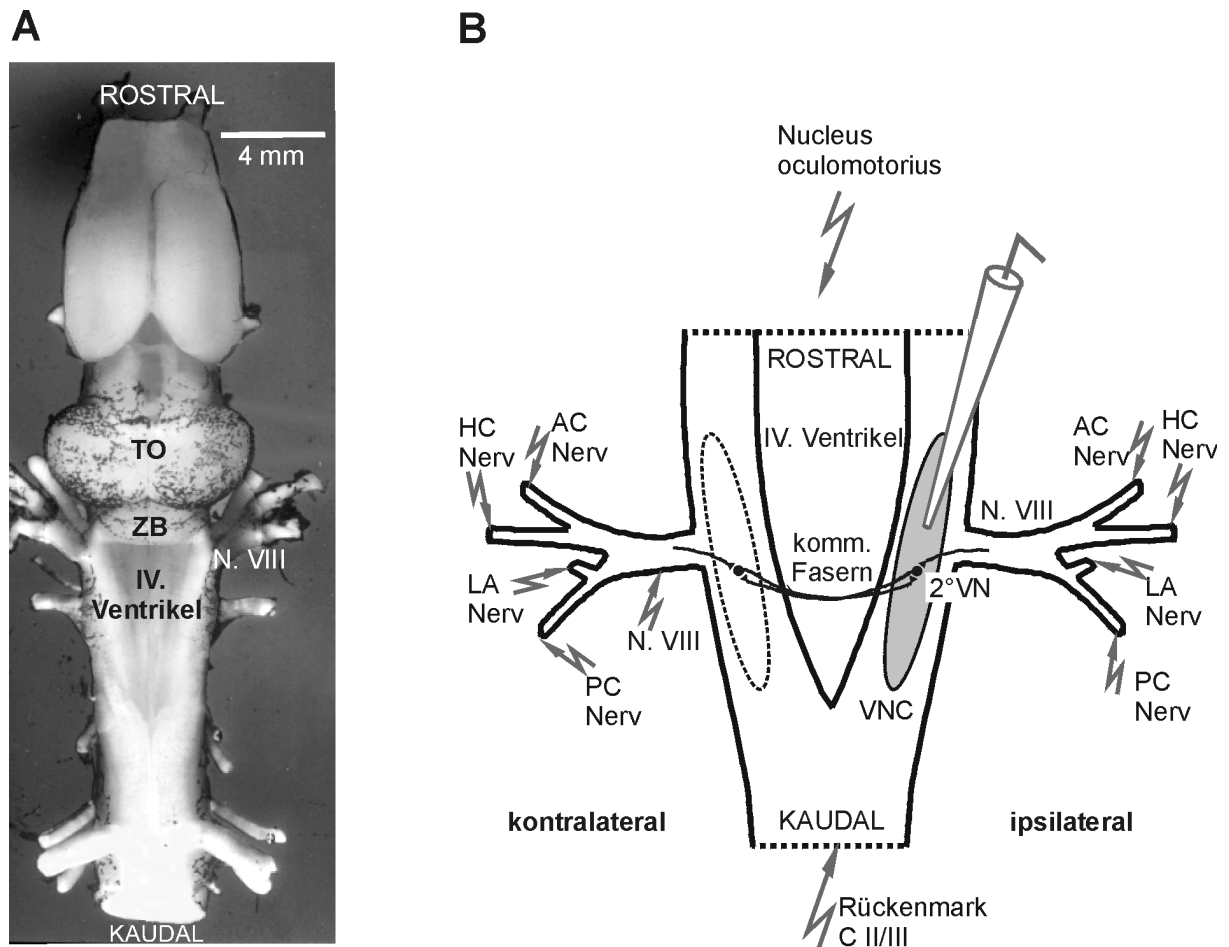


Abb. 2: Dorsalansicht des Froschgehirns und Skizze der experimentellen Anordnung. A: isoliertes Gehirn. B: Schematische Darstellung des Hirnstammes mit Reiz- und Ableitorten. Die Blitzsymbole repräsentieren die elektrische Stimulation der einzelnen ipsi- und kontralateralen Nervenäste, des achten Hirnnerven (N. VIII) sowie der okulomotorischen Kerne (Nucleus Oculomotorius) und des Rückenmarks. Intra- und extrazelluläre Ableitungen wurden in den vestibulären Kernen (VNC, graue Fläche) vorgenommen. ZB: Zerebellum; HC, AC, PC, LA: horizontaler, anteriorer vertikaler und posteriorer vertikaler Bogengang bzw. Lagen; Komm.: kommissural; TO: Tectum opticum; 2°VN: vestibuläres Neuron zweiter Ordnung.

Tage nach Entnahme für Messungen benutzt und zwischen den Messungen in 6°C kalter Ringerlösung aufbewahrt, die mit Sauerstoff gesättigt worden war (pH 7.4). Für die Experimente wurde der Hirnstamm mit Insektennadeln auf den Sylgard-Untergrund der Perfusionskammer (Volumen 2.4 ml) festgesteckt, die permanent mit sauerstoffgesättigter Ringerlösung durchspült wurde (1.3-2.1 ml/min). Die Temperatur in der Kammer wurde elektronisch überwacht und konstant auf $14.0 \pm 0.2^\circ\text{C}$ geregelt.

2.3. Stimulation

Die elektrische Stimulation der einzelnen Nervenäste der Bogengänge sowie des Lagena-Nerven auf jeder Seite des Präparates erfolgte mittels selbst gefertigter Saugelektroden (Durchmesser an der Spitze: 120-150 μm). Der Abstand zwischen der Saugelektroden spitze und dem Hirnstamm (Eintritt des VIII. Hirnnerven) betrug für die Nervenäste des horizontalen und anterioren vertikalen Bogenganges jeweils ca. 2.6 mm, für den Nervenast des posterioren vertikalen Bogenganges ca. 2.2 mm und für den Nervenast der Lagena ca. 1.4 mm. Bei einem Teil der Experimente wurde zusätzlich der VIII. Hirnnerv auf einer Seite des Gehirns mit einer konzentrischen bipolaren Metallelektrode stimuliert (Durchmesser der Spitze ca. 25 μm), die auf der Oberfläche des Nerven in der Nähe des Ganglion von Scarpa plaziert war (Abb. 2B). Die Entfernung zwischen Elektrodenspitze und Hirnstamm war entsprechend kürzer als für die einzelnen Nervenäste und betrug in diesem Fall 0.4 mm. Die unterschiedliche Entfernung der Stimulationsorte von der Ableitregion resultierte in unterschiedlichen Latenzen der evozierten Antworten.

Um die Richtung der axonalen Projektion vestibulärer Neurone feststellen zu können, wurden bei einem weiteren Teil der Experimente die bilateralen okulomotorischen Kerne sowie das Rückenmark elektrisch stimuliert (Abb. 2B). Für die Stimulation der okulomotorischen Kerne wurde eine konzentrische bipolare Elektrode (Durchmesser der Spitze 25 μm) unterhalb des dritten Ventrikels zwischen den beiden Kernen plaziert und für die Stimulation des Rückenmarks ein Paar teflonbeschichtete Silberdrähte (Durchmesser 250 μm) im ventrolateralen Bereich auf der linken und rechten Seite rostral der Spinalwurzel II/III positioniert. Die Latenzen der antidromen Aktionspotentiale wurden zur Berechnung der axonalen Leitungsgeschwindigkeiten verwendet.

Zur Auslösung postsynaptischer Potentiale in den vestibulären Kernen wurde mit elektrischen Einzelpulsen von 0.2 ms Dauer und einer konstanten Stromstärke zwischen 1-10 μA (Nervenäste der Bogengänge und der Lagena), 5-30 μA (VIII. Hirnnerv) bzw. 30-150 μA (Stimulation der okulomotorischen Kerne und des Rückenmarks) gereizt. Die Einzelimpulse wurden von einem Pulsgenerator (WPI Pulsemaster A360) mit einer Frequenz von 0.5 Hz generiert.

2.4. Ableitung

Für extra- und intrazelluläre Messungen wurden Glaselektroden benutzt, die mit einem Elektrodenziehgerät angefertigt wurden (P-87 Brown/Flaming). Elektroden für die Registrierung von extrazellulären Feldpotentialen wurden schräg angeschliffen (30°), hatten einen Spitzendurchmesser von $20\ \mu\text{m}$ und wurden mit $2\ \text{M NaCl}$ -Lösung gefüllt. Der Widerstand der Elektroden betrug $1\text{-}3\ \text{M}\Omega$. Elektroden für intrazelluläre Ableitungen wurden mit einer Mischlösung aus $2\ \text{M KAc}$ und $0.1\ \text{M KCl}$ gefüllt und hatten einen Widerstand von $90\text{-}120\ \text{M}\Omega$.

Nach Einbau des Präparates in die Perfusionskammer wurden zu Beginn jeder Versuchsreihe die Schwellen der Feldpotentiale in den vestibulären Kernen auf beiden Seiten des Hirnstammes nach elektrischer Stimulation des ipsilateralen VIII. Hirnnerven, der einzelnen Nervenäste der Bogengänge bzw. der Lagena, der okulomotorischen Kerne und des Rückenmarks bestimmt. Da die Amplitude der Feldpotentiale an verschiedenen Stellen der vestibulären Kerne unterschiedlich stark ausgeprägt war, wurde für jede dieser Messungen ein standardisierter Ableitort gewählt. Dieser war $0.4\ \text{mm}$ kaudal relativ zum kaudalen Ende des Eintritts des VIII. Hirnnerven in den Hirnstamm und in $0.4\ \text{mm}$ Tiefe bezogen auf die Oberfläche des Hirnstammes gelegen.

Feldpotentiale in den vestibulären Kernen nach Stimulation der afferenten Bogengangs- und des Lagena-Nerven setzen sich aus zwei negativen Komponenten, einer präsynaptischen (N_0) und einer postsynaptischen (N_1) zusammen (Precht et al., 1974; Abb. 3). Die Amplitude der N_1 -Komponente repräsentiert die monosynaptische Summenaktivität von vestibulären Neuronen zweiter Ordnung und wurde zur Bestimmung der Schwellenreizstärke (T) für die postsynaptische Erregung benutzt. Voraussetzung für intrazelluläre Ableitungen in den vestibulären Kernen war eine N_1 -Komponente nach Stimulation eines bestimmten Nervenastes der Bogengänge bzw. der Lagena von mindestens $0.15\ \text{mV}$ bei $4.0 \times T$. Konnte bei dieser Reizstärke bei einem der Nervenäste keine entsprechende N_1 -Komponente ausgelöst werden, wurde das Präparat nicht weiter für Versuche verwendet. Dies war bei ca. jedem fünften Präparat bereits am ersten Versuchstag der Fall (Schädigung der Nerven bei der Präparation), bei den übrigen Hirnen normalerweise nach 4-5 Tagen. Die Schwellenreizstärke nach Stimulation eines Nervenastes der Bogengänge bzw. der Lagena lag sowohl für die N_1 -Komponente (extrazelluläre Ableitung) als auch für die Auslösung eines monosynaptischen EPSPs (intrazelluläre Ableitung) zwischen ca. 1.0 und $3.5\ \mu\text{A}$ und war für die vier

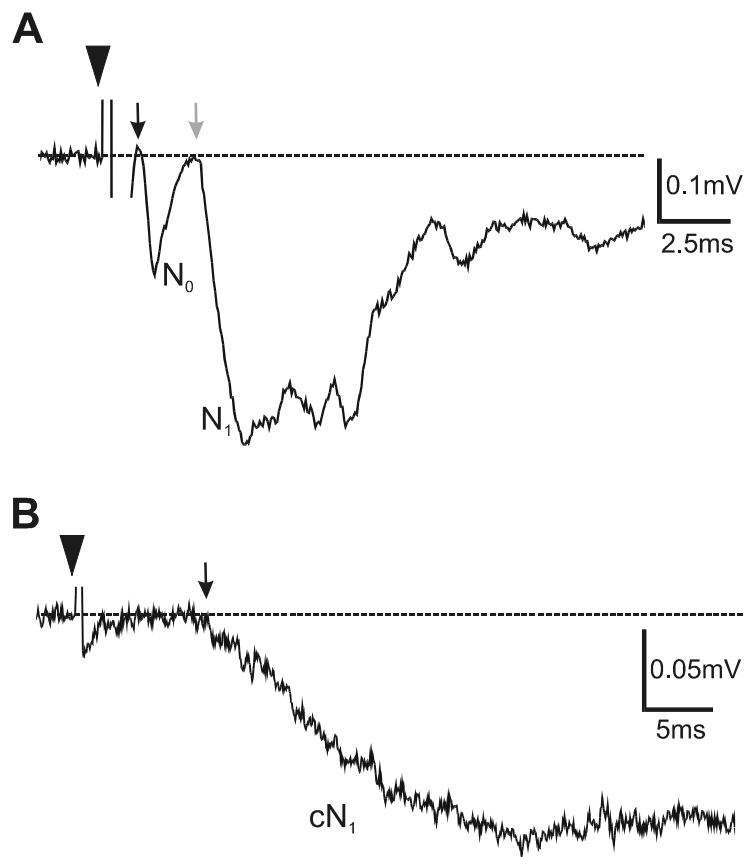


Abb. 3: Feldpotentiale in den vestibulären Kernen nach Stimulation eines der drei ipsilateralen bzw. kontralateralen Bogengang-Nerven. A: afferentes Feldpotential nach Stimulation des ipsilateralen horizontalen Bogengang-Nerven. B: kommissurales Feldpotential nach Stimulation des kontralateralen horizontalen Bogengang-Nerven. Gestrichelte Linien markieren die Nulllinie. Dreiecke kennzeichnen den Reizbeginn. Jede Spur stellt den Mittelwert von 24 Einzelantworten dar. N_0 , N_1 : negative prä- bzw. postsynaptische Komponente des afferenten Feldpotentials. cN_1 : negative postsynaptische Komponente des kommissuralen Feldpotentials. Pfeile kennzeichnen den Beginn der N_0 - (schwarzer Pfeil) und N_1 - (grauer Pfeil) bzw. der cN_1 -Komponente. Die Reizstärke betrug jeweils das fünffache der Schwellenreizstärke für die N_1 -Komponente.

verschiedenen Nervenäste ähnlich. Die Reizstärke für die Generierung eines antidromen Aktionspotentials wurde auf die vierfache Schwellenreizstärke limitiert die nötig war, um ein antidromes Feldpotential nach Stimulation der okulomotorischen Kerne bzw. des Rückenmarks auszulösen. Bei dieser maximalen Reizintensität konnte eine direkte Aktivierung der vestibulären Neurone durch Stromschleifen praktisch ausgeschlossen werden.

Das untersuchte Hirnareal schloss in erster Linie drei der vier vestibulären Kerne ein, den superioren vestibulären Kern (SVN), den lateralen vestibulären Kern (LVN) und den descendierenden vestibulären Kern (DVN; Abb. 4A). Der mediale vestibuläre Kern (MVN) erhält nur relativ wenige afferente vestibuläre Eingänge (Straka et al., 2000a) und wurde deshalb nicht in die Untersuchung einbezogen. Intrazelluläre Ableitungen erfolgten in einem

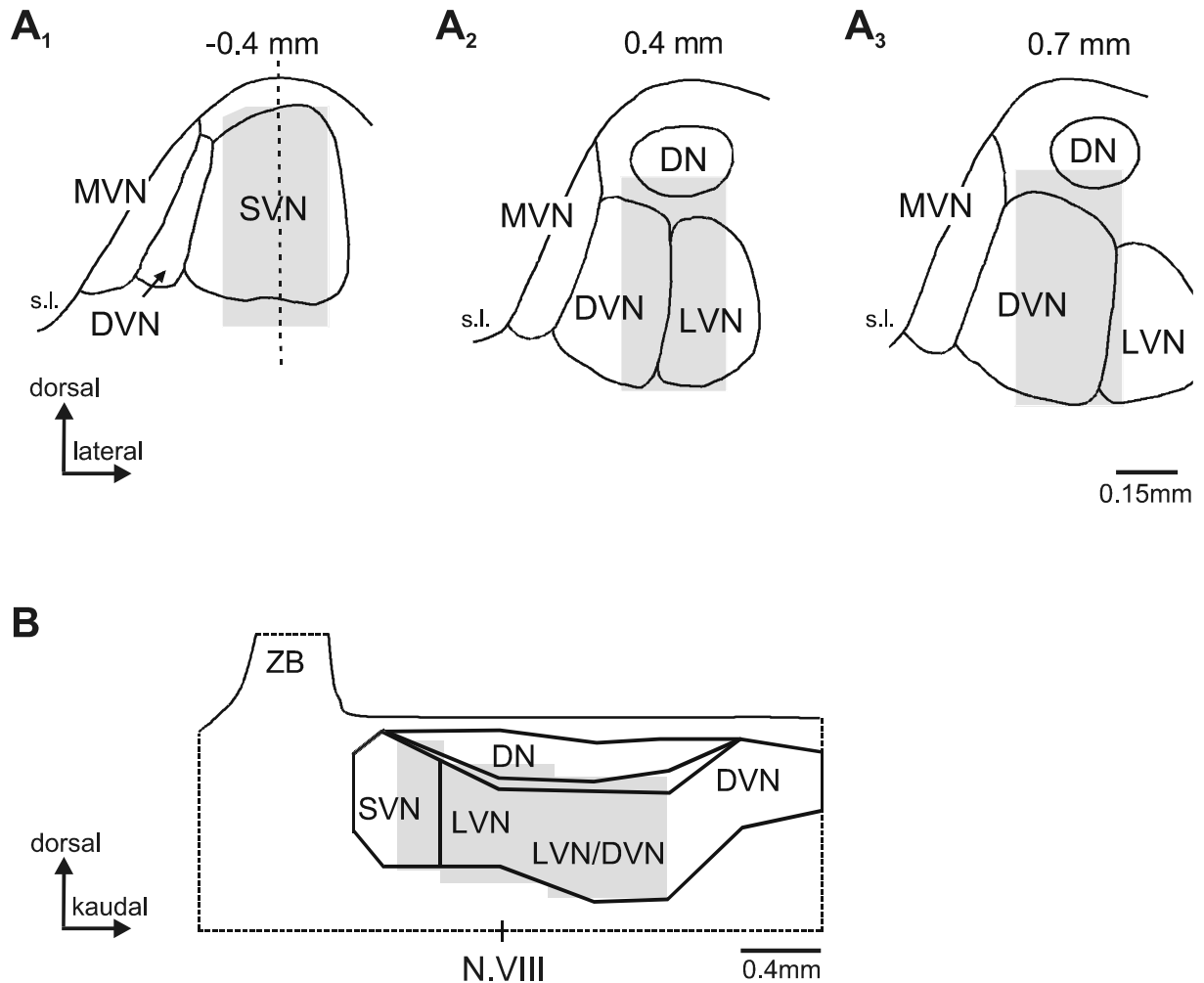


Abb. 4: Schematische Abbildung der vestibulären Kerne auf der rechten Seite des Hirnstammes und Lage des untersuchten Areals (graue Flächen). A: Frontale Ansicht der vestibulären Kerne in drei verschiedenen rostro-kaudalen Ebenen. A₁, A₂, A₃: 0.4 mm rostral (A₁), 0.4 mm kaudal (A₂) und 0.7 mm kaudal (A₃) vom kaudalen Ende des N. VIII. B: parasagittale Ansicht der vestibulären Kerne. Gestrichelte Linie in A zeigt die Orientierung der parasagittalen Schnittebene für B an. ZB: Zerebellum; DN: dorsaler Kern; DVN: descendierender vestibulärer Kern; LVN: lateraler vestibulärer Kern; MVN: medianer vestibulärer Kern; N. VIII: achter Hirnnerv; s.l.: sulcus limitans; SVN: superiorer vestibulärer Kern. (Modifiziert, nach Straka et al., 2000a).

Bereich zwischen 0.5 mm rostral und 0.8 mm kaudal zum kaudalen Ende der Eintrittsstelle des VIII Hirnnerven und in einer Tiefe von 0.15 mm bis 0.75 mm bezogen auf die dorsale Oberfläche des Hirnstammes (Abb. 4B). In medio-lateraler Richtung erstreckte sich das untersuchte Hirnareal vom höchsten Punkt der dorsalen Oberfläche des Hirnstammes bis max. 0.15 mm medial bzw. 0.1 mm lateral davon. Von allen identifizierten Neuronen wurden die rostro-kaudalen bzw. die dorso-ventralen Koordinaten bestimmt. Da es allerdings schwierig war, exakt den höchsten Punkt des Hirnstammes, also den Nullpunkt für die medio-laterale Entfernung zu bestimmen, wurde bei der Auswertung der Lage der Neurone die medio-laterale Verteilung nicht berücksichtigt. Einzelne Tracks hatten einen Abstand von 0.05 mm

zueinander und wurden systematisch über die gesamte Strecke des untersuchten Hirnareals verteilt, um ein repräsentatives Verteilungsmuster der identifizierten Neurone zu erhalten.

An verschiedenen Ableitorten der vestibulären Kerne war es im selben Präparat möglich, Neurone mit einem monosynaptischen Eingang von jeweils einem anderen der drei Bogengangs- bzw. des Lagena-Nerven anzutreffen. Deshalb kann man davon ausgehen, dass in Neuronen mit einem monosynaptischen EPSP von nur einem Labyrinthorgan diese labyrinthorgan-spezifische Erregung nicht durch ungenügende Reizung der Nervenäste der anderen Bogengänge bzw. der Lagena zustande kam, sondern tatsächlich auf der spezifischen Verschaltung beruhte (Straka et al., 1997). Des Weiteren konnten an verschiedenen Ableitorten in den vestibulären Kernen im gleichen Experiment Neurone mit einem monosynaptischen Eingang von verschiedenen Labyrinthorganen gefunden werden. Aufgrund dieser Tatsache kann davon ausgegangen werden, dass in vestibulären Neuronen mit einem konvergenten Eingang diese Konvergenz nicht etwa auf Stromschleifen durch zu starke elektrische Reizung eines Nervenastes zurückzuführen war, sondern dass eine tatsächliche monosynaptische Verschaltung von zwei oder mehr Labyrinthorganen auf ein vestibuläres Neuron zweiter Ordnung vorlag.

2.5. Datenaufnahme und –auswertung

Einzelne Reizantworten wurden digitalisiert (CED 1401, Cambridge Electronic Design), auf einem Rechner gespeichert und off-line ausgewertet (Software für die Aufnahme und Auswertung: SIGAVG, Cambridge Electronic Design). Zur Mittelwertbildung wurden 10-30 einzelne synaptische Potentiale aufgezeichnet. Die Auswertung wurde an Mittelwerten dieser Antworten durchgeführt, nachdem das extrazelluläre Potential -aufgenommen an derselben Stelle bei identischer Reizsituation- subtrahiert wurde. Bei der Analyse der Daten wurde die Latenz der Reizantwort, die Anstiegszeit und die maximale Amplitude gemessen.

Die Latenz eines elektrischen Potentials bezeichnet die Zeit von Stimulationsbeginn ($t=0$) bis zur ersten erkennbaren Potentialänderung. Die Anstiegszeit wurde definiert als die Zeit, die von der ersten erkennbaren Potentialänderung bis zu dem Punkt, an dem 90% der maximalen Amplitude erreicht waren, verstrich. Die maximale Amplitude wurde aus der Differenz von Fußpunkt und Maximalwert des postsynaptischen Potentials errechnet. Die intrazelluläre Injektion positiver oder negativer Ladung erlaubte es, das Membranpotential einer Zelle zu

verschieben. Wurde positive Ladung injiziert (bis max. 1.5 nA), verschob sich das Membranpotential der Zelle hin zu positiveren Werten. Entsprechend verhielt es sich bei Injektion negativer Ladung. Die gemessenen IPSPs konnten als echte IPSPs identifiziert werden, da deren Amplitude als Antwort auf intrazelluläre Injektion positiver Ladung zunahm. Zudem konnte deren Amplitude durch Injektion negativer Ladung verkleinert bzw. umgedreht werden.

3. Ergebnisse

3.1. Evozierte Antworten in den vestibulären Kernen und Identifizierung vestibulärer Neurone zweiter Ordnung

In diesem Teil der Studie wurde untersucht, ob Signale der ipsilateralen Lagena mit Signalen aus den drei ipsilateralen Bogengängen in vestibulären Neuronen zweiter Ordnung konvergieren und -falls ja- welches Muster diese Konvergenz aufweist.

Elektrische Stimulation eines der ipsilateralen Nervenäste der Bogengänge oder der Lagena (LA) lösten präsynaptische (N_0) und postsynaptische (N_1) negative Feldpotentiale aus (Abb. 3A). Bei der N_0 Komponente handelte es sich um die in den Hirnstamm einlaufenden Aktionspotentiale in den afferenten Fasern des N. VIII. Die zweite, größere N_1 Komponente wurde durch die anschließende postsynaptische Depolarisation von vestibulären Neuronen zweiter Ordnung verursacht. Die mittleren Latenzen der N_0 und N_1 Antworten (1.0 ± 0.1 ms bzw. 2.8 ± 0.2 ms) nach Stimulation des Lagena-Nerven waren signifikant kürzer ($p \leq 0.0001$) als die gemittelten Latenzen der Antworten nach Stimulation der Bogengangs-Nerven (1.4 ± 0.2 ms bzw. 3.3 ± 0.3 ms). Diese Unterschiede erklären sich aus der kürzeren Distanz zwischen Reiz- und Ableitort im Falle des Lagena-Nerven gegenüber den drei Bogengangs-Nerven. Der zeitliche Unterschied zwischen prä- und postsynaptischer Latenz entspricht einer synaptischen Verzögerung von ca. 1.8 ms bei 14°C . Ein untersuchtes Neuron wurde als vestibuläres Neuron zweiter Ordnung (2°VN) definiert, wenn es in den vestibulären Kernen des Hirnstammes lokalisiert war und nach Stimulation des ipsilateralen N.VIII oder eines seiner Äste ein monosynaptisches EPSP auftrat (Festlegung der Latenz für monosynaptische EPSPs siehe weiter unten). Insgesamt wurden in diesem ersten Teil der Studie 228 Neurone intrazellulär abgeleitet und als vestibuläre Neurone zweiter Ordnung identifiziert. Entsprechend ihrer monosynaptischen Eingänge von der ipsilateralen Lagena oder den ipsilateralen Bogengängen wurden diese Neurone in folgende Gruppen unterteilt: Lagena-Neurone zweiter Ordnung (2°LA ; z.B. Abb. 5A), horizontale Bogengangs-Neurone zweiter Ordnung (2°HC ; z.B. Abb. 5C), anteriore vertikale (2°AC) und posteriore vertikale (2°PC) Bogengangs-Neurone zweiter Ordnung.

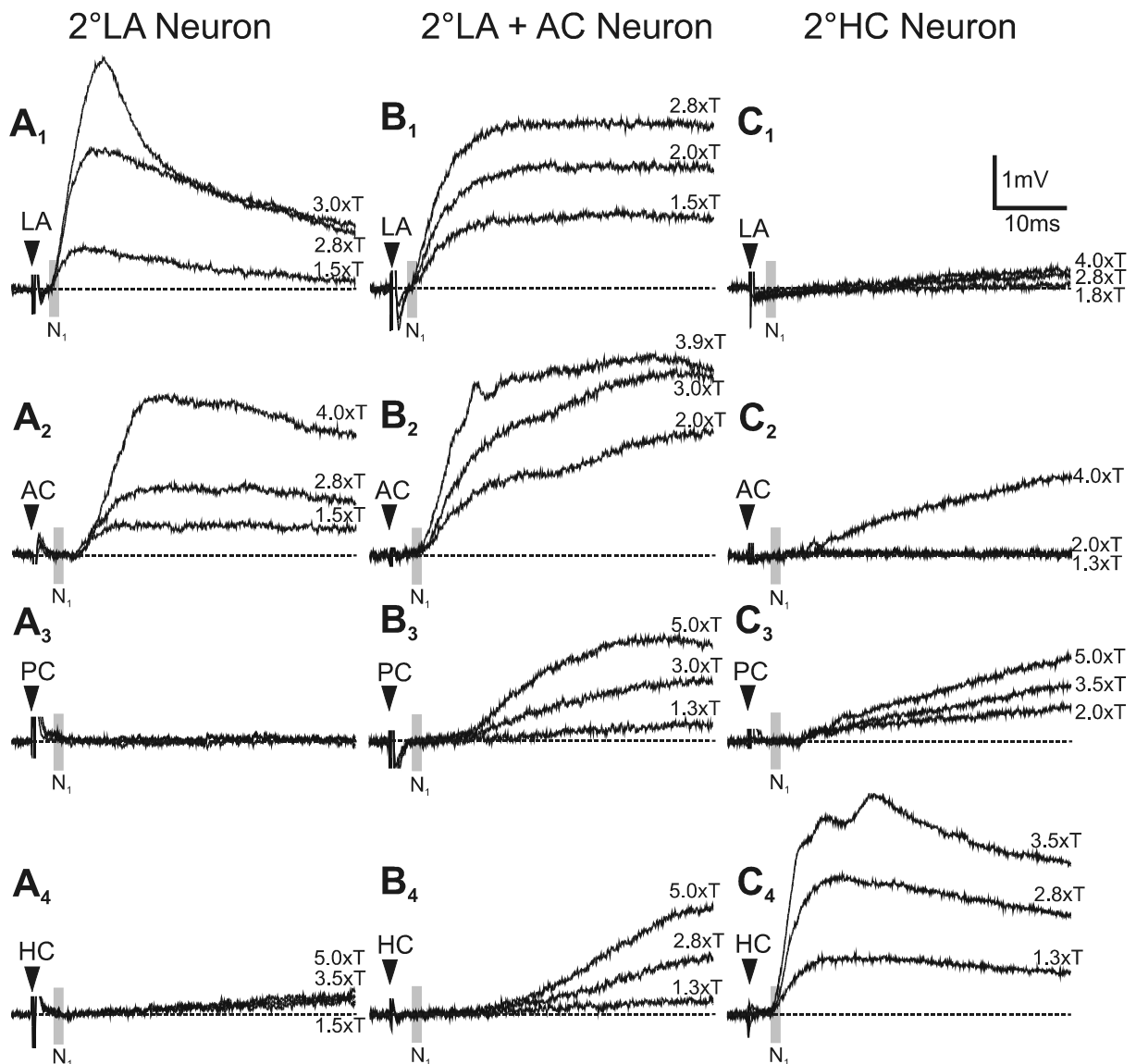


Abb. 5: Konvergenz afferenter Eingänge in drei verschiedenen vestibulären Neuronen zweiter Ordnung nach Stimulation der drei ipsilateralen Bogengangs- und des Lagena-Nerven. A: Lagena-Neuron zweiter Ordnung (2° LA) identifiziert durch monosynaptische EPSPs nach Stimulation des Lagena-Nerven (LA; A_1); erregende Antworten in A_2 und A_4 sind nicht monosynaptisch. B: Lagena + anteriorer Bogengang-Neuron zweiter Ordnung (2° LA+AC) identifiziert durch monosynaptische EPSPs nach Stimulation des Lagena-Nerven (B_1) sowie des anterioren vertikalen Bogengangs-Nerven (AC; B_2); erregende Antworten in B_3 und B_4 sind nicht monosynaptisch. C: horizontales Bogengangs-Neuron zweiter Ordnung (2° HC) identifiziert durch monosynaptische EPSPs nach Stimulation des horizontalen Bogengangs-Nerven (HC; C_4); erregende Antworten in C_1 , C_2 und C_3 sind nicht monosynaptisch. Reizstärken wurden jeweils als Vielfaches der Schwellenreizstärke (xT) der ipsilateralen (N_1) Feldpotentialkomponente angegeben. Die vertikalen grauen Balken zeigen den Mittelwert \pm Standardabweichung des Beginns der ipsilateralen N_1 -Feldpotentialkomponente. Gestrichelte Linien markieren das Ruhemembranpotential. Dreiecke kennzeichnen den Stimulationsbeginn. Jede Spur stellt den Mittelwert von 24 Einzelantworten dar. PC: posteriorer vertikaler Bogengangs-Nerv.

Die Latenzen der monosynaptischen EPSPs in 2° VN waren nach Stimulation der Nervenäste der Bogengänge ähnlich (im Mittel: 3.7 ± 0.6 ms; $n=236$). Dies war unabhängig davon, ob ein

Neuron seinen monosynaptischen Eingang von einem oder mehr als einem Bogengang bekam. Monosynaptische Antworten nach Stimulation des Lagena-Nerven wiesen wiederum signifikant kürzere Latenzen auf (im Mittel: 3.3 ± 0.6 ms; $n=112$; Abb. 6C). Unter Berücksichtigung der synaptischen Verzögerung von 1.8 ms (siehe auch Straka et al., 1997) wurden alle EPSPs mit einer Latenz von weniger als 5.6 ms nach Stimulation der Nervenäste der Bogengänge bzw. mit einer Latenz von weniger als 5.3 ms nach Stimulation des Nervenastes der Lagena als monosynaptisch betrachtet. Die maximalen Amplituden der EPSPs wie auch deren Anstiegszeiten vom Fußpunkt bis 90% der maximalen Amplitude waren sowohl nach Stimulation der Nervenäste der Bogengänge als auch der Lagena ähnlich (Abb. 6A,B).

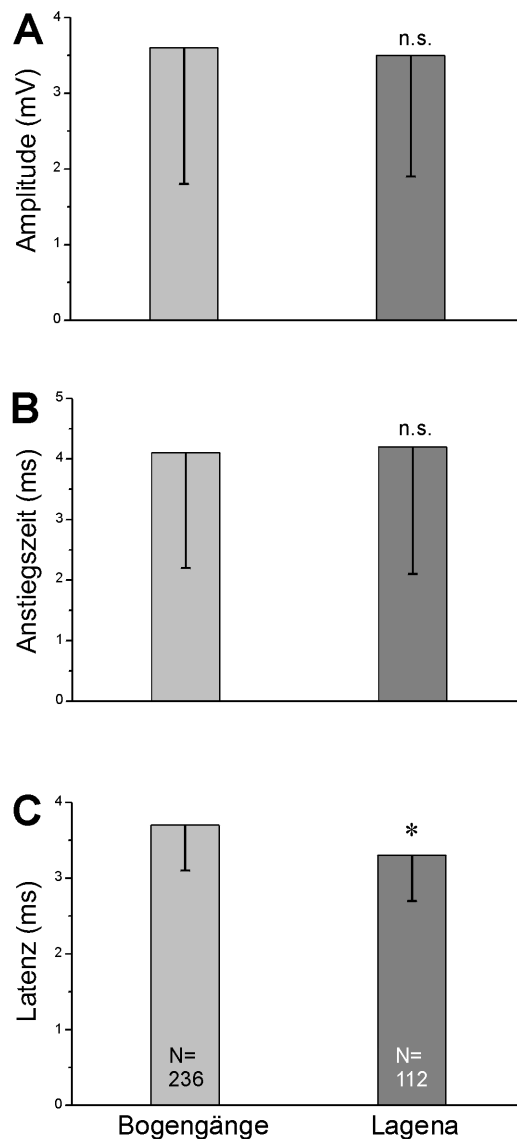


Abb. 6: Amplituden, Anstiegszeiten und Latenzen der monosynaptischen EPSPs nach Stimulation der ipsilateralen Bogengangs- bzw. Lagena-Nerven. A, B: Amplituden und Anstiegszeiten der EPSPs nach Bogengangs- bzw. nach Lagena-Stimulation wiesen keine signifikanten Unterschiede auf (n.s.). C: Die Latenzen der Lagena-EPSPs waren signifikant kürzer als die der Bogengangs-EPSPs (*: $p \leq 0.001$).

3.1.1. Lagena-Neurone zweiter Ordnung

In 114 (=50%) der insgesamt 228 identifizierten 2°VN konnte ein monosynaptisches EPSP nach Stimulation des Lagena-Nerven registriert werden (Abb. 7A). Ungefähr ein Viertel (28 Neurone) dieser 114 Neurone erhielt ein monosynaptisches EPSP ausschließlich von der Lagena (2°LA Neurone; z.B. Abb. 5A). Die restlichen drei Viertel der Neurone (86 von 114 Neuronen) erhielten zusätzlich noch ein monosynaptisches EPSP, welches von einem oder von mehreren Bogengangs-Nerven stammte. Diese 2°VN wurden als 2°LA+ Neurone definiert, wobei nach dem + der jeweilige Bogengangseingang hinzugefügt wurde, also z.B.

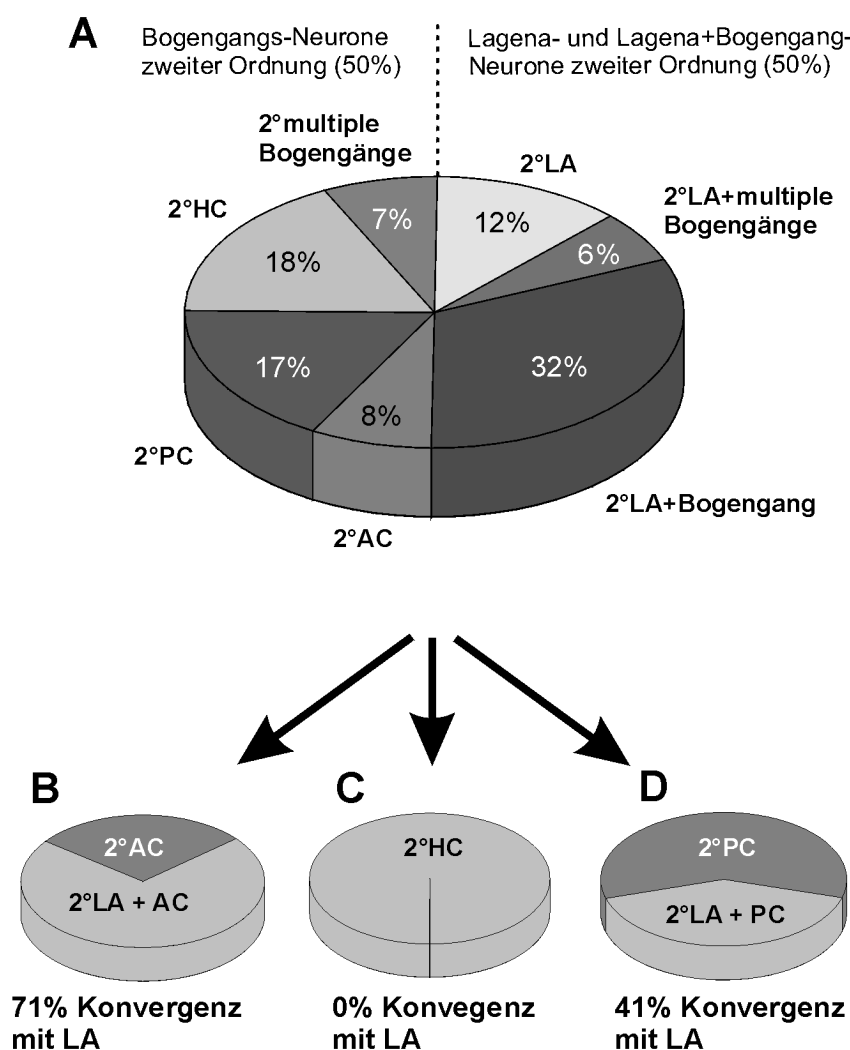


Abb. 7: Verteilung der Bogengangs- und Lagena-Neurone zweiter Ordnung. A: die Hälfte der identifizierten Neurone erhielt einen monosynaptischen Eingang von einem oder mehreren Bogengangs-Nerven (links in A), die andere Hälfte erhielt einen monosynaptischen Eingang vom Lagena-Nerven bzw. vom Lagena-Nerven und von einem oder mehreren Bogengangs-Nerven (rechts in A). B, D: Konvergenzmuster monosynaptischer Signale nach Stimulation des anterioren vertikalen (B) bzw. des posterioren vertikalen Bogengangs-Nerven und des Lagena-Nerven (D). C: Fehlen einer Konvergenz monosynaptischer horizontaler Bogengangs- und Lagenasignale. 2°HC, 2°AC, 2°PC, 2°LA: horizontale, anteriore vertikale, posteriore vertikale Bogengangs- bzw. Lagena-Neurone zweiter Ordnung.

2°LA+AC (z.B. Abb. 5B). Die Mehrheit dieser 2°LA+ Neurone (72 von 86 Neuronen, 84%) erhielt monosynaptische EPSPs von der Lagena und von nur einem Bogengang. Dieser monosynaptische Bogengangs-Eingang stammte immer von einem der beiden vertikalen Bogengänge, also entweder vom anterioren vertikalen oder posterioren vertikalen Bogengang (Abb. 7B,D). Keines der identifizierten 2°VN wies einen konvergenten monosynaptischen Eingang vom Lagena-Nerven und gleichzeitig vom horizontalen Bogengangs-Nerven auf (Abb. 7C). Ein Unterschied ergab sich jedoch in der Häufigkeit der Konvergenz der Signale von Lagena und anteriorem vertikalen Bogengang bzw. von Lagena und posteriorem vertikalen Bogengang: es konnten mehr Neurone mit einem konvergenten monosynaptischen Eingang vom anterioren vertikalen Bogengang und der Lagena nachgewiesen werden (n=45) als Neurone mit einem konvergenten Eingang vom posterioren vertikalen Bogengang und der Lagena (n=27). Im Bezug auf 2°VN, die ein monosynaptisches EPSP von den vertikalen Bogengängen erhielten bedeutete dies, dass ein größerer Prozentsatz anteriorer vertikaler Bogengangs-Neurone einen konvergenten monosynaptischen Lagena-Eingang erhielt (45 von 63 Neuronen; 71%) als posteriore vertikale Bogengangs-Neurone (27 von 66 Neuronen; 41%; Abb. 7B,D). Bei Neuronen mit einem konvergenten monosynaptischen Eingang von der Lagena und mehr als einem Bogengang (14 von 86 Neuronen; 16%) konnte kein spezifisches Verschaltungsmuster festgestellt werden.

Die Schwellenreizstärken der EPSPs nach Stimulation des Lagena- bzw. der Bogengangs-Nerven unterschieden sich in Neuronen mit einem konvergenten Eingang untereinander nicht. Jedoch unterschieden sich die EPSPs verschiedener Herkunft hinsichtlich der Größe ihrer Amplitude in Neuronen mit zwei konvergierenden Signalen. Definitionsgemäß stellte das EPSP mit der größeren Amplitude bei vergleichbarer Reizstärke den Haupteingang, das EPSP mit der kleineren Amplitude den Nebeneingang dar. Unabhängig davon, ob der schwächere Eingang von der Lagena oder einem der Bogengänge stammte, erreichte die Amplitude des kleineren EPSPs $50 \pm 23\%$ (n=72) der Amplitude des größeren Einganges (Abb. 8A; z.B. Abb. 9A,B). Auch hier ließen sich Unterschiede zwischen Neuronen mit einem konvergenten monosynaptischen Eingang vom anterioren vertikalen Bogengang und der Lagena bzw. dem posterioren vertikalen Bogengang und der Lagena finden. In den meisten 2°LA+AC Neuronen (37 von 45) hatte die größere monosynaptische EPSP-Komponente ihren Ursprung im anterioren vertikalen Bogengangs-Nerv, während in 2°LA+PC Neuronen etwa die gleiche Anzahl Neurone den stärkeren Eingang vom posterioren vertikalen Bogengang (12 von 27) oder von der Lagena erhielten (15 von 27).

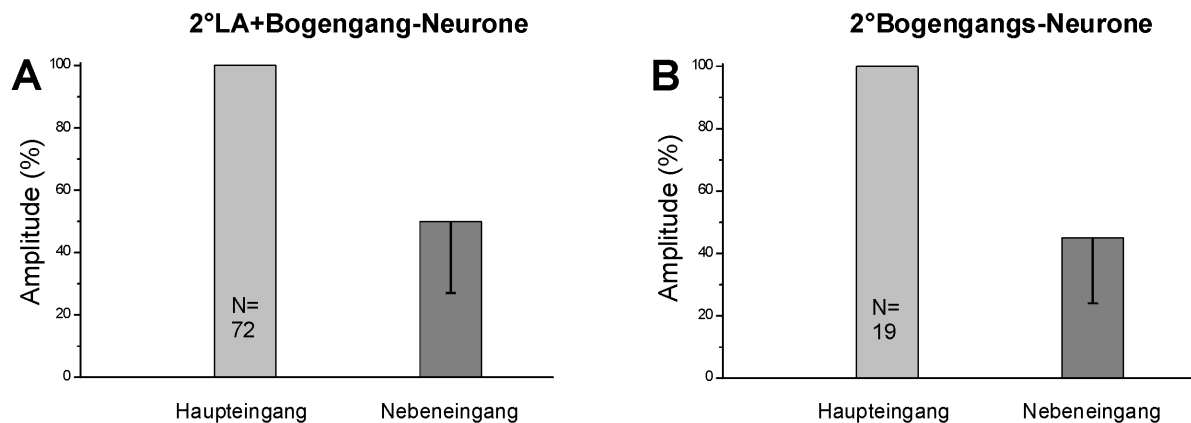


Abb. 8: Vergleich der Amplituden des Haupt- und des Nebeneinganges nach Stimulation der ipsilateralen Bogengangs-Nerven und des Lagena-Nerven. A: Neurone mit einem monosynaptischen konvergenten Signal von der Lagena und einem Bogengang (2°LA+Bogengang-Neuron). Der Haupteingang stammte entweder von der Lagena oder vom Bogengang. B: Neurone mit einem monosynaptischen konvergenten Signal von zwei oder drei Bogengängen (2°Bogengangs-Neurone). 100% entspricht der Amplitude des Haupteinganges bei einer Reizstärke von 5xT.

3.1.2. *Bogengangs-Neurone zweiter Ordnung*

Die andere Hälfte der insgesamt registrierten 228 vestibulären Neurone zweiter Ordnung erhielt ein monosynaptisches EPSP ausschließlich von den Bogengängen (z.B. Abb. 5C; 7A). Bei der Mehrheit dieser 114 Bogengangs-Neurone zweiter Ordnung (97 von 114 Neuronen; 85%) stammte der monosynaptische Eingang von nur einem der drei Bogengänge: 40 Neurone erhielten ein monosynaptisches EPSP nach Stimulation des horizontalen Bogengangs-Nerven, 39 Neurone nach Stimulation des posterioren vertikalen Bogengangs-Nerven und 18 Neurone nach Stimulation des anterioren vertikalen Bogengangs-Nerven. Die verbleibenden Bogengangs-Neurone erhielten ein monosynaptisches EPSP entweder von zwei (15 von 114 Neuronen; 13%) oder von allen drei Bogengängen (2 von 114 Neuronen; 2%). Ebenso wie bei 2°LA+ Neuronen konnte in Bogengangs-Neuronen zweiter Ordnung mit konvergenten monosynaptischen EPSPs von zwei oder allen drei Bogengängen ein stärkerer und ein schwächerer Eingang unterschieden werden. In diesen Neuronen mit konvergenten Bogengangs-Eingängen erreichte die Amplitude des schwächeren Einganges $45 \pm 21\%$ ($n=19$) der Amplitude des stärkeren Einganges (Abb. 8B).

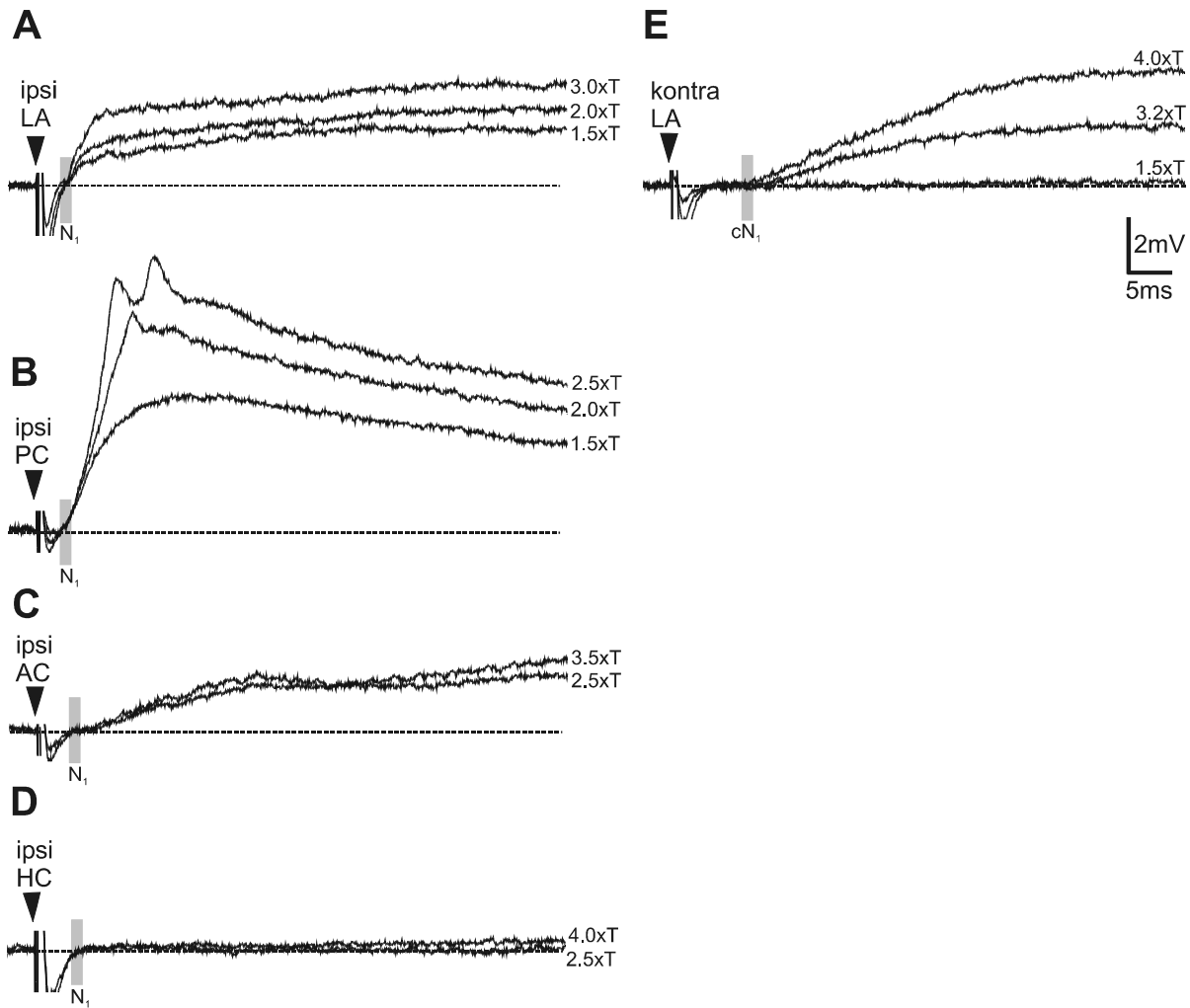


Abb. 9: Konvergenz afferenter und kommissuraler Eingänge nach Stimulation der drei ipsilateralen Bogengangs-Nerven, des ipsilateralen und des kontralateralen Lagena-Nerven in einem vestibulären Neuron zweiter Ordnung. A, B: Identifizierung des Neurons als Lagena + posteriorer Bogengang-Neuron zweiter Ordnung (2° LA+PC) anhand von monosynaptischen EPSPs nach Stimulation des ipsilateralen (ipsi) Lagena- (LA; A) bzw. des ipsilateralen posterioren vertikalen Bogengangs-Nerven (PC; B); C, D: erregende Antworten nach Stimulation des ipsilateralen anterioren vertikalen (AC; C) bzw. des ipsilateralen horizontalen Bogengangs-Nerven (HC; D) waren nicht monosynaptisch. E: disynaptische erregende Antworten nach Stimulation des kontralateralen (kontra) Lagena-Nerven. Reizstärken wurden jeweils als Vielfaches der Schwellenreizstärke (xT) der ipsilateralen (N_1) Feldpotentialkomponente angegeben. Die vertikalen grauen Balken zeigen den Mittelwert \pm Standardabweichung des Beginns der ipsilateralen N_1 - (A-D) bzw. der kommissuralen cN_1 -Feldpotentialkomponente (E). Gestrichelte Linien markieren das Ruhemembranpotential. Dreiecke kennzeichnen den Stimulationsbeginn. Jede Spur stellt den Mittelwert von 24 Einzelantworten dar.

3.2. Kommissurale Eingänge

In diesem Teil der Studie wurde untersucht, ob erregende oder hemmende kommissurale Signale nach Stimulation der kontralateralen Bogengangs- bzw. Lagena-Nerven in identifizierten 2° VN auftreten. Elektrische Stimulation des kontralateralen VIII. Hirnnerven

bzw. eines seiner Nervenäste löste präsynaptische (cN_0) und postsynaptische (cN_1) negative kommissurale Feldpotentiale aus (Abb. 3B). Bei der cN_0 Komponente, die nur selten deutlich ausgeprägt war, handelte es sich um die in die kontralateralen vestibulären Kerne einlaufenden Aktionspotentiale der kommissuralen vestibulären Fasern. Die zweite, größere cN_1 Komponente wurde durch die anschließende postsynaptische Depolarisation von vestibulären Neuronen verursacht.

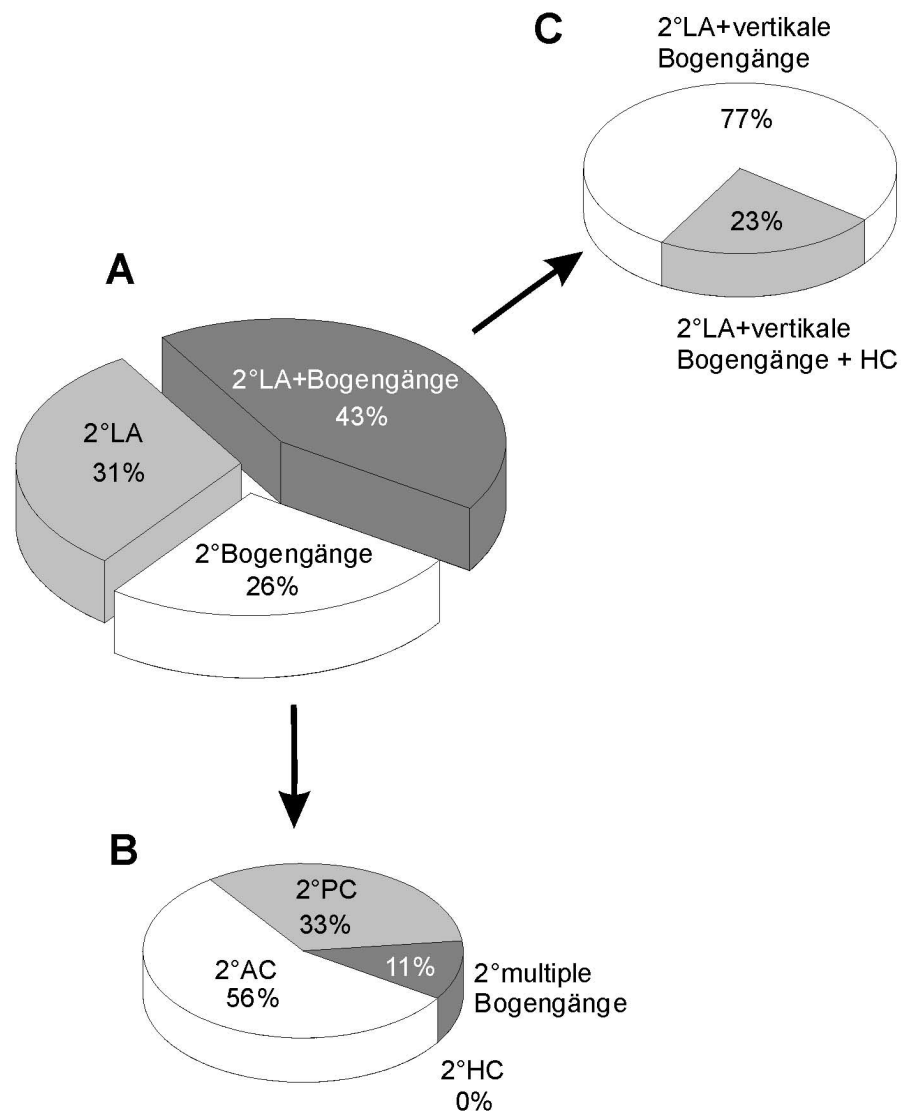


Abb. 10: Relative Häufigkeit identifizierter vestibulärer Neurone zweiter Ordnung mit erregendem Eingang nach Stimulation des kontralateralen Lagena-Nerven. A: Lagena- und Bogengangs-Neurone zweiter Ordnung mit kommissuralem Lagena-Eingang. B: Aufteilung der Bogengangs-Neurone zweiter Ordnung. C: Aufteilung der Lagena+Bogengang-Neurone. 2°AC, 2°PC, 2°HC und 2°LA: anteriore vertikale, posteriore vertikale, horizontale Bogengangs- bzw. Lagena-Neurone zweiter Ordnung. 2°LA+: vestibuläre Neurone zweiter Ordnung mit einem monosynaptischen Eingang sowohl vom Lagena-Nerven als auch von einem oder mehreren Bogengangs-Nerven. HC: horizontaler Bogengang.

3.2.1. Kommissurale Eingänge in vestibulären Neuronen zweiter Ordnung nach

Stimulation des Lagena-Nerven

Von 72 identifizierten 2°VN erhielt ungefähr ein Drittel (26 von 72 Neuronen; 36%) eine kommissurale Erregung nach Reizung des kontralateralen Lagena-Nerven (z.B. Abb. 9; 10A), während in den restlichen Neuronen keine Potentialänderung gemessen werden konnte. Für die drei Unterklassen vestibulärer Neurone zweiter Ordnung (2°LA, 2°LA+ und 2°Bogengangs-Neurone) ergab sich folgendes Verschaltungsmuster: 2°LA Neurone erhielten vom kontralateralen Lagena-Nerven entweder eine Erregung (4 von 12 Neuronen) oder keinen Eingang (8 von 12 Neuronen). Ähnlich verhielt es sich mit 2°LA+ Neuronen: 46% der Neurone erhielten eine Erregung, 54% keinen Eingang (z.B. Abb. 9). Bei den Bogengangs-Neuronen erhielten 2°AC Neurone und 2°PC Neurone entweder einen erregenden Eingang (8 von 19 Neuronen; Abb. 10B) oder keinen Eingang (11 von 19 Neuronen). Ähnlich wie bei der räumlichen Organisation der ipsilateralen monosynaptischen Konvergenz von Bogengangs- und Lagenasignalen gab es kein horizontales Bogengangs-Neuron zweiter Ordnung mit einem konvergenten kommissuralen Eingang von der kontralateralen Lagena. Nur in einigen wenigen Neuronen mit einem konvergenten monosynaptischen EPSP von zwei oder mehr ipsilateralen Labyrinthorganen einschließlich des horizontalen Bogenganges (4 von 72 Neuronen; 6%) konnte ein erregendes kommissurales Signal von der kontralateralen Lagena beobachtet werden (Abb. 10C). Jedoch stellte in keinem dieser Neurone das EPSP, das vom horizontalen Bogengang stammte, die Hauptkomponente dar.

Sowohl die Latenzen als auch die Anstiegszeiten dieser erregenden Antworten nach Stimulation des kontralateralen Lagena-Nerven waren heterogen (Abb. 11B,C) und unabhängig davon, in welchem Typ von 2°VN die Erregung ausgelöst wurde. Die Amplituden der kommissuralen Lagena-EPSPs in verschiedenen Zellen waren normalerweise klein, obwohl in einigen wenigen Neuronen auch Amplituden von mehr als 4 mV erreicht wurden (Abb. 11A).

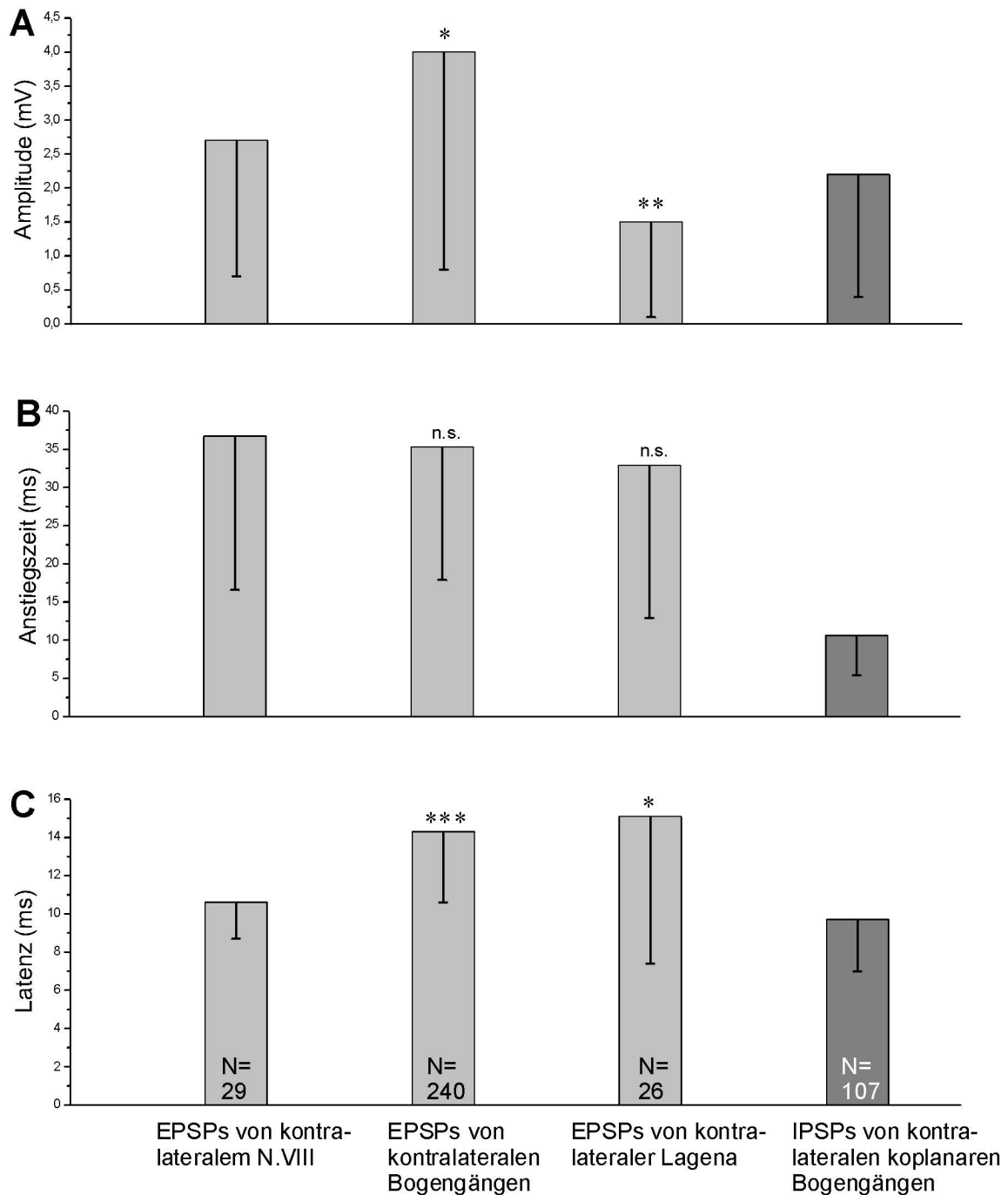


Abb. 11: Vergleich der Amplituden, Anstiegszeiten und Latenzen von kommissuralen IPSPs und EPSPs in vestibulären Neuronen zweiter Ordnung nach Stimulation der kontralateralen Bogengangs-, des Lagena- bzw. des achten Hirnnerven (N. VIII). Parameter der EPSPs von Bogengängen und Lagena wurden mit den EPSPs nach N. VIII-Stimulation verglichen. A: Bogengangs-EPSPs hatten signifikant größere Amplituden (*: $p \leq 0.005$), Lagena-EPSPs signifikant kleinere Amplituden (**: $p \leq 0.001$) als die N. VIII-EPSPs. B: Die Anstiegszeiten der Bogengangs-EPSPs, der Lagena-EPSPs und der N. VIII-EPSPs wiesen keine signifikanten Unterschiede auf. C: Die Latenzen der Bogengangs-EPSPs sowie die Lagena-EPSPs waren signifikant länger (***: $p \leq 0.0001$; *: $p \leq 0.005$) als die Latenzen der EPSPs nach Stimulation des N. VIII.

3.2.2. Kommissurale Eingänge in Bogengangs-Neuronen zweiter Ordnung nach Stimulation der Bogengangs-Nerven

Insgesamt wurden 149 vestibuläre Neurone zweiter Ordnung anhand ihres monosynaptischen Einganges nach Stimulation eines der drei ipsilateralen Bogengangs-Nerven identifiziert. Die meisten (136 von 149 Neurone; 91%) dieser identifizierten Bogengangs-Neurone erhielten ein monosynaptisches EPSP von nur einem ipsilateralen Bogengangs-Nerven (z.B. Abb. 12;13A).

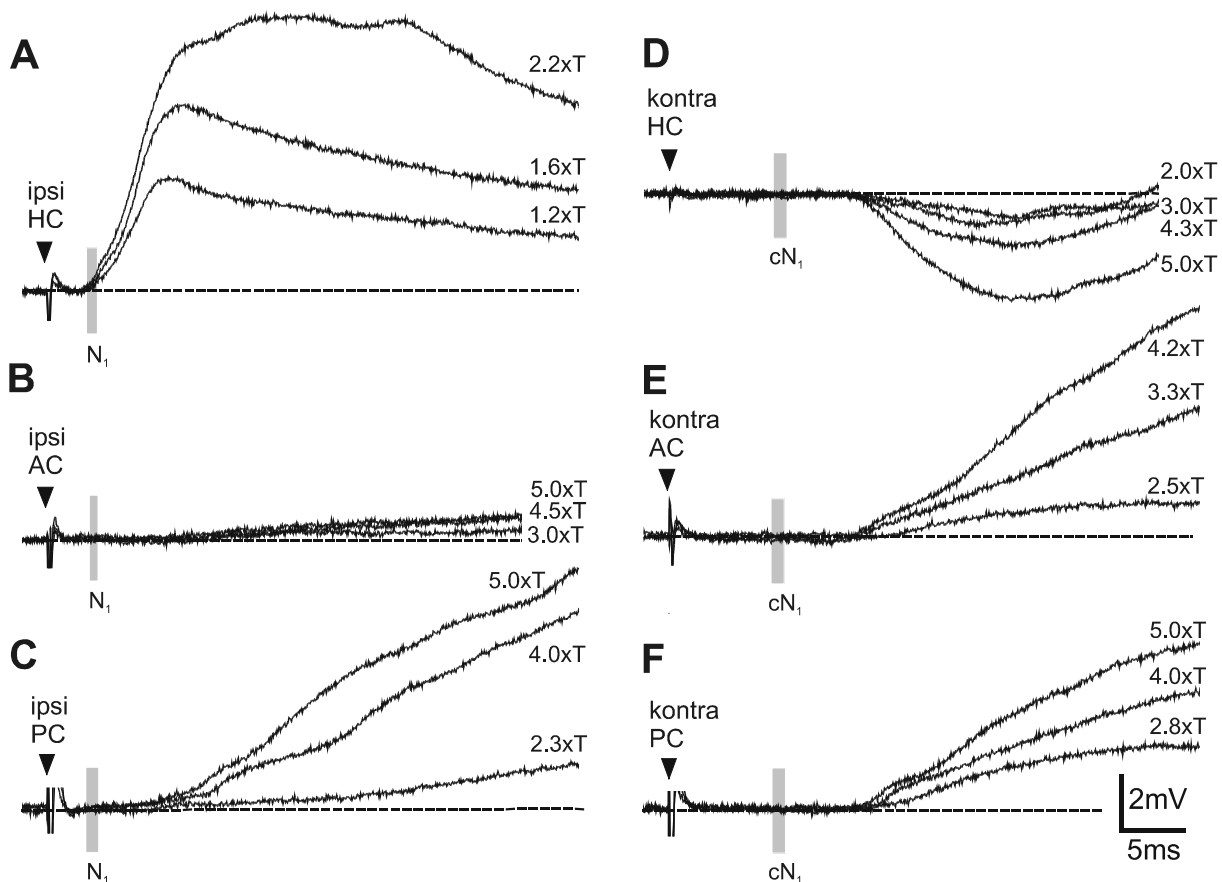


Abb. 12: Konvergenz afferenter und kommissuraler Eingänge nach separater Stimulation jeweils eines der drei ipsi- und kontralateralen Bogengangs-Nerven. A: horizontales Bogengangs-Neuron zweiter Ordnung mit monosynaptischen EPSPs nach Stimulation des ipsilateralen horizontalen Bogengangs-Nerven (ipsi HC). D: oligosynaptische hemmende Antworten nach Stimulation des kontralateralen (kontra) horizontalen Bogengangs-Nerven. B, C, E, F: di- bzw. oligosynaptische erregende Antworten nach Stimulation des ipsi- (B) bzw. kontralateralen anterioren vertikalen Bogengangs-Nerven (AC; E) oder des ipsi- (C) bzw. kontralateralen posterioren vertikalen Bogengangs-Nerven (PC; F). Reizstärken wurden jeweils als Vielfaches der Schwellenreizstärke (xT) der ipsilateralen (N_1) Feldpotentialkomponente angegeben. Die vertikalen grauen Balken zeigen den Mittelwert \pm Standardabweichung des Beginns der ipsilateralen N_1 - (A-C) bzw. der kommissuralen cN_1 -Feldpotentialkomponente (D-F). Gestrichelte Linien markieren das Ruhemembranpotential. Dreiecke kennzeichnen den Stimulationsbeginn. Jede Spur stellt den Mittelwert von 24 Einzelantworten dar.

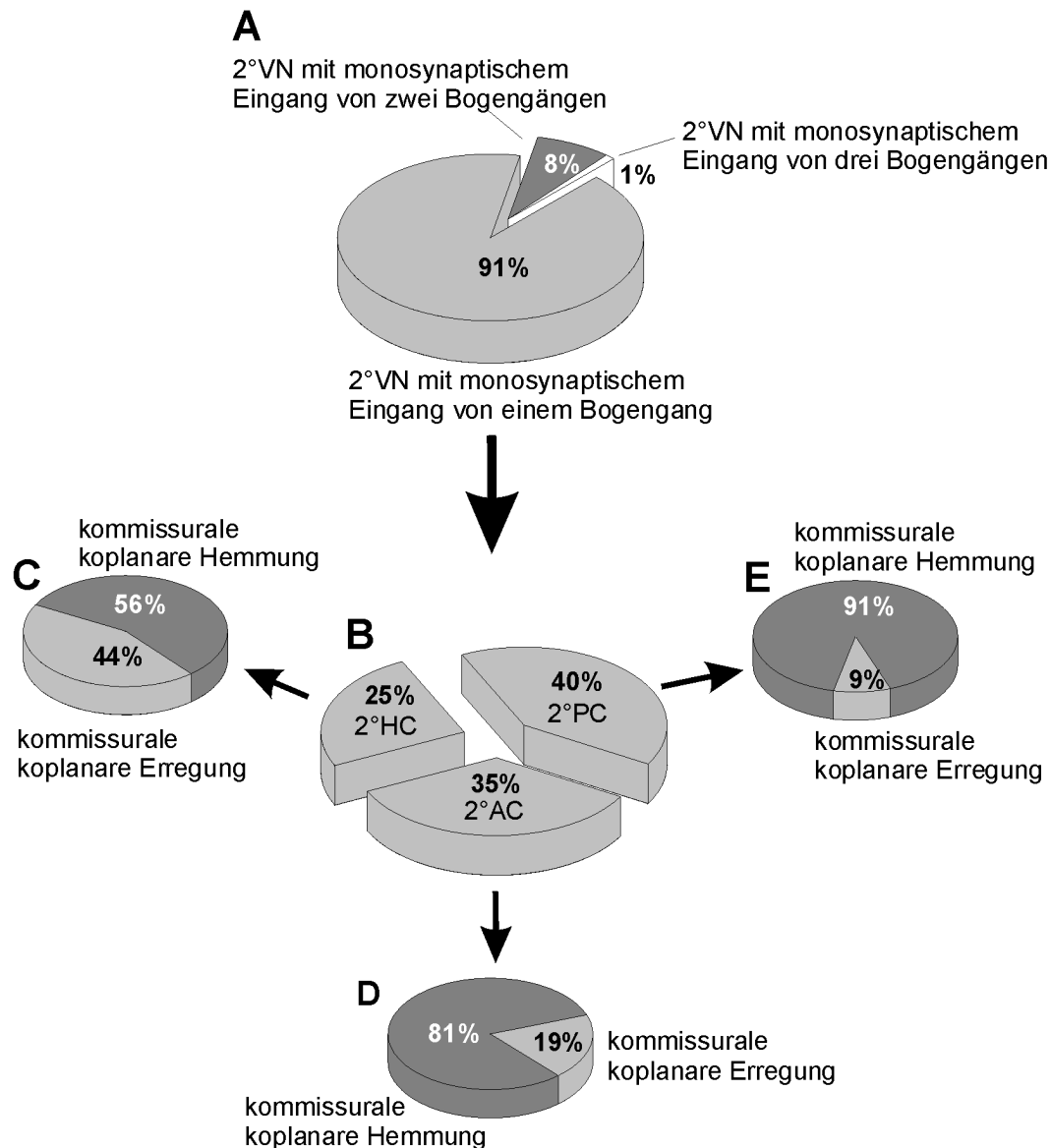


Abb. 13: Konvergenzmuster kommissuraler hemmender bzw. erregender Bogengangs-Eingänge in Bogengangs-Neuronen zweiter Ordnung. A: Relative Häufigkeit von Bogengangs-Neuronen zweiter Ordnung mit einem monosynaptischen Eingang von einem, zwei oder allen drei ipsilateralen Bogengangs-Nerven. B: relative Häufigkeit von anterioren vertikalen (2°AC), horizontalen (2°HC) und posterioren vertikalen (2°PC) Bogengangs-Neuronen zweiter Ordnung. C, D, E: relative Häufigkeit der hemmenden und erregenden kommissuralen Eingänge in horizontalen (C), anterioren (D) und posterioren vertikalen Bogengangs-Neuronen zweiter Ordnung (E) nach Stimulation des entsprechenden koplanaren horizontalen, posterioren bzw. anterioren vertikalen Bogengangs-Nerven auf der kontralateralen Seite.

Eingänge nach Stimulation eines der anderen zwei Bogengangs-Nerven bestanden entweder aus di- oder polysynaptischen EPSPs oder fehlten ganz (Abb. 12B,C). Die restlichen 13 Neurone wurden monosynaptisch entweder von zwei (12 von 149 Neuronen; 8%) oder von allen drei Bogengangs-Nerven erregt (eines von 149 Neuronen; 1%; Abb. 13). Dieses Verschaltungsmuster stimmte weitgehend mit den weiter oben beschriebenen Ergebnissen überein. Für den weiteren Teil dieser Studie wurden ausschließlich die 136 Neurone mit

einem monosynaptischen Eingang von nur einem der drei Bogengangs-Nerven verwendet. Etwa die gleiche Anzahl dieser 136 Neurone erhielt einen monosynaptischen Eingang vom Nervenast des posterioren vertikalen bzw. anterioren vertikalen ipsilateralen Bogenganges (40% bzw. 35%), etwas weniger Neurone vom Nervenast des horizontalen ipsilateralen Bogenganges (25%; Abb. 13B).

Kommissurale Eingänge nach Stimulation eines Bogengangs-Nerven waren entweder erregender (EPSPs) oder hemmender Natur (IPSPs). Die vorherrschende Antwort in 2°VN nach Stimulation des kontralateralen Nerven, dessen Bogengang in der gleichen Drehebene lag wie der ipsilaterale Bogengang (koplanar), bestand aus einem IPSP (107 von 136 Neuronen; 79%; z.B. Abb. 12D). Dieses IPSP trat jedoch in den verschiedenen Typen von Bogengangs-Neuronen mit unterschiedlicher Häufigkeit auf: 91% der 2°PC Neurone (50 von 55) erhielten ein IPSP nach Stimulation des kontralateralen anterioren vertikalen Bogengangs-Nerven (Abb. 13E), 81% der 2°AC Neurone (38 von 47; Abb. 13D) und 56% der 2°HC Neurone (19 von 34; Abb. 13C) erhielten ein IPSP vom kontralateralen posterioren vertikalen bzw. vom kontralateralen horizontalen Bogengangs-Nerven. Die Latenzen dieser kommissuralen IPSPs waren heterogen (Abb. 11C) und unterschieden sich zwischen den drei verschiedenen Typen von Bogengangs-Neuronen (siehe unten). Sowohl die Amplituden der IPSPs als auch deren Anstiegszeit vom Fußpunkt bis zu 90% der maximalen Amplitude waren ebenfalls relativ heterogen (Abb. 11A,B). In diesen beiden Parametern unterschieden sich die IPSPs in anterioren vertikalen, horizontalen und posterioren vertikalen Bogengangs-Neuronen nicht. In einem Teil (n=66) der identifizierten 2°VN wurden die IPSPs als echte IPSPs identifiziert (z.B. Abb. 14). Nach intrazellulärer Injektion positiver Ladung nahm die Amplitude der hemmenden Antworten zu, und nach intrazellulärer Injektion von negativer Ladung konnte in 50% dieser Neurone eine Umkehr der negativen in eine positive Amplitude bewirkt werden (z.B. Abb. 14C, D).

Diejenigen 2°VN, in denen nach Stimulation des kontralateralen koplanaren Bogengangs-Nerven kein IPSP auftrat (21%), erhielten in der Regel ein EPSP nach Stimulation des Nerven des koplanaren Bogenganges. Ebenso wie bei den IPSPs konnten auch hier bogengangsspezifische Unterschiede festgestellt werden: EPSPs vom kontralateralen koplanaren Bogengang wurden v.a. in horizontalen Bogengangs-Neuronen zweiter Ordnung gefunden (44%), weniger häufig in 2°AC Neuronen (19%) oder 2°PC Neuronen (9%; Abb. 13C-E). Jedes dieser Neurone wurde durch positive Ladung depolarisiert. Da hierbei die Amplitude der EPSPs nur in einigen wenigen Neuronen um ca. 10% reduziert wurde und in

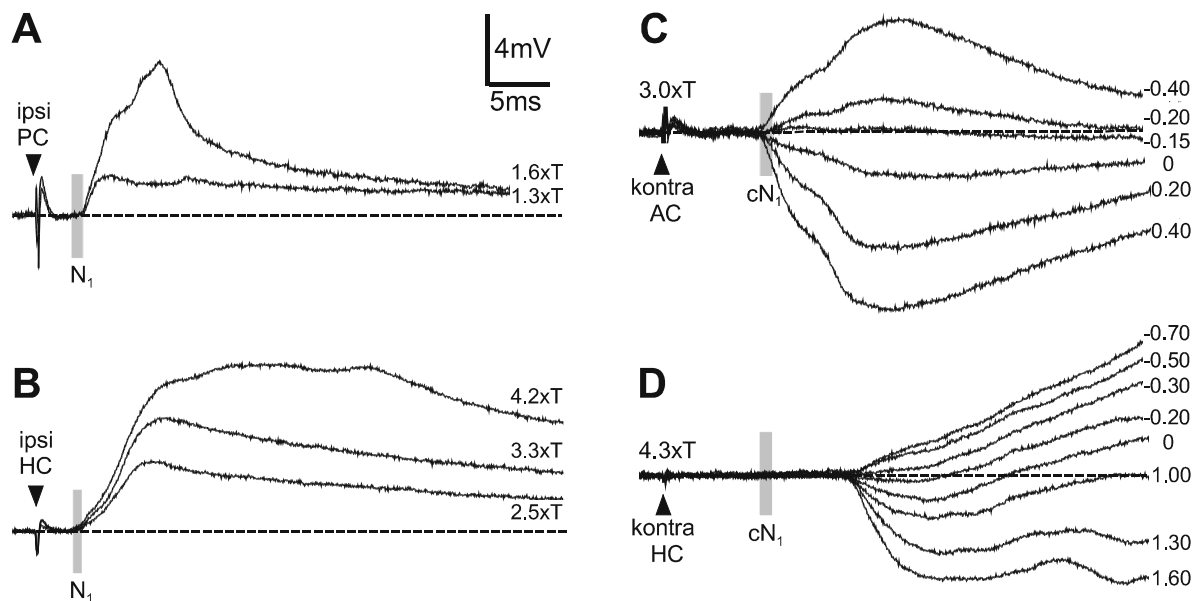


Abb. 14: Hemmende kommissurale Antworten in einem posterioren vertikalen und einem horizontalen Bogengangs-Neuron zweiter Ordnung nach Stimulation des jeweils koplanaren Bogengangs-Nerven bei unterschiedlicher Polarisation der Membran. A, C: monosynaptische EPSPs nach Stimulation des ipsilateralen posterioren vertikalen Bogengangs-Nerven (ipsi PC) bei verschiedenen Reizintensitäten (A) und disynaptische IPSPs nach Stimulation des kontralateralen anterioren vertikalen Bogengangs-Nerven (kontra AC) mit einer Intensität von 3.0xT und unterschiedlichen Polarisierungen der Membran (C); B, D: monosynaptische EPSPs nach Stimulation des ipsilateralen horizontalen Bogengangs-Nerven (HC) mit verschiedenen Reizintensitäten (B) und oligosynaptische IPSPs nach Stimulation des kontralateralen horizontalen Bogengangs-Nerven mit einer Intensität von 4.3xT und unterschiedlichen Polarisierungen der Membran (D). Zahlenwerte bei C und D rechts neben jeder Spur geben die Stromstärke an, mit der die Membran polarisiert wurde. Reizstärken wurden jeweils als Vielfaches der Schwellenreizstärke (xT) der ipsilateralen (N_1) Feldpotentialkomponente angegeben. Die vertikalen grauen Balken zeigen den Mittelwert \pm Standardabweichung des Beginns der ipsilateralen N_1 - (A, B) bzw. der kommissuralen cN_1 -Feldpotentialkomponente (C, D). Gestrichelte Linien markieren das Ruhemembranpotential. Dreiecke kennzeichnen den Stimulationsbeginn. Jede Spur stellt den Mittelwert von 24 Einzelantworten dar.

den meisten anderen Neuronen keine Änderung der Amplitude auftrat, handelte es sich bei diesen kommissuralen Depolarisationen um echte EPSPs und nicht um umgekehrte IPSPs.

Nach Stimulation der zwei nicht-koplanaren Bogengangs-Nerven war das Muster der kommissuralen Antworten in Bogengangs-Neuronen mit einer koplanaren Hemmung heterogen. Die Mehrheit der Antworten bestand aus einer Erregung nach Stimulation jedes der beiden Bogengangs-Nerven (73 von 107; 68%; Abb. 12E,F). Horizontale, anteriore vertikale und posteriore vertikale Bogengangs-Neurone zeigten dabei ein ähnliches Muster. In der Regel erreichten diese erregenden kommissuralen Antworten nicht den Schwellenwert der nötig war, um ein Aktionspotential auszulösen. Andere Bogengangs-Neurone erhielten entweder eine Erregung von nur einem der beiden kontralateralen nicht-koplanaren Bogengangs-Nerven (14 von 107; 13%) oder überhaupt keinen zusätzlichen kommissuralen

Bogengangs-Eingang (7 von 107; 7%). Dreizehn der 107 Bogengangs-Neurone zweiter Ordnung mit einem koplanaren IPSP erhielten von einem der beiden kontralateralen nicht-koplanaren Bogengangs-Nerven eine erregende, vom anderen Bogengangs-Nerven eine hemmende Antwort. Im Mittel unterschieden sich diese IPSPs nach Stimulation des nicht-koplanaren Bogengangs-Nerven nicht von den IPSPs des koplanaren Bogenganges.

In den identifizierten Bogengangs-Neuronen zweiter Ordnung, die ein EPSP anstelle eines kommissuralen IPSPs nach Stimulation des koplanaren Bogengangs erhielten (29 von 136; 21%; siehe oben) war eine erregende Antwort auch nach Stimulation der anderen beiden kontralateralen Bogengangs-Nerven zu verzeichnen. Dieses Antwortmuster unterschied sich nicht zwischen den drei verschiedenen Typen von Bogengangs-Neuronen und konnte sowohl in horizontalen, anterioren vertikalen als auch posterioren vertikalen Bogengangs-Neuronen zweiter Ordnung gefunden werden. Die kommissuralen EPSPs vom koplanaren Bogengangs als auch von den nicht-koplanaren Bogengängen waren hinsichtlich ihrer Parameter Latenz, Amplitude und Anstiegszeit vergleichbar. Alle drei Parameter waren ähnlich heterogen wie die der kommissuralen IPSPs, die Amplituden der kommissuralen EPSPs waren im Mittel jedoch größer als die der IPSPs (Abb. 11).

Ein Vergleich zwischen afferenten und kommissuralen EPSPs der Bogengänge bzw. zwischen afferenten und kommissuralen EPSPs der Lagena ergab folgende Resultate (Abb. 15): die Amplituden der afferenten und kommissuralen Bogengangs-EPSPs unterschieden sich nicht voneinander, die Amplituden der kommissuralen Lagena-EPSPs waren jedoch signifikant kleiner ($p \leq 0.0001$) als die der afferenten Lagena-EPSPs. Die Anstiegszeiten und die Latenzen sowohl der kommissuralen Bogengangs-EPSPs wie auch der kommissuralen Lagena-EPSPs waren erwartungsgemäß heterogener und signifikant länger als die der afferenten Bogengangs- bzw. afferenten Lagena-EPSPs ($p \leq 0.0001$).

Bei einem Teil der identifizierten Bogengangs-Neurone zweiter Ordnung ($n=29$) wurde der kommissurale vestibuläre Eingang nach elektrischer Stimulation des VIII. Hirnnerven untersucht. Nach Stimulation des kontralateralen N.VIII waren immer erregende Reizantworten zu beobachten (z.B. Abb. 16). Die Amplituden dieser EPSPs waren im Mittel signifikant kleiner als bei den EPSPs, die nach Stimulation der einzelnen kontralateralen Bogengänge gemessen wurden ($p \leq 0.05$) bzw. signifikant größer als die kommissuralen Lagena-EPSPs ($p \leq 0.01$, Abb. 11A). Die Latenzen der EPSPs nach Stimulation des kontralateralen N.VIII waren signifikant kürzer als die der kommissuralen Bogengangs- bzw. Lagena-EPSPs ($p \leq 0.0001$ bzw. $p \leq 0.05$; Abb. 11C). Die Anstiegszeiten der EPSPs nach

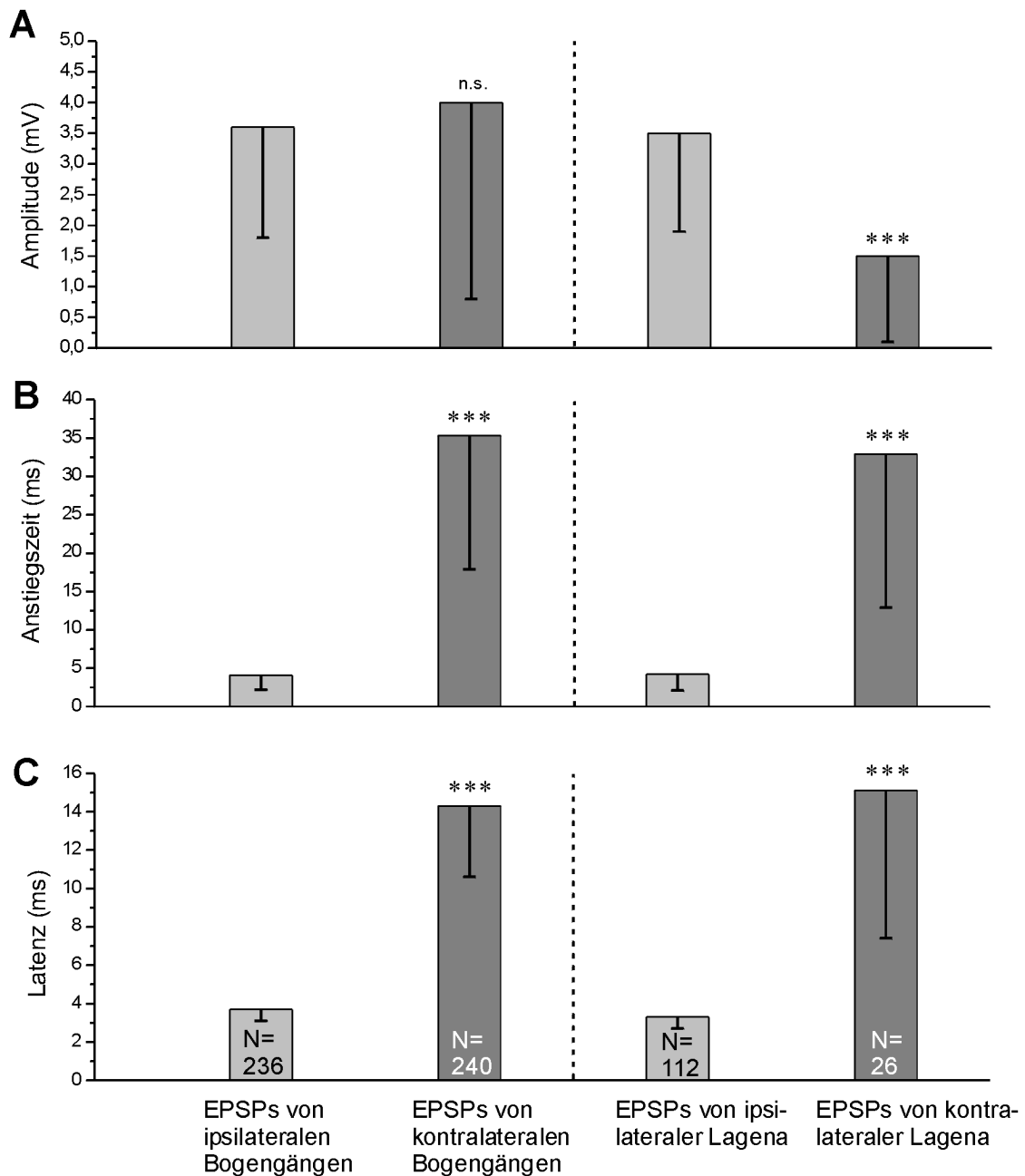


Abb. 15: Vergleich der Amplituden, Anstiegszeiten und Latenzen von EPSPs in vestibulären Neuronen nach Stimulation der ipsi- und kontralateralen Bogengangs-Nerven bzw. des ipsi- und kontralateralen Lagena-Nerven. A: Amplituden der ipsilateralen Bogengangs-EPSPs wiesen keine signifikanten Unterschiede zu Amplituden der kontralateralen Bogengangs-EPSPs auf (n.s.). Amplituden der ipsilateralen Lagena-EPSPs waren signifikant größer als Amplituden der kontralateralen Lagena-EPSPs (***: $p \leq 0.0001$). B, C: Anstiegszeiten (B) und Latenzen (C) der ipsilateralen Bogengangs- und Lagena-EPSPs waren signifikant kürzer als die Anstiegszeiten und Latenzen der kontralateralen Bogengangs- bzw. Lagena-EPSPs.

Stimulation des kontralateralen N.VIII waren ähnlich heterogen wie die der kommissuralen Bogengangs- bzw. kommissuralen Lagena-EPSPs (Abb. 11B).

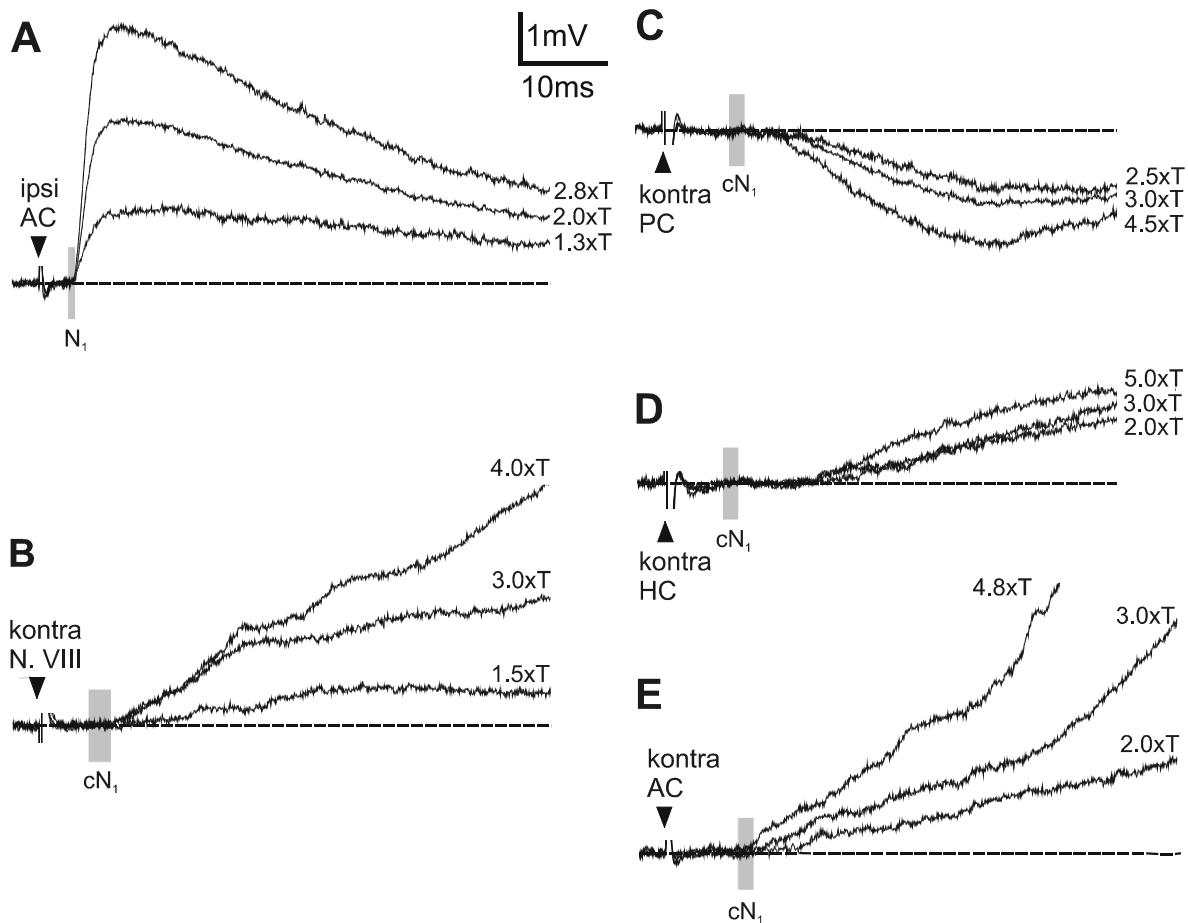


Abb. 16: Konvergenz kommissuraler Eingänge nach Stimulation der kontralateralen Bogengangs-Nerven und des kontralateralen N. VIII in einem anterioren vertikalen Bogengangs-Neuron zweiter Ordnung. A: Identifizierung des Neurons als anteriores Bogengangs-Neuron zweiter Ordnung anhand dessen monosynaptischer EPSPs nach Stimulation des ipsilateralen anterioren Bogengangs-Nerven (ipsi AC). B: erregende kommissurale Antworten nach Stimulation des gesamten kontralateralen (kontra) achten Hirnnerven (N. VIII). C: kommissurale IPSPs nach Stimulation des kontralateralen posterioren vertikalen Bogengangs-Nerven (PC). D, E: kommissurale EPSPs nach Stimulation des kontralateralen horizontalen (HC) und des kontralateralen anterioren Bogengangs-Nerven. Diese erregenden kommissuralen Bogengangseingänge bewirken eine Maskierung der kommissuralen bogengangsspezifischen Hemmung. Reizstärken wurden jeweils als Vielfaches der Schwellenreizstärke (xT) der ipsilateralen (N_1) Feldpotentialkomponente angegeben. Die vertikalen grauen Balken zeigen den Mittelwert \pm Standardabweichung des Beginns der ipsilateralen N_1 - (A) bzw. der kontralateralen cN_1 -Feldpotentialkomponente (B-E). Gestrichelte Linien markieren das Ruhemembranpotential. Dreiecke kennzeichnen den Stimulationsbeginn. Jede Spur stellt den Mittelwert von 24 Einzelantworten dar. HC: horizontaler Bogengangs-Nerv.

3.2.3. Kommissurale Eingänge über ipsi- oder kontralaterale Interneurone?

Kommissurale Verbindungen kreuzen die Mittellinie entweder im Hirnstamm oder polysynaptisch im Kleinhirn. Um letztere Verbindung auszuschließen, wurde das Kleinhirn in vier Präparaten entfernt. In diesen Präparaten konnte kein Unterschied in der relativen Häufigkeit der kommissuralen IPSPs im Vergleich zu Präparaten mit intaktem Kleinhirn gefunden werden. Auch in den Parametern Latenz, Amplitude und Anstiegszeit stimmten die

kommissuralen hemmenden sowie erregenden Eingänge in Neuronen der Gehirne ohne Zerebellum mit denen von intakten Gehirnen überein. Die hier beschriebenen hemmenden kommissuralen Antworten zwischen 2°Bogengangs-Neuronen wurden folglich über kommissurale Fasern vermittelt, die über den Hirnstamm und nicht über das Kleinhirn liefen.

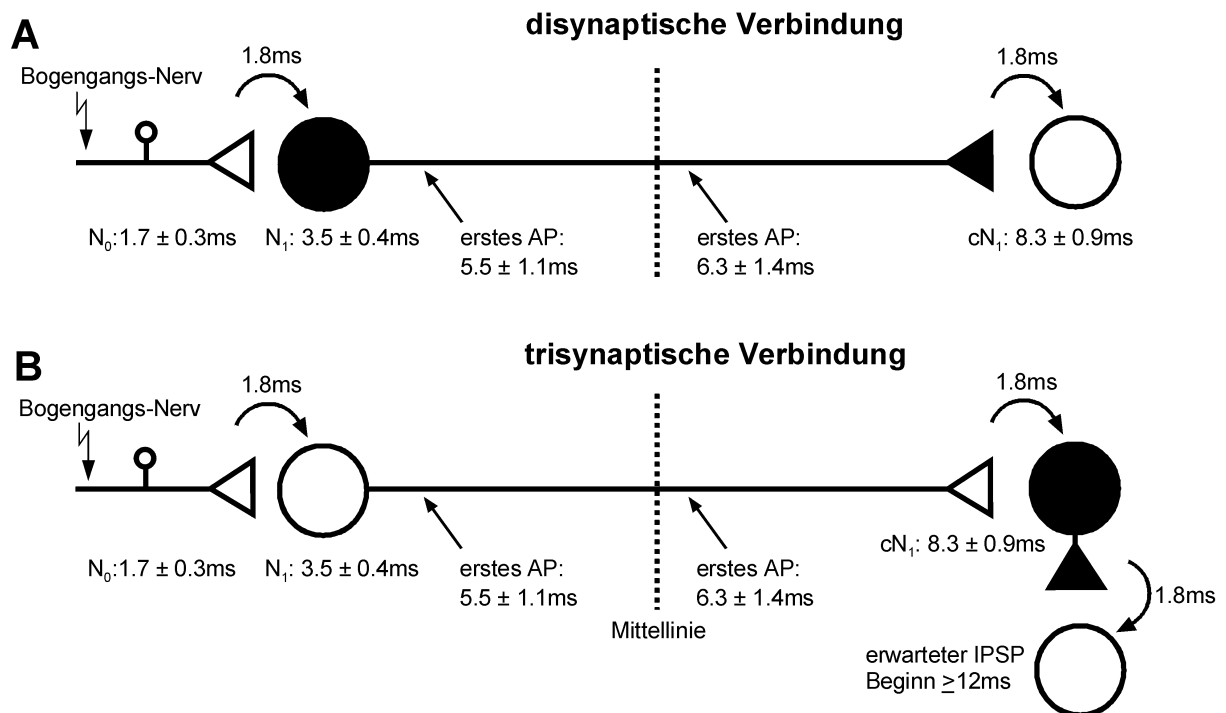


Abb. 17: Klassifizierung hemmender kommissuraler Verbindungen anhand ihrer kürzesten Latenzen. A: disynaptische Verbindung. Kommissurale Signale werden direkt von einem 2°VN der einen Seite auf ein 2°VN der gegenüberliegenden Seite übermittelt. B: trisynaptische Verbindung. Kommissurale Signale werden via ein zusätzliches Interneuron vermittelt. Offene Dreiecke zeigen erregende, geschlossene Dreiecke hemmende Synapsen an. Die synaptische Verzögerung beträgt 1.8 ms (Straka und Dieringer, 1993). N_0 und N_1 : prä- (N_0) bzw. postsynaptische (N_1) Feldpotentialkomponente in den vestibulären Kernen nach Stimulation eines ipsilateralen afferenten Bogengangs-Nerven. cN_1 : postsynaptische Feldpotentialkomponente in den vestibulären Kernen nach Stimulation eines kontralateralen afferenten Bogengangs-Nerven. Aufgrund des Zeitverlaufes vom Beginn der N_1 -Komponente über die frühesten Aktionspotentiale (AP) auf der ipsilateralen und der kontralateralen Seite bis zum Beginn der cN_1 -Komponente lässt sich auf einen disynaptischen Beginn der cN_1 -Komponente schließen. Der erwartete IPSP-Beginn für trisynaptische Verbindungen ergibt sich aus der Addition der Zeit für die Generierung eines Aktionspotentials (etwa 2 ms) und einer zusätzlichen synaptischen Verzögerungen (1.8 ms) zur cN_1 -Komponente.

Kommissurale Eingänge können entweder direkt von einem 2°VN der einen Seite auf ein 2°VN der gegenüberliegenden Seite übermittelt werden (disynaptischer Eingang) oder aber von einem oder mehreren zusätzlichen Interneuronen übertragen werden (tri- oder oligosynaptischer Eingang). Um disynaptische von oligosynaptischen Eingängen unterscheiden zu können wurde eine Reihe von Latenzen gemessen, anhand derer der früheste

Beginn von disynaptischen bzw. trisynaptischen Antworten bestimmt werden konnte (Abb. 17). Hierzu wurde zunächst die Latenz von Aktionspotentialen auf der Seite des Hirnstammes gemessen, auf der gereizt wurde. Die durchschnittliche Latenz der frühesten Aktionspotentiale betrug 5.5 ± 1.1 ms ($n=31$; Abb. 17). Gegenüber dem durchschnittlichen Beginn der monosynaptischen EPSPs waren diese Aktionspotentiale um 2 ms verzögert. Die Latenz der frühesten Aktionspotentiale, die in kommissuralen Axonen auf der kontralateralen Seite in der Nähe der Mittellinie des Hirnstammes abgeleitet wurden, betrug 6.3 ± 1.4 ms ($n=18$; Abb. 17). Die Latenz der kommissuralen postsynaptischen cN_1 -Komponente des Feldpotentials nach Stimulation eines der drei kontralateralen Bogengang-Nerven (Abb. 3B) betrug 8.3 ± 0.9 ms ($n=24$; Abb. 17). Diese Latenz erklärt sich, wenn man 1.8 ms für eine synaptische Verzögerung berücksichtigt (siehe vorne). Der Beginn der cN_1 -Komponente war also disynaptisch. Folglich können kommissurale postsynaptische Potentiale ab einer Latenz von etwa 8 ms als disynaptisch gelten. Um nun den frühesten Beginn von trisynaptischen kommissuralen Eingängen bestimmen zu können, wurden 2 ms für die Zeit vom Beginn des postsynaptischen Potentials bis zur Generierung eines Aktionspotentials sowie 1.8 ms für eine weitere synaptische Verzögerung zur disynaptischen Latenz (8.3 ms) der cN_1 -Komponente des kommissuralen Feldpotentials hinzugefügt (Abb. 17B). Dementsprechend wurden postsynaptische Potentiale mit einer Latenz zwischen 8 ms und 12 ms als disynaptisch, diejenigen mit einer Latenz ab 12 ms als trisynaptisch angesehen.

Im Bezug auf diese Definition waren die meisten kommissuralen IPSPs, die nach Stimulation des kontralateralen koplanaren Bogengang-Nerven ausgelöst wurden disynaptischer Natur (in 83 von 107 Neuronen, 78%; Abb. 18D). In den übrigen 24 Neuronen (22%) löste die Stimulation des koplanaren Bogengang-Nerven IPSPs mit einer trisynaptischen Latenz aus (mit Ausnahme von zwei IPSPs, die eine deutlich längere Latenz aufwiesen; Abb. 18C,D).

Die Latenzen der kommissuralen IPSPs wiesen bogengangsspezifische Unterschiede auf: in 2°PC Neuronen (die ihre koplanare Hemmung vom anterioren vertikalen Bogengang-Nerven erhielten) wurden in 91% der Fälle kommissurale IPSPs mit disynaptischen Latenzen gemessen (Abb. 18A). In 2°AC Neuronen (die ihre koplanare Hemmung vom posterioren vertikalen Bogengang-Nerven erhielten) wiesen 65% der IPSPs disynaptische Latenzen auf (Abb. 18C). In 2°HC Neuronen (die ihre koplanare Hemmung vom horizontalen Bogengang-Nerven erhielten) wurde nur etwa die Hälfte (58%) der IPSPs disynaptisch übermittelt. (Abb. 18B). Die Latenzen der IPSPs in 2VN, die ein kommissurales IPSP nach Stimulation eines der beiden nicht-koplanaren Bogengang-Nerven erhielten ($n=13$, siehe oben) waren ähnlich

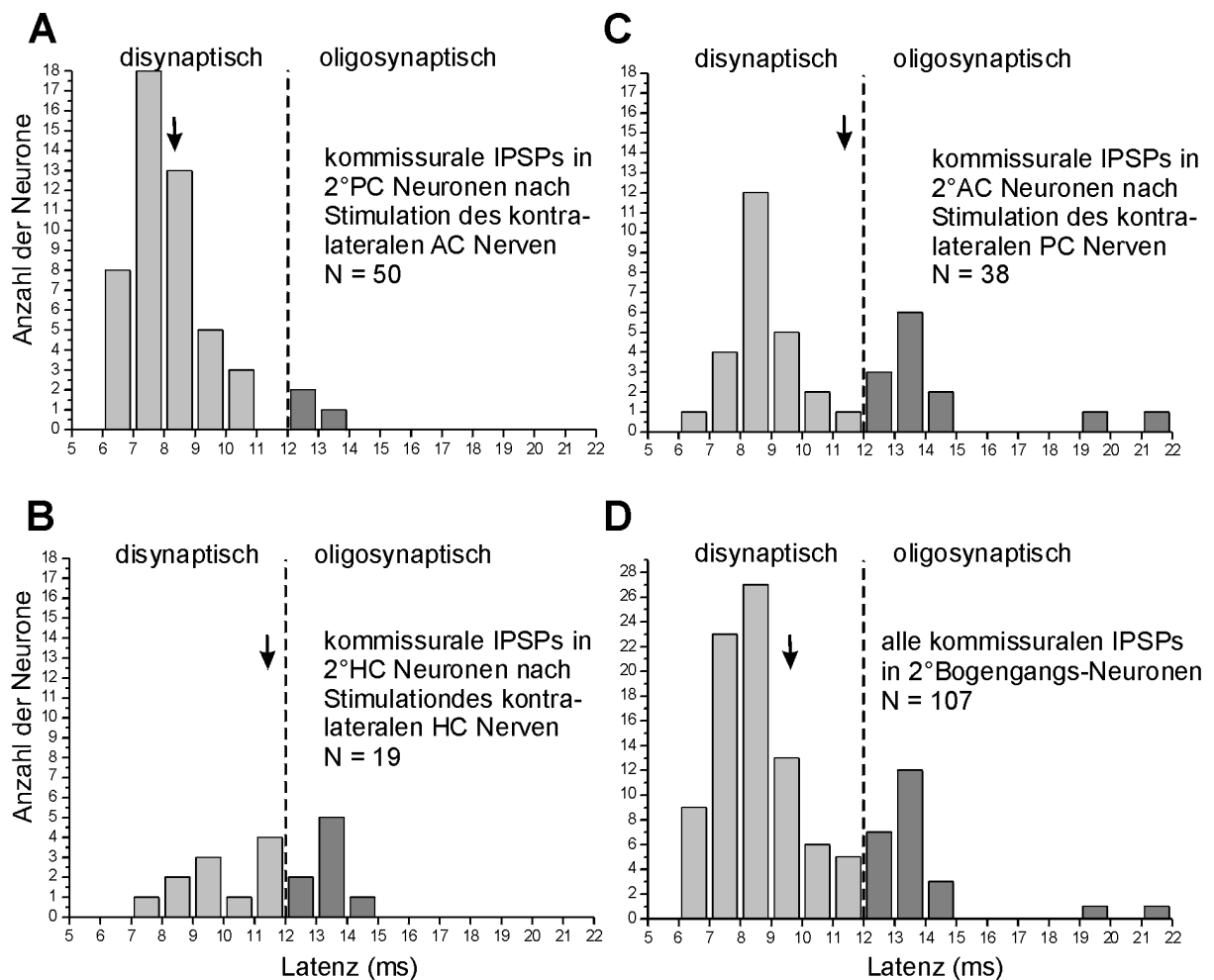


Abb. 18: Verteilung der Latenzen kommissuraler koplanarer IPSPs in posterioren vertikalen (2°PC; A), horizontalen (2°HC; B) und anterioren vertikalen (2°AC; C) Bogengangs-Neuronen zweiter Ordnung. D: Summe aller kommissuraler koplanarer IPSPs. Gestrichelte Linien trennen IPSPs mit di- von IPSPs mit oligosynaptischen Latenzen. Pfeile markieren Mittelwerte der Latenzen. PC, HC und AC: posteriorer vertikaler, horizontaler bzw. anteriorer vertikaler Bogengang.

den Latenzen der IPSPs nach Stimulation des kontralateralen koplanaren Bogengangs-Nerven. Der Beginn der IPSPs von den nicht-koplanaren Bogengangs-Nerven war also entweder disynaptisch (n=7) oder trisynaptisch (n=6).

Das Verschaltungsmuster der kommissuralen EPSPs sowohl nach Stimulation der koplanaren- sowie der nicht-koplanaren Bogengänge unterschied sich von dem der hemmenden kommissuralen Eingänge. In 32% der Fälle (83 von 260 kommissuralen EPSPs) wurden disynaptische Latenzen gemessen, in 68% der Fälle (177 von 260 kommissuralen EPSPs) tri- bzw. polysynaptische Latenzen.

3.3. Axonale Projektion und Lage der vestibulären Neuronen zweiter

Ordnung in den vestibulären Kernen

3.3.1. Auf- und absteigende Projektionen

Für diesen Teil der Studie wurden die bilateralen okulomotorischen Kerne und das zervikale Rückenmark rostral der Spinalwurzel II/III elektrisch stimuliert und anhand der antidrom ausgelösten Aktionspotentiale das Projektionsmuster von 190 identifizierten 2°VN bestimmt. In rund einem Drittel der 2°VN (63 von 190 Neuronen; 33%) konnte ein antidromes Aktionspotential nach Stimulation des Rückenmarks ausgelöst werden (absteigende Projektionen; z.B. Abb. 19A₁,B₁). Folglich waren diese Neurone sekundäre vestibulo-spinale (2°VSP) Neurone. In einer kleineren Subpopulation der Neurone (32 von 190 Neuronen; 17%) wurden antidrome Aktionspotentiale nach Stimulation der okulomotorischen Kernen registriert. Somit waren diese Neurone sekundäre vestibulo-okuläre (2°VOR) Neurone (aufsteigende Projektionen; z.B. Abb. 19C₁). In 3% der identifizierten Neurone (6 von 190 Neuronen) konnte ein antidromes Aktionspotential sowohl nach Stimulation der okulomotorischen Kerne als auch des Rückenmarks ausgelöst werden. Diese Gruppe wurde als sekundäre vestibulo-okulo-spinale (2°VOS) Neurone definiert. In den restlichen Neuronen (89 von 190 Neuronen; 47%) konnte mit einer Reizstärke von maximal dem fünffachen der Schwellenreizstärke kein antidromes Aktionspotential generiert werden.

Von den 63 Neuronen, die antidrom als 2°VSP Neurone identifiziert werden konnten, erhielt die gleiche Zahl von Neuronen einen monosynaptischen Eingang nach Stimulation eines oder mehrerer Bogengangs-Nerven bzw. eines oder mehrerer Bogengangs-Nerven und des Lagena-Nerven (je 25 von 63 Neuronen; 40%; z.B. Abb. 19A; 20A). Die restlichen 2°VSP Neurone erhielten ein monosynaptisches EPSP nur nach Stimulation des Lagena-Nerven (13 von 63 Neuronen; 20%; z.B. Abb. 19B; 20A). Die relative Häufigkeit von 2°LA Neuronen unter den 2°VSP war mit 20% größer als unter 2°nicht-VSP Neuronen (9%), während andererseits die relative Häufigkeit von sekundären Bogengangs-Neuronen kleiner als in 2°nicht-VSP Neuronen war (40% in 2°VSP Neuronen, 54% in 2°nicht-VSP Neuronen). Dies bedeutete einen überproportionalen Anteil von 2°LA-Neuronen mit einer monosynaptischen Verbindung zum Rückenmark. Die relative Häufigkeit von 2°LA+ Neuronen war mit 40% in 2°VSP Neuronen ähnlich wie in 2°nicht-VSP Neuronen (37%). Alle bisher beschriebenen

Typen von Neuronen projizierten also ins Rückenmark, wengleich mit unterschiedlicher Häufigkeit.

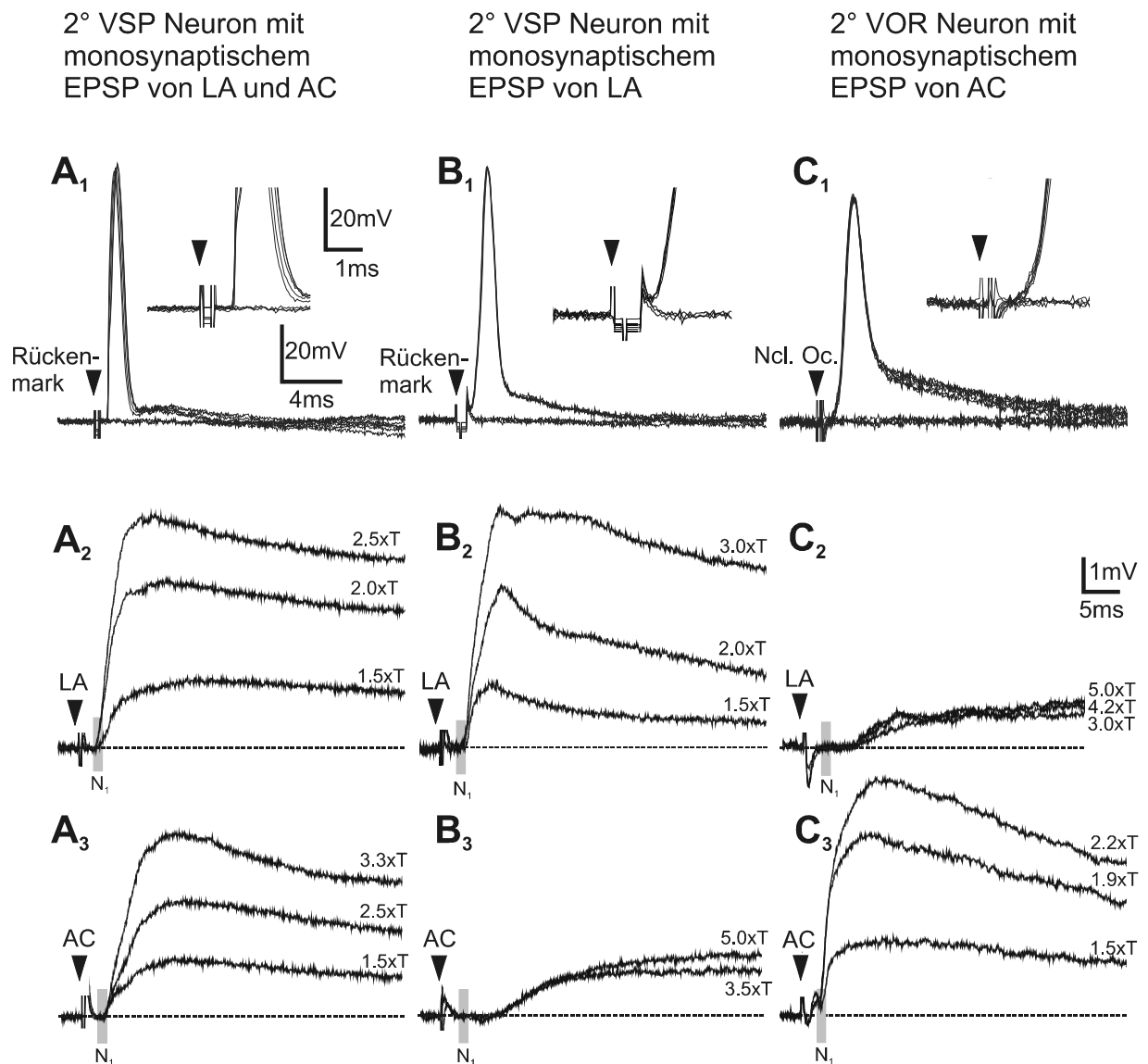


Abb. 19: Vestibulo-spinale (2°VSP) und vestibulo-okuläre Neurone (2°VOR) zweiter Ordnung und deren Eingänge vom anterioren vertikalen Bogengangs- und Lagenal-Nerven. A₁, B₁, C₁: Identifizierung der Neurone anhand antidromer Aktionspotentiale nach Stimulation des Rückenmarks (A₁, B₁) bzw. der okulomotorischen Kerne (Ncl. Oc.; C₁). Insets zeigen Fußpunkte der Aktionspotentiale bei höherer zeitlicher Auflösung. A₂, A₃: monosynaptische EPSPs nach Stimulation des Lagenal-Nerven (LA; A₂) und des anterioren vertikalen Bogengangs-Nerven (AC; A₃). B₂, B₃: monosynaptische EPSPs nach Stimulation des Lagenal-Nerven (B₂) und oligosynaptische Antworten nach Stimulation des anterioren vertikalen Bogengangs-Nerven (B₃). C₂, C₃: monosynaptische EPSPs nach Stimulation des anterioren vertikalen Bogengangs-Nerven (C₂) und oligosynaptische Antworten nach Stimulation des Lagenal-Nerven (C₃). Reizstärken wurden als Vielfaches der Schwellenreizstärke (xT) der ipsilateralen (N₁) Feldpotentialkomponente angegeben. Die vertikalen grauen Balken zeigen den Mittelwert ± Standardabweichung des Beginns der ipsilateralen N₁-Feldpotentialkomponente. Gestrichelte Linien markieren das Ruhemembranpotential. Dreiecke kennzeichnen den Stimulationsbeginn. Jede Spur stellt den Mittelwert von 24 Einzelantworten dar.

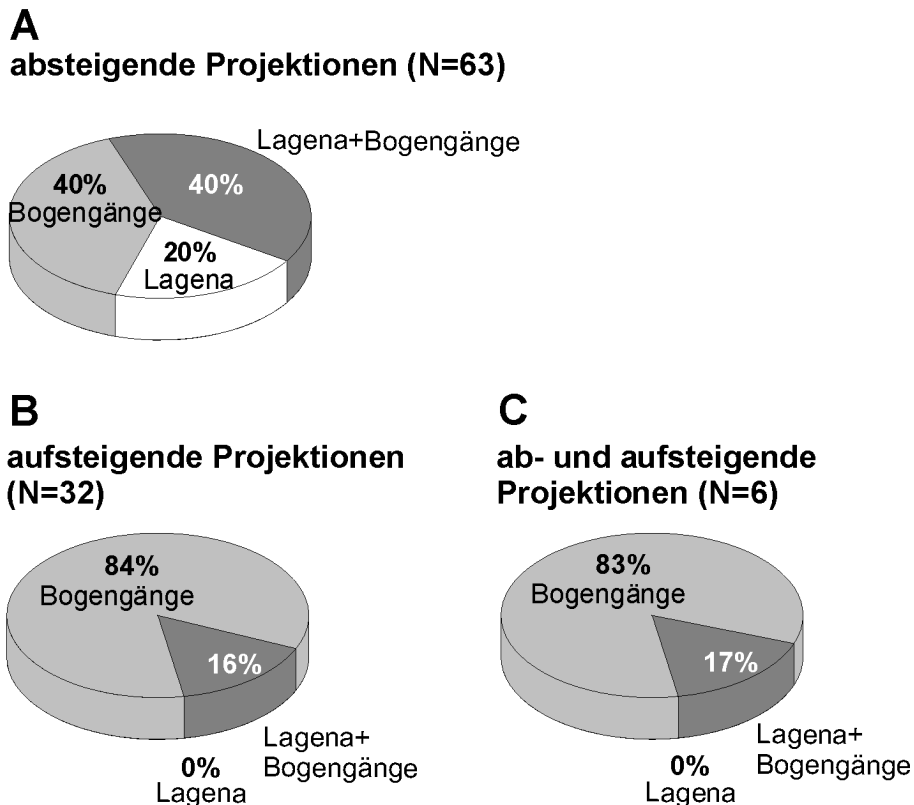


Abb. 20: Organisation der afferenten Eingänge in vestibulären Projektions-Neuronen zweiter Ordnung. A: Vestibuläre Neurone mit absteigender Projektion zum Rückenmark. B: vestibuläre Neurone mit aufsteigender Projektion zu den okulomotorischen Kernen. C: vestibuläre Neurone mit ab- sowie aufsteigender Projektion. Es wurde kein Lagena-Neuron zweiter Ordnung mit Projektion zu den okulomotorischen Kernen registriert (B, C).

Die meisten 2°VOR Neurone erhielten einen monosynaptischen Eingang nach Stimulation eines oder mehrerer Bogengangs-Nerven (27 von 32 Neuronen; 84%; z.B. Abb. 19C; 20B). Nur wenige der 2°VOR Neurone erhielten ein konvergentes monosynaptisches EPSP von einem oder mehreren Bogengangs-Nerven und gleichzeitig dem Lagena-Nerven (5 von 32 Neuronen; 16%; Abb. 20B). Im Gegensatz dazu wurde kein einziges 2°VOR Neuron gefunden, das monosynaptisch ausschließlich vom ipsilateralen Lagena-Nerven aktiviert wurde (Abb. 20B). Darüberhinaus stellte in den 2°VOR Neuronen mit einem konvergenten monosynaptischen EPSP von einem oder mehreren Bogengangs-Nerven und des Lagena-Nerven das EPSP nach Stimulation des Lagena-Nerven immer den schwächeren Eingang dar. Demgemäß war die relative Häufigkeit von Bogengangs-Neuronen zweiter Ordnung unter den 2°VOR Neuronen mit 84% fast doppelt so hoch wie unter 2°nicht-VOR Neuronen mit 45%. Andererseits war die relative Häufigkeit von 2°LA+ Neuronen unter den 2°VOR Neuronen mit 16% deutlich kleiner als unter 2°nicht-VOR Neuronen (42%). Dies bedeutete einen überproportionalen Anteil von 2°Bogengangs-Neuronen mit einer monosynaptischen Verbindung zu den okulomotorischen Kernen.

In der kleinen Subpopulation von 2°VOS Neuronen (n=6) erhielten die meisten dieser Neurone ein monosynaptisches EPSP nach Stimulation eines oder mehrerer Bogengangs-Nerven und nur ein Neuron erhielt einen konvergenten monosynaptischen Eingang vom Lagena-Nerven und von allen drei Bogengangs-Nerven. In diesem Neuron stellte allerdings das Potential, das vom Lagena-Nerven stammte, die schwächere Komponente dar. Die relative Häufigkeit der unterschiedlichen Typen von Neuronen (2°Bogengangs-Neurone, 2°LA Neurone und 2°LA+ Neurone) unter 2°VOS Neuronen war fast identisch mit der in 2°VOR Neuronen (vgl. Abb. 20B und 20C). Dies deutet darauf hin, dass 2°LA Neurone gar nicht und 2°LA+ Neurone nur in geringem Maße monosynaptisch zu den okulomotorischen Kernen projizierten.

Um die axonale Leitungsgeschwindigkeit antidrom identifizierter 2°VN bestimmen zu können, muß die Wegstrecke des Axons und die Latenz der Aktionspotentiale in Betracht gezogen werden. Allerdings muß bei dieser Berechnung die Zeit vom Beginn der elektrischen Stimulation bis zur tatsächlichen Aktivierung des Nerven von der Latenz der einzelnen Aktionspotentiale subtrahiert werden. Diese sog. „utilisation time“ beträgt im untersuchten Präparat etwa 0.5 ms (Straka et al., 1997). Führt man diese Berechnung für jedes einzelne Neuron durch, so fanden sich in 2°VSP Neuronen sehr heterogene Leitungsgeschwindigkeiten, die von 2.0 m/s bis 27.3 m/s reichten (im Mittel: 12.0 ± 6.6 m/s; n=63; Abb. 21A). Es konnte kein Unterschied zwischen den mittleren Leitungsgeschwindigkeiten von 2°LA-VSP Neuronen, 2°Bogengangs-VSP Neuronen und 2°LA+ VSP Neuronen festgestellt werden.

Die Leitungsgeschwindigkeiten von vestibulären Neuronen, die zu den okulomotorischen Kernen projizierten unterschieden sich in zweierlei Hinsicht von denen der 2°VSP Neurone. Zum Einen waren die Leitungsgeschwindigkeiten der 2°VOR Neurone deutlich niedriger (2.1 ± 1.8 m/s; n=32; Abb. 21B). Zum Anderen war die Standardabweichung der Leitungsgeschwindigkeiten von 2°VOR Neuronen kleiner als von 2°VSP Neuronen, ihre Verteilung also homogener. Ebenso wie in 2°VSP Neuronen waren die Leitungsgeschwindigkeiten unabhängig davon, ob es sich um 2°Bogengangs-VOR Neurone oder 2°LA+ VOR Neurone handelte. In Neuronen, die sowohl aufsteigend zu den okulomotorischen Kernen wie auch absteigend zum Rückenmark projizierten waren die axonalen Leitungsgeschwindigkeiten nach Stimulation der okulomotorischen Kerne wiederum sowohl homogener verteilt als auch niedriger wie die axonalen Leitungsgeschwindigkeiten nach Stimulation des Rückenmarks (Abb. 21C). In einem

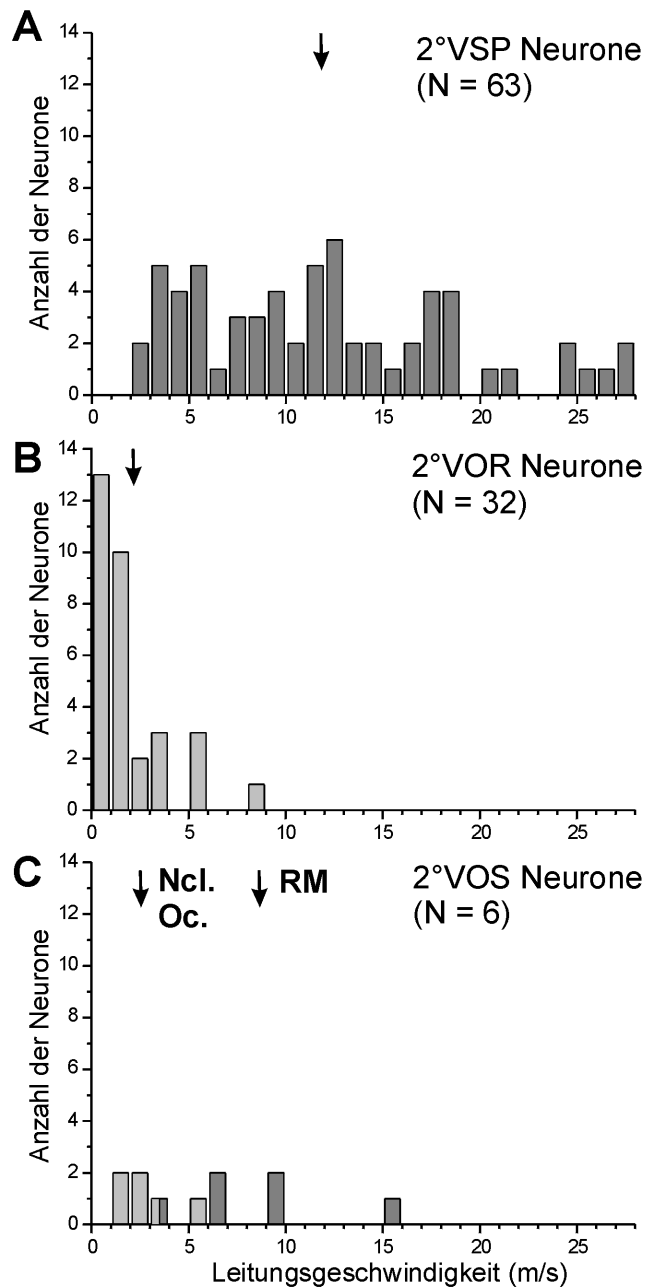


Abb. 21: Verteilung der axonalen Leitungsgeschwindigkeiten in vestibulo-spinalen (2°VSP; A), vestibulo-okulären (2°VOR; B) und vestibulo-okulo-spinalen Neuronen zweiter Ordnung (2°VOS; C). Pfeile markieren die mittleren Leitungsgeschwindigkeiten. Ncl. Oc.: okulomotorische Kerne. RM: Rückenmark.

gegebenen 2°VOS Neuron unterschieden sich also die Leitungsgeschwindigkeiten nach Stimulation des Rückenmarks und der okulomotorischen Kerne. Der Unterschied war jedoch geringer als zwischen den mittleren axonalen Leitungsgeschwindigkeiten von 2°VSP und 2°VOR Neuronen (vgl. Abb. 21A,B,C).

3.3.2. Verteilung der Neurone in den vestibulären Kernen

Die Untersuchung der Verteilung der 2°Bogengangs- und 2°Lagena-Neurone sollte zeigen, ob diese Neurone nur auf bestimmte Gebiete der vestibulären Kerne beschränkt oder ob sie gleichmäßig über das gesamte untersuchte Hirnareal verteilt waren. Das untersuchte Hirnareal entspricht zum großen Teil drei der vier vestibulären Kerne, nämlich dem SVN, dem DVN und dem LVN (Abb. 4). Beim Auftragen der Koordinaten der 2°VN wurde die medio-laterale Verteilung nicht berücksichtigt. Aus diesem Grund ergibt sich ein zweidimensionales Bild der Verteilung der Neurone.

Für die drei untersuchten Typen antidrom identifizierter 2°VN gab es in den vestibulären Kernen abhängig vom Zielort ihrer Projektion bestimmte Gebiete, in denen sie gehäuft gefunden wurden. Diese Kerngebiete überlappten zwischen den verschiedenen Typen von Neuronen jedoch beträchtlich (Abb. 22A). Die Lage der 2°VSP Neurone, 2°VOR Neurone und 2°VOS Neurone konnte jeweils in zwei Populationen eingeteilt werden. Über die Hälfte der 2°VSP Neurone (35 von 63 Neuronen; 56%) befand sich gehäuft im dorsalen Teil des SVN, eine kleinere Population befand sich im Überlappungsgebiet des DVN und des LVN. Über das restliche untersuchte Hirnareal waren die 2°VSP Neurone in geringerer Dichte relativ gleichmäßig verteilt. Die zwei Populationen der 2°VOR Neurone waren ähnlich gelegen wie die der 2°VSP Neurone. 14 der 32 identifizierten 2°VOR Neurone (44%) lagen im ventralen Teil des SVN. Der Schwerpunkt dieser Population von Neuronen lag im Vergleich zur rostralen Population der 2°VSP Neurone fast in der gleichen Entfernung zum Nullpunkt, allerdings etwas tiefer. Zudem traten 2°VOR Neurone gehäuft im Bereich des LVN/DVN auf. Die Lage dieser Population von Neuronen überlappte weitgehend mit der kaudalen Population von 2°VSP Neuronen. Die restlichen 2°VOR Neurone waren in geringerer Dichte relativ gleichmäßig über das untersuchte Hirnareal verteilt. Fünf der sechs 2°VOS Neurone befanden sich im Bereich des LVN/DVN. Diese Lage entsprach weitgehend der Lage der kaudalen Population von 2°VSP und 2°VOR Neuronen. Ein 2°VOS Neuron wurde im SVN gefunden und lag somit im Kerngebiet der rostralen Population der 2°VSP und 2°VOR Neurone.

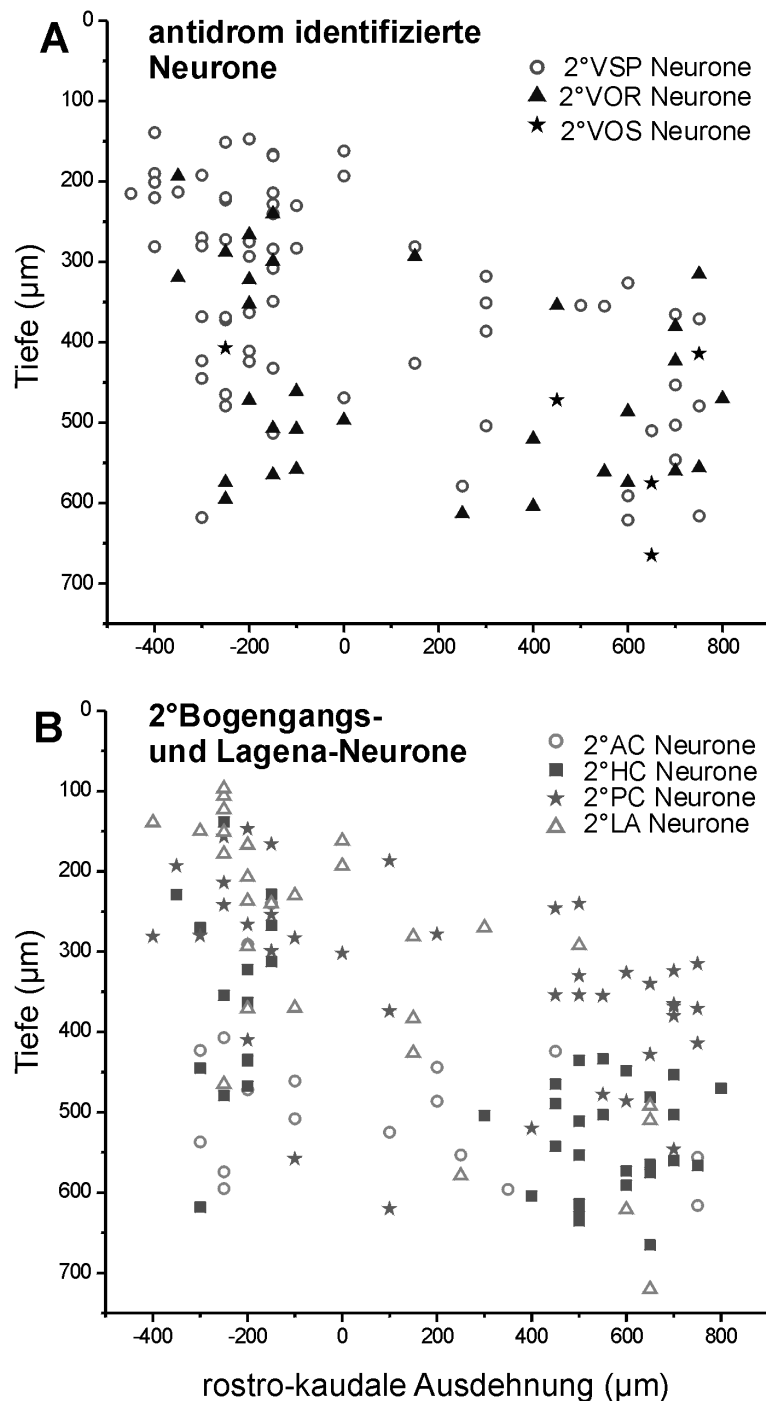


Abb. 22: Verteilung vestibulärer Neurone zweiter Ordnung im untersuchten Hirnareal. A: Lage antidrom identifizierter Neurone mit Projektion zum Rückenmark, zu den okulomotorischen Kernen bzw. zum Rückenmark und zu den okulomotorischen Kernen. B: Verteilung der Bogengangs- und Lagena-Neurone zweiter Ordnung. Unterschiedliche Symbole repräsentieren verschiedene Klassen von vestibulären Neuronen. Neurone wurden von 0.4 mm rostral bis 0.8 mm kaudal der Eintrittsstelle des achten Hirnnerven und in einer Tiefe von 0 mm bis 0.75 mm bezogen auf die Oberfläche des Hirnstammes abgeleitet (s. auch Abb. 4B). 2°VSP, 2°VOR und 2°VOS: vestibulo-spinale, vestibulo-okuläre bzw. vestibulo-okulo-spinale Neurone zweiter Ordnung. 2°AC, 2°HC, 2°PC, 2°LA: anteriore vertikale, horizontale, posteriore vertikale Bogengangs- bzw. Lagena-Neurone zweiter Ordnung.

Ebenso wie für antidrom identifizierte 2°VN gab es für 2°Bogengangs- und 2°Lagena-Neurone in den vestibulären Kernen bestimmte Gebiete, in denen sie gehäuft gefunden wurden. Diese Kerngebiete überlappten zwischen den verschiedenen Typen von Neuronen jedoch ebenfalls (Abb. 22B). Das Verteilungsgebiet der 2°Bogengangs- und 2°Lagena-Neurone wies jeweils zwei Schwerpunkte auf: eine kaudale Population, die sich im Bereich des LVN/DVN erstreckte und eine rostrale Population, die im SVN gelegen war. Im Bereich des kaudalen Endes des SVN bzw. des rostralen Endes des LVN fanden sich praktisch keine 2°anteriore vertikale und 2°horizontale Bogengangs-Neurone und nur relativ wenige 2°posteriore vertikale Bogengangs- und 2°Lagena-Neurone. Unterschiede zeigten sich in der Tiefenverteilung der verschiedenen 2°Bogengangs- und 2°Lagena-Neurone (Abb. 22B). 2°Bogengangs-Neurone, die ein IPSP vom kontralateralen Bogengang erhielten, waren nicht auf bestimmte Hirngebiete beschränkt. Die hemmenden Verbindungen terminierten somit nicht in bestimmten abgegrenzten Gebieten der vestibulären Kerne, sondern waren gleichmäßig über das untersuchte Hirnareal verteilt.

4. Diskussion

Nach elektrischer Stimulation der einzelnen Nervenäste der Bogengänge und der Lagena auf jeder Seite des Froschhirns wurden afferente und kommissurale Antworten intrazellulär in vestibulären Neuronen zweiter Ordnung gemessen. Das Projektionsmuster eines Teils der identifizierten Neurone wurde durch antidrome Stimulation bestimmt. Die Information eines Bogenganges konvergierte monosynaptisch in 2°VN zu einem geringeren Teil mit Informationen der anderen Bogengänge als mit Informationen der Lagena. Bei Konvergenz von monosynaptischen Signalen aus der Lagena und einem der drei Bogengänge stammte der Bogengangseingang vom anterioren vertikalen oder vom posterioren vertikalen Bogengang, nicht aber vom horizontalen Bogengang. Die meisten 2°Bogengangs-Neurone (79%) erhielten eine kommissurale Hemmung vom kontralateralen koplanaren Bogengang und eine kommissurale Erregung von einem oder den beiden anderen kontralateralen nicht-koplanaren Bogengängen. 2°Bogengangs-Neurone projizierten entweder zum Rückenmark oder zu den okulomotorischen Kernen während 2°Lagena-Neurone zum Rückenmark, aber nicht zu den okulomotorischen Kernen projizierten.

4.1. Konvergenz afferenter Signale

Fast alle 2°Bogengangs-Neurone (91%) erhielten in dieser Studie einen monosynaptischen Eingang von nur einem der drei Bogengänge. Eine ebenfalls nur sehr geringe Anzahl von 2°VN mit konvergenten monosynaptischen Signalen von mehr als einem Bogengang beim Frosch beschrieben bereits Straka et al. (1997). Auch bei der Taube (Wilson und Felpel, 1972) und bei der Katze (Kasahara und Uchino, 1974; Sans et al., 1972) existiert ein ähnliches Organisationsprinzip für Bogengangsinformationen.

In vorliegender Arbeit wurde untersucht, ob auch Bogengangs- und Lagenasignale nur zu einem geringen Teil monosynaptisch in 2°VN konvergieren. Es zeigte sich jedoch, dass bei fast der Hälfte (43%) der 2°VN mit einem monosynaptischen Eingang von einem der Bogengänge ein zusätzlicher monosynaptischer Eingang von der Lagena zu verzeichnen war. Noch häufiger fanden sich konvergente monosynaptische Signale in 2°Lagena-Neuronen: ungefähr drei viertel der 2°VN mit einem monosynaptischen Eingang von der Lagena

erhielten zusätzlich einen monosynaptischen Eingang von einem oder mehreren Bogengängen (Abb. 7).

Untersuchungen zum Konvergenzmuster von Otolithen- und Bogengangssignalen existieren für andere Wirbeltiere nur bei der Katze. Jedoch besitzt die Katze als Säuger keine Lagena. Das Otolithenorgan für vertikale Linearbeschleunigung bei Säugern ist der Sacculus (Fernandez und Goldberg, 1976a). Auch bei der Katze findet sich eine Konvergenz von Otolithen- und Bogengangssignalen, jedoch wurde bei diesen Untersuchungen (neben den Otolithenorganen) nur der posteriore vertikale Bogengang stimuliert. Der Prozentsatz der Konvergenz von monosynaptischen posterioren Bogengangs- und Lagenasignalen ist in der vorliegenden Studie mit 41% allerdings höher als von posterioren Bogengangs- und Sacculussignalen bei der Katze (33% polysynaptische Konvergenz, 9% monosynaptische Konvergenz; Uchino et al., 2000 bzw. 33% polysynaptische Konvergenz, 13% monosynaptische Konvergenz; Sato et al., 2000). Vertikale Linear- und vertikale Drehbeschleunigungssignale konvergieren also in 2°VN sowohl beim Frosch als auch bei der Katze zu einem gewissen Prozentsatz, bei der Katze allerdings in geringerem Maße. Im Gegensatz zur Konvergenz vertikaler Linear- und vertikaler Drehbeschleunigungssignale zeigt diese Studie, dass monosynaptische vertikale Linear- und horizontale Drehbeschleunigungssignale in 2°VN nicht konvergieren. Hierzu gibt es bei anderen Tierarten jedoch noch keine Untersuchungen.

Zum Einen erhalten 2°VN also Informationen von nur einem Vestibularorgan. Zum Anderen existieren trotz überlappender Projektionen afferenter vestibulärer Fasern in den ipsilateralen vestibulären Kernen selektive funktionelle Verbindungen zwischen Bogengangs- und Otolithenorganen. Somit bleibt die Information über Dreh- und Linearbeschleunigung getrennt erhalten. Zusätzlich werden die dynamischen Eigenschaften des Antwortverhaltens durch die Konvergenz verschiedener Bogengangs- und Otolitheninformationen mit gleichem Richtungsvektor erweitert. Der Vorteil dieser Erweiterung des dynamischen Bereichs wurde bei verschiedenen Säugetieren gezeigt: werden Bogengangs- und Makulaorgane koaktiviert, so sind die kompensatorischen Augenbewegungen im Hinblick auf Phase und Verstärkungsfaktor präziser als bei einer Aktivierung der Bogengänge allein. Vor allem im niederfrequenten Bereich lässt sich dieser Effekt beobachten (Katze: Tomko et al., 1988; Affe: Angelaki und Hess, 1996; Ratte: Brettler et al., 2000). Im Hinblick auf natürliche Kopfbewegungen wird die selektive Konvergenz vertikaler Linear- und Drehbeschleunigungssignale verständlich. Hierbei werden Lagena und vertikale Bogengänge

zusammen aktiviert, eine Koaktivierung von Lagena und horizontalem Bogengang tritt bei natürlichen Bewegungen praktisch nicht auf.

4.2. Vestibuläre Projektions-Neurone zweiter Ordnung

Monosynaptische Verbindungen von 2°Lagena-Neuronen zu den okulomotorischen Kernen existieren dieser Studie zufolge praktisch nicht. Polysynaptische Verbindungen können allerdings nicht ausgeschlossen werden. Jedoch scheinen anderen *in vitro*-Untersuchungen zufolge auch polysynaptische Verbindungen zwischen 2°Lagena-Neuronen und den okulomotorischen Kernen nicht ausgeprägt zu sein. Bei diesen Untersuchungen konnten nach Stimulation des Lagena-Nerven (im Gegensatz zu Bogengang-Nerven) keine Antworten im Nervus okulomotorius registriert werden (Straka, unveröffentlichte Ergebnisse). Somit stimmen die elektrophysiologischen Befunde bezüglich der Projektion von 2°Lagena-Neuronen mit dem Fehlen von kompensatorischen Augenbewegungen beim Frosch während vertikaler linearer Beschleunigung überein (Hess et al., 1984). Zudem zeigen Versuche mit natürlicher Stimulation beim Frosch, dass weder die Lagena noch der Sacculus, sondern der Utriculus an makulo-okulären Reflexen beteiligt ist (Hess und Precht, 1984; Rohregger und Dieringer, 1999). Auch bei der Katze zeigen Versuche mit natürlicher Stimulation, dass sacculo-okuläre Verbindungen nur schwach ausgeprägt sind (Isu et al., 2000). Sacculäre Signale spielen bei vestibulären Halsreflexen (die einen Teil der vestibulo-spinalen Reflexe darstellen) eine größere Rolle (Sato et al., 1997; Uchino et al., 1997a, 2000; Kushiro et al., 2000). Zudem löst vertikale lineare Beschleunigung bei der Katze und der Ratte nur kleine Augenbewegungen aus (Xerri et al., 1988; Hess und Dieringer, 1991). Gleichzeitig sind Bogengangssignale sowohl im vestibulo-okulären als auch in den vestibulären Halsreflexen involviert (Wilson und Melvill Jones, 1979; Curthoys und Halmagyi, 1995; Wilson et al., 1995). Diese weitgehende Übereinstimmung zwischen Frosch und Säuger lässt darauf schliessen, dass Informationen über vertikale Linearbeschleunigung bei Vertebraten generell eine geringere Bedeutung für den vestibulo-okulären Reflex als für den vestibulo-spinalen Reflex haben.

Auffällig waren die Unterschiede in der Leitungsgeschwindigkeit vestibulo-spinaler und vestibulo-okulärer Fasern (Abb. 22). Die schnellsten Leitungsgeschwindigkeiten vestibulo-spinaler Fasern in dieser Studie lagen bei ca. 27 m/s (im Mittel: 12.0 ± 6.6 m/s). Fanardjian et

al. (1999) konnten in vestibulo-spinalen Fasern des Frosches Leitungsgeschwindigkeiten von 5.51-32.93 m/s bei Raumtemperatur messen. Trotz unterschiedlicher Temperaturen in den beiden Studien können die Leitungsgeschwindigkeiten als weitestgehend übereinstimmend angesehen werden, da die orthodrome Leitungsgeschwindigkeit relativ unabhängig von der Temperatur ist (Straka und Dieringer, 1993). Zur Leitungsgeschwindigkeit von vestibulo-okulären Fasern beim Frosch gibt es keine konkreten Untersuchungen. Allerdings fanden Straka und Dieringer (1993) für Axone von Abduzens-Interneuronen Leitungsgeschwindigkeiten von 1.45-2.2 m/s. Die Werte vorliegender Studie für mittlere Leitungsgeschwindigkeiten von vestibulo-okulären Projektionen (2.1 ± 1.8 ms) sind zwar heterogener, stimmen aber ansonsten mit den Leitungsgeschwindigkeiten von Abduzens-Interneuronen aus oben genannter Studie überein.

Welche morphologischen bzw. anatomischen Rückschlüsse lassen sich aus der Tatsache ziehen, dass die Leitungsgeschwindigkeiten von Neuronen mit vestibulo-spinaler Projektion sowohl heterogener als auch höher waren als von Neuronen mit vestibulo-okulärer Projektion? Die Leitungsgeschwindigkeit ist positiv korreliert mit dem Durchmesser der Axone. Dies lässt somit zwei Schlussfolgerungen zu:

- a) Eine höhere mittlere Leitungsgeschwindigkeit der vestibulo-spinalen Fasern bedeutet im Mittel auch größere Axondurchmesser der absteigenden Projektionen.
- b) Heterogene Leitungsgeschwindigkeiten bedeuten heterogene Durchmesser der Axone. Vestibulo-spinalen Fasern dürften daher in ihrer Dicke stärker als vestibulo-okuläre Fasern variieren. Anatomische Studien belegen diesen Unterschied im Axondurchmesser (Suarez et al., 1989). Für eine größere Vielfalt und damit heterogenere Leitungsgeschwindigkeiten der vestibulo-spinalen Projektionen gegenüber vestibulo-okulären Projektionen spricht auch, dass die Anordnung des vestibulo-spinalen Systems eher auf die Aktivierung eines ganzen muskulären Systems programmiert ist als auf die Kontraktion eines oder weniger Muskeln wie beim vestibulo-okulären System (Säuger: Brodal et al., 1962; Donevan et al., 1990; Frosch: Fanardjian et al., 1999). Dieser Unterschied in der Leitungsgeschwindigkeit bzw. Faserdicke vestibulo-spinaler und vestibulo-okulärer Axone war in Neuronen mit aufsteigender und gleichzeitig absteigender Projektion ebenfalls vorhanden, allerdings weit weniger stark ausgeprägt. Zudem wurden nur relativ wenige Neurone mit auf- und absteigender Projektion registriert. Anatomische Studien belegen, dass diese Neurone beim Frosch (Straka et al., 2001), bei Fischen (Suwa et al., 1996) und bei Vögeln (Petursdottir, 1990) tatsächlich nur in geringer Zahl existieren, bei Eidechsen (ten Donkelaar et al., 1987) und Säugern (Büttner-Ennever, 1992) dagegen häufiger sind.

Ebenso wie 2°Bogengangs- und 2°Lagena-Neurone waren 2°Projektions-Neurone über das gesamte untersuchte Hirngebiet verteilt, wobei auch deren Dichte abhängig vom Projektionsmuster variierte (Abb. 22A). Worauf ist diese lokale Anhäufung zurückzuführen? Ist dieses Verteilungsmuster bereits in der Embryonalentwicklung zu beobachten? Die Medulla der Vertebraten entwickelt sich aus einer Reihe von neuroepithelialen Segmenten, die Rhombomere genannt werden. Bezüglich vestibulärer Projektions-Neurone entstehen in unterschiedlichen Rhombomeren jeweils spezielle neuronale Populationen, die bestimmte funktionelle Phänotypen darstellen (Huhn: Glover et al., 1991; Zebrafisch: Suwa et al., 1999; Frosch: Straka et al., 1999, 2001). In anatomischen Markierungsstudien konnten Straka et al. (2001) die Lage vestibulo-okulomotorischer und vestibulo-spinaler Projektions-Neurone bezüglich einzelner Rhombomere bei der Kaulquappe bestimmen. Will man die Lage von 2°Projektions-Neuronen im adulten Frosch mit der Lage vestibulärer Neurone mit entsprechender Projektion in der Kaulquappe vergleichen, muss man sich externer Landmarken, wie z.B. Eintrittstellen cranialer Nerven (Straka et al., 2000b) bedienen. Die Zuhilfenahme solcher Landmarken ist beim Frosch möglich, da im Gegensatz zu anderen Vertebraten keine nennenswerte postembryonale Längsmigration von Neuronen stattfindet. Vergleicht man die Lage der 2°VN mit aufsteigender bzw. absteigender Projektion aus der vorliegenden Studie mit der Lage der entsprechenden Neurone bei der Kaulquappe, so findet man eine weitgehend identische Anordnung dieser vestibulären Neurone. Das Projektionsmuster bzw. die Lage vestibulo-spinaler und vestibulo-okulärer Neurone ist also spätestens im Larvenstadium des Frosches festgelegt und wird nicht mehr verändert.

4.3. Konvergenz kommissuraler Signale

In vorliegender Studie konnte die Existenz einer bogengangsspezifischen kommissuralen Hemmung in kontralateralen 2°VN beim Frosch gezeigt werden. Eine Stimulation des N.VIII bei Fröschen bewirkt eine kommissurale Erregung in 2°VN (Ozawa et al., 1974; Dieringer und Precht, 1977, 1979; Cochran et al., 1987; Knöpfel, 1987). Fälschlicherweise wurde aus dieser Beobachtung die Schlußfolgerung gezogen, vestibuläre kommissurale Verbindungen seien in Fröschen generell erregender Natur. Offensichtlich ist in Fröschen (aber nicht in anderen untersuchten Tieren, s.u.) die kommissurale bogengangsspezifische Hemmung, die vom kontralateralen koplanaren Bogengang stammt, maskiert. Diese Maskierung ist auf bogengangsspezifische kommissurale erregende Eingänge, die von den kontralateralen

nicht-koplanaren Bogengängen stammen, zurückzuführen. Zum Anderen konnten auch nach Stimulation des kontralateralen Lagena-Nerven erregende kommissurale Antworten beobachtet werden, und zwar sowohl in 2°Lagena-Neuronen als auch in 2°vertikalen Bogengang-Neuronen. Da diese kommissuralen EPSPs jedoch nur bei ca. einem Drittel der untersuchten Neurone gemessen wurden und in der Regel eine relativ geringe Amplitude aufwiesen, dürften sie bei der Maskierung der kommissuralen bogengangs-spezifischen Hemmung nur eine untergeordnete Rolle spielen.

Im Gegensatz zum Frosch löst eine Stimulation des VIII. Hirnnerven der Eidechse (Richter et al., 1975), der Katze (Shimazu und Precht, 1966; Shimazu, 1972) oder des Affen (Highstein et al., 1987) eine kommissural vermittelte Hemmung in kontralateralen 2°VN aus. Bei der Katze wurden hemmende kommissurale Antworten sowohl nach Stimulation des N.VIII beobachtet (Shimazu und Precht, 1966) als auch nach Stimulation der einzelnen Bogengang-Nerven (Kasahara und Uchino, 1974; Uchino et al., 1986). In diesem Fall ist die bogengangs-spezifische kommissurale Hemmung nicht maskiert weil die bogengangs-unspezifische kommissurale Erregung entweder fehlt oder nur schwach ausgeprägt ist. In der Tat ist bisher über kommissurale erregende Antworten der Bogengänge -außer bei Fröschen- noch nicht berichtet worden.

Vestibuläre kommissurale Signale werden mittels Nervenfasern übertragen, die entweder im Kleinhirn oder im Hirnstamm kreuzen (Shimazu und Precht, 1966; Furuya et al., 1976). In dieser Studie wurden ähnliche Ergebnisse nach Entfernen des Kleinhirns wie in Präparaten mit intaktem Kleinhirn erhalten. Folglich wird die koplanare bogengangs-spezifische Hemmung durch kommissurale Verbindungen vermittelt, die über den Hirnstamm laufen. Diese koplanare kommissurale Hemmung wird entweder direkt, also ohne weitere Verschaltung von einem 2°VN vermittelt (disynaptische Hemmung), oder aber von einem zusätzlichen hemmenden Interneuron (trisynaptische Hemmung). Im ersten Fall befindet sich das hemmende Neuron auf der Seite der Stimulation und projiziert über die Mittellinie. Im zweiten Fall aktiviert ein erregendes vestibuläres Neuron ein zusätzliches hemmendes Interneuron. Beide Möglichkeiten existieren, werden jedoch in unterschiedlichem Ausmaß für die verschiedenen Typen der 2°Bogengang-Neurone angetroffen (Abb. 23). Die Latenzen der IPSPs in 2°PC Neuronen sind in über 90% der Fälle disynaptischer Natur. Das heißt, dass IPSPs vom anterioren vertikalen Bogengang-Nerven fast ausschließlich von hemmenden 2°VN, die über die Mittellinie projizieren vermittelt werden (Abb. 23A). IPSPs vom posterioren vertikalen Bogengang- bzw. vom horizontalen Bogengang-Nerven werden z.T.

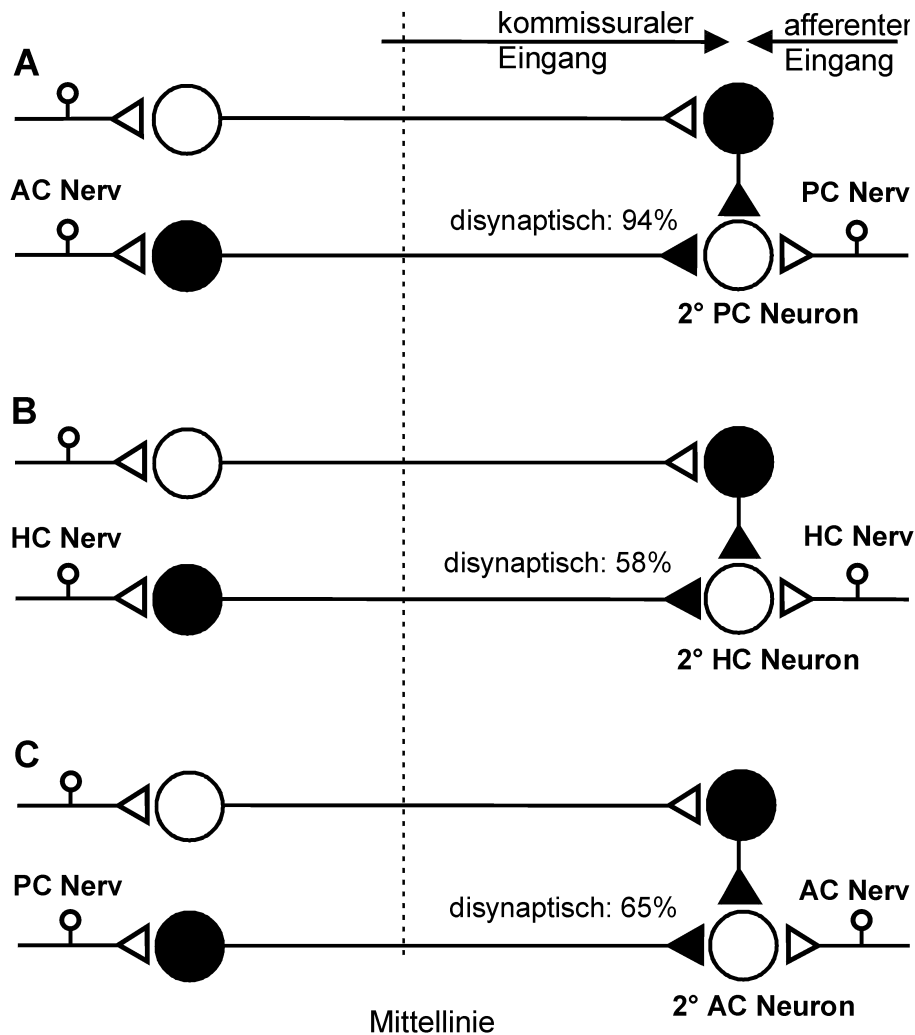


Abb. 23: Organisation kommissuraler koplanarer IPSPs in vestibulären Bogengangs-Neuronen zweiter Ordnung. A: posteriore vertikale Bogengangs-Neurone zweiter Ordnung (2°PC) erhalten hemmende Eingänge vom kontralateralen anterioren vertikalen Bogengangs-Nerv. IPSPs werden zu 94% disynaptisch vermittelt. B: horizontale Bogengangs-Neurone zweiter Ordnung (2°HC) erhalten hemmende Eingänge vom kontralateralen horizontalen Bogengangs-Nerv. IPSPs werden zu 58% disynaptisch vermittelt. C: anteriore vertikale Bogengangs-Neurone zweiter Ordnung (2°AC) erhalten hemmende Eingänge vom kontralateralen posterioren vertikalen Bogengangs-Nerv. IPSPs werden zu 65% disynaptisch vermittelt. Ausgefüllte Symbole stellen hemmende Verbindungen, offene Symbole erregende Verbindungen dar. Die vertikale gestrichelte Linie zeigt die Mittellinie des Hirnstammes an.

ebenfalls direkt durch 2°VN vermittelt, die über die Mittellinie projizieren. Allerdings weisen nur 65% der in 2°AC Neuronen und nur 58% der in 2°HC Neuronen gemessenen IPSPs disynaptische Latenzen auf. Das heißt, dass in den restlichen Fällen ein hemmendes Interneuron zwischengeschaltet ist (Abb. 23B,C).

Eine ähnlich differenzierte Organisation wurde von Uchino et al. (1986) bei der Katze gefunden. In dieser Studie löste Stimulation des anterioren vertikalen Bogengangs-Nerven IPSPs aus, die Latenzen mit einer homogeneren Verteilung im disynaptischen Bereich aufwiesen als IPSPs nach Stimulation des posterioren vertikalen Bogengangs-Nerven. Im

Wesentlichen gilt, dass kommissurale hemmende Signale, die vom anterioren vertikalen Bogengang stammen, sowohl bei der Katze als auch beim Frosch fast ausschließlich disynaptisch übertragen werden.

Vergleicht man die Organisation der kommissuralen Verbindungen von Frosch und Katze, lassen sich sowohl Gemeinsamkeiten als auch Unterschiede erkennen. Die grundlegende Organisation hemmender Verbindungen ist in beiden Spezies ähnlich und besteht aus hemmenden Eingängen zwischen koplanaren Bogengang-Neuronen zweiter Ordnung. Genauer betrachtet, erhält ein ähnlich geringer Prozentsatz von 2°HC-Neuronen eine koplanare kommissurale Hemmung in dieser Studie (56%) wie bei der Katze (60%; Kasahara und Uchino, 1974). Vertikale Bogengang-Neurone erhielten bei beiden Spezies einen höheren Prozentsatz hemmender koplanarer kommissuraler Eingänge, der in dieser Studie (2°AC Neurone: 81%, 2°PC Neurone: 91%) im Mittel noch etwas höher liegt als bei der Katze (2°AC Neurone: 60%, 2°PC Neurone: 100%; Kasahara und Uchino, 1974; Uchino et al., 1986). In einem gegebenen 2°VN konvergieren also sowohl ein ipsilaterales erregendes Signal als auch ein kontralaterales hemmendes Signal vom koplanaren Bogengang. Beide Signale treten in einem gegebenen 2°VN bei natürlicher Bewegung jedoch nicht gleichzeitig, sondern alternierend auf. So werden z.B. bei horizontaler Drehbewegung nach links die 2°HC Neurone auf der linken Seite des Hirnstammes erregt, die auf der gegenüberliegenden Seite gehemmt. Dieses Gegentakt-Verstärker Prinzip („push-pull-Organisation“) wird als die neuronale Grundlage für eine Erhöhung der Sensitivität in 2°VN der Katze während einer Drehbeschleunigung angesehen (Markham et al., 1977; Abend, 1978) und wurde erstmals von Shimazu und Precht (1966) beschrieben.

Der hauptsächliche Unterschied in der kommissuralen Organisation des Frosches und der Katze ist das Auftreten kommissuraler erregender Antworten beim Frosch nach Stimulation eines oder beider nicht-koplanarer Bogengänge der kontralateralen Seite. Im Gegensatz zu 2°VN von Säugern weisen 2°VN von Fröschen entweder eine sehr geringe Ruheentladungsrate auf (im Mittel ca. 10Hz; siehe Dieringer 1995) oder aber sie sind überhaupt nicht spontan aktiv. Diese sehr geringe Spontanaktivität bedeutet weniger Energieverbrauch als dies bei einer hohen Ruheentladungsrate der Fall wäre. Andererseits führt diese Lösung zu einer Erhöhung der Reizschwellen und zum Auftreten von Nicht-Linearitäten bei der Aktivierung zentraler vestibulärer Neurone. Aus diesem Grund wäre denkbar, dass eine bogengangs-unspezifische kommissurale Erregung, die für eine schwache Bahnung bei jeder Kopfbewegung sorgt, die Reizschwellen für das Auslösen von

Aktionspotentialen für spezifische afferente bogengangs-bezogene Signale senkt. Frösche weisen (außer beim Sprung) ein sehr eingeschränktes lokomotorisches Bewegungsmuster auf. Ihre dynamischen Reflexe sind somit nicht permanent gefordert. Dieses oben beschriebene metabolisch günstigere Prinzip dürfte deshalb trotz der dynamischen Begrenzung der kompensatorischen Reflexe kein gravierender Nachteil sein. Das Auftreten einer bogengangs-unspezifischen kommissuralen Erregung könnte somit spezifisch sein für Wirbeltiere, deren Lebensweise der von Amphibien ähnlich ist.

5. Zusammenfassung

In vitro-Experimente wurden am isolierten Hirnstamm von Fröschen durchgeführt. Die einzelnen Nervenäste der Bogengänge und der Lagena wurden auf jeder Seite des Gehirns getrennt elektrisch stimuliert. Afferente und kommissurale Antworten wurden intrazellulär in vestibulären Neuronen zweiter Ordnung (2° VN) gemessen. Das Projektionsmuster eines Teils dieser 2° VN wurde durch antidrome Stimulation der okulomotorischen Kerne und des zervikalen Rückenmarks bestimmt.

Bei der Hälfte aller identifizierten 2° VN konnte ein monosynaptisches EPSP nach Stimulation des ipsilateralen Lagena-Nerven registriert werden. Etwa ein Viertel dieser Neurone erhielt einen monosynaptischen Eingang ausschließlich von der Lagena, die anderen drei Viertel der Neurone erhielten zusätzlich noch ein monosynaptisches EPSP von einem oder mehreren ipsilateralen Bogengängen. In den Neuronen mit einem konvergenten monosynaptischen Eingang von der Lagena und einem der drei Bogengänge stammte der Bogengangs-Eingang entweder vom anterioren vertikalen oder vom posterioren vertikalen Bogengang, aber nie vom horizontalen Bogengang. Kommissurale Eingänge nach Stimulation des kontralateralen Lagena-Nerven waren erregender Natur und wurden in vertikalen Bogengangs-Neuronen und in Lagena-Neuronen, nicht aber in horizontalen Bogengangs-Neuronen angetroffen. Diese bemerkenswerte Spezifität der monosynaptischen Konvergenz für Lagena- und vertikale Bogengangsinformationen stimmt mit der Koaktivierung der entsprechenden vestibulären Sinnesorgane bei natürlichen Bewegungen überein.

Die andere Hälfte der registrierten 2° VN erhielt ein monosynaptisches EPSP ausschließlich nach Stimulation der ipsilateralen Bogengangs-Nerven. Die Mehrheit (91%) dieser 2° Bogengangs-Neurone erhielt einen monosynaptischen Eingang von nur einem der drei ipsilateralen Bogengänge, der Rest entweder von zwei (8%) oder von allen drei Bogengängen (1%). Die meisten 2° Bogengangs-Neurone (79%) mit einem monosynaptischen Eingang von nur einem Bogengang erhielten eine kommissurale Hemmung vom kontralateralen Bogengang der gleichen Drehebene (koplanar) und eine kommissurale Erregung von einem oder zwei der anderen beiden kontralateralen nicht-koplanaren Bogengänge. Die koplanaren hemmenden Signale wiesen disynaptische (78%) oder trisynaptische Latenzen auf. Im ersten Fall wurde die Hemmung direkt, also ohne weitere Verschaltung von einem 2° Bogengangs-Neuron im gegenüberliegenden vestibulären Kern vermittelt. Im zweiten Fall war ein

zusätzliches Interneuron dazwischen geschaltet. Erregende kommissurale Eingänge nach Stimulation des gesamten VIII. Hirnnerven sind auf erregende Signale der kontralateralen nicht-koplanaren Bogengänge und einer daraus resultierenden Maskierung der kommissuralen bogengang-spezifischen Hemmung zurückzuführen. Somit sind auch beim Frosch die funktionellen Strukturen vorhanden, die als neuronale Grundlage für eine „push-pull-Organisation“ bei Kopfbewegungen bei der Katze dienen.

Axone von 2°Bogengangs-Neuronen projizierten absteigend zum Rückenmark, aufsteigend zu den okulomotorischen Kernen oder über Axonkollaterale ab- und aufsteigend. Axone von 2°Lagena-Neuronen projizierten ausnahmslos zum Rückenmark, nicht aber zu den okulomotorischen Kernen. Diese elektrophysiologischen Untersuchungsergebnisse sind kompatibel mit *in vivo*-Studien, die zeigen dass Informationen über vertikale Linearbeschleunigung bei Vertebraten praktisch keine Bedeutung für den makulo-okulären Reflex haben.

Literaturverzeichnis

- Abend WK (1978) Response to constant angular accelerations of neurons in the monkey superior vestibular nucleus. *Exp Brain Res* 31: 459-473.
- Angelaki DE, Hess BJ (1996) Organizational principles of otolith- and semicircular canal-ocular reflexes in the rhesus monkey. *Ann N Y Acad Sci* 781: 332-347.
- Babalian A, Vibert N, Assie G, Serafin M, Mühlethaler M, Vidal PP (1997) Central vestibular networks in the guinea-pig: functional characterization in the isolated whole brain in vitro. *Neuroscience* 81: 405-426.
- Blanks RH, Precht W (1976) Functional characterization of primary vestibular afferents in the frog. *Exp Brain Res* 25: 369-390.
- Brettler SC, Rude SA, Quinn KJ, Killian JE, Schweitzer EC, Baker JF (2000) The effect of gravity on the horizontal and vertical vestibulo-ocular reflex in the rat. *Exp Brain Res* 132: 434-444.
- Brodal A, Pompeiano O (1957) The vestibular nuclei in the cat. *J Anat* 91: 438-454.
- Brodal A, Pompeiano O, Walberg F (1962) *The Vestibular Nuclei and Their Connections*. Thomas CC, Springfield, IL.
- Büttner-Ennever JA (1992) Patterns of connectivity in the vestibular nuclei. *Ann N Y Acad Sci* 656: 363-378.
- Caston J, Precht W, Blanks RH (1977) Response characteristics of frog's lagena afferents to natural stimulation. *J Comp Physiol [A]* 118: 273-289.
- Cochran SL, Kasik P, Precht W (1987) Pharmacological aspects of excitatory synaptic transmission to second- order vestibular neurons in the frog. *Synapse* 1: 102-123.
- Curthoys IS, Halmagyi GM (1995) Vestibular compensation: a review of the oculomotor, neural, and clinical consequences of unilateral vestibular loss. *J Vestib Res* 5: 67-107.
- Dickman JD, Fang Q (1996) Differential central projections of vestibular afferents in pigeons. *J Comp Neurol* 367: 110-131.
- Dieringer N (1995) 'Vestibular compensation': neural plasticity and its relations to functional recovery after labyrinthine lesions in frogs and other vertebrates. *Prog Neurobiol* 46: 97-129.
- Dieringer N, Precht W (1977) Modification of synaptic input following unilateral labyrinthectomy. *Nature* 269: 431-433.
- Dieringer N, Precht W (1979) Mechanisms of compensation for vestibular deficits in the frog. I. Modification of the excitatory commissural system. *Exp Brain Res* 36: 311-328.
- Donevan AH, Neuber-Hess M, Rose PK (1990) Multiplicity of vestibulospinal projections to the upper cervical spinal cord of the cat: a study with the anterograde tracer *Phaseolus vulgaris* leucoagglutinin. *J Comp Neurol* 302: 1-14.

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.

Fernandez C, Goldberg JM (1976) Physiology of peripheral neurons innervating otolith organs of the squirrel monkey. I. Response to static tilts and to long-duration centrifugal force. *J Neurophysiol* 39: 970-984.

Fuller PM (1974) Projections of the vestibular nuclear complex in the bullfrog (*Rana catesbeiana*). *Brain Behav Evol* 10: 157-169.

Furuya N, Kawano K, Shimazu H (1976) Transcerebellar inhibitory interaction between the bilateral vestibular nuclei and its modulation by cerebellocortical activity. *Exp Brain Res* 25: 447-463.

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 (1971) Anatomical demonstration of the vestibulo-ocular projections in the cat. *Acta Otolaryngol Suppl* 293: 1-63.

Glover JC, Petursdottir G (1991) Regional specificity of developing reticulospinal, vestibulospinal, and vestibulo-ocular projections in the chicken embryo. *J Neurobiol* 22: 353-376.

Guedry FE (1966) Modification of vestibular responses induced by unnatural patterns of vestibular stimulation. In Wolfson RJ (Ed.) *The vestibular system and its diseases*, Univ. Pennsylvania Press, Philadelphia, Pa., pp. 242-266.

Hess BJ, Dieringer N (1991) Spatial organization of linear vestibuloocular reflexes of the rat: responses during horizontal and vertical linear acceleration. *J Neurophysiol* 66: 1805-1818.

Hess BJ, Knöpfel T, Precht W (1984) Dynamics of maculo-ocular reflexes in the frog. *Neuroscience* 11: 645-650.

Hess BJ, Precht W (1984) Identification of vestibular sense organs responsible for maculo-ocular reflexes in the frog. *Exp Brain Res* 55: 570-573.

Highstein SM, Goldberg JM, Moschovakis AK, Fernandez C (1987) Inputs from regularly and irregularly discharging vestibular nerve afferents to secondary neurons in the vestibular nuclei of the squirrel monkey. II. Correlation with output pathways of secondary neurons. *J Neurophysiol* 58: 719-738.

Isu N, Graf W, Sato H, Kushiro K, Zakir M, Imagawa M, Uchino Y (2000) Sacculo-ocular reflex connectivity in cats. *Exp Brain Res* 131: 262-268.

Kasahara M, Mano N, Oshima T, Ozawa S, Shimazu H (1968) Contralateral short latency inhibition of central vestibular neurons in the horizontal canal system. *Brain Res* 8: 376-378.

Kasahara M, Uchino Y (1971) Selective mode of commissural inhibition induced by semicircular canal afferents on secondary vestibular neurones in the cat. *Brain Res* 34: 366-369.

Kasahara M, Uchino Y (1974) Bilateral semicircular canal inputs to neurons in cat vestibular nuclei. *Exp Brain Res* 20: 285-296.

- Knöpfel T (1987) Evidence for N-methyl-D-aspartic acid receptor-mediated modulation of the commissural input to central vestibular neurons of the frog. *Brain Res* 426: 212-224.
- Kuruvilla A, Sitko S, Schwartz IR, Honrubia V (1985) Central projections of primary vestibular fibers in the bullfrog: I. The vestibular nuclei. *Laryngoscope* 95: 692-707.
- Kushiro K, Zakir M, Sato H, Ono S, Ogawa Y, Meng H, Zhang X, Uchino Y (2000) Saccular and utricular inputs to single vestibular neurons in cats. *Exp Brain Res* 131: 406-415.
- Loe PR, Tomko DL, Werner G (1973) The neural signal of angular head position in primary afferent vestibular nerve axons. *J Physiol* 230: 29-50.
- Lorente de Nó R (1933) Vestibulo-ocular reflex arc. *Arch. Neurol. Psych.* 30: 245-291.
- MacNaughtan IPJ, McNally WJ (1946) Some experiments which indicate that the frog's lagena has an equilibrical function. *J. Laryng. Otol.* 61: 204-214.
- Mano N, Oshima T, Shimazu H (1968) Inhibitory commissural fibers interconnecting the bilateral vestibular nuclei. *Brain Res* 8: 378-382.
- Markham CH (1968) Midbrain and contralateral labyrinth influences on brain stem vestibular neurons in the cat. *Brain Res* 9: 312-333.
- Markham CH, Yagi T, Curthoys IS (1977) The contribution of the contralateral labyrinth to second order vestibular neuronal activity in the cat. *Brain Res* 138: 99-109.
- Matesz C (1979) Central projection of the VIIIth cranial nerve in the frog. *Neuroscience* 4: 2061-2071.
- Matesz C, Birinyi A, Straka H, Dieringer N (1998) Location of dye-coupled second order canal and otolith neurons and of efferent vestibular neurons in the frog. *Neurobiology* 6: 226-227.
- Meredith GE, Butler AB (1983) Organization of eighth nerve afferent projections from individual endorgans of the inner ear in the teleost, *Astronotus ocellatus*. *J Comp Neurol* 220: 44-62.
- Ozawa S, Precht W, Shimazu H (1974) Crossed effects on central vestibular neurons in the horizontal canal system of the frog. *Exp Brain Res* 19: 394-405.
- Petursdottir G (1990) Vestibulo-ocular projections in the 11-day chicken embryo: pathway specificity. *J Comp Neurol* 297: 283-297.
- 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.
- Richter A, Precht W, Ozawa S (1975) Responses of neurons of lizard's, *Lacerta viridis*, vestibular nuclei to electrical stimulation of the ipsi- and contralateral VIIIth nerves. *Pflugers Arch* 355: 85-94.
- Sans A, Raymond J, Marty R (1972) [Projections of the cristae ampullares and utricle into the primary vestibular nuclei. Microphysiological study and anatomo-functional correlations]. *Brain Res* 44: 337-355.
- Sato H, Imagawa M, Isu N, Uchino Y (1997) Properties of saccular nerve-activated vestibulospinal neurons in cats. *Exp Brain Res* 116: 381-388.

- Sato H, Imagawa M, Kushiro K, Zakir M, Uchino Y (2000) Convergence of posterior semicircular canal and saccular inputs in single vestibular nuclei neurons in cats. *Exp Brain Res* 131: 253-261.
- Shimazu H (1972) Organization of the commissural connections: physiology. *Prog Brain Res* 37: 177-190.
- Shimazu H, Precht W (1966) Inhibition of central vestibular neurons from the contralateral labyrinth and its mediating pathway. *J Neurophysiol* 29: 467-492.
- Stein BM, B. CM (1967) Central projections of portions of the vestibular ganglia innervating specific parts of the labyrinth in the rhesus monkey. *Am. J. Anat.* 120: 281-318.
- Straka H, Baker R, Gilland E (2001) Rhombomeric organisation of vestibular pathways in larval frogs. in press
- Straka H, Biesdorf S, Dieringer N (1997) Canal-specific excitation and inhibition of frog second-order vestibular neurons. *J Neurophysiol* 78: 1363-1372.
- Straka H, Biesdorf S, Dieringer N (2000a) Spatial distribution of semicircular canal nerve evoked monosynaptic response components in frog vestibular nuclei. *Brain Res* 880: 70-83.
- Straka H, Dieringer N (1993) Electrophysiological and pharmacological characterization of vestibular inputs to identified frog abducens motoneurons and internuclear neurons in vitro. *Eur J Neurosci* 5: 251-260.
- Straka H, Gilland E, Baker R (1999) Rhombomeric organization of hindbrain vestibular neurons in larval frog. *Soc Neurosci Abstr* 25:664.
- Straka H, Gilland E, Baker R (2000b) Rhombomeric pattern of hindbrain efferent neurons is retained in adult frogs. *Soc Neurosci Abstr* 26: 310.
- Suarez C, Garcia C, Tolivia J (1989) Central vestibular projections of primary cervical fibers in the frog. *Laryngoscope* 99: 1063-1071.
- Suwa H, Gilland E, Baker R (1996) Segmental organization of vestibular and reticular projections to spinal and oculomotor nuclei in the zebrafish and goldfish. *Biol Bull* 191: 257-259.
- Suwa H, Gilland E, Baker R (1999) Otolith ocular reflex function of the tangential nucleus in teleost fish. *Ann N Y Acad Sci* 871: 1-14.
- Szentágothai J (1943) Die zentrale Innervation der Augenbewegungen. *Arch. Psychiatr.* 116: 721-760.
- Tait J, McNally WJ (1934) Some features of the action of the utricular maculae (and of the associated action of the semicircular canals) of the frog. *Philos Trans R Soc London* 224: 241-286.
- ten Donkelaar HJ, Bangma GC, Barbas-Henry HA, de Boer-van Huizen R, Wolters JG (1987) The brain stem in a lizard, *Varanus exanthematicus*. *Adv Anat Embryol Cell Biol* 107: 1-168.
- Tomko DL, Wall C, Robinson FR, Staab JP (1988) Influence of gravity on cat vertical vestibulo-ocular reflex. *Exp Brain Res* 32: 377-388.

- Uchino Y, Ichikawa T, Isu N, Nakashima H, Watanabe S (1986) The commissural inhibition on secondary vestibulo-ocular neurons in the vertical semicircular canal systems in the cat. *Neurosci Lett* 70: 210-216.
- Uchino Y, Sato H, Kushiro K, Zakir MM, Isu N (2000) Canal and otolith inputs to single vestibular neurons in cats. *Arch Ital Biol* 138: 3-13.
- Uchino Y, Sato H, Sasaki M, Imagawa M, Ikegami H, Isu N, Graf W (1997) Sacculocollic reflex arcs in cats. *J Neurophysiol* 77: 3003-3012.
- Wilson VJ, Fempel LP (1972) Specificity of semicircular canal input to neurons in the pigeon vestibular nuclei. *J Neurophysiol* 35: 253-264.
- Wilson VJ, Melvill Jones G (1979) *Mammalian Vestibular Physiology*. New York und London, Plenum Press.
- Wilson VJ, Wylie RM, Marco LA (1968) Synaptic inputs to cells in the medial vestibular nucleus. *J Neurophysiol* 31: 176-185.
- Xerri C, Barthelemy J, Borel L, Lacour M (1988) Neuronal coding of linear motion in the vestibular nuclei of the alert cat. III. Dynamic characteristics of visual-otolith interactions. *Exp Brain Res* 70: 299-309.

Vorabveröffentlichungen:

Tagungsbeiträge:

Holler S, Straka H (2000) Functional organization of commissural vestibular connections mediating semicircular canal signals in the frog. *Eur J Neurosci* 12 Suppl. 11: 65.3.

Holler S, Straka H (2000) Convergence pattern of lagenar and semicircular canal afferent fibers in frog second-order vestibular neurons. *Soc Neurosci Abstr* 26: 557.12.

Holler S, Straka H (2001) Convergence of afferent and commissural semicircular canal and lagenar signals in second-order vestibular neurons of the frog. 11th Meeting of the Neural Control of Movement Society, Sevilla, C-03.

Originalveröffentlichungen:

Holler S, Straka H (2001) Plane-specific brainstem commissural inhibition in frog second order semicircular canal neurons. *Exp Brain Res* 137: 190-196.

Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei

Herrn Privatdozent Dr. Hans Straka für die Vergabe der Themenstellung, die intensive Betreuung bei der Durchführung dieser Arbeit, die geduldige Einführung in die elektrophysiologischen Methoden und die ausgezeichnete Präparation der für die Versuche verwendeten Froschgehirne.

Herrn Prof. Dr. Norbert Dieringer für die vielen anregenden Diskussionen, die konstruktive Kritik für das Verfassen wissenschaftlicher Arbeiten und die Möglichkeit, in seinem Labor meine Dissertation anfertigen zu können.

Frau Lucia Schindler für die unermüdliche Hilfsbereitschaft bei der Vorbereitung der Versuche und ihre Unterstützung bei vielen kleinen Arbeiten im Labor.

Frau Suada Ajanovic für die Hilfe bei der Beschaffung zahlreicher wissenschaftlicher Veröffentlichungen.

den Mitarbeitern des Elektroniklabors und des Werkstattbereichs für die präzise und prompte Anfertigung und Reparatur der für die Versuchsausrüstung benötigten Teile.

allen Mitarbeitern der Arbeitsgruppe für ihren Teamgeist und die angenehme Arbeitsatmosphäre. Namentlich erwähnen möchte ich Herrn Martin Rohregger für seine hilfreiche Unterstützung bei Computerproblemen aller Art.

Zu guter Letzt danke ich dem SFB 462 (Sensomotorik) für die Finanzierung meiner Stelle als wissenschaftlicher Mitarbeiter am Physiologischen Institut.

ANGABEN ZUR PERSON

Name: H o l l e r, Stefan Ernst
geboren: 23.11.1970 in Rosenheim
Familienstand: ledig
Konfession: römisch-katholisch

SCHULE UND AUSBILDUNG

1982 – 1990: Ludwig-Thoma-Gymnasium Prien
Abschluß: Allgemeine Hochschulreife, Gesamtnote: 2,3
WS 1990/91: Studium der Chemie/Diplom an der Friedrich-Alexander-Universität in Erlangen
WS 1991/92 – SS 1998: Studium der Biologie an der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Abschluß: Diplom, Gesamtnote: 1,1
Diplomarbeit in der Abteilung Aquatische Ökologie:
“Auswirkungen verschiedener Karpfenbesatzdichten auf die Biozönosen großflächiger Abwasserklärteiche”.
Mai 1999 – Juli 2001: Promotion am Physiologischen Institut der LMU München in der Abteilung von Prof. Dr. N. Dieringer

AUSLANDSAUFENTHALTE

Sommer 1993: 6-wöchiges Praktikum am SKIDAWAY-Institution of Oceanography in Savannah, Georgia (USA)
Sommer 1995: 8-wöchiges Praktikum am SCRIPPS-Institution of Oceanography in San Diego, California (USA)
Frühjahr 1999: 8-wöchiger Arbeitsaufenthalt am WAIKIKI-Aquarium in Waikiki, Hawaii (USA)

KENNTNISSE/ FÄHIGKEITEN

Sprachkenntnisse: Englisch: fließend
Ungarisch: gut
Italienisch: Grundkenntnisse
EDV-Kenntnisse: MS Windows, Word, Excel, Micrografix Designer, Microcal Origin, Corel Draw
Interessen: sportlich aktiv (Tauchen, Kite-Surfen, Reiten); spiele seit ca. 15 Jahren klassische Gitarre
Sonstiges: Verwaltung von rund 60 Studentenwohnungen zusammen mit meinem Bruder

München, den 1.7.2001