

5 Zusammenfassung

Die primär vestibulären afferenten Neurone und Fasern (PVA) enthalten eine Subpopulation, die mit einer Immunfärbung gegen das Calcium-bindende Protein Calbindin D-28k (Calb) darstellbar ist. Sie bildet im vestibulären Ganglion die Gruppe der großen Bipolarneurone mit ihren dicken Axonen, überwiegend irregulärem Spontanentladungsmuster und phasischem Antwortverhalten auf vestibuläre Stimulation. Sie erhalten ihre Informationen von den zentralen Regionen der peripheren Vestibularorgane über Calyx-Endigungen an Typ-I-Haarzellen.

Diese Subpopulation ist in der vorliegenden Arbeit in ihrem kompletten Faserverlauf im Hirnstamm und im Kleinhirn einschließlich aller Terminationsgebiete dargestellt.

Um eine Überlagerung Calb-positiver PVA durch die ebenfalls Calb-positiven Purkinje-Zellen zu vermeiden, wurden die Purkinje-Zell-defizitären mutanten Mäuse *Lurcher* und *Purkinje-Zell-Degeneration (pcd)* ausgewählt. Zur definitiven Identifikation Calb-positiver Fasern in Hirnstamm und Kleinhirn wurden diese Mutanten einer einseitigen Durchtrennung des Nervus vestibulocochlearis (N.VIII) unterzogen. 1-3 Wochen postoperativ wurden nach intravitraler Fixation die Hirnpräparate entnommen, coronal geschnitten und immunocytochemisch mit einem Calbindin D-28k-Antikörper aufgearbeitet.

Als Ergebnis ist auf der vestibulotomierten Seite ein kompletter Verlust aller Calb-positiven Fasern des N.VIII nachweisbar. Auf der nicht-operierten Gegenseite zeigen sich entsprechend die Calb-positiven PVA vom vestibulären Ganglion in kontinuierlich ipsilateralem Verlauf durch die vier vestibulären Kerne mit Ausnahme des kleinzelligen Teils des medialen Nucleus vestibularis. Im weiteren Verlauf ziehen diese Fasern durch die Kleinhirnerne, mit abnehmender Dichte vom medialen über den interponierten zum lateralen Nucleus cerebellaris.

Im ipsilateralen Kleinhirncortex sind Calb-positive Fasern auf die rostrale Hälfte der ventralen Uvula und den Nodus beschränkt.

Auch alle Terminalien liegen ipsilateral; Im Hirnstamm im gesamten superioren und inferioren Nucleus vestibularis, im lateralen Teil des medialen und im ventralen Teil des lateralen Nucleus vestibularis, sowie in der akzessorischen Zellgruppe Y, im Nucleus interstitialis von Cajal und in Teilen der *Formatio reticularis*.

In den Kleinhirnkernen sind die Terminalien nur im medialen und lateralen Nucleus cerebellaris nachweisbar.

Im Kleinhirncortex liegt das Projektionsgebiet der Calb-positiven PVA auf die rostrale Hälfte der ventralen Uvula und auf den Nodus begrenzt.

Die Befunde wurden diskutiert, mit den Resultaten anderer Studien verglichen und abgewogen.

Die vorliegende Arbeit erlaubt im Hinblick auf die kontroverse Diskussion über die Ausdehnung der Terminationsgebiete der PVA, den einzuschließenden Mindestumfang genau zu definieren.

Außerdem erweisen sich die *pcd*- und *Lurcher*-Maus durch den mutationsbedingten Verlust ihrer PC als ideale Modelltiere, um die komplette Calb-positive Subpopulation der PVA in ihrem Verlauf zu studieren, einschließlich ihrer Terminationen.

5 Summary

The primary vestibular afferent neurons and fibers (PVA) contain a subgroup which displays immunoreactivity for the calcium binding protein Calbindin D-28k (Calb). These Calb-positive PVA are constituted of especially large bipolar neurons in the vestibular ganglion and are characterized by large-diameter axons, an irregular spontaneous discharge patterns and predominantly phasic firing response to natural vestibular stimulation delivered through innervation of the central regions of the vestibular end organs via calyx-endings on type I vestibular hair cells.

The present study describes the complete course and terminations of this subpopulation of Calb-positive PVA in the vestibular and cerebellar nuclei and the cerebellar cortex of the mouse.

To prevent an overlapping in the staining by Calb-positive PVA from the contralateral side and by also Calb-positive cerebellar Purkinje cells (PC) and their axons, a unilateral transection of the VIIIth nerve in the PC-deficient mutant mice *Lurcher* and *Purkinje cell degeneration (pcd)* was performed. One to three weeks after recovery they underwent intravital fixation. The fixed brains were cut in the coronal plane and subsequently processed for Calb immunocytochemistry.

Vestibulectomy resulted in a complete loss of all ipsilateral Calb-positive fibers. The other side displayed the entire ipsilateral course of Calb-positive primary vestibular input including all terminations. All Calb-positive PVA and terminals are strictly unilateral.

The fibers traverse all four vestibular nuclei except for the parvocellular part of the medial vestibular nucleus and they cross all three subdivisions of the cerebellar nuclei.

Calb-positive terminations in the brainstem were restricted to the superior and to the inferior vestibular nucleus, to the ventral part of the lateral and to the lateral part of the medial vestibular nucleus, to the small cell group Y, to Cajal's interstitial nucleus and to certain areas of the reticular formation.

Calb-positive PVA terminations in the cerebellar nuclei were present in the medial and lateral cerebellar nuclei. Terminals in the cerebellar cortex were restricted only to the narrow posterior vermal areas of the rostral half of the ventral uvula and of the nodulus.

Photographs of the preparates were taken, the results were evaluated, compared to those of other studies and discussed.

Regarding the controversial discussion about the dimension of the vestibulocerebellum the present study can define the minimum distribution and extension of all PVA.

In conclusion we found that the cerebellar mutant mice, *Purkinje cell degeneration (pcd)* and *Lurcher*, provide excellent tools to selectively investigate the complete subdivision of Calb-positive PVA including their terminals.