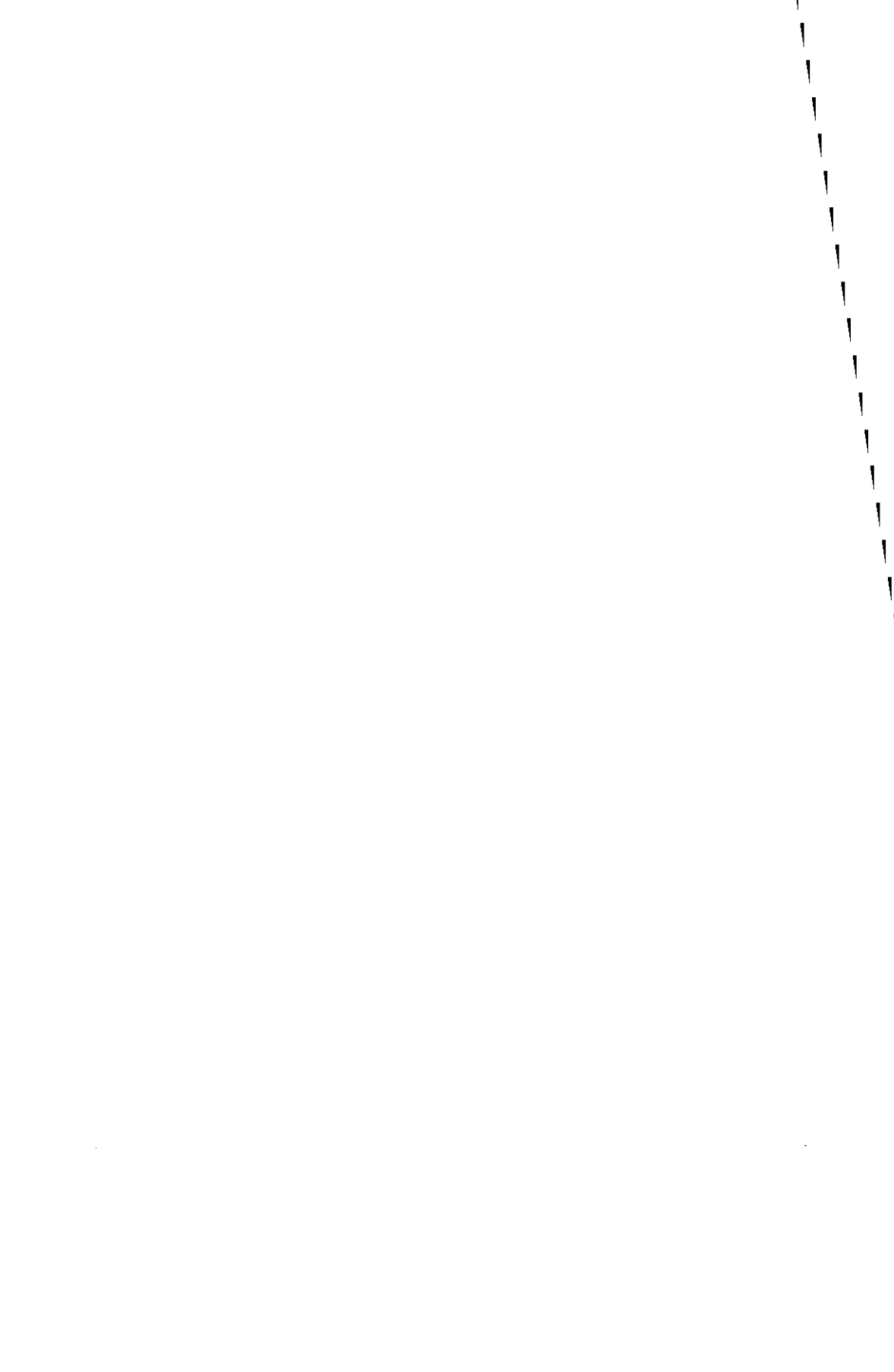


Omslagfoto:

Donkerveld microfoto van met Horseradish Peroxidase gevulde neuronen in de hypothalamus van de rhesusaap. Het enzym verscheen in deze cellen na injecties in de precentrale gyrus (zie hoofdstuk 6.3). (Omslagfoto Science 187, 1975, gereproduceerd met toestemming van Science, New York.)



CEREBELLO-THALAMISCHE PROJECTIES
EN DE AFFERENTE VERBINDINGEN
NAAR DE FRONTAALSCHORS IN DE
RHESUSAAP

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE

AAN DE ERASMUS UNIVERSITEIT TE ROTTERDAM

OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS

PROF. DR. B. LEIJNSE

EN VOLGENS BESLUIT VAN HET COLLEGE VAN DEKANEN.

DE OPENBARE VERDEDIGING ZAL PLAATSVINDEN OP

WOENSDAG 6 JUNI 1979 DES NAMIDDAGS

TE 3.00 UUR PRECIES

DOOR

JACOB KIEVIT

geboren te Den Helder

1979

BRONDER-OFFSET B.V. — ROTTERDAM

Promotor : Prof.Dr. H.G.J.M. Kuijpers

Coreferenten : Prof.Dr. A.H.M. Lohman

Dr. J. Voogd

Aan Petry
Aan mijn ouders

Inhoudsopgave

1. Inleiding
 - 1.1. Enige inleidende opmerkingen over het motorische systeem.
 - 1.2. Anatomie van het cerebellum van de rhesusaap.
 - 1.3. Enige functionele aspecten van het cerebellum.
 - 1.4. Anatomie van de thalamus van de rhesusaap.
2. Doel en overzicht van het onderzoek, schema van de werkwijze, en verantwoording van de proefdieren.
3. Materiaal en methoden van het onderzoek naar de cerebellothalamische verbindingen.
 - 3.1. Onderzoek met degeneratietechnieken.
 - 3.2. Onderzoek met behulp van autoradiografie.
4. Resultaten van het onderzoek naar de cerebellothalamische verbindingen.
 - 4.1. Onderzoek met degeneratietechnieken.
 - 4.2. Onderzoek met behulp van autoradiografie.
 - 4.3. Korte discussie.
5. Materiaal en methoden van het onderzoek naar de thalamocorticale verbindingen.
 - 5.1. Inleidende experimenten met de Horseradish Peroxidase techniek.
 - 5.1.1. Experimenten met de HRP-techniek in ratten.
 - 5.1.2. Experimenten met de HRP-techniek in katten.
 - 5.2. De Horseradish Peroxidase techniek in de aap.
6. Resultaten van het onderzoek van de corticale afferenten.
 - 6.1. Thalamocorticale verbindingen in de aap.
 - 6.2. Discussie.
 - 6.3. Niet-thalamische afferenten naar de frontale cortex.
7. Eind discussie betreffende de cerebello-thalamo-corticale verbindingen.
8. Samenvattingen.
 - 8.1. Samenvatting.
 - 8.2. Summary
 - 8.3. Samenvatting voor de geïnteresseerde leek.
9. Lijst van de gebruikte afkortingen.
10. Literatuuropgave.

Dit proefschrift is grotendeels gebaseerd op de volgende publicaties:

Kievit, J., Kuijpers, H.G.J.M.: Fastigial cerebellar connections to the ventrolateral nucleus of the thalamus and the organization of the descending pathways. In Frigyesi, T., Rinvik, E., Yahr, M.D. (Eds.): Corticothalamic projections and sensorimotor activities. 1972.

Kuijpers, H.G.J.M., Kievit, J., Groen-Klevant, A.C.: Retrograde axonal transport of horseradish peroxidase in rat's forebrain. Brain Res. 67, 211-218, 1974.

Kievit, J., Kuijpers, H.G.J.M.: Subcortical afferents to the frontal lobe studied by means of retrograde horseradish peroxidase transport. Brain Res. 85, 261-266, 1975.

Kievit, J., Kuijpers, H.G.J.M.: Basal forebrain and hypothalamic connections to frontal and parietal cortex in the rhesus monkey. Science 187, 660-662, 1975.

Dekker, J.J., Kievit, J., Jacobson, S., Kuijpers, H.G.J.M.: Retrograde axonal transport of horseradish peroxidase in the forebrain of the rat, cat and rhesus monkey. In Santini, M. (Ed.): Perspectives in neurobiology. Golgi Centennial Symposium, 201-208, 1975.

Kievit, J., Kuijpers, H.G.J.M.: Organization of the thalamo-cortical connexions to the frontal lobe in the rhesus monkey. Exp. Brain Res. 29, 299-322, 1977.

De volgende figuren zijn gereproduceerd uit vroegere publicaties met toestemming van de respectievelijke uitgevers:

Omslagfoto en fig. 6.8 en 6.9

Uit Science, Vol 187, pp. 660-662, 1975. Gereproduceerd met toestemming. Copyright 1975 by the American Association for the Advancement of Science.

Fig. 1.1 en fig. 4.1 t/m 4.3

Uit Kievit, J., Kuypers, H.G.J.M.: Fastigial cerebellar connections to the ventrolateral nucleus of the thalamus and the organization of the descending pathways. In: Frigyesi, T., Rinvik, E., Yahr, M.D. (Eds.): Corticothalamic projections and sensorimotor activities. pp. 91-111, 1972. Gereproduceerd met toestemming. Copyright 1972 by Raven Press, New York.

Fig. 5.1 t/m 5.3

Uit Kuypers, H.G.J.M., Kievit, J., Groen-Klevant, A.C.: Retrograde axonal transport of horseradish peroxidase in rat's forebrain. Brain Res. 67, pp. 211-218, 1974. Gereproduceerd met toestemming. Copyright 1974 by Elsevier/North-Holland Biomedical Press.

Fig. 6.1 t/m 6.7

Uit Exp. Brain Res. 29, pp. 299-322, 1977. Gereproduceerd met toestemming. Copyright 1977 by Springer Verlag, New York Inc.

1. Inleiding.

1.1. Enige inleidende opmerkingen over het motorische systeem.

Het cerebellum is een belangrijk onderdeel in het geheel van hersenstructuren die zorgen voor de besturing van de motoriek. Andere centra van motorische besturing zijn gelegen in de hersenschors, de thalamus, het Corpus Striatum en de hersenstam. De meeste van deze structuren oefenen hun besturingsfunctie uit via afdalende banen naar het ruggemerg, hetzij direkt (hersenschors, hersenstam en cerebellum), hetzij indirekt (cerebellum, thalamus en Corpus Striatum). Een min of meer direkte invloed vanuit het cerebellum verloopt via de laterale vestibulospinale baan.

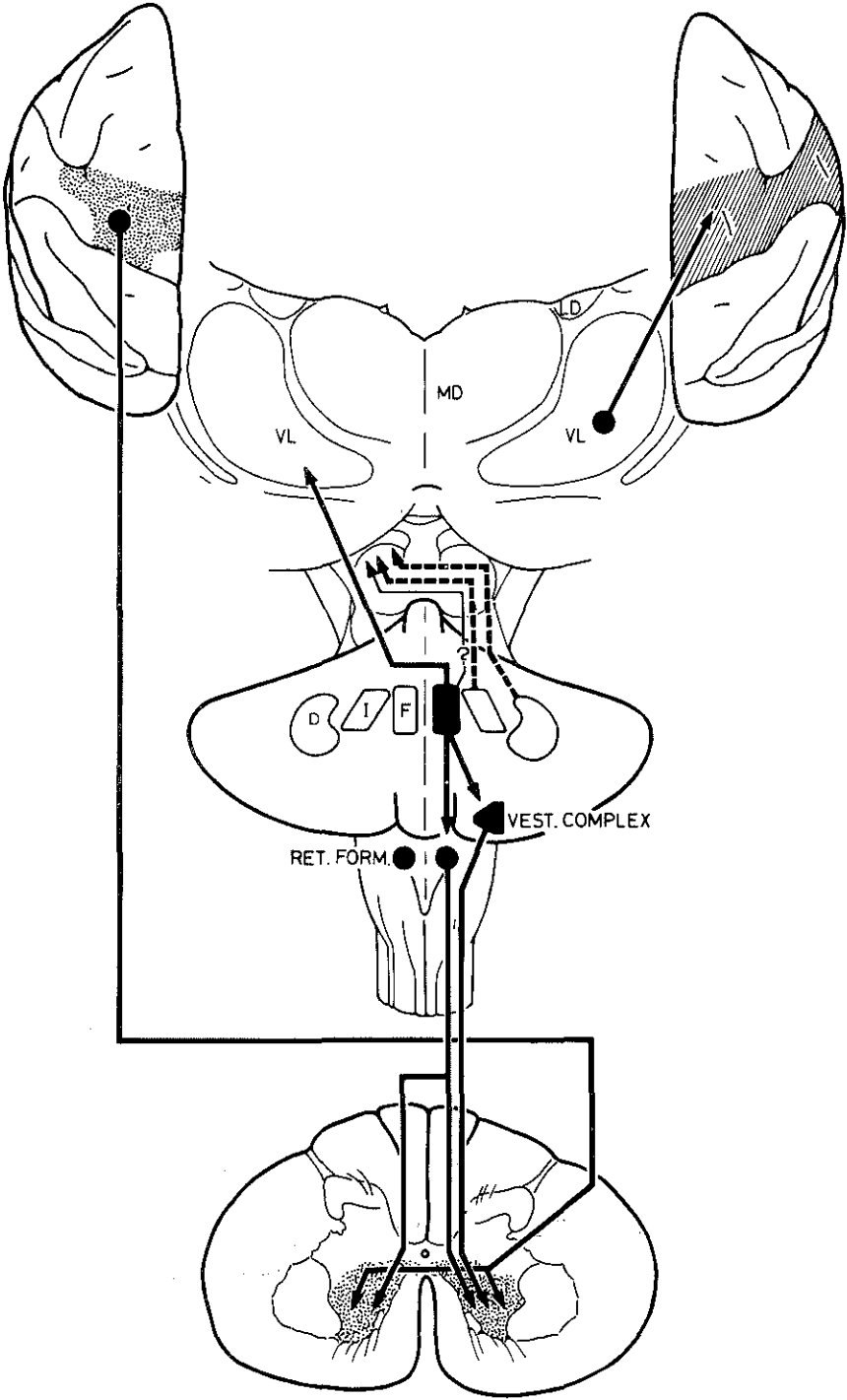
De indirekte motorische invloed vanuit het cerebellum komt via twee wegen tot stand. Eén weg loopt via vezelverbindingen naar celgroepen in de hersenstam, van waaruit afdalende banen naar het ruggemerg ontspringen. De andere weg verloopt via vezelverbindingen naar de thalamus. Deze verbindingen eindigen grotendeels in de Nucleus Ventralis Lateralis, de thalamische kern die op zijn beurt projecteert naar de motorische cortex, van waaruit het grootste deel der cortico-spinale vezels ontspringt.

De afdalende banen naar het ruggemerg van de aap, die ten dele afkomstig zijn vanuit de cortex, en ten dele vanuit de hersenstam, verdienen nadere aandacht.

De vezels vanuit de hersenstam eindigen hoofdzakelijk in de intermediaire zone van het ruggemerg. Op basis van hun eindigingspatroon zijn zij te verdelen in twee groepen;

De eerste groep eindigt bilateraal in het ventromediale deel van de intermediaire zone. Hij wordt aangeduid als de ventromediale hersenstambaan en is in de hoofdzaak afkomstig van het vestibulaire complex, de Colliculus Superior (CS), de N. Interstitialis (Int) en de Formatio Reticularis (FR) (Kuypers et al. 62).

De tweede groep vezels eindigt unilateraal in het dorsolaterale deel van de intermediaire zone. Hij wordt aangeduid als de laterale hersenstambaan, en is onder andere afkomstig van de pars magnocellularis van de N. Ruber (Kuypers et al. 62, Kuypers 64, Kuypers en Maisky 77).



De vezels vanuit de cortex van de aap eindigen niet alleen in de intermediaire zone van het ruggemerg, doch tevens in de dorsale hoorn, en op de motorneuronen van de ventrale hoorn (Kuypers 60). De vezels naar de dorsale hoorn hebben een modulerende invloed op de overdracht van inkomende sensorische informatie.

De corticale vezels naar de intermediaire zone zijn, net als die vanuit de hersenstam, te verdelen in twee groepen;

Een gedeelte van deze vezels eindigt bilateraal in het ventromediale deel van de intermediaire zone, en is afkomstig van de rostrale delen van de precentrale motorische cortex volgens Woolsey et al. (50) en van een beperkt caudaal gedeelte van de precentrale gyrus. Het andere deel van de corticale vezels eindigt contralateraal in het dorsolaterale deel van de intermediaire zone en in de ventrale hoorn op de motorneuronen van distale extremitetspiers. Dit deel is voornamelijk afkomstig van de caudale delen van de precentrale motorische cortex (Kuypers 60, Kuypers en Brinkman 70).

Hoofdzakelijk uit onderzoeken in de kat is gebleken dat het ventromediale deel van de intermediaire zone invloed uitoefent op motorische voorhoorncellen die axiale en proximale spiergroepen besturen. Anderzijds beïnvloedt het dorsolaterale deel van de intermediaire zone de motorische voorhoorncellen die de spieren van de distale delen der extremiteten besturen (Molenaar 77).

Fig. 1.1.

Schematische weergave van enige ascenderende en descenderende verbindingen vanuit de diepe cerebellaire kernen. Het grootste deel van de ascenderende vezels uit de Nn. Fastigii naar de contralaterale N. Ventralis Lateralis van de thalamus kruist in het cerebellum terwijl ascenderende vezels vanuit de N. Interpositus en de N. Dentatus in het mesencephalon kruisen. Het is bekend uit de onderzoeken van Voogd (Voogd 64, Voogd 67), dat in de kat een klein deel van de Fastigii-vezels ascendeert in het ipsilaterale Brachium Conjunctivum samen met de vezels vanuit Interpositus en Dentatus. De descenderende vezels vanuit de N. Fastigii eindigen op celgroepen in de hersenstam die projecteren naar het ventromediale deel van de intermediaire zone van het ruggemerg. Dit deel van de intermediaire zone ontvangt eveneens vezels vanuit de cortex cerebri, en wel vanuit bepaalde delen van de precentrale motorische cortex (gestippelde deel van de linker hemisfeer).

Wanneer wij nu deze verschillende opvolgende banen kortsluiten, dan zien wij dat enerzijds axiale en proximale spiergroepen voornamelijk onder invloed staan van het Vestibulaire Complex, de Colliculus Superior, de N. Interstitialis, de voornamelijk mediale delen van de Formatio Reticularis en het rostrale deel van de motorische cortex. Anderzijds worden de distale spieren der extremiteiten voornamelijk beïnvloed door de meer laterale delen van de Formatio Reticularis, de pars magnocellularis van de N. Ruber, en de caudale delen van de motorische cortex.

Deze verdeling in twee compartimenten -een lateraal en een mediaal- is in veel delen van het motorische systeem terug te vinden. Een belangrijke vraagstelling in ons onderzoek nu was, of dezelfde onderverdeling was terug te vinden bij de cerebellaire kernen, in het bijzonder bij hun ascenderende efferenten. Deze kernen immers projekteren naar alle hiervoor genoemde celgroepen in de hersenstam en, via de thalamus, ook naar de precentrale motorische cortex.

Wij zullen nu, alvorens over te gaan tot de behandeling van ons onderzoekproject, eerst enige inleidende beschouwingen geven over de anatomische en functionele aspecten van het cerebellum, en over de anatomie van de thalamus.

1.2. Anatomie van het cerebellum van de rhesus aap.

Het cerebellum van de rhesusaap, gelegen in de door het Tentorium Cerebelli overspannen achterste schedelgroeve, is met de hersenstam verbonden door drie paren vezelbundels; van rostraal naar caudaal de Pedunculus Cerebelli Superior (PCS) de Pedunculus Cerebelli Medius (PCM) en de Pedunculus Cerebelli Inferior (PCI). De door ons vervolgde efferente ascenderende vezels vanuit de cerebellaire kernen verlopen in de Pedunculus Cerebelli Superior en projecteren in de hersenstam voornamelijk naar de Pons, de N. Ruber en de thalamus. De centrale cerebellaire kernmassa werd niet altijd op dezelfde wijze onderverdeeld in verschillende individuele kernen. Zo onderscheidde Rasmussen (33) 2 kernen, een mediale en een laterale, terwijl vele auteurs een verdere onderverdeling in 3 kernen verdedigden (Allen 24, Jansen en Brodal 40, Rand 54, Carrea en Mettler 54, Jansen en Jansen 55, Thomas et al. 56, Carpenter en Stevens 57, McMasters en Russell 58, Cohen et al. 58, Mehler et al. 58).

In de huidige studie gaan wij uit van een onderverdeling in 4 kernen; een N. Fastigii (of N. Medialis), een N. Interpositus Anterior, een N. Interpositus Posterior en een N. Dentatus (of N. Lateralis). Hiermee bevestigen wij de onderverdeling die in de meeste recente publicaties wordt vermeld (Voogd 64, Flood en Jansen 66, Courville 66, Angaut en Bowsher 70, Angaut 70, Angaut 73, Courville en Cooper 70, Riche et al. 71, Rispal-Padel et al. 71, Flumerfelt et al. 72, Rinvik en Grofová 74, Roy en Courville 74, Chan-Palay 77).

De N. Fastigii (NF) is een in rostrocaudale richting langgerekte kern, rijk aan cellen van variërende grootte (Courville en Cooper 70), welke parasagittaal gelegen is onmiddellijk boven het dak van de 4e ventrikel. De grens tussen de N. Fastigii en de aangrenzende N. Interpositus Posterior (NIP) is in frontale coupes niet op alle niveaus even duidelijk.

De N. Interpositus Posterior (NIP) die lateraal en enigszins ventraal van de N. Fastigii ligt, is wat langgerekt in rostrocaudale richting. Terwijl het caudale deel van de NIP bestaat uit een compacte scherp afgrensbare massa cellen van variërende grootte (Courville en Cooper 70), wordt het rostrale deel gevormd door celgroepen welke door vezelbundels van elkaar gescheiden worden en de kern als het ware een rafelig aan-

zien geven. Het zijn deze rostrale uitlopers van de kernmassa die door hun nauwe contact met de mediaal gelegen N. Fastigii een scherpe afgrenzing van beide kernen bemoeilijken.

Respectievelijk lateraal en dorsaal van de NIP liggen de N. Dentatus (ND) en de N. Interpositus Anterior (NIA).

De grootste van deze 2 kernen is de *N. Dentatus*, die de vorm heeft van een mediolateraal afgeplat ei. Hij is opgebouwd uit een massa van grote tot middelgrote cellen en in het centrum hiervan bevinden zich de efferente axonen welke rostromediaal de kern verlaten (de zogenaamde hilus).

Mediodorsaal wordt de N. Dentatus geflankeerd door de *N. Interpositus Anterior*, die is samengesteld uit grote, polygonale cellen en kleine ronde of spoelvormige cellen (Courville en Cooper 70). Hij is duidelijk kleiner dan de N. Dentatus, en op caudale niveaus moeilijk van deze kern af te grenzen. Meer naar rostraal neemt de NIA in grootte toe en verplaatst zich ten opzichte van de ND naar dorsomedial, zodat hij dan door een duidelijke vezelbundel van de ND wordt gescheiden.

De nauwe anatomische relatie tussen de NF en de NIP enerzijds en de ND en de NIA anderzijds in de door ons onderzochte apen loopt analoog met de aanvankelijk door Voogd (64) in de kat gegeven onderverdeling van de cerebellaire kernmassa in twee samengestelde kerncomplexen.

Een indruk over de grootteverhoudingen van de cerebellaire kernen werd verkregen uit reconstructie van deze kernen in 7 apen door middel van projectie van frontale coupes op het horizontaalvlak (tabel 1).

De hierboven beschreven centrale cerebellaire kernmassa wordt omgeven door een witte stof (bestaande uit afferente, intrinsieke en efferente axonen) en door de, in rostrocaudale richting zeer sterk geplooid, cerebellaire schors. Deze schors is niet alleen in rostrocaudale richting onder te verdelen in lobi en lobuli, doch laat zich ook in medio-laterale richting verdelen in zones. Uit gedetailleerde studies in de kat is een onderverdeling in drie zones naar voren gekomen (Jansen en Brodal 40, Chambers en Sprague 55, I en II). Deze zones zijn van mediaal naar lateraal: de vermis, die nauw verbonden is met de N. Fastigii, de intermediaire zone, die verbonden is met het Interposituscomplex, en de hemisfeer, die verbonden is met de N. Dentatus.

In hoofdstuk 1.3. zal in het kort op de functionele aspecten van deze corticonucleaire complexen worden teruggekomen.

Tabel 1: Verhouding in lengte- en breedtematen van de cerebellaire-kernen in 7 apen (Macaca Rhesus).

AAP	Sex Gew	N.DENT		NIA		NIP		N.FAST		
		L	B	L	B	L	B	L	B	
M	2.8	7.5	2.0	5.0	1.5	5.0	2.0	5.0	1.8	
		7.5	2.0	5.0	1.5	6.0	2.2	5.0	1.8	
M	3.6	6.8	3.0	4.0	1.5	5.0	1.9	5.0	1.8	
		6.3	2.8	4.0	1.7	4.2	2.2	4.9	1.9	
M	3.6	5.2	2.7	3.9	1.8	3.5	1.9	4.2	2.0	
		4.9	2.5	4.1	1.9	-	-	4.0	2.0	
V	5.3	5.4	2.7	4.4	1.7	3.9	1.8	4.3	2.0	
		5.4	2.1	4.5	1.7	4.0	1.6	4.3	2.0	
V	3.2	6.0	3.2	4.0	2.2	4.3	2.8	3.6	2.5	
		-	-	4.4	2.1	-	-	-	-	
V	3.2	4.9	2.4	3.2	1.6	3.4	1.8	3.3	2.2	
		4.9	2.3	3.3	1.8	3.4	2.3	3.0	1.8	
V	4.1	5.1	2.5	3.0	2.0	3.4	2.3	2.4	2.0	
Gemiddeld										
	3.7	5.8	2.5	4.1	1.8	4.2	2.1	4.1	2.0	
Standaarddeviatie										
	0.8	1.0	0.4	0.6	0.2	0.8	0.3	0.9	0.2	

Gew.: Gewicht in kilo's

L (lengte) en B (breedte) in mm's

-: kern niet reconstrueerbaar door afmetingen van laesie

Aangezien de effecten van krimpung bij fixatie en kleuring der coupes niet exact meetbaar zijn, zijn slechts onderlinge vergelijkingen zinvol.

1.3. Enige functionele aspecten van het cerebellum.

Uit vele zowel neuroanatomische als neurofysiologische onderzoeken is bekend dat het cerebellum een functie heeft bij het uitvoeren van gecoördineerde romp- en extremitetsbewegingen (Sprague en Chambers 54, Chambers en Sprague 55, I en II, Sprague en Chambers 59, Chambers 72, Miller 74). De meeste onderzoekers zijn het erover eens dat het vermis-Fastigii-complex een preferentiële invloed uitoefent op de proximale motoriek, terwijl de beïnvloeding van distale spieren en spiergroepen hoofdzakelijk plaats heeft vanuit de complexen intermediaire cortex-Interpositus en hemisfeer-Dentatus.

In de kat zijn de invloeden op flexie-extensie-coördinatie van een cerebellaire kern en zijn afferente cerebellaire cortex tegengesteld, waarschijnlijk op basis van de inhiberende invloed van de corticale Purkinjecellen op de neuronen van de centrale kernen (Ito et al. 64, Ito et al. 70, Chambers et al. 72). Deze tegenstelling kon door Yu (73) in de aap niet bevestigd worden. Een andere tegenstelling tussen cerebellaire schors en kernen vermeldde Kornhuber; de cerebellaire cortex zou het bewegingsaspect van de motoriek verzorgen, terwijl het fixeren van spiergroepen in een bepaalde stand een functie van de cerebellaire kernen zou zijn (Kornhuber 71).

Vooraf bij dieren met een wat meer gecompliceerd bewegingspatroon is de functie van het cerebellum van groot belang; terwijl cerebellectomie bij de luiaard vrijwel geen stoornis in de motoriek oplevert, is de motorische stoornis na een dergelijke operatie bij dieren met een meer ontwikkelde motoriek als de wasbeer, de kat en de aap uitgesproken (Murphy en O'Leary 73, Wirth en O'Leary 74). De indruk bestaat dat stoornissen in het bewegingspatroon, die ontstaan zijn door uitval van (delen van) het cerebellum, althans ten dele kunnen worden gecompenseerd door de aktie van andere motorische centra. Een dergelijke compensatie kan op verschillende manieren tot stand komen door functie-overname van andere cerebrale structuren. In het cerebellum zelf wordt uitval van één hemisfeer min of meer gecompenseerd door de andere hemisfeer, hetgeen blijkt uit het feit dat de motorische stoornis die optreedt na bilaterale cerebellumlaesie veel ernstiger is dan het totaal van motorische

stoornissen dat optreedt na twee unilaterale laesies (Sprague en Chambers 59, Wirth en O'Leary 74, LaFleur et al. 74, Poirier et al. 74). Deze interhemisferale compensatie zou plaatsvinden via structuren in de hersenstam (Sprague en Chambers 59).

Een ander intracerebellair compensatiemechanisme zou optreden tussen de Interpositus en Dentatus van één hemisfeer; een gecombineerde laesie van deze twee kernen levert ernstige tremor en ataxie op terwijl selectieve laesie van één der twee kernen vrijwel symptomeloos blijft (Goldberger en Growden 73).

Een zeer belangrijke mate van compensatie na cerebellaire uitval kan optreden door functieovername van extracerebellaire structuren, voornamelijk de cortex cerebri, op basis van informatie over resulterende bewegingen via gamma-afferenten en dergelijke (Goldberger en Growden 73, Wirth en O'Leary 74). Dat de Tractus Corticospinalis hierbij een belangrijke rol zou kunnen spelen, vormt mogelijk de verklaring voor het feit dat na cerebellectomie in de aap een aanvankelijke postoperatieve periode met ernstige ataxie en tremoren gevolgd wordt door een periode met snel herstel van de motorische functies, vooral die der flexoren. Daarentegen laten de motorische stoornissen na cerebellectomie in de kat -opisthotonus, extensorhypertonie en ataxie- een veel minder snel herstel zien, volgens Wirth en O'Leary op basis van de geringere ontwikkeling van de Tractus Corticospinalis in dit dier.

Behalve motorische functies zoals hiervoor vermeld blijkt het cerebellum ook meer algemene functies te hebben. Zo vonden verschillende auteurs invloed op de pijnsensatie (Sprague en Chambers 59, Siegel en Wepsic 74) een invloed die zou verlopen via "gate control" in de hersenstam (Siegel en Wepsic 74). Voorts oefent het cerebellum invloed uit op attentie voor auditorische en visuele stimuli (Chambers en Sprague 55, II, Peters en Monjan 70), op het spontane activiteitsniveau (Chambers en Sprague 55, II, Sprague en Chambers 59, Peters en Monjan 70, Bleek en Peters 74), op stemming- met name euforie- (Sprague en Chambers 59, Peters en Monjan 70), en op autonome functies zoals zweetsecretie, blaastonus en darmmotiliteit (Chambers en Sprague 55, II, Sprague en Chambers 59). In hoeverre de verschillende genoemde effecten hetzij onderling in causaal verband staan, hetzij het gevolg zijn van de primair motorische effecten, is vooralsnog niet duidelijk.

Reeds lang bestaat de vraag naar de aard van de motorische invloed of invloeden die het cerebellum uitoefent op de motorische hersenschors. Bekend is de dichotomie cerebellum-basale ganglia, die inhoudt dat snelle gepreprogrammeerde bewegingen voornamelijk door cerebellaire invloed gestuurd worden, en langzame bewegingen preferentieel door de basale ganglia worden gecontroleerd (Nashold en Slaughter 68, Kornhuber 71, Terzuolo et al. 73, I). Verder schrijven sommige auteurs aan het cerebellum ook een initiërende functie toe (Holmes 39, Evarts en Thach 69, Kornhuber 71, Terzuolo et al. 73, II, Thach 75, Meyer-Lohmann et al. 71) terwijl anderen daarentegen in het cerebellum een modulator van corticaal gegenereerde bewegingen zien (Mortimer 75).

Recent vestigde Eccles de aandacht op de hypothese dat het cerebellum een belangrijke functie zou hebben bij het aanleren van gecompliceerde bewegingen (Eccles 76). In zijn artikel stelt Eccles dat deze leerfunctie tot stand zou komen, doordat stimulatie van klimvezels uit de Oliva Inferior naar de Purkinjecellen een potentiërende invloed heeft op bepaalde mosvezeleindingen op de dendrieten van deze Purkinjecellen. De selectie van deze mosvezeleindingen vindt plaats op basis van analogie in plaats en tijd tussen de excitatie van deze mosvezels en de potentiërende uitwerking van de respectievelijke klimvezels. Bij de niet primair motorische invloeden speelt vooral het Fastigii-vermis-complex een belangrijke rol (Chambers en Sprague 55, II, Peters en Monjan 70, Bleek en Peters 74). Wat betreft de bovengenoemde inattentie voor auditorische en visuele stimuli na vermis-Fastigii-laesies (Chambers en Sprague 55, II, Peters en Monjan 70), is het van belang dat Sasaki langs electrofysiologische weg bilaterale projecties vanuit de Fastigii op de visuo-auditorische associatiegebieden in de parietale cortex aantoonde (Sasaki et al. 76). Deze niet-motorische functies lijken hoofdzakelijk in het caudale deel van de N. Fastigii gelocaliseerd te zijn (Chambers en Sprague 55, II). Het rostrale tweederde van de kern heeft een meer specifiek motorische functie waarbij het middendeel een zekere voorkeur voor kop en voorpoten laat zien en het rostrale deel de achterpoten verzorgt (Chambers en Sprague 55, II). Er vindt echter eveneens een sterke integratie in de kern plaats tussen voor en achterpoten, en tussen beide achterpoten onderling (Eccles 73), hetgeen bevestigd wordt door waarnemingen van Sasaki, die een bilater-

ale respons vond in de achterpootgebieden van de motorische cortex na Fastigii-stimulatie (Sasaki et al. 76). Hoewel de Fastigii dus niet alleen invloed heeft op de motoriek van de romp, doch eveneens op die der extremiteiten (Chambers en Sprague 55, I, Eccles 73, Sasaki 76), zien wij een duidelijke stoornis in de pyramidale functies alleen na laesies van Interpositus en Dentatus (Chambers en Sprague 55, II). Het complex Interpositus-intermediaire cortex verzorgt voornamelijk de motoriek van de ipsilaterale extremiteiten (Sprague en Chambers 54, Chambers en Sprague 55, I en II, Sprague en Chambers 59, Nashold en Slaughter 68, Allen et al. 76). Deze invloed zou niet alleen tot stand komen via de ascenderende cerebello-thalamo-corticale weg, doch in belangrijke mate tevens via cerebello-rubro-spinale verbindingen (Shapovalov et al. 72, Asanuma en Hunsprenger 75). De specificiteit in de N. Interpositus en in de intermediaire cortex voor bewegingen der verschillende extremiteitsspieren is beduidend groter dan in de N. Fastigii. Er komen in laatstgenoemde kern veel neuronen voor die zowel informatie van voor- als achterpoot verwerken (Eccles 73), terwijl in de N. Interpositus een hoge specificiteit per neuron bestaat voor voor- dan wel achterpoot afferenten (Allen et al. 76).

De functie van de N. Dentatus is nog steeds minder duidelijk dan die van de overige cerebellaire kernen, mede omdat selectieve laesies bij oppervlakkige observatie vrijwel geen motorische stoornissen geeft (Goldberger en Growden 73, Poirier et al. 74). Verscheidene auteurs achtten de Dentatus van belang bij de motoriek van de ipsilaterale extremiteiten (Chambers en Sprague 55, I en II, Nashold en Slaughter 68), vooral van hun meer distale delen (Goldberger en Growden 71).

Sasaki (76) vond na Dentatusstimulatie vooral responsen in de voorpoot- en aan gezichtsgebieden van de motorische cortex en in de mediale delen van het premotorische gebied. Sinds de experimenten van Brooks c.s. is meer bekend geworden over de specifieke motorische functies van de Dentatus, waarbij bleek dat deze kern vooral van belang is bij de regulering van gepreprogrammeerde ballistische bewegingen (Brooks et al. 72, Brooks 72, Brooks et al. 73 a en b, Brooks 74, Conrad en Brooks 74). Zo ontstaan bij funktionele uitval door koeling van de Dentatus stoornissen in de regulatie van bewegings-acceleratie, bewegings-snelheid en bewegings-beëindiging, zoals recentelijk is bevestigd door Beaubaton et al.

(78) in de baviaan. Compensatie van de insufficiënte motoriek treedt op door substitutie van langzame, feedback-gecorrigeerde bewegingen, welke in de basale ganglia gegenereerd zouden worden (Kornhuber 71, Terzuolo et al. 73).

In ons onderzoekprojekt werd voornamelijk aandacht geschonken aan de anatomische gegevens die verkregen werden na selectieve cerebellaire kernlaesies. Het al dan niet optreden van postoperatieve motorische stoornissen na selectieve kernlaesies was in bepaalde gevallen dermate frappant dat wij hierover in het kort iets willen zeggen.

De apen met een midsagittale splijting van het cerebellum vertoonden postoperatief duidelijke stoornissen van de proximale motoriek. Slechts met grote moeite waren zij in staat zich op te richten, waarbij hevige atactische zwaabewegingen van de romp optraden. Bewegingen van de distale delen der extremiteiten verliepen relatief ongestoord, zoals treffend werd geïllustreerd door één dier dat, liggend op de rug, vrijwel zonder moeilijkheden voedsel uit de etensbak nam en naar de mond bracht.

Een selectieve vrijwel volledige NIP-laesie daarentegen (geval IP 1) veroorzaakte bij oppervlakkige beschouwing in het geheel geen motorische uitvalsverschijnselen. Bewegingen van proximale en distale spiergroepen waren niet verschillend van die van ongeopereerde dieren. Mogelijk en zelfs waarschijnlijk is dat een meer nauwkeurige analyse van het bewegingspatroon (zoals in de experimenten van Brooks c.s. werd toegepast) wel stoornissen aan het licht zou hebben gebracht. Bij dieren met selectieve dentatus-laesies waren in het spontane bewegingspatroon evenmin stoornissen waar te nemen. Ook in deze gevallen pasten wij echter geen nauwkeurige bewegingsanalyse toe.

In gevallen waarin meer uitgebreide cerebellaire laesies werden gemaakt, die delen van de Dentatus, Interpositus Posterior en Interpositus Anterior omvatten, zagen wij zeer uitgesproken stoornissen van voornamelijk de contralaterale spieren, waarbij zowel de coördinatie der proximale, als die der distale spiergroepen door heftige atactische bewegingen verstoord werd. Men zou uit deze waarnemingen via een eenvoudige aftreksom kunnen concluderen, dat de destructie van de Interpositus Anterior een duidelijke motorische uitval veroorzaakt. Waarschijnlijk is dit echter een oversimplificatie, en wordt deze uitval althans ten dele verklaard door het feit dat gecombineerde NIP-ND-

22

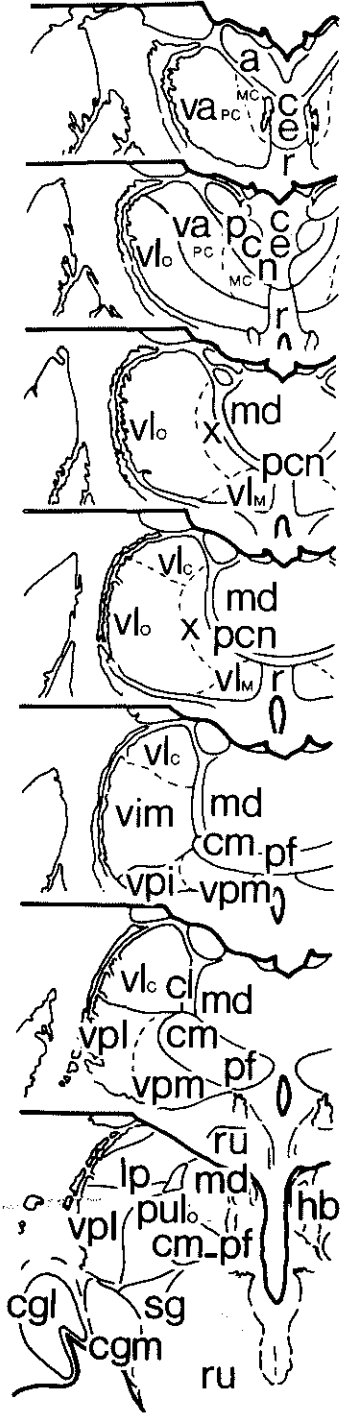
laesies een meer uitgesproken motorische stoornis veroorzaken dan te verwachten zou zijn op grond van de optelsom van geïsoleerde laesies van respectievelijk de Interpositus Posterior en Dentatus (Goldberger en Growdon 73). In hoeverre bij deze grotere laesies beschadiging van passerende vezels uit de ipsilaterale of contralaterale N. Fastigiï heeft bijgedragen tot de stoornissen in het bewegingspatroon is niet duidelijk.

1.4. Anatomie van de thalamus van de rhesusaap.

De thalamus is een symmetrische hersenstructuur, welke bestaat uit twee spiegelbeeldige celmassa's die mediaal gescheiden worden door de 3e ventrikel en lateraal geflankeerd worden door de Capsula Interna. In horizontale coupes heeft de thalamus de vorm van een wig waarvan de punt naar rostraal is gericht.

De thalamus wordt ruwweg verdeeld in een mediodorsaal deel en een ventrolateraal deel door de Lamina Medullaris Interna (LMI), welke lamina in horizontale coupes evenwijdig loopt met de laterale rand van de thalamische wig. Meer naar ventraal buigt de LMI mediaalwaarts om en maakt in de mediaanlijn contact met de LMI van de contralaterale thalamushelft. Driedimensionaal gezien heeft het geheel van de beide laminae dan de vorm van de wand van een schip waarvan de boeg naar rostraal wijst en de kiel ventraal van de N. Medialis Dorsalis (MD) ligt. Caudaal reikt de ventrale rand van iedere lamina niet meer tot aan de mediaanlijn doch ligt tegen het complex gevormd door het Centrum Medianum (CM) en de N. Parafascicularis (Pf). Zowel de LMI als laatstgenoemd complex reiken caudaalwaarts niet geheel tot het caudale einde van de thalamus, doch eindigen op het niveau van de habenulaire kernen. Het meest rostrale deel van de LMI omvat een deel van het intrathalamische traject van de Tractus Mammillothalamicus (TMT), die dorsaalwaarts loopt naar de N. Anterior (A) van de thalamus. De N. Anterior, die een uitstulping vormt op het dorsale oppervlak van de rostrale thalamus, zet zich samen met de N. Lateralis Dorsalis (LD) naar caudaal voort langs de dorsale rand van de LMI. Caudaal van de TMT bevinden zich in de LMI de intralaminaire kernen: rostraal de N. Paracentralis (PCN) en caudaal de N. Centralis Lateralis (CL). De ruimte omsloten door de Laminae Medullares Internae van beide thalamushelften bevat de N. Medialis Dorsalis, welke rostraal wordt afgeschermd door de N. Centralis densocellularis (Cdc).

De MD is eivormig en heeft zijn grootste afmeting op het niveau van het CM-Pf-complex. Caudaalwaarts neemt de kern sterk in grootte af en bestaat tenslotte slechts uit een kleine celmassa die lateraal van de N. Habenularis (Hb) gelegen is en caudaal begrensd wordt door de pars



medialis van het Pulvinar (Pul).

Het Pulvinar maakt deel uit van het lateroventrale thalamuscompartiment, dat lateraal van de LMI is gelegen. De longitudinale as van dit langwerpige thalamuscompartiment verloopt in een caudolateraal-rostromediale richting onder een hoek van ± 45 graden met de mediaanlijn, ongeveer evenwijdig aan de laterale rand van de thalamische wig. Het meest rostrale deel van het lateroventrale complex wordt gevormd door de N. Ventralis Anterior (VA), welke kern te verdelen is in een mediaal pars magnocellularis (VAmc) en een lateraal pars parvicellularis (VApc). Door de VAmc loopt de TMT, die dorsaalwaarts opgaat in de LMI. De caudale grens van de VA staat vrijwel loodrecht op de laterale zijde van de thalamische wig. Hierdoor wordt, gaande van rostraal naar caudaal, de VA vanaf lateraal verdrongen door de caudaal eraan grenzende N. Ventralis Lateralis (VL).

Het Ventralis Lateralis-complex strekt zich caudaalwaarts uit tot het niveau van het CM-Pf-complex, op welk niveau het op zijn beurt geleidelijk van ventraal af wordt verdrongen door de Nn. Ventralis Posterior Medialis (VPM) en Ventralis Posterior Lateralis (VPL). De staart van het VL-complex ligt dan bovenop de VPL en grenst caudaal aan de N. Lateralis Posterior (LP). Deze laatste kern dringt als het ware van ventraal af door in het midden van de VL, zodat op frontale coupes het rostrale deel van de LP aan beide zijden geflankeerd wordt door delen van het caudale eind van het VL-complex.

Op het niveau van de habenulaire kernen worden de LP en de VPL op hun beurt vanaf ventromediaal verdrongen door het Pulvinar. De pars medialis hiervan komt in contact met het achterste deel van de MD, waar deze caudaal van het CM-Pf-complex reikt.

Het VL-complex is te verdelen in verschillende gebieden: de N. Ventralis Lateralis pars oralis (VLo), gebied X, de N. Ventralis Lateralis pars medialis (VLm), de N. Ventralis Intermedius (VIM), de N. Ventralis Lateralis pars caudalis (VLc), en de N. Ventralis Lateralis pars post-

Fig. 1.2.

Frontale doorsneden door de thalamus van de rhesusaap met de gebruikte afkortingen van de thalamische kernen (zie 9. Lijst van gebruikte afkortingen).

rema (VLps). De VLo, die de voorhoede van het VL-complex vormt en grenst aan de laterocaudale grens van de VA, bevat opeenhopingen van middelgrote donker gekleurde cellen. Het mediale deel van het rostrale gebied van het VL-complex, dat op het niveau van de PCN lateraal grenst aan de LMI, bevat veel vezelbundels maar verhoudingsgewijs weinig neuronen en wordt gebied X genoemd. Het meest ventromediale deel van het VL-complex, dat op dit niveau mediaal onder het mediale deel van de LMI gelegen is, wordt de VLm genoemd.

Het resterende caudale gebied van het VL-complex is te verdelen in een dorsaal deel en een ventraal deel. Het ventrale deel bevat zeer grote donker gekleurde cellen en wordt de VIM genoemd (Hassler 59). Het komt ruwweg overeen met de N. Ventralis Posterior Lateralis pars oralis (VPLo) van Olszewsky (Olszewsky 52). De VIM ligt aldus in tussen de VLo rostraal en de N. Ventralis Posterior Lateralis pars caudalis (VPLc) en de VPM caudaal. Het dorsale deel van het caudale VL-gebied, dat grote licht gekleurde cellen bevat, wordt de VLc genoemd. De VLc vormt het staartstuk van het VL-complex, is gelegen bovenop de VPLc en wordt caudaal begrensd door de LP.

De VPLc onderscheidt zich van het VL-complex door de variërende grootte van de erin voorkomende cellen. De kern ligt ventraal onder de VLc en (meer caudaal) de LP, en wordt mediaal begrensd door de VPM.

Caudaal van het CM-Pf-complex worden de VPL, de VPM en de LP van mediaal af verdrongen door het Pul, en wel zo dat de VPM wordt verdrongen door het Pulvinar pars oralis (Pulo), de VPLc en de LP door het Pulvinar pars lateralis (Pul1) en de caudale MD tenslotte door het Pulvinar pars medialis (Pulm).

2. Doel en overzicht van het onderzoek, schema van de werkwijze, en verantwoording der proefdieren.

Zoals reeds vermeld in de inleiding is het primaire doel van deze studie om in de rhesusaap langs anatomische weg een inzicht te krijgen in de distributie van de cerebellaire verbindingen naar de cortex cerebri. Deze bereiken vanuit alle cerebellaire kernen via synapsen in de thalamus voornamelijk de motorische cortex van de frontaalkwab. Hiertoe werd het onderzoek in twee projecten verdeeld. Het eerste deel -de cerebellaire projekties naar de rostrale hersenstam en meer in het bijzonder de thalamus- werd uitgevoerd met behulp van twee anterograde anatomische technieken; de zilverkleuring van anterograde gedegenerende axonen, en de autoradiografische demonstratie van axonen door middel van anterograde getransporteerd H³-Leucine.

Met deze technieken was het mogelijk de distributie van ascenderende vezels en hun eindigingen vanuit de individuele cerebellaire kernen naar het mesencephalon en diëncephalon te bestuderen. Het te bestuderen gebied bleef in het algemeen beperkt tot het gebied tussen Commissura Anterior rostraal en de Colliculi Superiores caudaal. De verkennende studie werd gedaan met de zilverdegeneratiemethode, een methode die het gevaar in zich draagt van de onderbreking van passerende vezels uit andere dan de bedoelde cerebellaire kernen. Derhalve werd een controlestudie verricht met de autoradiografische techniek van het anterograde axonaal transport van H³-Leucine. Bij deze techniek wordt H³-Leucine slechts opgenomen door cellen van de geïnjecteerde cerebellaire kern, en niet door de ter plaatse passerende vezels van naburige cerebellumkernen. Bij vergelijking van de resultaten verkregen met de twee technieken bleek, dat de distributie van gedegenerende efferente vezels na selectieve destructie van een cerebellaire kern of zijn efferente vezels, op essentiële punten vrijwel geheel gelijk was aan de distributie van autoradiografisch gemerkte axonen na selectieve injectie van dezelfde kern met H³-Leucine. Het tweede deel van het onderzoek -de verbindingen vanuit de thalamus naar de frontopariëtale schors- werd uitgevoerd met de recent ontwikkelde techniek van het retrograde axonaal transport van Horse-

radish Peroxidase (peroxidase bereid uit mierikswortel). Aangezien het gebruik van anterograde degeneratie-technieken in dit projekt aanzienlijke bezwaren met zich mee zou brengen door de onnauwkeurigheidsfactor van stereotactische technieken en het bezwaar van de onderbreking van passerende thalamocorticale vezels bij laesies in de rostrale thalamus en aangezien de vanouds bekende techniek van retrograde celveranderingen blijkens eerdere onderzoekingen op dit terrein (Akert 64) niet voldoende gevoelig en nauwkeurig is, vormde de Horseradish Peroxidase methode een vrijwel ideale techniek voor het in kaart brengen van de afferente verbindingen naar de frontale schors. Wij konden met deze techniek, naast de verbindingen vanuit de thalamus, ook ten dele nog onbekende afferenten aantonen vanuit andere subcorticale gebieden zoals de Substantia Innominata (SI), de Hypothalamus en de Locus Coeruleus (LC).

Bij beide projekten werd de distributie van de aangetoonde vezelverbindingen weergegeven in diagrammen van gestandaardiseerde thalamusniveaus, teneinde onderlinge vergelijking van experimenten betreffende de beide vezelverbindingen te vergemakkelijken.

Zo was het uiteindelijk mogelijk te bepalen, welke schorsgebieden, via synapsen in de thalamus, beïnvloed kunnen worden door vezelverbindingen vanuit de verschillende cerebellaire kernen.

Een vergelijking met gegevens betreffende andere cerebellaire projecties en met gegevens betreffende de motorische functies der cerebellumkernen completeert deze studie.

Zoals reeds eerder vermeld hebben wij deze studie uitgevoerd in de rhesusaap. Wij zijn ons bewust van de ethische problematiek die heerst rond het gebruik van proefdieren in het algemeen en rond het gebruik van een zo hoog ontwikkeld dier als de rhesusaap in het bijzonder. Wij zijn echter tevens van mening dat bij onderzoek van het zenuwstelsel de klinische toepasbaarheid van de verkregen gegevens grotendeels wordt bepaald door de overeenkomst die bestaat tussen het zenuwstelsel van het onderzochte dier en dat van de mens. Deze overeenkomst is aanzienlijk groter tussen mens en rhesusaap dan bijvoorbeeld tussen mens en kat. Zij wordt op anatomisch terrein bevestigd door de grote overeenkomst in structuur van cerebellum, thalamus en cortex cerebri, en op functioneel terrein door bijvoorbeeld de overeenkomst in hooggediffe-

rentieerde motoriek van de distale delen der extremiteiten (ook wel aangeduid als pyramidale functies).

Deze overwegingen hebben ons doen kiezen voor de volgende procedure: Verkennende studies werden uitgevoerd in de rat en de kat. Door deze studies maakten wij ons vertrouwd met de te gebruiken technieken en kregen wij een indruk over de te verwachten moeilijkheden en resultaten. Hierdoor kon de uiteindelijke studie in de rhesusaap worden uitgevoerd met een zo gering mogelijk aantal proefdieren. Dit aantal werd nog verder verlaagd door het waar mogelijk combineren van verschillende operaties en technieken in één proefdier. De behandeling der individuele proefdieren tenslotte werd door het geïndiceerd gebruik van antibiotica, analgetica en sedativa zoveel mogelijk aangepast aan het klinisch gebruikelijke behandelingsniveau.

3. Materiaal en methoden van het onderzoek naar de cerebellothalamische verbindingen.

3.1. Onderzoek met degeneratietechnieken.

Als proefdieren werden gebruikt volwassen mannelijke en vrouwelijke katten (gemiddeld gewicht ca. 3 kilo) en juveniele mannelijke en vrouwelijke rhesusapen (*macaca mulatta*) met een gemiddeld gewicht van ca. 3.5 kilo. Voor het maken van cerebellaire kernlaesies werden de dieren onder intraveneuze nembutalnarcose gebracht en in een stereotactisch apparaat geplaatst. Na klieving van de nekhuid en naar caudaal afprepareren van de nekspieren werd de achterste schedelgroeve geopend vanaf het Foramen Magnum tot boven de Sinus Transversus. De dura mater werd gekliefd boven de Cisterna Magna en naar craniaal geopend. Na onderbinding werd unilateraal de Sinus Transversus gekliefd en werd het tentorium naar rostraal ingeknipt.

Verschillende methoden werden gebruikt voor het aanbrengen van laesies. Ascenderende axonen van de N. Fastigii welke immers voornamelijk kruisen in het cerebellum (Jansen en Jansen 55, Carpenter 59, Angaut 70) werden onderbroken door met een fijne zuiger het cerebellum te splijten in de mediaanlijn, waarbij vaak tevens een deel van de N. Fastigii zelf werd gedestruueerd. Deze operatie werd in twee gevallen gecombineerd met een unilaterale doorsnijding van het Brachium Coniunctivum met een scherpe haak.

De N. Dentatus en zijn efferente vezels werden gedestruueerd door op een van te voren berekende afstand van de mediaanlijn een parasagittale zuiglaesie aan te brengen. In sommige gevallen werd de N. Dentatus gedestruueerd door het aanbrengen van een serie coagulaties in hetzelfde parasagittale vlak met behulp van een stereotactisch ingebrachte electrode.

Voor het laederen van de N. Interpositus Posterior werd een ventraal deel van Lobulus Paramedianus weggezogen. Vervolgens werd de N. Interpositus Posterior, die dorsaal van de paramediane sulcus gelegen is in de blootgelegde witte stof, hetzij weggezogen met een gekromde zuiger, hetzij gecoaguleerd met een geboden electrode die

horizontaal werd ingebracht naast de vermis.

Alle dieren overleefden de operatie 7 dagen, een overlevingstijd die in vroegere experimenten van Dr. D.G. Lawrence op onze afdeling optimaal was gebleken voor het aantonen van gedegeneerde cerebellothalamische vezels met zilvertechnieken. Vervolgens werden zij onder sublethale nembutalanesthesie geperfundeed met fysiologisch zout, gevolgd door 10% formaline, waarna de hersenen uit de schedel verwijderd werden. Na fixatie met 10% formaline-30% glucose werden het mesencephalon en het diëncephalon op het vriesmicrotoom gesneden in coupes van 20 µm, en vervolgens gedurende minstens 2 weken nagefixeerd in 10% formaline. Het cerebellum en de lagere hersenstam werden ingebed in celloïdine, en gesneden in 40 µm coupes welke werden gekleurd met cresylviolet en met de Klüver-Barrera-techniek.

Van de vriescoupes werd elke 10e gekleurd volgens een door ons gemodificeerde Fink-Heimer techniek (Fink en Heimer 67), terwijl elke erop volgende coupe werd gekleurd met cresylviolet of Klüver-Barrera (Klüver en Barrera 53) ten behoeve van cytoarchitectonische oriëntatie in de thalamus en de hersenstam.

In de door ons gehanteerde modificatie van de Fink-Heimer kleuring werden de volgende baden gebruikt;

<u>Oplossing:</u>	<u>tijd van incubatie:</u>
1 Aqua destillata	spoelen
2 Aqua destillata	spoelen
3 Aqua destillata	spoelen
4 Kaliumpermanganaat 0.05%	3' tot 25'
5 Oxaalzuur 0.5% - Hydroquinon 0.5%	tot witte kleur
6 Aqua destillata	spoelen
7 Aqua destillata	spoelen
8 Aqua destillata	spoelen
9 Oplossing A bestaande uit:	60'
Uranyl nitraat 0.5% 75 ml.	
Zilvernitraat 2.5% 150 ml.	
Aqua destillata 225 ml.	

- | | | |
|----|--|--------------|
| 10 | Oplossing B bestaande uit: | 30' tot 60' |
| | Uranylmetaat 0.5% 150 ml. | |
| | Zilvermetaat 2.5% 300 ml. | |
| 11 | Aqua destillata | spoelen |
| 12 | Oplossing C bestaande uit: | <u>±</u> 3' |
| | Zilvermetaat 2.5% 30 ml. | |
| | Natriumhydroxide 2.5% 1.8 ml. | |
| | Mengen van deze 2 oplossingen geeft een bruin neerslag. Gecon- | |
| | centreerde ammonia wordt bijgetitreerd totdat het neerslag in | |
| | oplossing is gegaan. Vervolgens wordt toegevoegd 1 druppel | |
| | pyridine. | |
| 13 | Reductie bestaande uit: | spoelen tot |
| | Alcohol 96% 75 ml. | bruine kleur |
| | Aqua destillata 800 ml. | |
| | Citroenzuur 1% 20 ml. | |
| | Formaline 10% 17.5 ml. | |
| 14 | Reductie | 1' |
| 15 | Aqua destillata | spoelen |
| 16 | Natriumthiosulfaat 0.5% | <u>±</u> 3' |
| 17 | Aqua destillata | spoelen |
| 18 | Aqua destillata | spoelen |
| 19 | Aqua destillata | spoelen |

De stappen 1 tot en met 11 geschieden met een relatief groot aantal coupes in een zogenaamd kleurmandje. Stap 12 geschiedt met 4 tot 6 coupes tegelijk. Vanuit oplossing C worden de coupes individueel met een glasstaafje doorgevoerd naar de daarop volgende oplossingen. Goed spoelen bij iedere volgende stap is dan zeer belangrijk.

Na de kleuring worden de coupes opgeplakt met alcohol-gelatine, ontwaterd door alcohol 100% en xylol en vervolgens afgedekt.

3.2. Onderzoek met behulp van autoradiografie.

In zeven juveniele mannelijke en vrouwelijke apen (*macaca mulatta*) met een gemiddeld gewicht van ca. 3,5 kilo werden injecties van H³-Leucine geplaatst in één of twee cerebellaire kernen; in drie apen werd unilateraal één kern gevuld met Leucine, terwijl in vier apen bilateraal (in elke hemisfeer een kern) werd geïnjecteerd.

Bij het bereiden van de te injecteren Leucine-oplossing werd uitgegaan van 1-Leucine, 4,5 H³, specifieke activiteit 550 Ci/mmol, van Radiochemical Centre Amersham. Dit H³-Leucine werd door verwarming tot 60°C onder stikstofgas ingedampt en vervolgens heropgelost in een van tevoren bepaalde hoeveelheid gedestilleerd water, teneinde de gewenste concentratie Leucine in de gewenste hoeveelheid injectievloeistof te krijgen.

De operatieprocedure is hetzelfde als beschreven werd in hoofdstuk 3.1 Per kern werden 3-10 injecties van telkens 8-20 uCi H³-Leucine in 0.4-0.8 ul gedestilleerd water gegeven met een 10 ul Hamilton injectiespuit, resulterend in een hoeveelheid geïnjecteerde radioactiviteit van 30-100 uCi per kern. Individuele injecties werden gegeven in stappen van 0.2 ul met tussenpozen van 30 sec., waarna de naald 3 minuten in situ werd gelaten.

In drie dieren (NF1, NF2, NIP2) werden de autoradiografische injecties in het cerebellum gecombineerd met injecties van Horseradish Peroxidase in de cortex cerebri. Hiertoe werd na het voltooien van de cerebellum-injecties de wond in het achterhoofd van de aap in anatomische lagen gesloten. Vervolgens werd in dezelfde zitting de voorzijde van de hersenschedel geopend en werd HRP in de frontale cortex cerebri geïnjecteerd. De drie dieren met gecombineerde cerebello-cerebrale injecties werden na een overlevingstijd van drie dagen in diepe nembutanesthesie geperfundeerd met een oplossing van 6% Dextran in 0.9% NaCl, gevolgd door de in hoofdstuk 5.2 beschreven 2.5% glutaraaldehyde-0.5% paraformaldehyde fixatievloeistof. De hersenen werden verder verwerkt volgens de in dat hoofdstuk beschreven methoden.

Cortex en thalamus werden gesneden in coupes van 40 um. Deze coupes werden gegroepeerd in drie series van elke vijfde coupe, waarvan één

serie na incubatie op HRP-activiteit werd nagefixeerd in 10% formaline en vervolgens verder werd behandeld voor autoradiografie.

Het cerebellum en de lagere hersenstam van deze dieren werden in hun geheel nagefixeerd in 10% formaline, geïmpregneerd met een 10% formaline-30% sucrose-oplossing, en gesneden in 20 µm vriescoupes die autoradiografisch werden verwerkt.

De te verwerken coupes werden opgeplakt met chroomaluin, ontvet in een alcohol-xylol-reeks, weer gehydriseerd en vervolgens gedroogd in een stoof bij 36° C. In de donkere kamer werden zij gedoopt in een Ilford G5 fotografische emulsie, gedroogd, en vervolgens in lichtdichte dozen gedurende drie tot zestien weken in een koelkast opgeslagen teneinde de in de coupes aanwezige radioactiviteit op de aangebrachte emulsie te laten inwerken. Na deze expositietijd werden de coupes in de donkere kamer bij 16° C ontwikkeld in Kodak D19 ontwikkelaar, gefixeerd met U III fixeer, gespoeld en gedroogd.

De coupes werden nagekleurd met cresylechtviolet. De distributie van de zwarte zilverkorrels op de coupes werd microscopisch bestudeerd bij een vergroting van 400 x onder licht- en donkerveldbelichting en gecarteerd met behulp van een aan de microscoop gekoppelde X-Y-plotter. De gemaakte carteringen werden vergeleken met de oorspronkelijke coupes onder donkerveldbelichting bij geringe vergroting.

Localisatie en onderlinge afgrenzing van kernen in cerebellum, hersenstam en thalamus werd bepaald onder een projectiemicroscoop aan de hand van cytoarchitectonische criteria met de atlassen van Olszewsky (52) en van Kusama en Mabuchi (70).

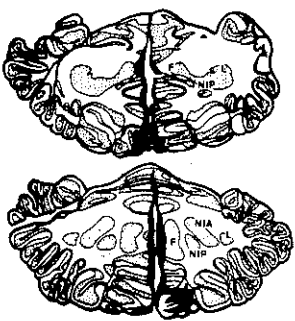
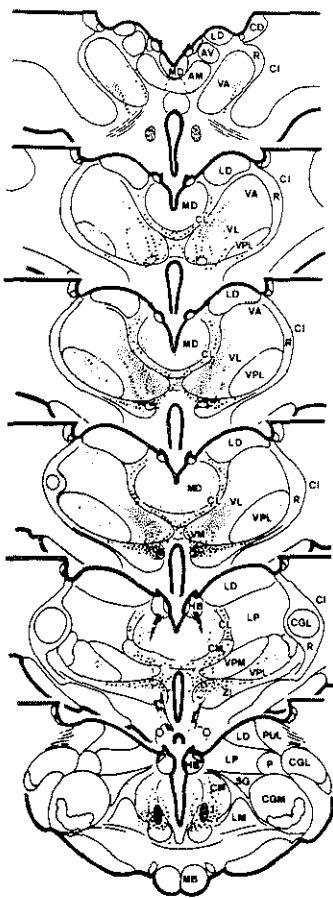
4. Resultaten van het onderzoek naar de cerebellothalamische verbin- dingen.

4.1. Onderzoek met degeneratietechnieken.

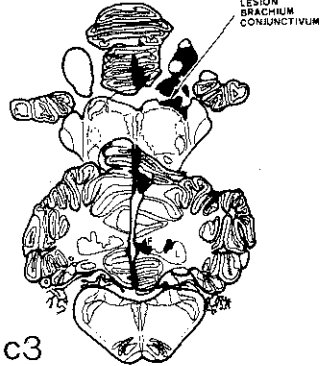
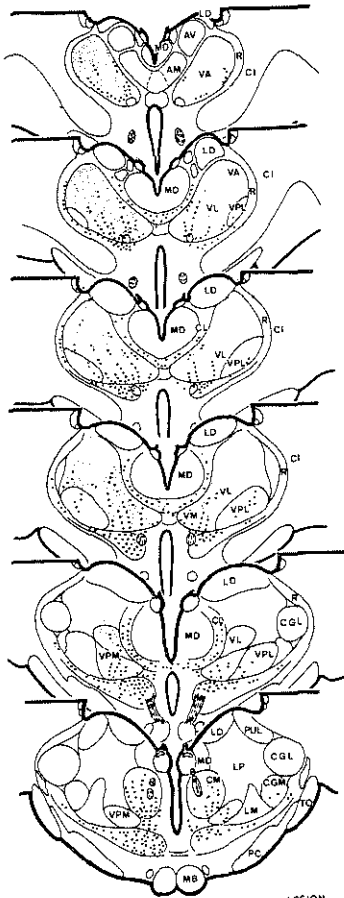
Nucleus Fastigii in de kat.

Om de validiteit van de veronderstelling, dat de efferente Fastigii-vezels selectief onderbroken worden door het splijten van het cerebellum in het midsagittale vlak te onderzoeken, werd deze operatie eerst uitgevoerd in 4 katten. Bij deze diersoort sinds de uitstekende studie van Angaut (70) is de distributie van de fastigiothalamische vezels in detail bekend. In 1 van onze katten werd tevens één Pedunculus Cerebelli Superior gelaedeerd.

In de 3 katten (C1, C2 en C4) met alleen een sagittale cerebellum-splijting, was de bilaterale ascenderende degeneratie symmetrisch over de hersenstam verdeeld. Ter hoogte van de Colliculus Superior verlieden de bundels gedegenererde vezels in het centrale tegmentum naast het centrale grijs. Vanuit deze hoofdbundels verlieden vezels naar de diepe lagen van de Colliculus Superior, de Commissura Posterior, het centrale grijs, en de mediale delen van de mesencephale reticulaire formatie. Via het dorsale deel van het prerubrale veld, het ventrale deel van het Centrum Medianum en de Zona Incerta liepen de bundels gedegenererde vezels naar de thalamus, waar ze eindigden in de N. Ventralis Medialis (VM), de N. Ventralis Lateralis (VL) en de N. Ventralis Anterior (VA). De degeneratie in het Centrum Medianum en de intralaminaire kernen leek geheel te bestaan uit passerende vezels. In de VM kwam alleen terminale degeneratie voor in het meest laterale deel van de kern. Caudaal in de VL was een grote hoeveelheid terminale degeneratie aanwezig in het ventromediale deel van de kern, onmiddellijk grenzend aan de intralaminaire kernen. Op meer rostrale niveaus strekte zich een smallere uitloper van deze terminale degeneratiegroep langs de intralaminaire kernen uit naar de dorsomediale delen van het VL-VA-complex. Naast de mediaal gelegen aanzienlijke hoeveelheid terminale degeneratie bevonden zich in de ventrolaterale delen van de VL kleinere groepen gedegenererde vezels en terminalia onmiddellijk mediaal van het rostrale deel van



c2



c3

de VPL. Deze degeneratie zette zich verder naar rostraal voort dan de mediale groep, en vormde dan ook in de VA de enige (ventraal gelegen) degeneratie.

In één van de 3 gevallen werd de commissuur van de Colliculi Inferiores en het centrale grijs rond de caudale opening van de Aqueductus Cerebri beschadigd. Naast de hierboven beschreven degeneratie werd in dit dier tevens bilaterale degeneratie gezien in de Colliculus Inferior, het Brachium van de Colliculus Inferior, het Corpus Geniculatum Mediale, de N. Lateralis Dorsalis van de Thalamus en de Corpora Mammillaria.

N. Fastigii en Brachium Coniunctivum in de kat.

In 1 kat (C3) werd de midsagittale cerebellumsplijting gekombineerd met een rechtszijdige onderbreking van de Pedunculus Cerebelli Superior. De distributie van de degeneratie in de rechter VA en VL, ipsilateraal aan de PCS-laesie was vrijwel identiek aan die in de 3 dieren met alleen een cerebellumsplijting. Tengevolge van een lichte beschadiging van de ipsilaterale Colliculus Inferior en de N. Principalis van de Trigemini werd aan de rechter zijde tevens enige degeneratie gezien in het Corpus Geniculatum Mediale en het mediale deel van de VPM. De degeneratie in de linker thalamus, contralateraal aan de PCS-laesie, was aanzienlijk uitgebreider dan die in de rechter thalamus. Voornamelijk gedegenererde vezels werden gezien in het CM-Pf-complex en de intralaminaire kernen, terwijl grote hoeveelheden terminalia aanwezig waren in het ventrolaterale deel van de VM, in vrijwel de gehele VL (op de dorsale delen na), en in de laterale delen van de VA. Daarnaast bevonden zich enige gedegenererde vezels in de Zona Incerta en in het caudale deel van de N. Reticularis.

Fig. 4.1.

Schematische weergave van de ascenderende degeneratie in het diëncephalon van de katten C2 (cerebellum-splijting) en C3 (cerebellum-splijting gecombineerd met unilaterale destructie van het Brachium Coniunctivum). Voor deze figuur en alle volgende figuren van hoofdstuk 4 geldt dat bundels gedegenererde vezels zijn weergegeven door grote stippen en dat terminale degeneratie is weergegeven door kleine stippen.

N.B.: De additionele degeneratie in het Corpus Geniculatum Mediale (CGM) van de rechter thalamus van kat C3 is waarschijnlijk het gevolg van beschadiging van de ipsilaterale Colliculus Inferior.

Mediale deel Brachium Coniunctivum in de kat.

Volgens de observaties van Voogd (64,67) bestaan er enige Fastigii-vezels die niet in het cerebellum kruisen doch ipsilateraal opstijgen in het meest mediale deel van het Brachium Coniunctivum. Deze vezels kruisen vervolgens in het mesencephalon in de decussatie van het Brachium Coniunctivum. Teneinde de distributie van deze mediale BC-vezels te onderzoeken, werd in één kat (C5) het meest mediale deel van het Brachium Coniunctivum met een scherpe haak gedestruëerd, zonder daarbij schade aan de cerebellaire kernen toe te brengen. De ascenderende gedegenerende vezels kruisten in dit geval met de rest van het BC in het mesencephalon en eindigden in het VL-VA-complex van de contralaterale thalamus. Enkele gedegenerende vezels kwamen voor in de ipsilaterale thalamus, met name in de VPM en het mediale deel van het VL-VA-complex. Dit is waarschijnlijk het gevolg van beschadiging van respectievelijk de ipsilaterale N. Principalis van de Trigemini en van de Tractus Uncinatus, die dorsaal over het BC heenloopt. De gedegenerende vezels in de contralaterale thalamus waren op dezelfde plaats gelocaliseerd in het VL-VA-complex als na midsagittale splijting van het cerebellum. Op de caudale niveaus van de VL was de degeneratie minder uitgebreid dan na cerebellumsplijting, terwijl zij in het rostrale deel van het VL-VA-complex juist meer uitgesproken was.

Uit het voorafgaande mag geconcludeerd worden dat, indien er in het mediale deel van het ipsilaterale BC van de kat Fastigii-vezels lopen, die kruisen in het mesencephalon, deze vezels naar dezelfde delen van het VL-VA-complex projecteren als de Fastigii-vezels die in het cerebellum kruisen en verlopen in de contralaterale PCS.

De meer uitgesproken degeneratie in het rostrale deel van het VL-VA-complex van kat C5 is mogelijk te wijten aan onderbreking van eveneens in het mediale deel van het BC verlopende NIP-vezels.

In hoofdstuk 4.2. zal worden ingegaan op het bestaan van een overeenkomstige fastigiotalamische baan in het mediale deel van het ipsilaterale BC van de aap.

De grote overeenkomst tussen onze gegevens, verkregen in de kat, betreffende fastigiotalamische projecties na splijting van het cerebellum en de gegevens van Angaut (70) na unilaterale fastigiillaesies vormen een aanwijzing dat de meerderheid van de ascenderende Fastigii-

vezels kruist in het cerebellum. Uitgaande van deze gegevens werd op dezelfde wijze in de aap een onderzoek gedaan naar cerebellothalamische verbindingen vanuit de N. Fastigii.

N. Fastigii (NF) in de aap.

In 3 apen (M1-M3) met alleen een midsagittale splijting van het cerebellum was de bilaterale degeneratie symmetrisch verdeeld in mesencephalon en diëncephalon. De ascenderende bundels van gedegeneerde vezels werden vervolgd vanaf het prerubrale veld, waar zij dorsaal rond de Tractus Habenulointerpeduncularis alsmede ventraal in het Centrum Medianum gelegen waren. Vrijwel geen gedegeneerde vezels eindigden in de Zona Incerta, het CM-Pf-complex en de intralaminaire kernen. Het grootste deel van de ascenderende vezels eindigde in de VIM en in de VL. Minder eindigingen werden gezien in de VLc en in het laterale deel van de VA. De vezels bereikten deze kernen voornamelijk langs 2 wegen; een deel doorliep mediaal het CM-Pf-complex en de intralaminaire kernen, een ander deel liep lateraal door het laterale deel van de VPLc. In het VL-complex bevond zich een dichte, vrij diffuse hoeveelheid terminale degeneratie mediaal in de VLc, de VLo en gebied X. Daarnaast waren er in de VLc, de VIM, de VLo, en in mindere mate in de VA een groot aantal opeenhopingen van preterminale en terminale degeneratie, gerangschikt in een brede band van ventro-mediaal naar ventro-lateraal over de gehele breedte van de kern. Deze opeenhopingen waren onderling verbonden door strengen van gedegeneerde vezels en waren het meest uitgesproken caudaal in de VLo. Zij zetten zich voort tot in het rostro-laterale deel van de VLo, en bereikten vandaar de laterale VA.

N. Fastigii en Brachium Coniunctivum in de aap.

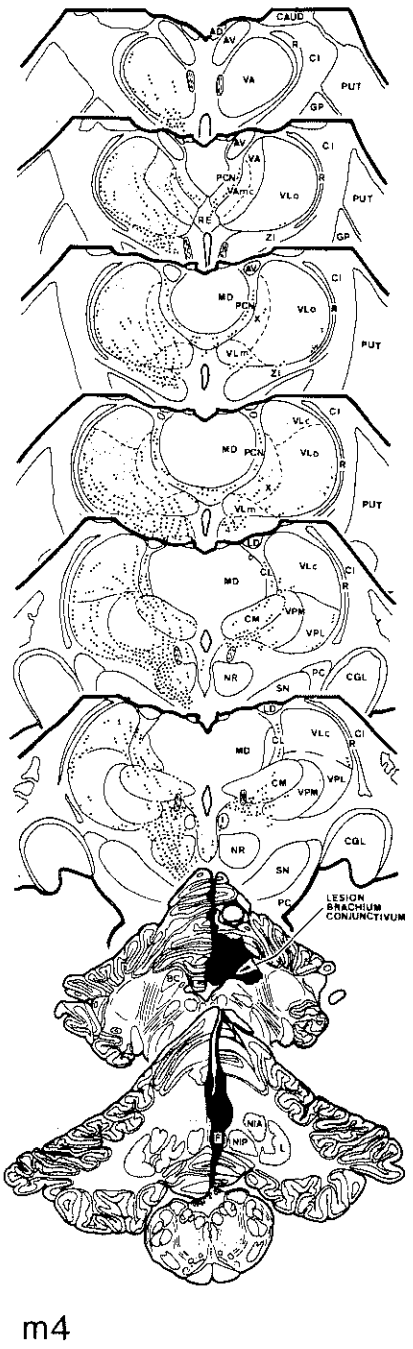
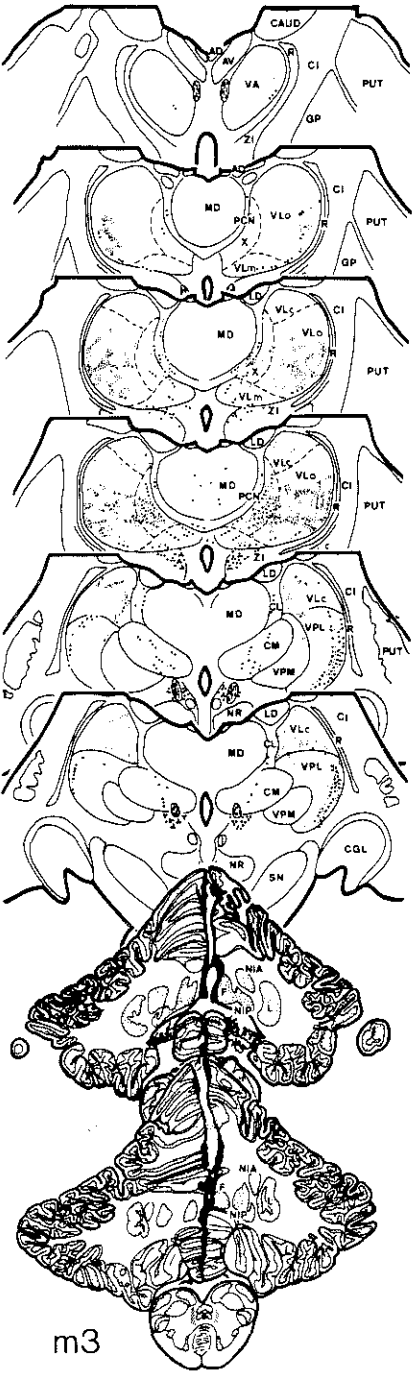
In 1 aap (M4) werd de midsagittale splijting van het cerebellum gecombineerd met een unilaterale doorsnijding van het rechter Brachium Coniunctivum.

Fig. 4.2.

Schematische weergave van de distributie van ascenderende degeneratie in het diëncephalon van kat C5 na doorsnijding van de uiterst mediale hoek van het rechter Brachium Coniunctivum zonder beschadiging van de cerebellaire kernen zelf. Symbolen zie fig. 4.1.

N.B.: De distributie van de terminale degeneratie in het contralaterale VL-VA-complex is vrijwel hetzelfde als die na een cerebellum-splijting.





In de rechter-thalamus van dit dier, ipsilateraal aan de brachium conjunctivumlaesie, was de distributie van gedegenererde elementen in het VL-VA-complex vrijwel identiek aan de distributie gevonden na cerebellumsplijting alleen (apen M1-M3) zij het dat zich dorsomediaal in de VLo eveneens enige kleine groepen degeneratie bevonden, die in de gevallen M1-M3 niet voorkwamen. Daarnaast werd degeneratie gevonden mediaal in de VPM, waarschijnlijk ten gevolge van beschadiging van de ipsilaterale N. Principalis van de trigeminus (Torvik 57).

In de linker-thalamus, contralateraal aan de brachium conjunctivumdoorsnijding, werd een grote hoeveelheid preterminale en terminale degeneratie gezien in vrijwel de gehele VLc, VIM, caudale VLo en gebied X, en in de meer laterale delen van de rostrale VLo en de VA.

Tenslotte bevond zich in de CL en de pars multiformis van de MD eveneens een grote hoeveelheid terminalia.

De cerebellothalamische vezels bereikten de thalamus voornamelijk langs 2 wegen; een mediale weg loopt door het CM-Pf-complex en de intralaminaire kernen, en een laterale weg loopt door het laterale deel van de VPL. Daarnaast werden afferente vezels gezien die vanuit deze laatste hoofdstroom verder liepen in de ZI en de N. Reticularis (vergelijk Rand 54).

Eén punt verdient extra aandacht. Het valt op dat niet het gehele VL-VA-complex projecties ontvangt vanuit de cerebellaire kernen.

Op de meer rostrale niveaus blijven de dorsale delen van het middengebied van de VLo praktisch vrij van cerebellothalamische vezels. Vooral de opeenhopingen van donker gekleurde cellen in de rostrale delen van de VLo blijken grotendeels vrij te blijven van cerebellaire afferenten,

Fig. 4.3.

Schematische weergave van de distributie van ascenderende degeneratie in het diëncephalon van de apen M3 (midsagittale cerebellumsplijting) en M4 (midsagittale cerebellumsplijting gecombineerd met unilaterale destructie van het Brachium Conjunctivum). Symbolen zie fig. 4.1. N.B.: De degeneratie in de VPL van de rechter-thalamus van M3 werd veroorzaakt door een kleine bloeding in het caudale deel van de N. Gracilis. De degeneratie in de VPM van de rechter-thalamus van aap M4 werd veroorzaakt door beschadiging van de ascenderende vezels van het ipsilaterale trigeminus-complex.

terwijl deze celgroepen volgens de bevindingen van Nauta en Mehler (66) juist wel afferenten ontvangen van het Globus Pallidus. Onze bevindingen zijn op dit punt in overeenstemming met die van Percheron (77), die dit gebied aanduidt als de N. Ventralis Oralis Lateralis (VOL). De mediale delen van de VA en de VM ontvangen vrijwel geen cerebello-thalamische afferenten. In de discussie van hoofdstuk 9 zal hierop nader worden ingegaan.

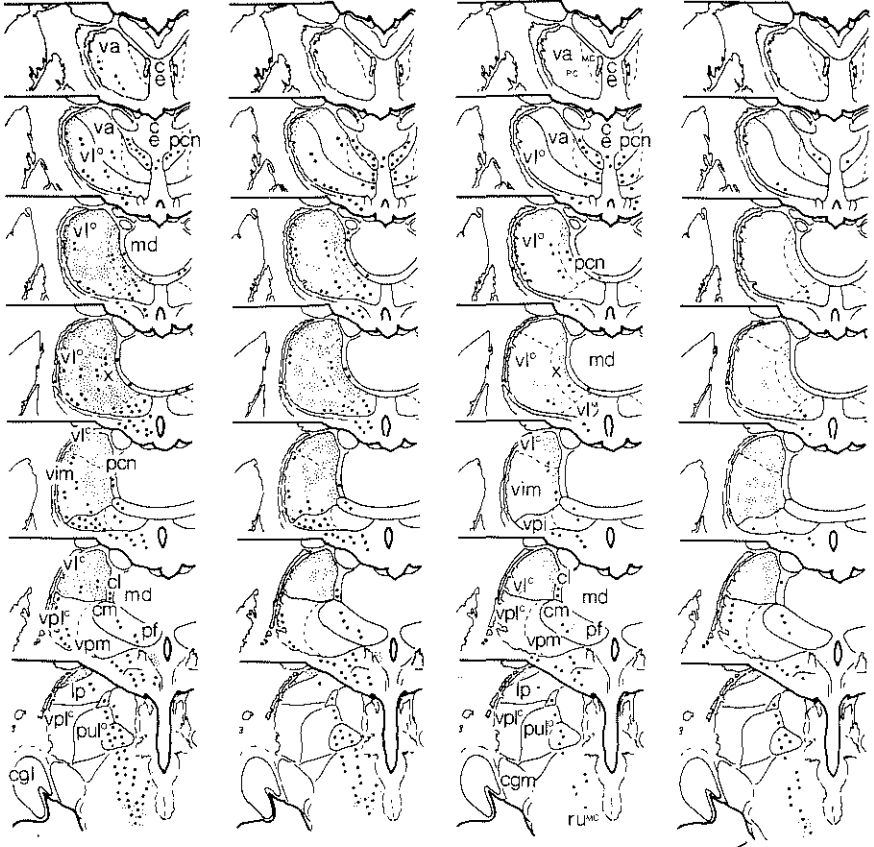
N. Interpositus Posterior in de aap.

In 3 apen werden specifieke laesies aangebracht in de N. Interpositus Posterior (NIP), in 2 dieren unilateraal, en in 1 dier bilateraal.

In aap 1P1 werden de 2 meest ventrale folia van het caudale deel van de Lobulus Paramedianus verwijderd, waarna evenwijdig aan de vermis een naar dorsaal gekromde zuiger werd ingebracht. Met als referentiepunt het rostrale einde van de Nodus werd in de centrale witte stof van het cerebellum een langgerekte zuiglaesie aangebracht.

In dit dier werd een grote specifieke kernlaesie gemaakt, waarbij de NIP over vrijwel de gehele rostrocaudale lengte volledig was gelaedeerd. Slechts een kleine rostrale uitloper van de kern was gespaard gebleven. Een dichte opeenhoping gedegenerende vezels werd gezien in het dorsomediale deel van het ipsilaterale Brachium Conjunctivum. Vanuit deze bundel scheidden zich enkele gedegenerende vezels af naar dorsaal. Deze bereikten het ventrale deel van het centrale grijs. Op meer rostrale niveaus vulde de zeer dichte bundel gedegenerende vezels eveneens het dorsomediale deel van het BC. Hij kruiste in de decussatie van het Brachium Conjunctivum naar contralateraal en splitste zich vervolgens in twee delen. Een naar caudaal gerichte bundel daalde in het Brachium Conjunctivum descendens af in de contralaterale reticulair formatie. Het grootste deel van deze vezels eindigde in een intermediaire dorsoventrale strook van de N. Reticularis Tegmenti Pontis (RTP).

Het grootste deel van de gedecusseeerde NIP-vezels richtte zich echter niet naar caudaal doch liep in het BC ascendens door de N. Ruber heen naar rostraal. Een aanzienlijk deel van deze vezels eindigde in deze kern op de cellen van de pars magnocellularis. Een ander deel splitste zich van de hoofdbundel af naar dorsomediaal. Deze vezels eindigden in de diepe lagen van de Colliculus Superior (CS), in het dorsale deel van



ip 1

ip 2

ip 3

ip 4

het Griseum Centrale (GC), en in de N. Darkschewitsch (Da). De hoofdbundel zelf zette zich naar rostraal voort door de N. Ruber en het pre-rubrale veld heen en liep vervolgens over vrijwel de gehele thalamuslengte ventromediaal onder het laterale thalamuscompartiment. Op alle niveaus splitsten zich van deze hoofdbundel naar dorsaal gerichte bundels gedegenerende vezels af die eindigden in verschillende thalamische kernen -de VLps, VLc, VIM, VLo, gebied X en de VApc. Ze bereikten deze kernen weer langs 2 wegen; in caudale niveaus mediaal via het CM-Pf-complex en de intralaminaire kernen, en in meer rostrale niveaus lateraal via de VPL en de laterale delen van de VIM en de VLo (Rand 54). Een zeer gering aantal vezels kruiste de mediaanlijn wederom en bereikte de ipsilaterale thalamushelft. Zij liepen via de N. Reünien en de intralaminaire kernen en eindigden in het dorsomediale deel van de caudale VLo.

De eindigingen in de contralaterale thalamus waren niet gelijkmatig door het laterale thalamuscompartiment heen verdeeld doch waren gegroepeerd in eilanden van terminale en preterminale degeneratie, die onderling verbonden waren door bundels gedegenerende vezels. Caudaal bevond deze degeneratie zich in de perifere delen van de VLps, meer naar rostraal vulde zij grote delen van de VL en de VIM.

De distributie van degeneratie in deze kernen was als volgt: een langgerekte verticale strook, gelegen tegen de intralaminaire kernen aan, vulde de meest mediale delen van de VLc, de VIM, de VLo en gebied X. Evenzo bevond zich in de dorsolaterale en laterale delen van de VLc, VIM en VLo een langgerekte verticale strook degeneratie welke tot in de caudale delen van de VA tegen de laterale thalamusrand aanlag. Tussen deze mediale en laterale stroken in bevonden zich dichte opeenhopingen

Fig. 4.4.

Schematische weergave van de distributie van ascenderende degeneratie in het contralaterale diencephalon van de gevallen IP1 t/m IP4 met selectieve laesies van de N. Interpositus Posterior.

De gevallen IP1 en IP4 betreffen unilaterale laesies in verschillende apen, de gevallen IP2 en IP3 betreffen laesies in de twee cerebellaire hemisferen en de resulterende degeneratie in de respectievelijke contralaterale thalami van één aap. Symbolen als in figuur 4.1.

In geval IP1 werd een zeer geringe hoeveelheid ipsilaterale thalamische degeneratie waargenomen (zie tekst). Deze is niet in de figuur aangegeven.

van degeneratie in de centrale delen van de VLc, de VIM, en de caudale VLo. In het centrale deel van de rostrale VLo beperkte de degeneratie zich tot een relatief smalle horizontale band welke dwars over de kern heen de mediale en laterale degeneratiestroken verbond. In de CL en de MD werden vrijwel geen terminalia gezien. In de ipsilaterale thalamus werd een gering aantal vezels gezien dorsomediaal in de VLo, terwijl een duidelijk bilaterale verzameling gedegenererde vezels aanwezig was in de rostrale delen van de Reüniens en de PCN.

In aap 1P 2-3 werden bilateraal NIP-laesies gemaakt door elektrocoagulatie; aan één kant was de laesie vrij uitgebreid en besloeg over de gehele lengte van de kern het ventromediale halve á twee derdedeel, aan de andere zijde bevond zich een lijnvormige laesie (diameter \pm 0,5 mm) in de centrale delen van de NIP. Deze laesie zette zich horizontaal voort over de gehele kernlengte.

De distributie van gedegenererde vezels en eindigingen aan de zijde contralateraal aan de grootste NIP-laesie (1P2) was volledig gelijk aan die, beschreven bij aap 1P1, zij het dat de hoeveelheid gedegenererde elementen in alle kernen (FR, RTP, N. Ruber pars magnocellularis (Rumc), Interstitialis (Int.), Da, VL, VIM, de caudale VA en de rostrale PCN) beduidend geringer was.

Aan de zijde contralateraal aan de lijnvormige NIP-laesie (1P3) werd een vermeldenswaardige hoeveelheid degeneratie alleen gezien in de thalamus en wel in de mediale delen van de VLps, VLc, VIM, gebied X, de VLo en de rostrale PCN. Vanzelfsprekend was in de aap beoordeling van de ipsilaterale componenten van de thalamische degeneratie tengevolge van de bilaterale cerebellaire operatie niet mogelijk.

In aap 1P4 tenslotte beperkte de laesie zich tot de ventrolaterale delen van het rostrale twee derdedeel van één NIP.

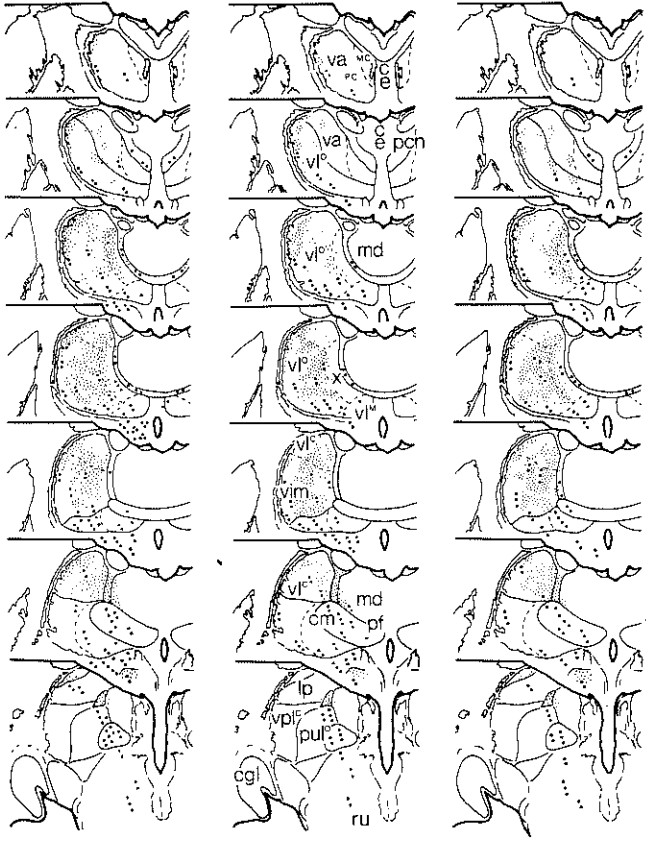
Ook in deze aap was de hoeveelheid efferente gedegenererde cerebellaire vezels veel geringer dan in aap 1P1. De vezels verlieten het cerebellum dorsomediaal in het ipsilaterale BC, decusseerden in het mesencephalon, en splitsten zich vervolgens in een descenderende tak naar de FR en de RTP, en een kwantitatief veel belangrijkere ascenderende tak die eindigde in de Da, de pars magnocellularis van de N. Ruber, en in de thalamus. De eindigingen in de contralaterale thalamus bevonden zich in de VLps, de dorsomediale helft van de VLc, en in de ventrale en me-

diale delen van de VIM, gebied X en de caudale VLo. Zeer weinig vezels werden gezien dorsolateraal in de VLc en VLo, en bilateraal in de rostrale PCN, terwijl er vrijwel geen terminalia werden gezien in de specifieke kernen van de ipsilaterale thalamus.

N. Dentatus in de aap.

In 3 apen slaagden wij erin om selectieve unilaterale laesies aan te brengen in de *N. Dentatus*.

In aap D1 werd met behulp van een van dorsaal ingebrachte fijne zuiger een ventraal deel van de *Dentatus* gelaedeerd. De laesie had haar grootste afmeting caudaal, waar zij de gehele ventrale helft van de *N. Dentatus* destrueerde, terwijl zij zich naar rostraal versmalde tot een radiaal segment dat alleen het centrale derdedeel van de ventrale *dentatus*helft besloeg. Gedegenerende vezels werden diffuus in het gehele ipsilaterale BC waargenomen. Zij kruisten in de decussatie van het BC naar de contralaterale zijde, en splitsten zich daar in 2 bundels. Een naar caudaal gerichte bundel (BC descendens) daalde af in de reticulaire formatie en eindigde in het centrale deel van de RTP. Enkele vezels zwenkten naar dorsaal en eindigden mogelijk in het centrale grijs en de Nucleus van de Commissura Posterior (NCP). Het grootste deel van de efferente *dentatus*vezels vervolgde na decussatie hun weg naar rostraal door de *N. Ruber*. In deze kern eindigde een aanzienlijk deel van de vezels in de dorsale en mediale delen van de *pars parvocellularis*. Een kleine stroom gedegenerende vezels takte van de hoofdbundel af naar dorsomediaal en eindigde in de *Da* en in mindere mate in de *N. Interstitialis* en het *Griseum Centrale*. De hoofdstroom zelf vervolgde zijn weg naar rostraal via het prerubrale veld en liep over vrijwel zijn gehele lengte onder de thalamus door. Naar dorsaal splitsten zich van deze bundel vezels af welke de thalamische kernen, evenals bij de vezels na laesies van de *NF* en de *NIP*, via twee wegen bereikten: op de caudale niveaus liepen zij mediaal via het *CM-Pf-complex* en de intralaminaire kernen, en op rostrale niveaus liepen zij lateraal via de *VPL*, de *VIM* en de *VL* (Rand 54), terwijl zij in de twee laatstgenoemde kernen tevens eindigden. Ook in dit geval was de terminale degeneratie gegroepeerd in onderling verbonden velden, die als volgt waren gelocaliseerd: Caudaal in de thalamus bevonden zich dichte ophopingen van preterminale vezels en terminalia in het ventrale deel van



d 1

d 2

d 3

de MDpl, in de CL en in het centrale deel van de VLps. De degeneratie in de MDpl reikte niet verder rostraal dan het rostrale einde van de CL. Dit niveau vormde tevens de rostrale begrenzing van de in de intralaminaire kernen gelegen terminalia.

De degeneratie in de VLps zette zich naar rostraal voort in het laterale thalamuscompartiment, waar twee concentraties van terminalia konden worden onderscheiden; een langgerekte verticale strook degeneratie vulde de meest laterale en dorsolaterale delen van de VLc, de VIM, de VLo en de caudale VA. Een veel zwaardere concentratie terminalia bevond zich in de centrale delen van de VLc, de VIM, en de caudale VLo en in de laterale delen van gebied X. Een zeer gering aantal vezels van deze centrale degeneratiegroep zette zich naar rostraal voort tot in de caudale VA. Een dunne mediale schil van het laterale thalamuscompartiment, onmiddellijk grenzend aan de intralaminaire kernen in de VIM, VLo en gebied X, bleef vrij van degeneratie. De hoeveelheid gedegenererde vezels in de PCN, met name in het rostrale deel van deze kern, was zeer gering.

Een minimale hoeveelheid degeneratie tenslotte werd gezien in de thalamushelft ipsilateraal aan de dentatuslaesie; slechts enkele terminalia bevonden zich hier dorsomediaal in de VL en gebied X.

In aap D3 werd op dezelfde wijze als in aap D1 vanaf dorsaal een groot deel van een N. Dentatus weggezogen; alleen de meest mediale kern-delen rondom de hilus en in de rostromediale pool van de kern werden gespaard.

Het verloop van de efferente gedegenererde vezels via het ipsilaterale BC naar en vervolgens door de hersenstam was identiek aan dat in het hiervoor beschreven dier. De vezels van de descenderende tak van het BC eindigden wederom in de dorsale delen van de RTP, terwijl de ascenderende BC-tak na het afgeven van enkele vezels naar de Int., Da en het centrale grijs weer eindigde enerzijds in voornamelijk de dorsale delen

Fig. 4.5.

Schematische weergave van de distributie van ascenderende degeneratie in het contralaterale diencephalon van de gevallen D1 t/m D3 met selectieve unilaterale laesies van de N. Dentatus. Symbolen zie fig. 4.1. De zeer geringe hoeveelheid ipsilaterale thalamische degeneratie is niet in de figuur aangegeven.

van de N. Ruber pars parvocellularis en anderzijds in de thalamische kernen: de MDpl, de CL, en het VLc-VIM-VLo-complex. Ook in dit geval bestonden de eindigingen in het laterale thalamuscompartiment uit twee groepen: een smalle verticale strook in de dorsolaterale delen van de VLc, VIM en VLo en een veel grotere verzameling gedegenererde elementen in de centrale delen van de VLc, VIM, VLo en in de laterale delen van gebied X. De meest mediale schil van het laterale thalamuscompartiment, gelegen tegen de LMI aan, bleef weer vrij van degeneratie. Degeneratie in de ipsilaterale thalamus bleef beperkt tot enkele vezels in de mediale delen van het VL-complex.

In aap D2 tenslotte werd het meest laterale deel met een fijne zuilger van het rostrale twee derdedeel van de N. Dentatus gelaedeerd. Het verloop van de efferente gedegenererde vezels was gelijk aan dat beschreven bij de twee voorgaande dieren. Ook het eindigingspatroon in hersenstam en thalamus was vrijwel identiek; ook in dit geval kon de thalamische degeneratie weer verdeeld worden in twee delen, terwijl de afwezigheid van degeneratie in het meest mediale deel van het laterale thalamuscompartiment bij dit dier nog duidelijker was dan in de twee voorafgaande gevallen.

Er werd geen ipsilaterale thalamische degeneratie gevonden.

4.2. Onderzoek met behulp van autoradiografie.

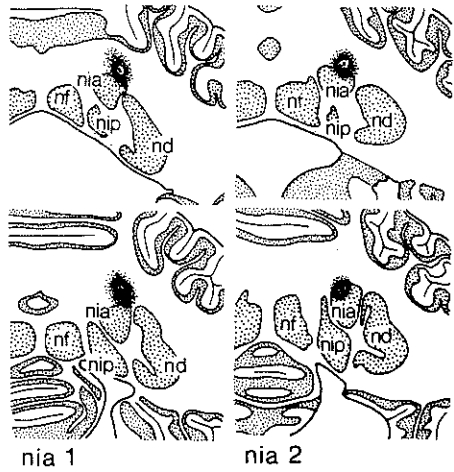
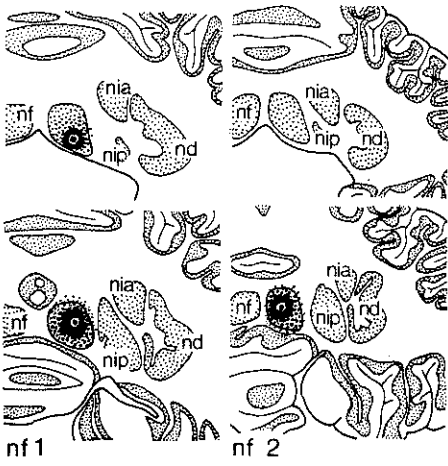
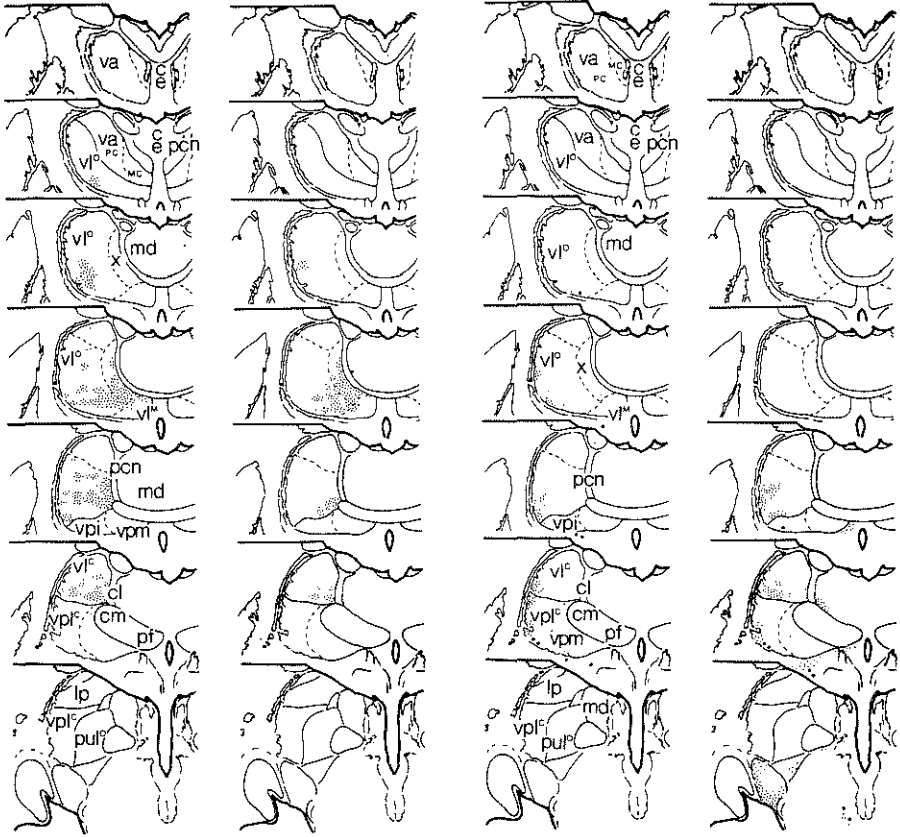
De resultaten van onze autoradiografische onderzoeken naar de efferente banen vanuit de cerebellaire kernen in de aap zullen eveneens per kern besproken worden; achtereenvolgens behandelen wij de efferenten van de N. Fastigii, de N. Interpositus Anterior, de N. Interpositus Posterior en de N. Dentatus.

N. Fastigii.

In de voorafgaande studie van de efferente ascenderende projecties van de Nn. Fastigii werden, uitgaande van het feit dat alleen de ascenderende fastigii-vezels kruisen in het cerebellum, deze vezels selectief onderbroken door een midsagittale splijting van het cerebellum. In het onderhavige projekt werden de projecties van de Nn. Fastigii autoradiografisch onderzocht door in 2 dieren de N. Fastigii aan één zijde selectief te injecteren met H³-Leucine.

In de eerste aap, NF1, werden 5 injecties van elk 12 μ Cie H³-Leucine in een rostrocaudale rij in één N. Fastigii geplaatst. Tevens werd bij deze aap in de contralaterale frontale cortex een lijnvormige serie injecties Horseradish Peroxidase evenwijdig aan de centrale sulcus geplaatst. De resultaten hiervan worden beschreven in hoofdstuk 6.1. geval C2.

Na een overlevingstijd van drie dagen was in de autoradiografisch behandelde coupes een overvloed aan zwarte zilverkorrels aanwezig over de gehele lengte van de geïnjecteerde N. Fastigii. De zilverkorrels vulden de kern op alle niveaus volledig op terwijl er vrijwel geen zwarting werd gezien in de overige cerebellaire kernen; wel werd in een deel van de laterale vermale cortex, dat dorsaal boven de injectieplaats gelegen was, zwarting gezien. Langgerekte rijen van zwarte zilverkorrels werden door ons in het vervolg geïnterpreteerd als met H³-Leucine gevulde axonen. Deze axonen verlieten de kern op de rostrale niveaus. Het overgrote deel van deze vezels kruiste in het cerebellum naar contralateraal en liep over het Brachium Conjunctivum heen naar ventraal. Dit is de Tractus Uncinatus. Een veel geringere hoeveelheid vezels liep in de ipsilaterale cerebellaire witte stof naar lateraal en kwam te liggen in het mediale deel van het ipsilaterale Brachium Conjunctivum.



De contralaterale ascenderende bundel vezels bevond zich in de hersenstam aanvankelijk tussen de Colliculus Inferior en het Brachium Con-junctivum. Op het niveau waar het Brachium Con-junctivum naar ventraal zakt teneinde te gaan decusseren, bleef deze bundel dorsolateraal van de Oculomotoriuskernen in de FR gelocaliseerd. Op de caudale thalamus-niveaus verplaatste hij zich verder naar dorsaal en bevond zich dan nabij de Tractus Habenulointerpeduncularis, onmiddellijk ventraal van het caudale deel van het CM. Over vrijwel de gehele rostrocaudale lengte van de thalamus zette de hoofdbundel zich ventromediaal onder het laterale thalamuscompartiment naar rostraal voort. Op alle niveaus, van de VLps tot aan het caudale deel van de VA, splitsten vanuit deze bundel naar dorsaal gerichte vezels af, die eindigden in de verschillende thalamische kernen: de VLps, VLc, VIM, VLo, gebied X en de VA. Dichte opeenhopingen zwarte zilverkorrels worden door ons in het ver-volg geïnterpreteerd als met H3-Leucine gevulde terminalia. De distri-butie van deze terminalia in de thalamische kernen was vrijwel volle-dig gelijk aan de thalamische distributie van gedegeneerde vezels na de midsagittale splijting van het cerebellum die in hoofdstuk 4.1. be-schreven is.

De hoeveelheid zwarting bevond zich in de ventromediale delen van de VIM, van de caudale VLo en van gebied X. Deze eindigingen breidden

Fig. 4.6.

Schematische weergave van de distributie van autoradiografische zilver-korreling in het contralaterale diëncephalon van de gevallen NF1-NF2 met selectieve unilaterale injecties van H3-Leucine in de N. Fastigii, en van de gevallen NIA1 en NIA2 met selectieve injecties in de N. Interpositus Anterior.

De gevallen NF1 en NF2 betreffen unilaterale injecties in verschillende apen. In geval NIA1 werd tevens in de contralaterale cerebellaire hemi-sfeer de N. Dentatus geïnjecteerd. In geval NIA2 werd in de contrala-terale cerebellaire hemisfeer de paravermale cortex geïnjecteerd. Beiderzijds breidden de injecties zich naar rostraal uit tot in het mesencephalon, met name tot in de Colliculus Inferior (bilateraal) en in de N. Parabrachialis Lateralis, de Lemniscus Lateralis en de meest dorsale delen van de Formatio Reticularis (alleen ipsilateraal aan de NIA-injectie).

De additionele autoradiografische zilverkorreling in het CGM, de N. Suprageniculatus (SG) en (bilateraal) het ventrolaterale deel van de caudale MD wordt aan deze mesencephale injecties toegeschreven. In deze figuur en de volgende figuren van hoofdstuk 4.2. zijn rijen zilverkorrels (autoradiografisch gemerkte axonen) weergegeven door grote stippen, wolkige opeenhopingen zilverkorrels (autoradiografisch gemerkte terminalia) door kleine stippen.

zich echter mediaal langs de PCN verder naar dorsaal uit dan het geval was in de dieren met midsagittale cerebellumsplijting.

In overeenstemming met de distributie in deze dieren echter strekten zich vanuit deze mediaal gelegen groep opeenhopingen van zwarte zilverkorrels uit naar lateraal, en vormden zo een band die ventraal de gehele breedte van de kern vulde. Deze velden zilverkorrels verplaatsten zich op de meer rostrale niveaus naar lateraal zodat in de rostrale VLo en de caudale VA slechts de meest laterale kerndelen gevuld werden.

Niet alle ascenderende vezels verlieten het cerebellum via de contralaterale PCS. Een geringe hoeveelheid vezels liep vanuit het rostrale deel van de N. Fastigii naar lateraal en bereikte voor de NIP langs het ipsilaterale BC. In het mediale deel hiervan liepen deze vezels naar rostraal. De meerderheid kruiste in de decussatie van het BC alsnog naar contralateraal en bereikte daar via het contralateraal gelegen deel van het BC de thalamus, alhoewel niet kon worden uitgesloten dat enkele vezels ook ipsilateraal naar rostraal liepen. In ieder geval werden in de ipsilaterale thalamus eveneens enkele kleine opeenhopingen van zwarte zilverkorrels gezien. Deze bevonden zich in de ventromediale delen van de VLc en de VIM en in de mediale delen van de VLo. Het is echter mogelijk dat dit vezels zijn die reeds in het cerebellum zijn gekruisd en die via de N. R uniens in de thalamus terugkruisen.

In hoeverre er hier dus sprake is van vezelverbindingen die vanaf de oorsprong ipsilateraal blijven, dan wel dubbel kruisen zowel in het cerebellum als in de thalamus, dan wel een mengeling van beide, is niet duidelijk. Quantitatief vormen deze ipsilaterale thalamus-projecties nog geen tiendedeel van de contralateraal eindigende projecties.

In een tweede dier, NF2, werd eveneens unilateraal de N. Fastigii geïnjecteerd (10 injecties van elk 8 μ Cie H³-Leucine in 0,8 μ l gedestilleerd water). In dit geval bevatte echter alleen het caudale derde-deel van de N. Fastigii een significante hoeveelheid zwarte zilverkorrels, terwijl tevens zwarting werd gezien in het deel van de laterale vermale cortex dat dorsaal boven de injectieplaats gelegen was. Het verloop van de ipsilaterale en contralaterale ascenderende vezels was vrijwel identiek aan dat in het hiervoor beschreven dier. Op de caudale niveaus was de distributie van de als terminalia geïnterpreteerde opeenhopingen zwarte zilverkorrels in de contralaterale thalamus

vrijwel gelijk. Hun uitbreiding naar rostraal was echter beperkter dan in het hiervoor beschreven dier.

In de ipsilaterale thalamus tenslotte werden geen duidelijke velden zwarte zilverkorrels waargenomen.

N. Interpositus Anterior.

Door de geringe nauwkeurigheid van de stereotactische methode, gekoppeld aan het feit dat de NIA omringd wordt door de drie overige cerebellaire kernen (de Dentatus lateraal en ventrocaudaal, de NIP ventrorostraal en mediaal, en de Fastigii mediaal) is het moeilijk een specifieke injectie of laesie van enige omvang in de NIA te plaatsen. Daar komt bij dat een volledige NIA-laesie onvermijdelijk efferente vezels van de ipsilaterale Dentatus en van de contralaterale Fastigii treft. Om deze redenen hebben wij de efferenten van de NIA alleen onderzocht met autoradiografische technieken.

In twee apen slaagden wij erin selectieve injecties H³-Leucine te plaatsen in de NIA, waarbij alleen de meest dorsale delen van de kern gevuld werden. In de eerste aap, NIA2, werd getracht bilateraal de NIA te injiceren (per kern 3 injecties van elk 12 uCie H³-Leucine in 0,6 ul en 1 van 8 uCie in 0,4 ul). In de histologische coupes van dit dier werd gezien dat de zwarte zilverkorrels zich aan één zijde uitstrekten tot in de dorsomediale delen van de caudale NIA en de dorsale delen van de rostrale NIA. Aan de andere zijde waren de opeenhopingen zwarte zilverkorrels beperkt tot de cerebellaire cortex dorsaal van de NIA. Beiderzijds zetten de injecties zich te ver naar rostraal voort, zodat in beide Colliculi Inferiores zwarting werd waargenomen. Aan de zijde ipsilateraal aan de NIA-injectie was dit in zeer beperkte mate het geval, terwijl aan de contralaterale zijde een zeer dichte opeenhoping van zilverkorrels het centrale deel van de caudale Colliculus Inferior vulde. Ipsilateraal aan de NIA-injectie bevond zich in het mesencephalon eveneens autoradiografische zilverkorreling in de vezels van de Lemniscus Lateralis, in de N. Parabrachialis Lateralis en in de dorsale delen van de Formatio Reticularis.

Gezien de beperktheid van de kerninjectie en de resulterende geringe hoeveelheid van de rijen zilverkorrels in de hersenstam, zal eerst de distributie van zilverkorreling in de contralaterale thalamus besproken worden. Opeenhopingen van zilverkorrels in de thalamus van dit dier

waren beperkt zowel qua uitbreiding als qua intensiteit.

Zij bevonden zich caudaal in de ventrale en laterale delen van de VLc en de VIM, tegen de dorsale grens van het rostrale deel van de VPLc aan. De meest rostrale localisatie van deze zwarting was in het uiterst ventrolaterale deel van de caudale VLo.

Daarnaast werden eindigingen waargenomen in enige andere thalamuskernen, lateraal in de pars lateralis van het Pulvinar, en bilateraal in het ventrocaudale deel van de N. Medialis Dorsalis, pars paralamellaris, in het Corpus Geniculatum Mediale, speciaal de pars magnocellularis, en in de N. Suprageniculatus. Gezien de uitbreiding van de cerebellaire injectie tot in het mesencephalon achten wij het waarschijnlijk dat deze projecties afkomstig zijn van andere structuren dan de NIA (zij werden immers ook niet waargenomen na destructie van het gehele BC, en evenmin in geval NIA1, met eenzelfde injectie in de N. Interpositus Anterior, echter zonder uitbreiding tot in het mesencephalon).

In de hersenstam werd alleen een geringe hoeveelheid eindigingen gezien in de pars magnocellularis van de N. Ruber.

In een tweede dier, NIA1, werd de N. Interpositus Anterior geïnjecteerd met 4 injecties van elk 8 μ Cie H³-Leucine in 0,8 μ l gedestilleerd water. In de coupes van het cerebellum was zwarte zilverkorreling aanwezig in de dorsolaterale delen van de NIA over vrijwel de gehele rostrocaudale lengte van de kern. Geen zwarting werd gezien in de neuronen van de andere cerebellaire kernen in deze hemisfeer.

In de thalamus bevonden zich eindigingen in de ventrolaterale delen van de VLc en de VIM. Zij strekten zich niet verder rostraal uit dan tot in het uiterst ventrolaterale deel van de rostrale VIM. Geen vezels of eindigingen werden met name waargenomen in de bij de voorgaande injecties vermelde CGM, SG, Pul en de MDpl.

Projecties naar de ipsilaterale thalamus waren niet te beoordelen doordat in de andere cerebellaire hemisfeer de N. Dentatus werd geïnjecteerd. In de hersenstam werd significante zwarting alleen gezien in de pars magnocellularis van de N. Ruber.

N. Interpositus Posterior.

In 2 gevallen slaagden wij erin om selectieve injecties H³-Leucine te plaatsen in de NIP.

In de eerste aap NIP1 werd een serie van 4 injecties van elk 12,5 uCi H³-Leucine in 0,8 ul gedestilleerd water geplaatst in één NIP, terwijl aan de contralaterale zijde de N. Dentatus werd geïnjecteerd met H³-Leucine. In de tweede aap werden 3 injecties van elk 20 uCi H³-Leucine in 0,8 ul gedestilleerd water geplaatst in beide Nuclei Interpositi Posteriores; in één kern ventromediaal, aan de andere zijde in het uiterste dorsocaudale deel van de kern.

In de coupes van het cerebellum van aap NIP1 bevonden zich aanzienlijke concentraties zwarte zilverkorrels in de ventrale en ventromediale delen van de NIP.

Omdat in deze aap aan de contralaterale zijde de Dentatus geïnjecteerd werd, zal alleen de distributie van efferenten in de zijde van de hersenstam, contralateraal aan de NIP-injectie behandeld worden.

Een grote hoeveelheid vezels werd gezien in het mediale deel van het ipsilaterale BC, een localisatie die zij behielden tot aan de decussatie van het BC.

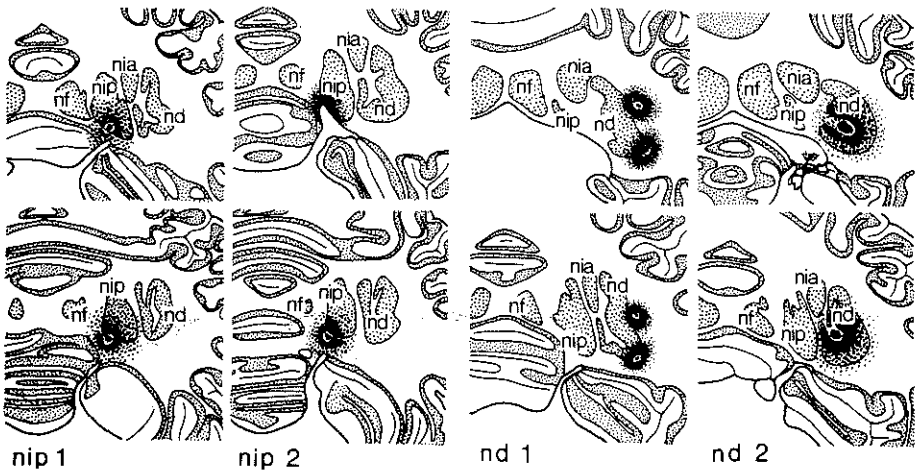
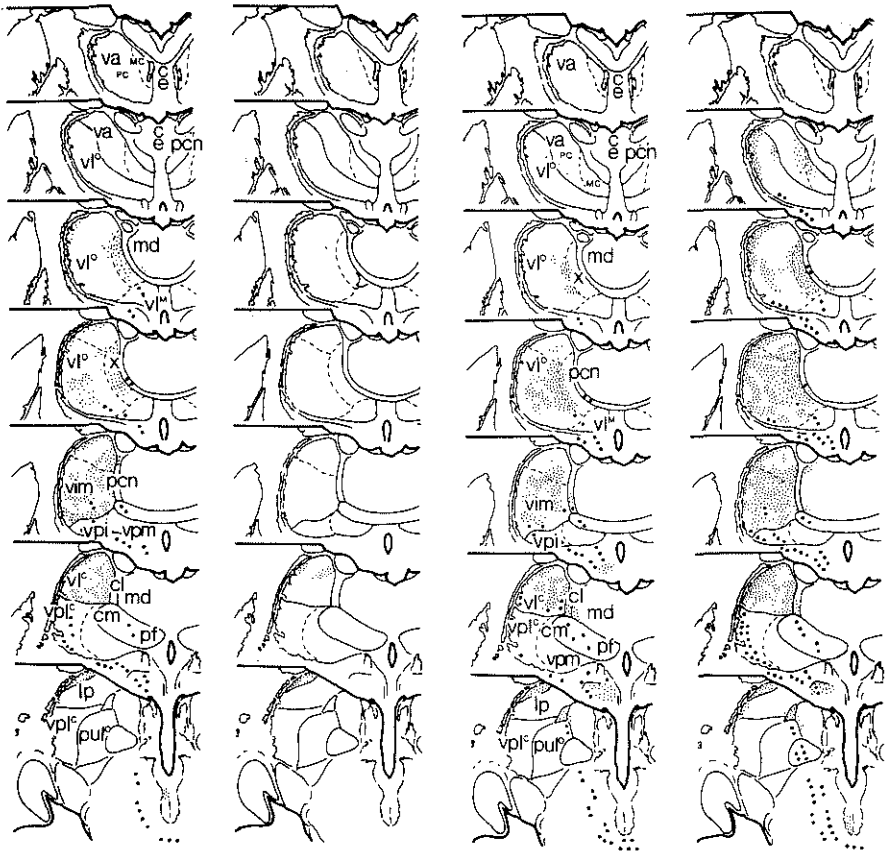
Na decussatie splitste de bundel vezels zich in twee delen; een opstijgende bundel vervolgde zijn weg in het BC-ascendens en bereikte via de N. Ruber en het prerubrale veld de thalamus.

Dichte opeenhopingen preterminale vezels en terminalia bevonden zich in het dorsale deel van de oculomotoriuskernen en verder in de thalamuskernen, de VLps, VLc, VIM, gebied X en de caudale delen van de VLo.

De distributie van deze korrels in de caudale thalamus vertoonde grote overeenkomst met de distributie van gedegenererde axonen na NIP-destructie zoals vermeld bij aap IP1. In de rostrale thalamus echter, met name in de VLo, was de dichtheid van de eindigingen in deze aap veel geringer dan de dichtheid van overeenkomstige gedegenererde elementen in aap IP1. De eindigingen beperkten zich in de rostrale VLo tot de meest laterale delen van kern, en strekten zich mediaal in de thalamus niet verder uit dan tot in de rostrale delen van gebied X. Zij werden niet gezien in de VA.

Er werd, behalve de na decussatie ascenderende bundel vezels (BC ascendens), tevens een kwantitatief minder belangrijke descenderende bundel (BC descendens) gezien die afdaalde in de reticulaire formatie en eindigde in de RTP.

In de tweede aap met injecties in de linker en rechter Nn. Interpositi



Posteriores (NIP2) was in de coupes van het cerebellum slechts een geringe hoeveelheid zwarte zilverkorrels aanwezig boven het ventromediale vierdedeel van de linker NIP. De hoeveelheid zwarting in het caudodorsale deel van de rechter NIP was verwaarloosbaar. Door de beperktheid van de injectie in de kern, gecombineerd met de korte overlevingstijd van 3 dagen, was het niet mogelijk het verloop van de efferente vezels vanuit de NIP naar de thalamus te vervolgen. In de rechter thalamus zelf werden alleen opeenhoppingen van terminalia gezien in de VLp's en de caudale delen van de VLc, contralateraal aan de eerstgenoemde injectie. In de linker thalamushelft, contralateraal aan de minimale injectie van de caudodorsale NIP werden geen terminalia waargenomen.

N. Dentatus.

In 2 apen slaagden wij erin aan één zijde de Nucleus Dentatus min of meer selectief te vullen met H³-Leucine. Bij beide apen werd in de contralaterale cerebellaire hemisfeer eveneens een kerninjectie met H³-Leucine geplaatst. In de eerste aap betrof dit een injectie van de N. Interpositus Posterior, in de tweede aap een injectie van de N. Interpositus Anterior.

In de eerste aap, ND2, werden 8 injecties van elk 12,5 uCi H³-Leucine in 0,8 ul gedestilleerd water geplaatst in de N. Dentatus. In de coupes van het cerebellum bleek de kern over de gehele rostrocaudale lengte gevuld te zijn met een zeer dichte concentratie zwarte zilverkorrels. Door de localisatie van het steekkanaal (horizontaal in de hilus van de kern) en de diffusie van de vrij aanzienlijke hoeveelheid geïnjecteerd H³-Leucine, werd tevens een significante, zij het beduidend geringere hoeveelheid zwarte zilverkorrels boven de andere cerebellaire

Fig. 4.7.

Schematische weergave van de distributie van autoradiografische zilverkorreling in het contralaterale diëncephalon van de gevallen NIP1 en NIP2 met selectieve injecties van H³-Leucine in de N. Interpositus Posterior, en van de gevallen ND1 en ND2 met injecties in de N. Dentatus. De gevallen NIP1 en ND2 betreffen één aap waarbij zowel in de linker als de rechter cerebellaire hemisfeer werd geïnjecteerd. Geval NIP2 betrof een unilaterale injectie van de N. Interpositus Posterior, in geval ND1 werd in de contralaterale cerebellaire hemisfeer de N. Interpositus Anterior geïnjecteerd (geval NIA1, zie hiervoor). In geval NIP2 werd geen ipsilaterale autoradiografische zilverkorreling waargenomen in de thalamus. Symbolen zie fig. 4.6.

kernen waargenomen. Deze korreling bevond zich voornamelijk in de ventrolaterale delen van de NIA en in het laterale twee derdedeel van de NIP, terwijl de NF vrij bleek te zijn gebleven van getijncerd materiaal. Ook meer rostraal bleek diffusie te hebben plaatsgevonden; zilverkorrels bevonden zich ventraal van de N. Dentatus, in de celgroep die door Brodal et al. (62) wordt aangeduid als Y.

Een dichte bundel vezels verliet naar mediaal en naar rostraal de hilus van de N. Dentatus, en vulde vrijwel het gehele ipsilaterale BC. Alleen het mediale deel van het BC bevatte zeer weinig zilverkorrels.

De bundel vezels volgde het normale verloop van het BC en kruiste in de decussatie van het BC naar contralateraal om zich vervolgens in drie delen te splitsen. Een kleine bundel takte van de hoofdstroom af naar dorsomediaal en eindigde in de N. Interstitialis en het Griseum Centrale.

Een tweede dichtere bundel boog naar ventraal, daalde af in de reticulaire formatie van het mesencephalon en eindigde in het mediale twee derdedeel van de NRTP en in de n. principalis van de Oliva Inferior. Een derde quantitatief nog belangrijker bundel boog naar rostraal en liep door de N. Ruber heen. In de dorsale en mediale delen van de pars parvocellularis van deze kern bevonden zich dichte opeenhopingen zilverkorrels, door ons geïnterpreteerd als terminalia. Een zeer dichte concentratie vezels en terminalia werd waargenomen rostraal in de kern in een dorsomediale uitloper van de pars parvocellularis, terwijl via deze kernuitloper tevens rijen vezels het centrale grijs bereikten, waar zij ook eindigden. Slechts weinig eindigingen bevonden zich in het mediale deel van de tegen het centrale grijs gelegen N. Interstitialis, terwijl de hoeveelheid terminalia in de N. Darkschewitsch verwaarloosbaar was. Het merendeel van de vezels vervolgde zijn weg via het prerubrale veld, en liep onder het mediale deel van het laterale thalamuscompartiment naar rostraal. Vanuit deze bundel splitsten zich op alle niveaus naar dorsaal gerichte vezels af die eindigden in dichte opeenhopingen van terminalia in de thalamische kernen.

Caudaal bevonden deze ophopingen zich in de MDpl, in de CL en in de centrale delen van de VLps. In de VLc werden de dichtste opeenhopingen gezien in de mediale en dorsolaterale delen van de kern. Verder naar rostraal waar de CL overgaat in de PCN, waren geen terminalia meer aan-

wezig in de intralaminaire kernen of in de MDpl, doch bevond zich nu een kleine groep terminalia in de N. Centralis Superior Lateralis (Cs1) Een dichte massa terminalia bevond zich op deze niveaus in de mediale, centrale en dorsolaterale delen van de VIM. Deze massa zette zich voort in de ventrale delen van de rostrale VLc, en in de caudale VLo. Nog verder rostraal bevond zich een verticale strook terminalia lateraal in de rostrale VLo en een minder dichte strook mediaal in gebied X, terwijl enige groepjes eindigingen werden gezien tussen deze twee stroken in de rostrale VLo. In de VApc tenslotte bevond zich een geringe hoeveelheid zwarte zilverkorrels in het mediale deel van de kern tegen de VAmc aan. Het voorkomen van ipsilaterale thalamische projecties vanuit de Dentatus was in deze aap niet te beoordelen omdat in de andere cerebellaire hemisfeer de NIP geïnjiceerd werd.

In een tweede aap, ND1, werd de N. Dentatus geïnjiceerd via twee horizontale steekkanalen met in totaal 12 injecties van elk 8 μ Cie H³-Leucine in 0,8 μ l gedestilleerd water.

In de coupes van het cerebellum was zwarte zilverkorreling aanwezig in de ventrolaterale en de dorsolaterale delen van de N. Dentatus. Geen zwarting werd gezien boven de andere kernen in het cerebellum, wel bevond zich in de cortex, die dorsaal boven de geïnjiceerde N. Dentatus gelegen was, zwarte zilverkorreling. De vezels verlieten de hilus van de Dentatus naar mediaal en rostraal, liepen in het ipsilaterale BC naar rostraal en kruisten in de decussatie van het BC in het mesencephalon naar contralateraal.

De distributie van de eindigingen kwam sterk overeen met die van de voorgaande Dentatusinjectie; zo werden zij waargenomen ventraal in de N. principalis van de Oliva Inferior, mediodorsaal in de NRTP, in de reticulaire formatie van het mesencephalon en verder in de pars parvocellularis van de N. Ruber.

De eindigingen in de thalamus waren weer gegroepeerd in dichte opeenhopingen, onderling verbonden door groepjes vezels met een geringere dichtheid.

Caudaal bevonden deze opeenhopingen zich in de MDpl, in de CL, en in de centrale delen van de VLps en de VLc. Meer naar rostraal vulden zij vrijwel het gehele centrale deel van de VIM en de centrale en mediale

delen van de caudale VLo alsmede de laterale delen van gebied X. De meest rostrale opeenhoping eindigingen werd gezien op de grens van de rostrale VLo en het rostrale deel van gebied X. De hoeveelheid korrels in de caudale VA was uiterst gering. Ook in dit dier konden de ipsilaterale Dentatusprojecties op de thalamus niet worden bestudeerd omdat in de andere cerebellaire hemisfeer de NIA werd geïnjiceerd.

4.3. Korte discussie

De door ons met de degeneratiestudie gevonden totaalverdeling van in de aap bevestigd op de meeste punten eerder gedane bevindingen. Door de localisatie van het sneevlak van het door ons op degeneratie onderzochte hersenstam-thalamus-blok konden wij de distributie van de PCS-vezels slechts rostraal van de Colliculus Inferior vervolgen.

Zo vonden wij eindigingen in de mesencephale *Formatio Reticularis* (Rasmussen 33, Rand 54, Thomas et al. 56, Cohen et al. 58, Mehler et al. 58, McMasters en Russell 58, Voogd 64, Voogd 67, Walberg et al. 69, Brodal et al. 72, Miller en Strominger 77, Chan-Palay 77) en in de diepe lagen van de *Colliculus Superior* (Thomas et al. 56, Cohen et al. 58, Carpenter 59, Voogd 64, Angaut 68), welke zich in gering aantal voortzetten naar rostraal tot in de *N. Commissurae Posterioris* (Thomas et al. 56, Mehler et al. 58, Carpenter 59, Voogd 64). Weliswaar zagen wij eindigingen in de *N. Oculomotorius* (Allen 24, Sachs en Fincher 27, Rasmussen 33, Gerebtzoff 36, Rand 54, Carpenter en Strominger 64, Miller en Strominger 77, Chan-Palay 77) bilateraal, doch wij achten het niet uitgesloten dat deze projecties afkomstig zijn van het bij de *Brachium Coniunctivum*-laesie beschadigde Vestibulair Complex, speciaal het gebied Y (Brodal et al. 62).

Een zeer groot aantal vezels vulde de *N. Ruber*; zowel de *pars magnocellularis* als de *pars parvicellularis* waren gevuld met terminalia en preterminale degeneratie (Allen 24, Sachs en Fincher 27, Rasmussen 33, Gerebtzoff 36, Rand 54, Verhaart 56, Cohen et al. 58, McMasters en Russell 58, Mehler et al. 58, Voogd 64, Voogd 67, Courville 66, Angaut 70, Condé en Angaut 70, Flumerfelt en Otabe 72, Angaut 73, Miller en Strominger 77, Chan-Palay 77). Terminalia werden eveneens, zij het in veel geringere hoeveelheden, gezien in het *Griseum Centrale* (Allen 24, Ransom en Ingram 32, Rand 54, Cohen et al. 58, Mehler et al. 58, Voogd 64, Angaut en Bowsher 70, Chan-Palay 77), in de mediale delen van de *N. Interstitialis* (Rand 54, Thomas et al. 56, Cohen et al. 58, Mehler et al. 58, Voogd 64, Chan-Palay 77), en in de *N. Darkschewitsch* (Rand 54, Thomas et al. 56, Carpenter en Stevens 57, Voogd 64, Voogd 67, Chan-Palay 77).

De eindigingen in het *Griseum Centrale* waren duidelijk bilateraal.

In de Nn. Interstitialis en Darkschewitsch was de hoeveelheid ipsilaterale degeneratie vergeleken bij de contralaterale eindigingen echter verwaarloosbaar.

Onze voornaamste aandacht gold echter de verbindingen naar de thalamus, welke door vrijwel alle auteurs vermeld werden (Allen 24, Ranson en Ingram 32, Rasmussen 33, LeGros en Clark 36, Gerebtzoff 36, Crouch en Thompson 38, Hassler 49, Rand 54, Carrea en Mettler 54, Verhaart 56, Thomas et al. 56, Carpenter en Stevens 57, McMasters 57, McMasters en Russell 58, Cohen et al. 58, Carpenter 59, Voogd 64, Angaut 70, Angaut en Bowsher 70, Condé en Angaut 70, Angaut 73, Rinvik en Grofova 74, Percheron 77, Strominger en Miller 77, Chan-Palay 77).

Eindigingen werden gevonden in de volgende thalamuskernen; MDpl, CL, VLps, VLc, VLc, VIM, VLm, VLo, gebied X en de VApc.

Wat betreft de projecties van de individuele cerebellaire kernen vonden wij het volgende:

Het grootste deel van de ascenderende Fastigii-vezels kruist als de Tractus Uncinatus in het cerebellum, loopt als een afzonderlijke vezelbundel in de hersenstam naar rostraal (de 'uncrossed ascending limb of the brachium conjunctivum' van Carrea en Mettler 54), en bereikt het caudomediale deel van het contralaterale thalamische VL-complex. Hier eindigen de vezels voornamelijk in de ventromediale delen van de VIM en de caudale VLo, en ventraal in het caudale deel van gebied X. Geringere en meer fragmentarische projecties eindigen in de ventrale delen van de VLc, in de intermediaire en laterale delen van de ventrale helft van de VIM en caudale VLo, en in het ventrolaterale deel van de rostrale VLo. Een klein deel van deze in het cerebellum gekruiste vezels kruist terug in de Massa Intermedia van het diëncephalon en eindigt in de mediale delen van het ipsilaterale VL-complex.

Niet alle Fastigii-vezels kruisen in het cerebellum; een kleine doch duidelijke bundel vezels verlaat het cerebellum in het dorsomediale deel van het ipsilaterale Brachium Conjunctivum, zoals reeds eerder werd beschreven in de kat (Voogd 64, Voogd 67), kruist in de decussatie van het Brachium Conjunctivum en eindigt eveneens in de hiervoor beschreven gebieden van de contralaterale thalamus. Mogelijk vervolgt een deel van deze vezels zijn weg ipsilateraal om samen met de dubbel

gekruste vezels te eindigen in de ipsilaterale thalamus.

De door ons gevonden thalamische distributie van de Fastigii-vezels komt nog het meest overeen met de resultaten van Angaut (Angaut en Bowsher 70, Angaut 73), die immers ook het caudomediale deel van het VL-complex als het voornaamste eindigingsgebied van deze vezels beschreef. De meer lateraal eindigende vezels werden door hem echter niet beschreven, mogelijk omdat deze in de kat minder uitgesproken zijn dan in de aap. Daarentegen vermeldt hij eindigingen in de VA, welke door ons niet worden bevestigd, waarschijnlijk omdat de VL-VA-grens in kat en aap verschillend gelegd wordt (respectievelijk dorsoventraal en mediolateraal).

In tegenstelling tot sommige vroegere auteurs vonden wij geen significante hoeveelheid eindigingen in het CM-Pf-complex (overeenkomstig de bevindingen van Harding 73), de intralaminaire kernen, de MD, of het ventrobasillaire complex (Carrea en Mettler 54, Thomas et al. 56, McMasters en Russell 57, Carpenter 59). Een onjuiste interpretatie van passerende vezels ligt hieraan waarschijnlijk ten grondslag.

De door ons gevonden thalamische projecties van de N. Interpositus Anterior blijven beperkt tot de caudale en laterale delen van het VL-complex; zij eindigen in de ventrale en laterale delen van de VLc en de VIM, en in het meest ventrolaterale deel van de caudale VLo. Geen projecties worden met name waargenomen in de MD, de intralaminaire kernen en in de rostrale thalamus.

Ook Angaut (73) vermeldde dat de cerebellothalamische vezels uit de NIA voornamelijk lateraal in de VL eindigen. Terwijl in zijn bevindingen de NIA-vezels het quantitatief belangrijkste deel van het BC vormen, vonden wij dat de (door ons geïnjecteerde delen van de) NIA slechts een geringe hoeveelheid vezels naar de thalamus zonden. Ongetwijfeld speelt de geringe afmeting van onze beide injecties hierbij een rol. In hoeverre echter de door Angaut vermelde uitgebreide projectiezone ten dele het gevolg is van bij de NIA-laesies gedestrueerde passerende Dentatus-vezels, een gevaar dat zowel door Angaut als door anderen (Rispaal-Padel et al. 71) werd onderkend, blijft de vraag. Mogelijk wordt dan ook de door Angaut gevonden meer rostrale uitbreiding van het NIA-projectiegebied ten dele door deze Dentatus-vezels veroorzaakt.

De door ons gevonden distributie van NIA-vezels beschouwen wij voorlopig als niet meer dan een minimum, aangezien het slechts vezels betreft uit het dorsale deel van voornamelijk de rostrale NIA. Interes-

sant in dit verband is dat Flumerfelt en Otabe (72) vonden dat de cerebellorubrale vezels uit de NIA somatotopisch georganiseerd zijn, waarbij de rostrale NIA projecteert naar het achterpootgebied van de N. Ruber pars magnocellularis, en de caudale NIA verbindingen stuurt naar de voorpoot- en rompgebieden van deze kern.

Indien een dergelijke somatotopie ook in de thalamusprojecties bestaat, zou een injectie welke zich uitstrekt tot meer caudale delen van de NIA dan door ons werden geïnjecteerd, resulteren in thalamische projecties die meer mediaal en rostraal gelegen delen van het VL-complex vullen. De projecties van de NIP strekken zich in de thalamus over een beduidend groter gebied uit dan die van de NF of de NIA. Zij strekken zich uit van het meest caudale deel van de VLps tot de meest laterale delen van de rostrale VLo en de caudale VApc.

Deze projectie bevindt zich niet diffuus door het gehele VL-complex heen, doch bestaat uit dichte concentraties NIP-vezels welke gescheiden worden door vrijwel vezelvrije VL-delen. Opvallend hierbij is dat het uiterst mediale deel van het VL-complex, tegen de intralaminaire kernen aan, een duidelijke projectie vanuit de NIP ontvangt, terwijl dit gebied juist vrij blijft van Dentatus-vezels. Een zelfde indruk van complementariteit tussen Dentatus en Interpositus Posterior projecties in de thalamus krijgt men in de VLps, waar de NIP-vezels zich beperken tot de periferie van de kern, terwijl die van de Dentatus juist centraal gelocaliseerd zijn. De zwaarste concentratie NIP-vezels bevindt zich in vrijwel alle gevallen in de centrale delen van de VIM en de ventrolaterale delen van de caudale VLo.

Onze bevindingen verschillen duidelijk van die van Angaut (Angaut 70, Angaut 73) in die zin dat hij juist een zeer beperkte projectie vanuit de NIP op de thalamus vermeldt. Wel is ook bij hem het projectiegebied grotendeels laterocaudaal in het VL-complex gelocaliseerd.

Meer overeenkomst zien wij tussen onze gegevens en die van Rispal-Padel en Gangretto (77), waarin langs fysiologische weg een uitgebreide projectie vanuit de NIP naar de thalamus werd beschreven, welke veel overeenkomst vertoonde met die van de Dentatus. Opvallend feit hierbij is dat zij, ondanks de sterke overlapping van Dentatus- en Interpositus Posterior-projectiegebieden, op geen enkel VL-neuron een convergentie van monosynaptische ND en NIP-vezels konden aantonen. Dit gegeven zou

ervoor kunnen pleiten dat de door ons gesignaleerde complementariteit tussen NIP- en ND-projecties door het gehele VL-complex heen stand houdt.

Geen NIP-projecties tenslotte bereiken de CL of de MDpl, kernen welke een duidelijke Dentatus-projectie ontvangen, terwijl er in de rostrale PCN juist wel NIP-vezels doch geen ND-vezels werden gesignaleerd.

De N. Dentatus heeft het meest uitgebreide thalamische projectiegebied van de vier intracerebellaire kernen. Vezels uit de Dentatus eindigen in grote hoeveelheden in de MDpl, CL, VLps, VLc, VIM, VLo, gebied X en in geringere aantallen caudaal in de VApc.

De door ons gevonden projecties naar de MDpl en de CL, welke verschillende auteurs reeds vermeldden na laesies van het Brachium Coniunctivum (o.a. Allen 24, Ransen en Ingram 32, Rasmussen 33, Thomas et al. 56, Mehler et al. 58, Carpenter 59, Strominger en Miller 77, Miller en Strominger 77) zijn volgens de gegevens in deze studie geheel afkomstig van de Dentatus, alhoewel door de beperktheid van de gegevens betreffende de NIA een component vanuit deze kern niet uitgesloten kon worden.

De dentatusprojecties in de thalamus zijn, evenals die van de andere cerebellaire kernen, gegroepeerd in dichte opeenhopingen die gescheiden worden door gebieden waarin de hoeveelheid dentatusvezels gering tot nihil is. In dit opzicht, en ook in de uitbreiding van het totale dentatusprojectiegebied, zijn onze resultaten gelijk aan die van Chan-Palay 77. Haar interpretatie van deze "wolkige" vezeloopeenhopingen is echter een andere dan de onze. Zij gaat ervan uit dat de concentratieverschillen voornamelijk het gevolg zijn van de beperkte afmetingen van individuele dentatusinjecties, zodat deze vrijwel verdwijnen wanneer men de projecties van een (hypothetische) volledige dentatusinjectie beschouwt (zie Chan-Palay 77, p.338-339, fig. 13.9). Ons inziens daarentegen zijn deze concentratieverschillen een inherente eigenschap van de totale thalamische dentatusprojectie (wij constateerden ze immers eveneens bij injectie van de totale Dentatus), en vormen zij de anatomische basis van de door ons gepostuleerde complementariteit tussen NIP- en ND-projecties in de thalamus.

De zwaarste concentratie van dentatusvezels zien wij in de centrale en dorsomediale delen van de VIM en de VLo, overeenkomstig de gegevens van Angaut 73, Rispal-Padel et al. 71, Rispal-Padel en Gangretto 77,

en Chan-Palay 77.

Betreffende de ipsilaterale projecties van de N. Dentatus, die volgens Chan-Palay (77) een niet onaanzienlijk deel van de uit deze kern afkomstige vezels betreffen, moeten wij concluderen dat deze in de door ons bestudeerde gevallen weliswaar aanwezig waren, doch quantitatief een uiterst ondergeschikte rol speelden. Ipsilaterale projecties naar de N. Ruber konden wij in het geheel niet bevestigen. Mogelijk moet de verklaring voor deze discrepanties gezocht worden in een verschillende gevoeligheid van de gebruikte technieken (respectievelijk Fink-Heimer en H³-Leucine tegenover S³⁵-Methionine) voor de verschillende componenten van de dentatusprojectie.

Betreffende een somatotopische organisatie in de dentato-thalamische verbindingen tenslotte nog het volgende. Chan-Palay (77) vermeldde dat het caudale deel van de N. Dentatus preferentieel projecteert naar de mediale delen van de thalamus, terwijl de rostrale delen van de N. Dentatus juist naar de laterale thalamus-delen projecteren. In het algemeen waren onze injecties en operaties in de N. Dentatus te uitgebreid om een duidelijke uitspraak te doen over een somatotopische organisatie in deze kern. Het valt in onze resultaten echter op dat, hoewel bij vrijwel al onze operaties de caudale delen van de N. Dentatus geraakt werden, de meest mediale schil van het VL-complex die gelegen is tegen de intralaminaire kernen steeds vrij bleef van Dentatusvezels. Dit deel van de VL ontving echter juist wel vezelverbindingen vanuit de N. Interpositus Posterior.

5. Materiaal en methoden van het onderzoek naar de thalamocorticale verbindingen.

5.1. Inleidende experimenten met de Horseradish Peroxidase techniek.

Aanleiding tot onze experimenten met de HRP-techniek vormden publicaties waarin werd aangetoond dat speciaal in jonge proefdieren HRP in retrograde richting kan worden getransporteerd door de axonen van perifere zenuwen, met name de N. Ischiadicus, de N. Hypoglossus, de N. Cochlearis en de N. Opticus en zo kan worden teruggevonden in de cellichamen van oorsprong van deze vezels (Kristensson en Olsson 71, Kristensson et al. 71, Lavail en Lavail 72). Dit gaf ons de hoop te veronderstellen dat deze techniek ook toegepast zou kunnen worden om in het centrale zenuwstelsel de cellen van oorsprong te bepalen van verschillende vezelverbindingen. Deze verwachting werd voor het eerst bewaarheid door Lavail et al (73) en Ralston en Sharp (73) en werd verder bevestigd door onze experimenten.

Tot voor kort konden de cellen van oorsprong van een vezelverbinding in het CZS slechts gelocaliseerd worden door de betreffende vezelverbinding te onderbreken en vervolgens te zoeken naar de ten gevolge van deze onderbreking retrograad veranderde cellichamen. Deze onderscheidden zich van gewone cellen door lysis van het chromatine-materiaal en eccentrische localisatie van de celkern (Brodal 57). Aangezien echter zowel de aard als de intensiteit van de retrograde celveranderingen vrij variabel blijkt te zijn, zou techniek waarbij gebruik wordt gemaakt van retrograad axonaal transport van materiaal naar het cellichaam van oorsprong, een welkome aanvulling op dan wel een vervanging van de techniek der retrograde celveranderingen kunnen vormen.

Teneinde het mogelijk gebruik van deze methode in het CZS te testen, bestudeerden wij allereerst het retrograad transport na injectie van HRP in bepaalde rostrale hersengebieden van de rat. Allereerst herhaalden wij echter de oorspronkelijke experimenten van Kristensson et al (71) teneinde vertrouwd te raken met de techniek.

Na onze experimenten op de rat volgde een serie inleidende experi-

menten op de kat en de aap (Dekker et al. 75). Hierna gebruikten wij deze techniek voor het in kaart brengen van de thalamocorticale verbindingen bij de aap.

5.1.1. Experimenten met de HRP-techniek in ratten.

Bij 2 jonge ratten (leeftijd 2 weken) werd onder ether-narcose 0,1 ml. 5% HRP (Sigma type VI) ingespoten in de tong. De dieren overleefden twee dagen. In 2 jonge ratten (leeftijd 3 weken) werden dichtbij elkaar 2 injecties van 0,4 ul 5% HRP geplaatst in het rostrale gedeelte van de motorische cortex en het rostraal aangrenzende prefrontale gebied. Deze dieren overleefden respectievelijk 1 en 2 dagen.

In enige volwassen ratten werden eveneens 2 dichtbij elkaar gelegen injecties in de cortex geplaatst. In 4 van deze dieren waren de injecties gelocaliseerd in het frontale deel van de hemisfeer. Deze 4 ratten overleefden de operatie respectievelijk 2, 3, 4 en 5 dagen. De ratten die de operatie 2, 3 en 5 dagen overleefden kregen 0,4 ul 10% HRP per injectie terwijl het dier dat de operatie 4 dagen overleefde 0,6 ul 10% HRP per injectie ontving. Bovendien werd in de laatstgenoemde rat het enzym dieper geïnjiceerd dan in de andere dieren, zodat het niet alleen terecht kwam in de cortex en de eronderliggende witte stof maar ook in het Caudatus-Putamen-complex.

Vervolgens werd de gecombineerde injectie in cortex en Caudatus-Putamen-complex herhaald in 4 volwassen ratten, die de operatie ook 4 dagen overleefden. In 2 van hen werden injecties geplaatst van 0,4 ul 10% HRP, in de andere 2 injecties van 0,6 ul 10% HRP.

Tot slot werden in 2 volwassen ratten 2 dichtbij elkaar gelegen injecties van 0,4 ul 10% HRP geplaatst unilateraal in de cortex van het intermediaire deel van de cerebrale hemisfeer, terwijl in 1 volwassen rat unilateraal de cortex van de caudale pool werd geïnjiceerd. Ook deze laatste 3 dieren overleefden de operatie 4 dagen.

Alle dieren werden na overlevingstijd in diepe narcose gebracht met ether en vervolgens intracardiaal geperfundeed met een mengsel van 4% paraformaldehyde-5% glutaraaldehyde. In het merendeel van de volwassen ratten werd deze paraformaldehyde-glutaraaldehyde-perfusie voorafgegaan door een perfusie met 6% dextran in fysiologisch zout, teneinde zoveel

mogelijk erythrocyten uit de hersenvaten te verwijderen. Zes uur na perfusie werden de hersenen uit de schedel verwijderd, en werden na impregnatie met 5% sucrose in cacodylaatbuffer gesneden in transversale coupes van 40 μ m op een vriesmicrotoom. De coupes werden geïncubeerd in een medium bestaande uit 3.3.-diaminobenzidine en waterstofperoxide opgelost in trishydroxyaminomethaan-buffer, en vervolgens opgeplakt met alcohol-gelatine, ontwaterd en afgedekt. Aanvankelijk werden sommige coupes onmiddellijk tegengekleurd met cresylviolet, doch de ervaring leerde dat deze tegenkleuring een negatieve invloed had op de kleuring-intensiteit van de HRP-positieve neuronen. Merkwaardig genoeg blijkt deze nadelige invloed minder uitgesproken te zijn wanneer de coupes voor tegenkleuring eerst door een ontwateringscyclus werden gevoerd. De coupes werden microscopisch bestudeerd bij lichtveld- en donkerveldbelichting en gecarteerd met behulp van een X-Y-plotter.

In de 2 jonge ratten (leeftijd 2 weken), waarbij 0,1 ml. 5% HRP werd ingespoten in de tong, waren HRP-positieve korrels in overvloedige mate aanwezig in neuronen van de hypoglossuskern. Deze korrels waren gelocaliseerd rondom de celkern in het cellichaam en in het proximale deel der dendrieten, zoals beschreven door Kristensson et al.(71).

In de 2 jonge ratten (leeftijd 3 weken), waarin 2 dichtbij elkaar gelegen corticale injecties van 0,4 μ l 5% HRP in het rostrale deel van één hemisfeer waren geplaatst en die de operatie respectievelijk 1 en 2 dagen overleefden, werden de volgende gegevens verkregen. In het corticale injectiegebied van beide dieren waren bruine HRP-korrels aanwezig. Zij vulden een cilindervormig gebied met een diameter van ongeveer 300 μ m rond het steekkanaal. Deze korrels waren gelocaliseerd in neuropil, gliacellen, neuronen en endotheelcellen. Vanaf de injectieplaats konden bruin gekleurde HRP-positieve axonen vervolgd worden tot in de witte stof van de hemisfeer, in sommige vezelbundels van de Capsula Interna, en in het Corpus Callosum. In het dier dat de operatie 2 dagen overleefde waren de axonen te volgen tot in het diëncephalon. Veel neuronen rondom de injectieplaats in de cortex bevatten HRP-korrels. Deze korrels vertoonden dezelfde intracellulaire distributie als werd gezien bij korrels in de neuronen van de hypoglossuskern na injectie van HRP in de tong, maar zij waren wat minder talrijk. Bovendien waren er veel HRP-positieve neuronen aanwezig op het niveau van de injectie,

in de cortex van het mediale oppervlak van de hemisfeer, en bevonden er zich enkele in de contralaterale cerebrale cortex in het gebied homolog aan de injectieplaats. HRP-korrels waren tevens aanwezig in het meest mediale deel van het Caudatus-Putamen-complex en in het Septum, maar het was moeilijk te bepalen of deze korrels intracellulair gelocaliseerd waren. In het dier dat 1 dag overleefde, werden vrijwel geen HRP-positieve neuronen in het diëncephalon gevonden. Daarentegen bevonden zich in het dier dat de operatie 2 dagen overleefd had veel van deze neuronen in het rostrale deel van de ipsilaterale thalamus, in de VL-nucleus en in het laterale deel van de MD-nucleus (nomenclatuur als in Lund en Webster 67). Tevens waren enkele HRP-positieve neuronen aanwezig in de intralaminaire kernen.

Gezien de resultaten in deze 2 jonge ratten, werden in de rostrale cortex van een hemisfeer 2 dichtbij elkaar gelegen injecties van 0,4 ul 10% HRP gegeven bij 4 volwassen ratten die de operatie respectievelijk 2,3,4 en 5 dagen overleefden. De resultaten in de volwassen ratten die 2,3 en 5 dagen overleefden, kwamen sterk overeen met die verkregen in de jonge dieren. De optimale overlevingstijd om een flinke populatie neuronen in de thalamus te merken bleek 3 dagen te zijn.

Andere resultaten werden verkregen in de volwassen rat die de operatie 4 dagen overleefden en waarbij injecties van 0,6 ul 10% HRP werden gegeven in de cortex en de eronderliggende witte substantie en in het Caudatus-Putamen-complex. In dit dier waren veel HRP-positieve neuronen aanwezig in de ipsilaterale thalamus, voornamelijk in de VL, het rostrale deel van het ventrobasillaire complex, het paralaminaire deel van de LP en het laterale deel van de MD. Tevens kwamen zij voor in intralaminaire kernen. Bovendien waren er, in tegenstelling tot de distributie gevonden in de overige dieren, veel HRP-positieve neuronen aanwezig in de ipsilaterale N. Parafascicularis en de Substantia Nigra, speciaal de pars compacta. Gezien deze gegevens werden de injecties van 0,6 ul 10% HRP door de cortex heen tot in het Caudatus-Putamen-complex herhaald in 2 volwassen dieren. In deze dieren, die ook gedurende 4 dagen overleefden werden precies dezelfde resultaten verkregen. Hetzelfde gold voor 2 andere volwassen dieren, waarbij injecties van 0,4 ul 10% HRP werden geplaatst in het Caudatus-Putamen-complex. In de laatste 2 dieren werden echter minder HRP-positieve neuronen in de

Substantia Nigra gezien dan in de eerste twee.

In de 3 volwassen dieren, waarbij 2 dichtbij elkaar gelegen injecties van 0,4 ul 10% HRP werden geplaatst in de cortex van respectievelijk het intermediaire en het caudale deel van de hemisfeer, waren na een overlevingstijd van 4 dagen HRP-positieve neuronen vrijwel uitsluitend aanwezig in het caudale deel van de thalamus. In de 2 dieren, waarbij HRP in het intermediaire deel van de hemisfeer was geïnjecteerd, bevonden de HRP-positieve neuronen zich in het caudale deel van de LD en in het Pul anterior. In het 3e dier, waarbij de corticale injecties dichterbij de caudale pool van de hemisfeer werden gedaan, waren HRP-positieve neuronen voornamelijk aanwezig in het Corpus Geniculatum Laterale en in het aangrenzende deel van het Pulvinar.

Uit de hiervoor besproken gegevens blijkt het bestaan van transport van HRP in retrograde richting door de axonen van de voorhersenen zowel in jonge als in volwassen ratten. Het bestaan van een anterograde transport, zoals dat aanvankelijk door Lynch werd vermeld (Lynch et al. 73), blijkt uit de aanwezigheid van HRP in corticospinale axonen die afkomstig zijn van de frontaalkwab en verlopen in het mediale deel van de Pedunculus Cerebri. Wij zijn van mening dat de opeenhoping van HRP korrels in de zogenaamde HRP-positieve neuronen in de ventrale thalamus, de N. Parafascicularis en in de Substantia Nigra een bewijs vormt voor het bestaan van retrograde axonaal transport van HRP. Deze conclusie baseren wij op de volgende overwegingen.

De HRP korrels in de cellen van de voorgenoemde gebieden waren gerangschikt op dezelfde wijze als die in de neuronen van de Hypoglossus na injectie van HRP in de tong. Bovendien werden HRP-positieve thalamische neuronen na injecties in de hersenschors alleen gevonden in die thalamische gebieden waarvan bekend is dat zij vezels sturen naar de geïnjecteerde schorsgebieden. Bovendien waren er na injectie van HRP in het Caudatus-Putamen-complex tevens dergelijke neuronen aanwezig in de N. Parafascicularis en in de Substantia Nigra pars compacta. Van deze gebieden is bekend dat ze vezels sturen naar het Caudatus-Putamen-complex. Het is moeilijk te bepalen of het voorkomen van HRP korrels in neuronen van de hersenschors en in het Caudatus-Putamen-complex na injectie in deze gebieden verklaard moet worden door lokale diffusie of door retrograde axonaal transport. In verband hiermee is er op gewezen dat

diffusie in bepaalde gevallen deze techniek ongeschikt maakt als neuroanatomische onderzoeksmethode (Lavail en Lavail 72). Echter, in de gevallen waarbij het ging om retrograad transport over langere afstand, hadden wij de indruk dat lokale diffusie van HRP geen storende invloed op de resultaten uitoefende. Immers, na injectie van HRP in verschillende gebieden van de hersenschors waren HRP-positieve neuronen ook gelocaliseerd in verschillende delen van de thalamus. Bovendien werd HRP slechts getransporteerd naar de N. Parafascicularis en de Substantia Nigra wanneer het enzym werd geïnjecteerd in het Caudatus-Putamen-complex en niet, wanneer de injectie beperkt bleef tot de hersenschors. Om de nauwkeurigheid en de betrouwbaarheid van de resultaten, verkregen met deze techniek, te verhogen, is het noodzakelijk te weten in hoeverre HRP in hoeveelheden, groot genoeg om aantoonbaar transport naar veraf gelegen cellichamen te veroorzaken, wordt geabsorbeerd door intacte zenuweindigingen, of door al dan niet beschadigde axonen. Afgezien hiervan kunnen wij uit de voorafgaande gegevens de conclusie trekken dat de techniek van retrograad axonaal transport a) een veelbelovende techniek is voor het bepalen van de cellen van oorsprong van zowel centrale als perifere vezelsystemen en b) even effectief is in het centrale zenuwstelsel van jonge als van volwassen ratten en c) bijzonder fraaie resultaten geeft indien het materiaal onder donkerveldbelichting wordt bekeken.

Inmiddels zijn er talloze andere publikaties geweest die de techniek van het retrograad axonaal transport van Horseradish Peroxidase tot een zeer algemeen gebruikte onderzoeksmethode in het centrale zenuwstelsel hebben gemaakt (Bunt et al. 74, Graybiel en Devor 74, Jones en Leavitt 74, Bunt et al. 75, Dekker et al. 75, Jones 75, Kristensson 75, Lavail 75, Hedreen et al. 76). Ook zijn er inmiddels verscheidene modificaties in de oorspronkelijke techniek aangebracht, en wordt de HRP-techniek gecombineerd met andere neuroanatomische onderzoeksmethoden zoals zilverdegeneratietechnieken (Blomqvist en Westman 75) en autoradiografie (Jacobson en Trojanowski 75).

Na onze experimenten in de rat zijn wij er toe over gegaan de techniek uit te testen in de kat, met als uiteindelijk doel de toepassing bij de aap.

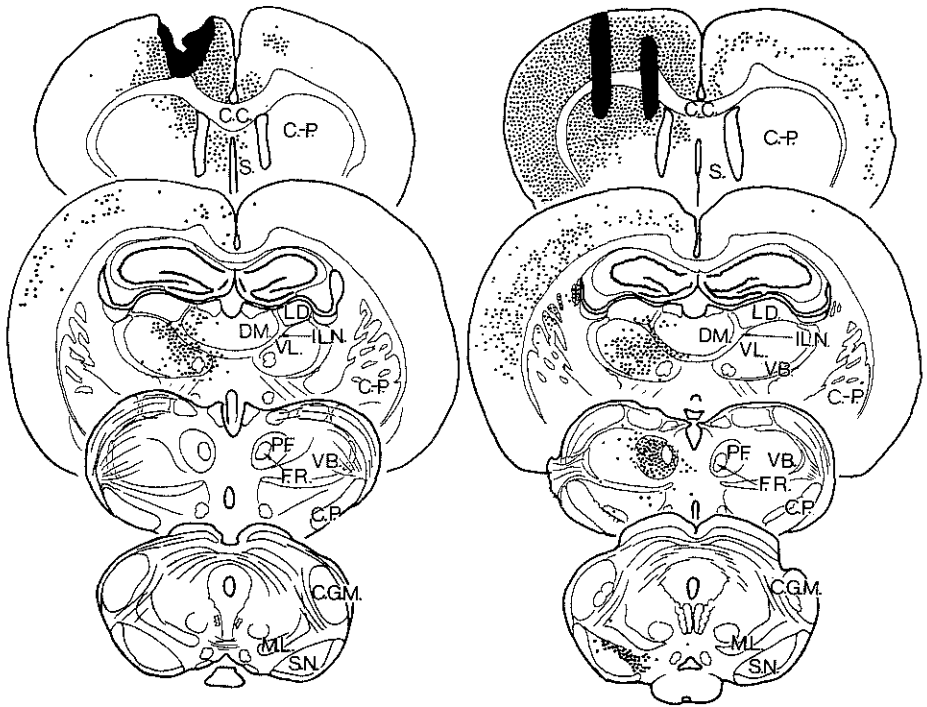


Fig. 5.1.

Distributie van met HRP gemerkte neuronen in 2 volwassen ratten na injecties van het enzym in de voorhersenen. Links, de distributie na HRP-injectie in de cortex cerebri (overlevingstijd 3 dagen). Rechts, de distributie na HRP-injecties in en door de cortex cerebri en de witte stof en in het Caudatus-Putamen-complex (C-P).

Gebruikte afkortingen:

CGM.-Corpus Geniculatum Mediale, F.R.-Fasciculus Retroflexus, IL.N.-intralaminaire kernen, LD.-N.Lateralis Dorsalis, M.L.-mediale lemniscus, PF.-N.Parafascicularis, S.-Septum, S.N.-Substantia Nigra, V.B.-ventrobasillair complex, VL.-N.Ventralis Lateralis

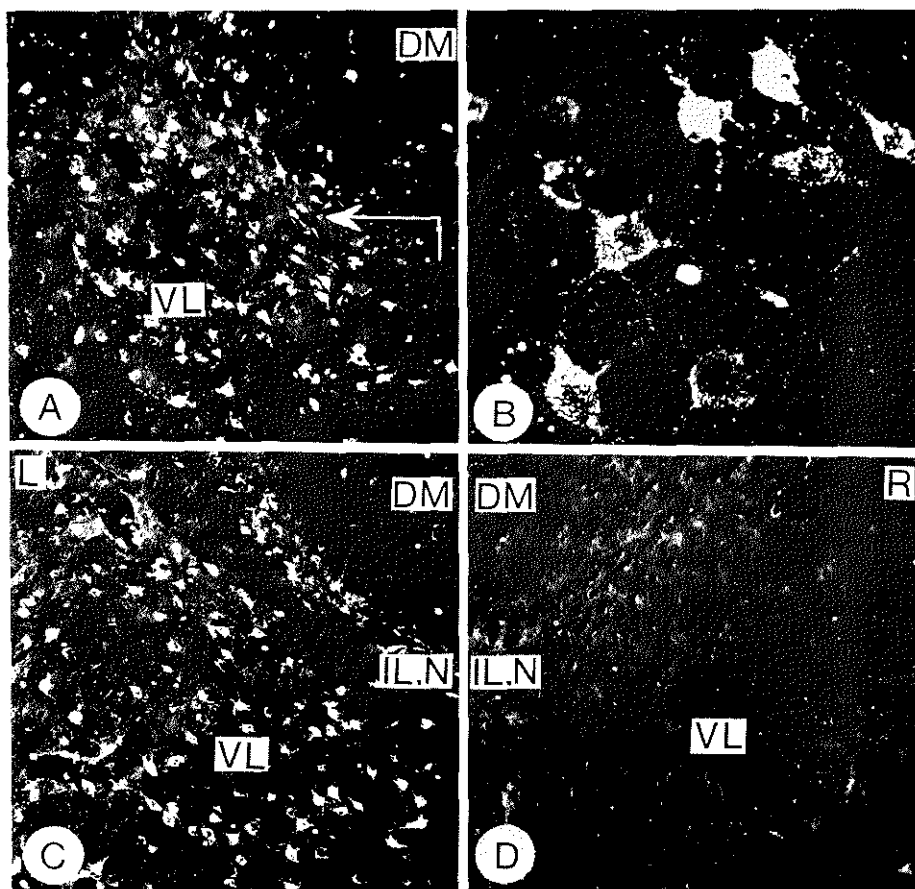


Fig. 5.2.

Donkerveld microfoto van met HRP gemerkte neuronen. A: HRP-positieve neuronen in de VL en de intralaminaire kernen (pijl) na injectie van het enzym in de frontaalschors van een volwassen rat (overlevingstijd 3 dagen). B: HRP-positieve neuronen in de VL, weergegeven in C. C: HRP-positieve neuronen in de linker VL en de intralaminaire kernen na injectie van het enzym in en door de cortex cerebri en de witte stof en in het linker Caudatus-Putamen-complex van een volwassen rat (overlevingstijd 4 dagen; zie fig. 5.1, rechts). D: Rechter thalamus van dit dier. Afkortingen zie fig. 5.1.

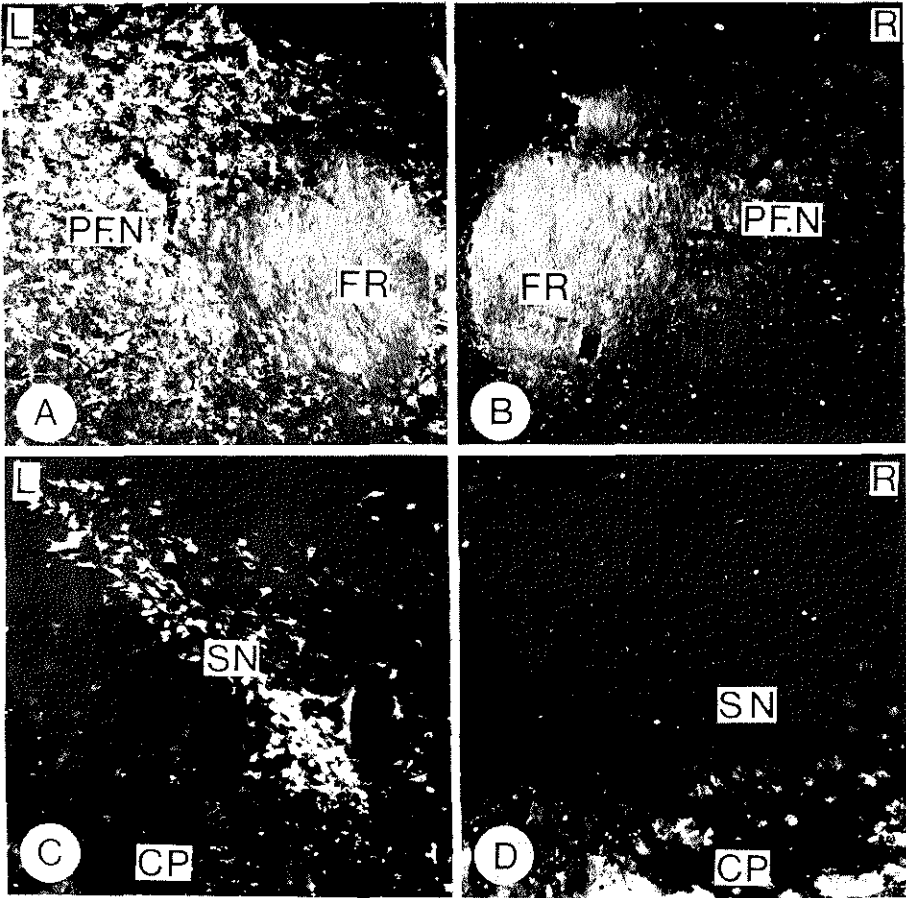


Fig. 5.3.

Donkerveld microfoto van met HRP gemerkte neuronen. A: HRP-positieve neuronen in de linker N. Parafascicularis en C: HRP-positieve neuronen in de linker Substantia Nigra pars compacta, beide na injectie van het enzym in het linker Caudatus-Putamen-complex van een volwassen rat (overlevingstijd 4 dagen: zie fig. 5.1, rechts). B en D: afwezigheid van HRP-neuronen in de rechter N. Parafascicularis en de rechter Substantia Nigra van dit dier. Afkortingen zie fig. 5.1.

5.1.2. Experimenten met de HRP-techniek in katten.

In de kat gebruikten wij de techniek voor een onderzoek naar thalamo-corticale verbindingen gericht op het Cruciatus-gebied.

In 5 katten werden verscheidene injecties van 0,6 ul 10% HRP geplaatst in verschillende delen van de motorische en sensibele cortex. De dieren overleefden de injecties voor perioden variërend van 1 tot 6 dagen. Na deze overlevingstijd werden de dieren in diepe narcose gebracht met nembutal en vervolgens geperfundeed. Nadat gebleken was dat met de fixatievloeistof zoals gebruikt voor de rat geen goede resultaten werden verkregen, werd overgegaan tot het gebruik van perfusievloeistof met lagere concentraties fixatiemiddelen. Na doorspoeling met 6% dextran ter verwijdering van de erythrocyten, werden de dieren dan ook geperfundeed met een mengsel van 0.5% paraformaldehyde en 2.5% glutaraaldehyde. Na verwijdering uit de schedel werden de hersenen gedurende 1 nacht bewaard in cacolaatbuffer met 5% sucrose en vervolgens gesneden in coupes van 40 um op een vriesmicrotoom. De coupes werden geïncubeerd in hetzelfde medium dat werd gebruikt in de rat, en werden na opplakken, dehydreren en afdekken, microscopisch onderzocht met zowel licht- als donkerveldbelichting. De coupes volgend op de geïncubeerde coupes werden gekleurd met cresylviolet.

In de kat werden, net als bij de rat, HRP-positieve cellen gevonden in de specifieke kernen van de thalamus. Afhankelijk van de localisatie van de injectieplaats bevonden de cellen zich in de VL, de MD, of in het ventrobasillaire complex. Een vergelijking van de gegevens verkregen in dieren met verschillende overlevingstijden wekte de indruk dat de HRP korreling in de thalamische neuronon het meest uitgesproken was na een overlevingstijd van tenminste 2 dagen. In een kat die 3 dagen overleefde werd ook de andere hemisfeer onderzocht en werden HRP-positieve neuronon gevonden in de cortex, en wel speciaal in de lagen 3 en 5 van het gebied homolog aan de injectieplaats.

5.2. De Horseradish Peroxidase-techniek in de aap.

Aan de hand van de hiervoor besproken experimenten en enige verkennende proeven met HRP bij de aap, kwamen wij, voor het bestuderen van de afferente verbindingen naar de cortex cerebri, tot de volgende standaard-procedure voor een gemiddelde juveniele aap van 3 à 4 kilo.

Injectie: Met een 10 ul Hamilton injectiespuit met fijne stalen naald werd (afhankelijk van de grootte van het te vullen corticale gebied) een bepaald aantal injecties van 0,6 ul 10-40% HRP (Sigma VI of Boehringer) in de cortex geplaatst op een diepte van gemiddeld 2.5 mm. Iedere injectie van 0,6 ul werd trapsgewijze geïnjecteerd over een periode van 3 minuten waarna de naald 2 minuten in situ gelaten werd.

Na injectie overleefden de dieren 3 dagen. Zij werden vervolgens in sublethale nembutalnarcose geperfundeed met de volgende oplossingen.

A. Spoelvlloeistof

Aqua destillata	4000 ml
Natriumchloride	36 g
Dextran	240 g
Natriumnitriet	4 g

De vaste bestanddelen worden opgelost in het gedestilleerd water door opwarming tot 60°C. Vervolgens wordt het mengsel gekoeld tot $\pm 38^{\circ}\text{C}$.

B. Fixatievlloeistof bestaande uit een mengsel van drie oplossingen:

I. Cacodylaatbuffer

Aqua destillata	8500 ml
Natriumcacodylaat	182 g

Geconcentreerd zoutzuur druppelsgewijs toevoegen onder roeren tot een pH. van 7.2.

II. Fixatief A.

Aqua destillata	1000 ml	opgewarmd tot 90°C.
Paraformaldehyde	40 g	toevoegen en schudden
Natriumhydroxide 10%		druppelsgewijs toevoegen

onder goed roeren tot alle paraformaldehyde is opgelost (+ 12 druppels). Koelen tot kamertemperatuur.

III. Fixatief B.

Aqua destillata	600 ml
Natriumcacodylaat	25.7 g
Geconcentreerd zoutzuur druppelsgewijs toevoegen onder roeren tot een pH. van 7.2.	
Calciumchloride	1 g
Glutaaraldehyde 50%	500 ml

De uiteindelijke fixatievloeistof bestaat uit

1000 ml	fixatief A (=II)
1000 ml	fixatief B (=III)
6000 ml	Cacodylaatbuffer (=I)
<hr/>	
8000 ml	fixatievloeistof

Na doorspoeling en fixatie worden de hersenen verwijderd uit de schedel en geschud in een cacodylaat-sucrose oplossing bestaande uit:

C.	Cacodylaatbuffer (= I)	500 ml
	Sucrose	150 g

Deze impregnatie wordt voortgezet tot het zenuwweefsel in de oplossing naar de bodem zinkt (1 nacht tot 3 etmalen)

Coupes van 40 um worden gesneden op een vriesmicrotoom en geïncubeerd in een incubatiemedium bestaande uit;

D. Trisbuffer

Trishydroxyaminomethaan	6.06 g
Aqua destillata	1000 ml
Geconcentreerd zoutzuur druppelsgewijs toevoegen onder roeren tot een pH. van 7.2	
3.3 Diaminobenzidine	500 mg
Waterstofperoxide 1% (vers)	10 ml

Incubatie geschiedt bij kamertemperatuur met vers bereide incubatievloeistof.

Na incubatie worden de coupes opgeplakt, gedehydriseerd in een alcohol-xylol reeks, en afgedekt.

Eventuele tegenkleuring bleek de beste resultaten te geven nadat de coupes door de ontwateringsserie gevoerd waren.

De coupes kunnen bestudeerd worden bij zowel licht- als donkerveldbelichting, waarbij vermeld dient te worden dat donkerveldlicht vooral de zwakker gemerkte cellen het best doet uitkomen.

6. Resultaten van het onderzoek van de corticale afferenten.

6.1. Thalamocorticale verbindingen in de aap.

Ten behoeve van een betere overzichtelijkheid en een meer gemakkelijke evaluatie van onze experimenten werden de verschillende injectiegevallen (waarbij één hemisfeer met geïnjecteerde cortex en de retrograad gevulde ipsilaterale thalamushelft als één injectiegeval geldt) aan de hand van de localisatie van hun corticale HRP injectie ingedeeld in 4 groepen.

De groepen zijn:

Groep A: Injecties in de orbitofrontale cortex en het rostrale deel van de frontale cortex (gevallen A1-A4)

Groep B: Injecties in en rond de Gyrus Arcuatus (gevallen B1-B7)

Groep C: Injecties in de precentrale gyrus (gevallen C1-C17)

Groep D: Injecties in de postcentrale gyrus en de parietaalschors (gevallen D1 en D2)

Groep A: Injecties in de orbitofrontale cortex en het rostrale deel van de frontale cortex

In de vier gevallen uit deze groep (A1-A4) werden in de thalamus longitudinale banden van gemerkte neuronen gezien die voornamelijk waren gelocaliseerd in het mediale deel van de thalamus en zich uitstrekten vanaf de voorste middellijn-kernen en het mediale deel van de VA door de MD tot in het rostrale deel van het Put m.

In geval A1 werden 25 injecties geplaatst in de orbitofrontaalschors via een laterale benadering min of meer evenwijdig aan het corticale oppervlak. HRPreactieprodukt was niet alleen aanwezig op de injectieplaats maar ook in het Putamen pars anterior. Gemerkte thalamische neuronen waren aanwezig in het mediale deel van de Nucleus Anterior, speciaal de N. Anterior Medialis (AM) en de N. Anterior Ventralis (AV), evenals in de Nucleus Reuniëns (Re) en de Nucleus Centralis (Ce), speciaal de N. Centralis densocellularis (Cdc). De populatie van gemerkte neuronen in de Cdc zette zich caudaalwaarts voort als een verticale band door het meest mediale deel van de Nucleus Medialis Dorsalis heen en strekte zich langs het laterale






oppervlak van het Habenulaire complex uit tot in het rostrale deel van het Pul m.

In geval A2 met 15 injecties in het rostrale deel van de frontaalschors en in de onderliggende witte stof, strekte het HRP-positieve corticale gebied zich uit vanaf de injectieplaats tot in de meest rostrale delen van de orbitofrontaalschors en tot in de Gyrus Frontalis Superior op het mediale oppervlak van de hemisfeer. Ook in dit geval waren de gemerkte thalamische neuronen gegroepeerd in een min of meer sagittale band die in dit geval echter wat meer lateraal gelocaliseerd was dan in geval A1 en die vooral in de MD een meer dorsale positie innam. Een gering aantal neuronen was aanwezig in het mediale deel van de VAmc. Deze populatie breidde zich naar caudaal aan de mediale kant van de Lamina Medullaris Interna aanzienlijk uit en zette zich voort door de dorsale helft van het intermediaire deel van de MD heen langs het dorso-laterale oppervlak van de Nucleus Habenuaris tot in het rostrale deel van het Pul m.

In de gevallen A3 en A4 werden telkens 12 injecties gegeven. Deze waren meer lateraal gelocaliseerd dan in geval A2 en bevonden zich respectievelijk boven en beneden het rostrale deel van de Sulcus Principalis. De populaties van gemerkte neuronen in de thalamus gedroegen zich ongeveer op dezelfde manier als in geval A2 maar waren in de VA en MD wat meer ventraal gelocaliseerd. Dit was het duidelijkst in geval A4 met een injectie beneden de Sulcus Principalis. In al deze gevallen waren er in thalamus minder sterk gemerkte neuronen aanwezig in de intralaminare kernen, speciaal in het rostrale deel van de Nucleus Paracentralis, terwijl er bovendien een aantal gemerkte neuronen in de Nucleus Parafascicularis werd gezien.

Fig. 6.1.

Schematische weergave van HRP-positieve schorsgebieden (zwart en ) en de distributie van retrograad gemerkte thalamische neuronen na injecties in verschillende delen van het rostrale gebied van de frontaalkwab (gevallen A1, A2, B1 en B3  ; gevallen A4 en B2 ). De thalamische neuronen van geval A3, gelegen tussen de localisaties van de gevallen A2 en A4, zijn niet weergegeven.

Groep B: Injecties in en rond de Gyrus Arcuatus

De gemerkte thalamische neuronen in elk van deze 7 gevallen waren ook in longitudinale banden gerangschikt. Deze waren echter nu meer lateraal gelocaliseerd dan in de gevallen van groep A. Zij vormden tezamen een brede van medioventraal naar dorsolateraal overhellende longitudinale thalamische band die min of meer evenwijdig liep aan de middellijn en zich uitstrekte van de N. Ventralis Anterior tot in het caudaal eraan grenzende paralaminaire deel van de Nucleus Ventralis Lateralis en vervolgens mediaal van de Lamina Medullaris Interna door het paralaminaire deel van de MD tot in het rostrale deel van het Pul m. Wanneer men deze band in frontale coupes van rostraal naar caudaal vervolgt, lijkt hij in het thalamische complex te verschuiven van lateraal naar mediaal. Deze verschuiving is echter grotendeels gezichtsbedrog en hangt samen met de in de inleiding (hfdst. 1.4) beschreven wigvorm van de thalamus. Door deze wigvorm komt namelijk een longitudinale band, welke evenwijdig loopt aan de middellijn, caudaal steeds verder van de naar lateraal uitwijkende laterale thalamusrand af te liggen.

In 5 gevallen (B1 t/m B5) werden injecties gegeven in het rostrale deel van het arcuatusgebied.

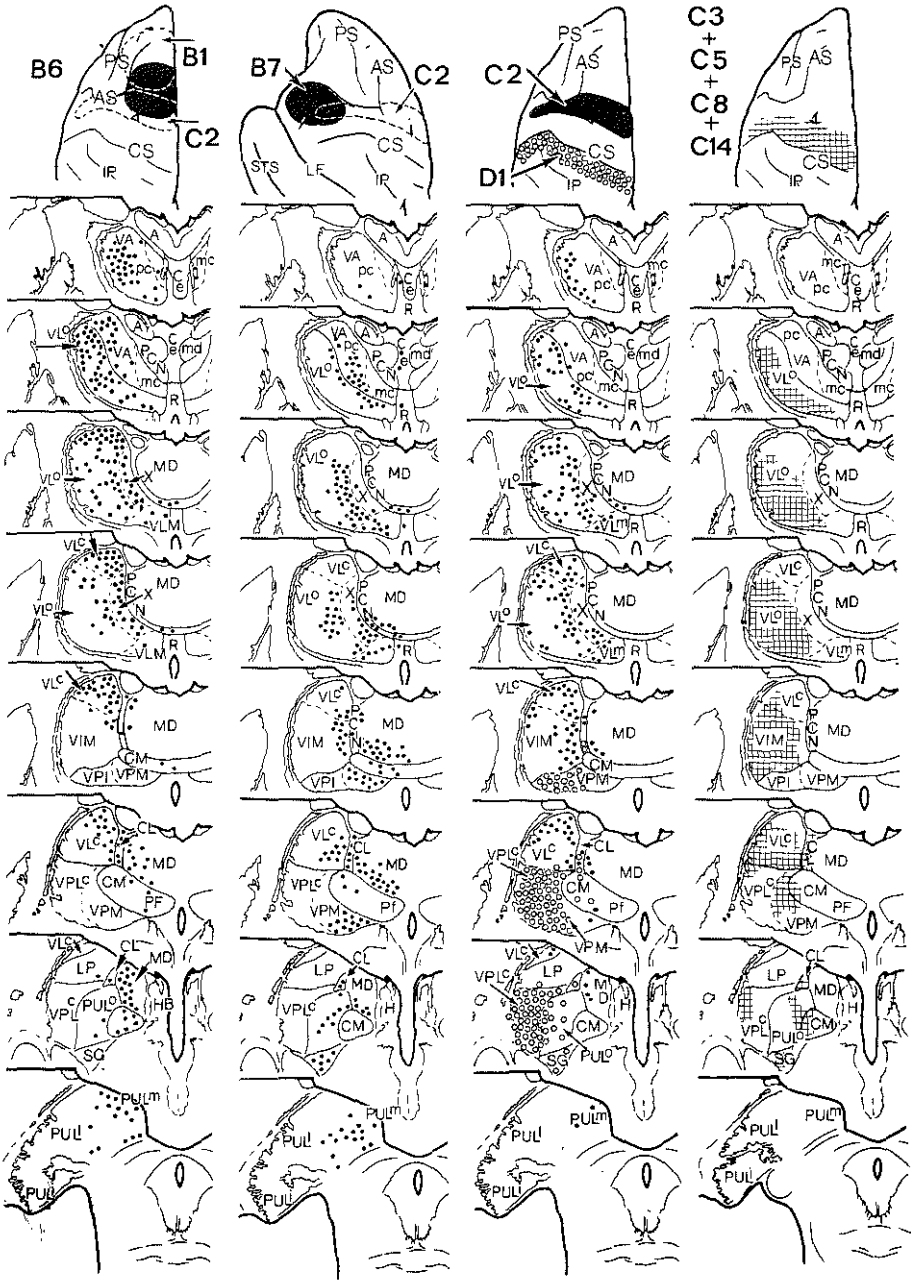
In geval B1 met 18 injecties rondom het rostrale einde van het bovenste been van de Sulcus Arcuatus, overlapte het corticale HRP-positieve gebied rostraal met dat van geval A2 en strekte zich uit vanaf de Gyrus Frontalis Superior op het mediale oppervlak van de hemisfeer tot halverwege de bovenste rand van de Sulcus Principalis. De longitudinale kolom van gemerkte thalamische neuronen was, net als in geval A2, dorsaal gelocaliseerd maar wel meer lateraal dan in A2. Zo bevonden er zich veel gemerkte neuronen in het mediale deel van de VApc, terwijl er ook enkele voorkwamen in de N. Centralis. De populatie in de VA zette zich caudaalwaarts min of meer evenwijdig aan de mediaanlijn voort zowel in het dorsomediale deel van de VLo als in de dorsolaterale delen van de VLc en gebied X. In haar rostrocaudale verloop verplaatste ook deze populatie zich geleidelijk naar mediaal, daarbij de LMI overstekend, en zette zich door de MD voort tot in het Pul m. Ook in de MD schoof de band, gezien het schuine verloop van de laterale MDgrens, caudaalwaarts van het laterale naar het intermediaire deel van de kern.

In geval B2 werden 6 injecties geplaatst in een gebied lateraal van de Gyrus Arcuatus, onmiddellijk rostraal van het onderste been van de Sulcus Arcuatus. In de thalamus bevond de band van gemerkte neuronen zich ventraal en enigszins mediaal van die in geval B1. Hij strekte zich uit van het ventromediale deel van de VApC naar het rostroventrale deel van gebied X en zette zich over de LMI voort door het ventromediale deel van de MD tot in het rostrale deel van het Pul m.

In geval B3 met 25 injecties in de Gyrus Arcuatus, waren de gemerkte neuronen het talrijkst op de frontale niveaus halverwege de thalamus, en waren voornamelijk gelegen in een gebied dat gelegen was tussen de thalamische gebieden, waarin zich de gemerkte neuronen van de gevallen B1 en B2 bevonden. De langgerekte groep van gemerkte neuronen strekte zich uit van het centrocaudale deel van VApC tot in de caudaal eraan grenzende dorsomediale delen van de VLo en de rostrale VLc. Caudaal verschoof de populatie geleidelijk naar een positie mediaal van de LMI en strekte zich, toenemend in aantal en afmetingen, uit tot in het laterale paralaminaire deel van de MD. Er waren geen cellen te zien in het ventrale deel van de paralaminaire MD. Nog verder caudaal zette de populatie zich voort in het rostrale deel van het Pul m.

In twee andere gevallen (B4 en B5) met respectievelijk 12 en 15 injecties in de Gyrus Arcuatus boven en beneden het caudale deel van de Sulcus Principalis, bevonden de longitudinale groepen van gemerkte cellen zich in ongeveer dezelfde positie als in geval B3, maar de groep van geval B4 met injecties boven de Sulcus Principalis was wat meer dorsaal gelegen dan die van geval B5 met injecties beneden de Sulcus Principalis. Bovendien kwamen er zowel in laatstgenoemde 3 gevallen (B3 t/m B5) als in de twee voorafgaande (B1 en B2) enige gemerkte neuronen voor in de PCN en de Pf.





In twee andere gevallen (B6 en B7) werden er 19 injecties geplaatst in een wat meer caudaal gelegen gebied, respectievelijk in het gebied boven de Sulcus Arcuatus (B6) en in het gebied onmiddellijk caudaal van het onderste been van deze sulcus (B7). De longitudinale populatie HRP-cellen van B6 was in de thalamus meer dorsaal gelocaliseerd dan die van geval B7. Beide waren meer lateraal gelegen dan de populaties van de voorafgaande gevallen en bevonden zich voornamelijk in het ventrolaterale thalamische compartiment terwijl zij alleen op caudale



niveaus mediaal van de LMI gelocaliseerd waren. Beide populaties vertoonden ook een mediaalwaartse verschuiving en strekten zich uit van de laterale helft van de VApc door de mediale delen van de VLo, VIM en VLc heen tot in het caudale paralaminaire deel van de MD en het rostrale deel van Pul m.

In geval B6 strekten de HRP positieve corticale gebieden zich uit van de Gyrus Frontalis Superior op het mediale oppervlak van de hemisfeer tot in de bovenste rand van de Sulcus Arcuatus. De dorsaal gelegen longitudinale populatie van gemerkte neuronen in de thalamus bevond zich in dit geval lateraal van die van geval B1 en strekte zich uit van het dorsolaterale deel van VApc tot in het gebied X en de dorsale en mediale delen van de VLo. Caudaal van gebied X zette het mediale deel van de populatie zich over de LMI en door de laterale paralaminaire MD voort tot in het Pul m, terwijl het laterale deel lateraal van de LMI bleef en zich uitstreckte tot in de dorsale en mediale delen van de VLc. In geval B7 waarin het HRP positieve corticale gebied zich uitstreckte van de caudale rand van het onderste been van de Sulcus Arcuatus tot in het gebied van de onderste precentrale sulcus bevond zich ook veel HRP reaktieprodukt in de witte stof van het Operculum, ongeveer tot aan de bovengrens van de Insula. De ventraal gelegen longitudinale populatie gemerkte cellen van dit geval was in de thalamus lateraal van de populatie van geval B2 gelocaliseerd en strekte zich uit van het ventrolaterale caudale deel van de VApc tot in het mediale deel van de VLo, lateraal van gebied X. Naar caudaal nam de populatie zowel qua grootte als qua dichtheid toe en zette zich voort tot in de ventrale delen van gebied X en de VIm. Caudaal van deze niveaus verplaatste het mediale deel van de populatie zich naar mediaal van de LMI en strekte zich via het ventrale paralaminaire deel van de MD (het gebied dat vrijgelaten

Fig. 6.2.

Schematische weergave van HRP-positieve schorsgebieden (zwart en ) en de distributie van retrograad gemerkte thalamische neuronen na injecties in het rostrale grensgebied van de precentrale gyrus en in de postcentrale gyrus (gevallen B6, B7, C2 ; geval D1 ). Ter vergelijking zijn in de rechter-kolom de thalamische gebieden aangegeven die gemerkte neuronen bevatten na injecties in de caudale delen van de precentrale gyrus (gevallen C3+C5+C8+C14; )

werd in geval B3) uit tot in het Pul m. Het laterale deel van de populatie echter bleef lateraal van de LMI en zette zich dorsaal van het Centrum Medianum-Parafascicularis-complex voort tot in de ventromediale delen van de VIM en de VLc, en ventraal van het CM-Pf-complex voornamelijk tot in het mediale deel van de VPM, daarbij inbegrepen de pars parvocellularis (VPMpc).

In beide gevallen (B6 en B7) waren er tevens enige zwak gemerkte neuronen aanwezig in het caudale deel in de PCN, en de CL, en in de Pf.

Groep C: Injecties in de precentrale gyrus

In de eerste twee gevallen van deze groep werden injecties gegeven in het rostrale deel van de precentrale gyrus en in de overige gevallen in de caudale helft van de gyrus. In alle gevallen van groep C bleven de banden van gemerkte neuronen vrijwel beperkt tot het ventrolaterale thalamische compartiment, maar in de eerste twee gevallen bevonden zij zich in de dorsale en mediale delen van dit compartiment, terwijl zij in de overige gevallen in de ventrale en laterale delen gelegen waren. In de eerste twee gevallen (C1 en C2) werden lineaire rijen van 7 à 8 injecties rostraal in de precentrale gyrus geplaatst, evenwijdig aan de centrale sulcus. De HRP positieve corticale gebieden overlaptten rostraal met die van geval B6. Dienovereenkomstig overlaptten de longitudinale populaties van de thalamische gemerkte neuronen met het laterale deel van de thalamische populatie in geval B6 en zij vertoonden dezelfde mediaalwaartse verschuiving. Zo was in de rostrale thalamus een beperkte groep gemerkte neuronen gelegen in de laterale rand van de VApc. Deze groep zette zich door de caudaal aangrenzende intermediaire en mediale delen van de VLo en het laterocaudale deel van gebied X voort tot in de intermediaire en mediale delen van de VIM en de aangrenzende dorsale en dorsomediale delen van de VLc. Geen gemerkte neuronen kwamen voor in het mediale deel van gebied X en in een dunne paramedullaire strook langs de dorsale en mediale randen van de VIM en de VLc.

In geval C2, waarin de rij injecties zich naar lateraal voortzette in het onderste derdedeel van de precentrale gyrus, strekte de longitudinale populatie van gemerkte neuronen zich ventromediaalwaarts uit tot in het ventrale deel van de VApc, tot in het ventrocaudale deel van ge-

bied X en tot in de VLM. Sporadisch werden enkele neuronen gezien caudaal in de ventrale paralaminaire MD en in het rostrale deel van het Pul m. In beide gevallen (C1 en C2) waren er enige zwak gemerkte neuronen aanwezig in CL en bevonden er zich een paar in het mediale deel van het CM.














In de andere gevallen van deze groep, met injecties in de verschillende delen van de caudale helft van de precentrale gyrus, bevonden zich in de thalamus verticale stroken van gemerkte neuronen die, al naar gelang de injecties meer lateraal gelocaliseerd waren, zich meer mediaal in de thalamus bevonden.

Deze individuele stroken vormden tezamen een brede langgerekte band, die naar lateraal overhelde en zich bevond in de ventrale en laterale delen van de VLo, het laterale deel van de VIM en de aangrenzende laterale en centrale delen van de VLC.

In één geval (C3) werden er 18 injecties geplaatst in het onderste derde deel van de precentrale gyrus tegen de Sulcus Centralis aan. Het HRP-positieve gebied reikte tot in de rostrale sulcusrand. In de thalamus strekte de verticaal georiënteerde strook gemerkte neuronen, die het meest mediale deel van de brede overhellende band vormde, zich uit van het mediale deel van de VLo, lateraal van gebied X, tot in het mediale deel van de VIM en vervolgens ventraal van het CM-Pf-complex tot in het dorsolaterale deel van de VPM.

In 3 gevallen (C5, C6 en C7) met respectievelijk 6, 6 en 14 injecties in de precentrale gyrus onmiddellijk boven de knik in het laterale deel van de Sulcus Centralis, bevond de verticale strook gemerkte thalami-

Fig. 6.3.

Schematische weergave van HRP-positieve schorsgebieden (zwart, ++ en ) en de distributie van retrograad gemerkte thalamische neuronen (, ++ en ) na injecties in de caudale delen van de precentrale gyrus. De linker-kolom laat zien dat de gemerkte neuronen in geval C4 () zich verder naar dorsaal, ventraal en rostraal uitstrekken dan in geval C3 (). Verder zijn de C4-neuronen () in de VPM anders gelocaliseerd dan de C3-neuronen (). De tweede en derde kolom van links laten zien dat de neuronen in de gevallen C11 en C17 () zich verder naar rostraal en dorsaal uitbreiden dan die in de gevallen C8 en C14 (). De rechter-kolom geeft de distributie weer van gemerkte neuronen in de centrale () en perifere () delen van de thalamus na injecties in respectievelijk de laterale () en mediale () randen van de frontaalkwab.



sche cellen zich in het intermediaire deel van de VLo, de VIM en in het ventrale deel van de VLc. In 3 andere gevallen (C8, C9 en C10) met respectievelijk 6, 8 en 11 injecties op het niveau van de bovenste precentrale sulcus, bevond de longitudinale groep gemerkte cellen zich in ongeveer dezelfde thalamusgebieden als in de voorafgaande 3 gevallen maar was meer lateraal gelocaliseerd.

In 3 gevallen (C14, C15 en C16) met respectievelijk 18, 16 en 5 injecties in het bovenste deel van de caudale helft van de precentrale gyrus en de onmiddellijk eronder liggende witte stof, was de longitudinale groep gemerkte neuronen in de thalamus zeer lateraal gelegen en strekte zich uit van het laterale deel van de VLo via het laterale deel van de VIM tot in het ventrolaterale deel van de VLc. Echter in de gevallen C14 en C16, waarin de HRP positieve gebieden zich voortzetten tot aan het bovenste deel van de Sulcus Centralis, strekte de thalamische groep gemerkte neuronen zich uit tot in het meest laterale deel van de VPLc, terwijl er in geval C15, waar het HRP positieve gebied de centrale sulcus niet raakte, geen gemerkte neuronen in de VPLc aanwezig waren. In alle gevallen met injecties in het caudale deel van de precentrale gyrus, waren er vrij aanzienlijke aantallen wat zwakker gemerkte neuronen aanwezig in de caudale delen van de CL en bevonden er zich tevens enkele in het CM. In 4 andere gevallen werden injecties in de precentrale gyrus geplaatst, die per geval gegroepeerd werden in lineaire rijen die vanaf de Sulcus Centralis naar rostraal liepen.

In de gevallen C11 t/m C13 verlieten deze rijen van 16 injecties door het gebied van het bovenste precentrale sulcus naar het gebied boven het caudale deel van de Sulcus Arcuatus, terwijl in geval C17 een lange rij injecties langs de mediale rand van de hemisfeer werd geplaatst. Deze strekte zich uit van het mediale deel van de precentrale gyrus tot in het gebied boven het bovenste been van de Sulcus Arcuatus. In al deze gevallen bevonden zich in de thalamus longitudinale banden met gemerkte neuronen in de intermediaire en laterale delen van de VLo en verder in de CL en (in mindere mate) in het CM, net als in de gevallen C8 en C10 en C14 t/m C16. In de gevallen C11 t/m C13 en C17 strekten de groepen neuronen zich echter verder naar rostraal uit tot in het laterale deel van de VApc, en verder naar dorsaal in de dorsale delen van de VLo en VLc. Bovendien zette in geval C17 de populatie van ge-

merkte neuronen zich vanuit de dorsale delen van de VLo en de VLc over de LMI voort tot in het dorsolaterale paralaminaire deel van de MD. In geval C4 werd een korte rij injecties gegeven in het gebied van de onderste precentrale sulcus, dus onmiddellijk rostraal van de injectie geval C3. Er was tevens een aanzienlijke hoeveelheid HRP aanwezig in de witte stof onder de injectieplaats. De distributie van gemerkte neuronen in de thalamus verschilde in dit geval in zoverre van die van geval C3 dat in vergelijking met geval C3 de groep gemerkte neuronen zich meer naar rostraal uitstreekte in het laterocaudale deel van de VApC, meer naar dorsaal in het dorsale deel van de VLo en meer naar mediaal door het meest mediale deel van de VIM heen tot in het ventrale paralaminaire deel van de MD, en tot in het ventromediale deel van de VPM.

Groep D: Postcentrale en pariëtale injecties

In geval D1 werden 10 injecties geplaatst in het rostrale deel van de postcentrale gyrus. HRP-reaktieprodukt was tevens aanwezig over de gehele lengte van de caudale rand van de centrale sulcus en in de witte stof van het Operculum. Het overgrote deel van de gemerkte neuronen in de thalamus bevond zich meer caudaal dan in alle voorafgaande gevallen en was gelegen in de N. Ventralis Posterior Inferior (VPI), de N. Ventralis Posterior Lateralis pars caudalis, en in het laterale deel van de VPM, terwijl er vrijwel geen gemerkte neuronen voorkwamen in het meest dorsolaterale deel van de VPLc (vergelijk gevallen C14 en C16) en in het VL-complex, de VIM inbegrepen. Een gering aantal gemerkte neuronen bevond zich in het Pulvinar Oralis en in de N. Suprageniculatus (SG). Ook kwamen er enkele neuronen voor in de PCN, de CL en het CM-Pf-complex.

In geval D2 werden 18 injecties gegeven in de pariëtaalkwab. Het gebied dat HRP-reaktieprodukten bevatte strekte zich naar rostraal uit tot in het caudale bovenste tweederde deel van de postcentrale gyrus, naar lateraal tot in de randen van het caudale deel van de Sulcus Intrapariëtalis en de rostrale rand van het bovenste deel van de Sulcus Lunatus en naar mediaal tot in de rand van het caudale deel van de Sulcus Cinguli. Tegen de verwachting in bevonden zich niet alleen gemerkte neuronen in het caudale deel van de thalamus doch ook in het rostrale deel. Caudaal bevond het merendeel van de gemerkte neuronen

zich in de N. Lateralis Posterior en de laterale rand van Pars Lateralis van het Pul, terwijl er ook enkele neuronen voorkwamen in het dorsale deel van de VPLc en het meest caudale deel van de VLc. Meer naar rostraal bevond zich een aanzienlijk aantal gemerkte neuronen in de rostrale delen van de PCN en in de aangrenzende VAmc. Deze populatie zette zich naar caudaal voort in het ventromediale deel van de PCN en het ventrale deel van de MD, in welke laatstgenoemde kern zij zich in afnemend aantal voortzette tot aan het niveau van het CM-Pf-complex.

6.2. Discussie

De resultaten van dit onderzoek laten zien dat het injiceren van HRP in verschillende frontale corticale gebieden resulteert in het voorkomen van longitudinale banden van retrograad gemerkte neuronen in de thalamus. Een vergelijking tussen de gegevens van de gevallen A2 en A4, B1 en B6, en C1, C5 en C8, toont aan dat het overgrote deel van de gemerkte neuronen het enzym via zijn axonen opneemt vanuit de HRP-positieve corticale gebieden en de eronderliggende witte stof. We mogen hieruit concluderen dat deze neuronen axonen sturen naar de bewuste corticale gebieden.

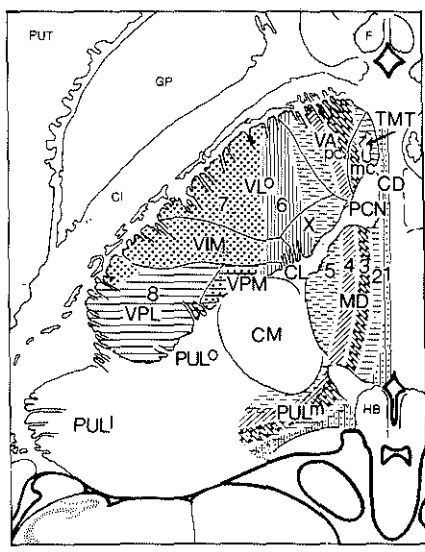
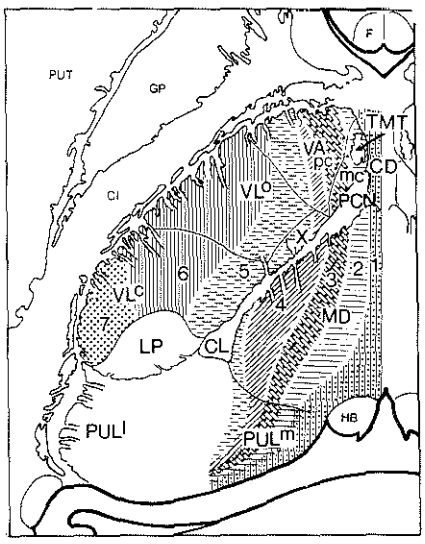
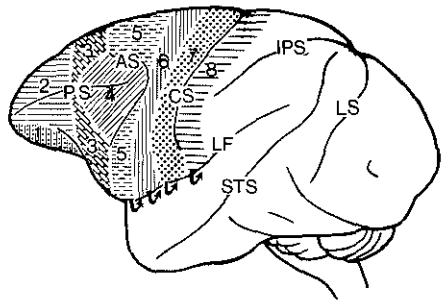
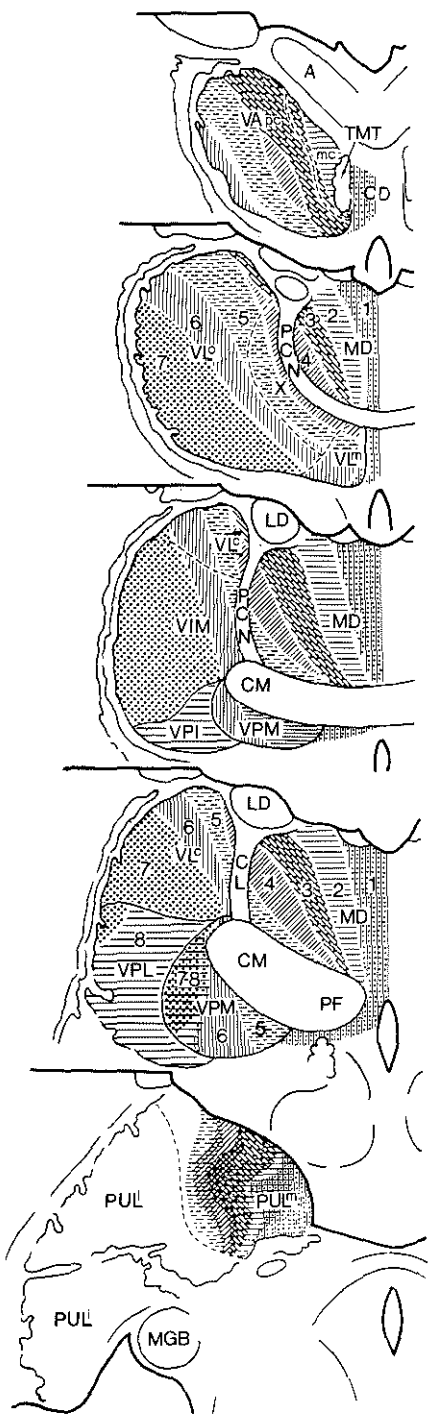
Corticale stroken en thalamische banden.

De corticale gebieden waarin HRP werd geïnjecteerd werden in het algemeen zodanig gekozen, dat de resulterende HRP-positieve gebieden gecombineerd konden worden tot transversale stroken schors die min of meer overeenkwamen met de anatomische en functionele onderverdeling van de frontale cortex in gyri zoals vermeld door v. Bonin en Bailey (47), Woolsey et al. (50) en Kuypers en Lawrence (67). Het bleek hierbij dat de longitudinale groepen van HRP-gemerkte neuronen die in de thalamus voorkwamen, gerangschikt waren in rostrocaudale banden, gelegen in de VA, VL, MD, en het rostrale deel van Pul m.

Daar de laterale rand van de thalamus caudaal meer lateraal is gelegen dan rostraal, lijkt het alsof de meeste van deze parasagittaal verloopende banden achteraan in de thalamus meer mediaal gelocaliseerd zijn. In sommige gevallen kruisen de banden de LMI, die evenwijdig loopt aan de laterale thalamusrand.

De meest rostraal gelegen transversale strook cortex ontvangt afferente verbindingen van de meest mediale thalamusband, terwijl meer caudale schors stroken verbindingen ontvangen van meer lateraal gelegen thalamische banden, die bovendien steeds meer naar lateraal overhellen. Driedimensionaal gezien lijken deze banden op de bladen van een openliggend boek, waarvan de rug gelegen is in de mediaanlijn onder aan de Massa Intermedia.

De ventromediale delen van deze banden projecteren naar de laterale delen van de transversale corticale stroken die vlakbij de Fissura



Lateralis liggen, terwijl de dorsolaterale delen van de banden projecteren naar de mediale delen van de corticale stroken die dichtbij de mediale rand van de hemisfeer gelegen zijn (vergelijk bijvoorbeeld de gevallen A4, B2 en B7 met de gevallen A2, B1 en C17). De corticale gebieden die door de meer mediaal gelegen thalamusbanden van vezels voorzien worden, ontvangen over het algemeen eveneens vezels van de intralaminaire PCN en van de Pf, terwijl de schorsdelen die in verbinding staan met meer laterale banden, tevens afferenten ontvangen vanuit de intralaminaire CL en het CM. De populaties gemerkte thalamische cellen vertonen in hun bandenpatroon meestal enige mediolaterale overlapping, in het algemeen in dezelfde mate waarin hun HRP positieve corticale injectiegebieden overlappen. Wanneer men hiermee rekening houdt is het mogelijk in de onderhavige serie injectiegevallen 8 transversale frontale stroken schors en 8 overeenkomstige longitudinale thalamische banden te onderscheiden, waarvan de positie schematisch is weergegeven in fig. 6.4. Met nadruk dient vermeld te worden dat de grenzen van deze corticale stroken (en dus tevens die van hun corresponderende thalamische banden) arbitrair gekozen zijn en bepaald worden door de localisatie van de door ons getijcde corticale gebieden.

Strook 1 bevat de orbitofrontale schors (geval A1) en ontvangt afferente verbindingen van de meest mediaal gelegen thalamische band. Deze reikt van rostraal naar caudaal door het paramediane deel van de MD tot

Fig. 6.4.

Schematische weergave van de positie van 8 transversale corticale stroken en de overeenkomstige thalamische afferente banden. (Linker frontale doorsneden; caudale niveaus onder, rostrale niveaus boven. Rechter horizontale doorsneden; ventraal niveau onder, dorsaal niveau boven). In de frontale doorsneden aan de linkerzijde is te zien dat meer caudaal gelegen corticale stroken afferenten ontvangen uit respectievelijk meer lateraal gelocaliseerde thalamische banden die in toenemende mate naar lateraal overhellen. In de horizontale doorsneden aan de rechterzijde is te zien dat de thalamische banden rostro-caudaal verlopen en zich in sommige gevallen over de Lamina Medullaris Interna uitstrekken van de ene tot in de andere specifieke thalamisch kern.

in het rostrale deel van het Pul m.

Strook 2 bevat de cortex van het meest rostrale deel van de frontaal-kwab (gevallen A2 t/m A4) en ontvangt afferente verbindingen van band 2. Deze strekt zich van rostraal naar caudaal uit vanaf het mediale deel van de VAmc, over de LMI en door de intermediaire en mediale delen van de MD tot in het rostrale deel van het Pul m.

De corticale *stroken 3, 4 en 5* (gevallen B1 t/m B7) omvatten het gebied rond en in de Sulcus Arcuatus en het rostrale precentrale deel van het Operculum (in het vervolg het periarcuatusgebied genoemd). Dit gebied ontvangt afferente verbindingen van een enigszins naar lateraal overhangende brede thalamische band die zich van rostraal naar caudaal uitstrekt van het mediale drie vierdedeel van de VApc door de dorsale en mediale delen van de rostrale VLo, gebied X en de VLM en over de LMI tot in de paralaminaire MD en het rostrale deel van het Pul m. Een deel van deze brede band zet zich lateraal van de LMI caudaalwaarts voort tot in het uiterst dorsomediale deel van de VLC en het mediale deel van de VPM. Een vergelijking tussen de gegevens van gevallen B1 en B2 met die van de gevallen B6 en B7 toont aan dat de rostrale en caudale delen van het periarcuatusgebied -dit zijn de stroken 3 en 5- afferente verbindingen ontvangen van respectievelijk de mediale en laterale delen van deze brede thalamische band, dus van band 3 en band 5. De Gyrus Arcuatus, de corticale strook 4 in het midden van dit periarcuatusgebied, ontvangt verbindingen van een populatie thalamische neuronen (band 4), die wordt ingesloten door de banden 3 en 5 en zich caudaalwaarts in toenemend aantal uitstrekt vanaf de VApc, door de laterale paralaminaire MD tot in het rostrale deel van het Pul m.

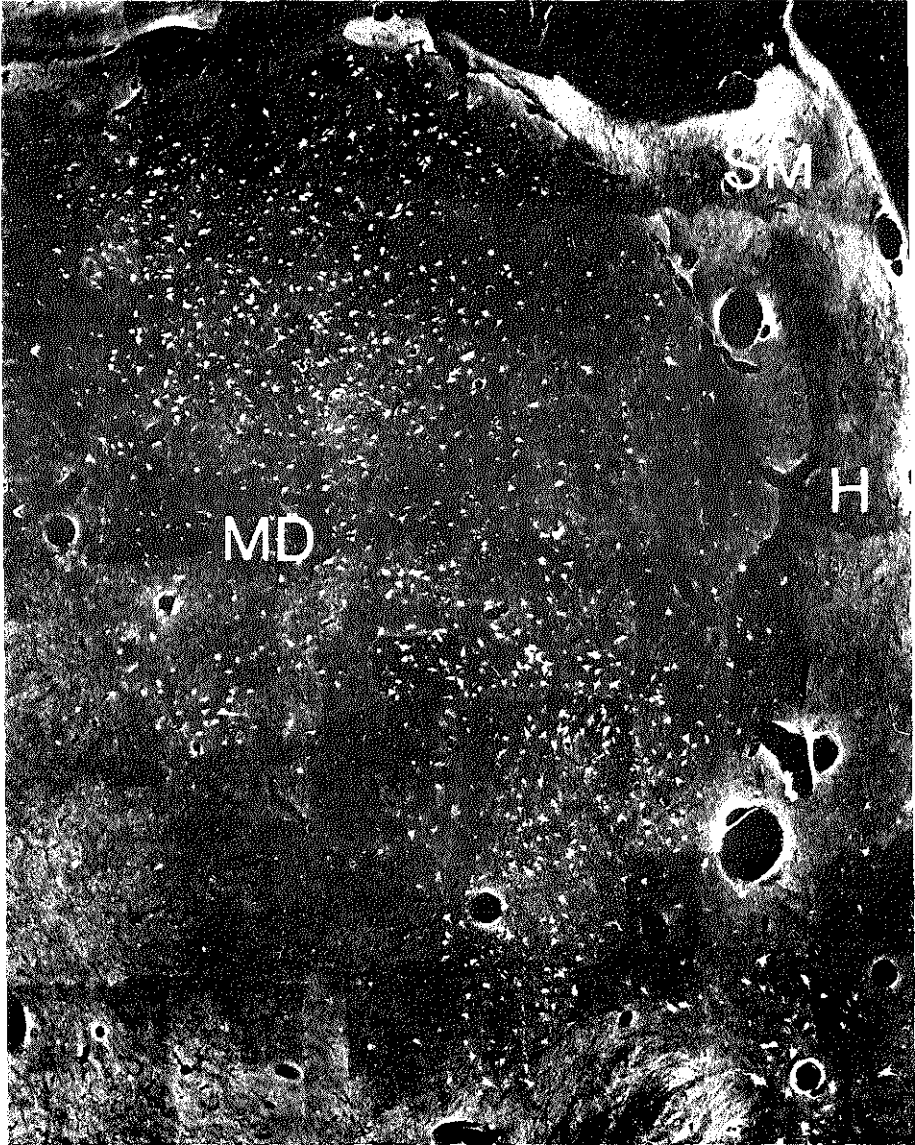
De corticale *strook 6* omvat het rostrale deel van de precentrale gyrus (gevallen B6, B7, C1, C2 en C4) en de aangrenzende cortex van het Operculum (geval C4). Deze strook ontvangt verbindingen van de lateraalwaarts overhellende thalamische band 6, die lateraal van band 5 gelegen is en zich uitstrekt van rostraal naar caudaal vanaf de caudolaterale rand van de VApc door de intermediaire en mediale delen van de VLo, met inbegrip van een caudolateraal deel van gebied X, tot in de intermediaire en mediale delen van zowel de VIM, de VLC als de VPM. De corticale *strook 7* (de gevallen C3, C5, C6 t/m C10, C14 t/m C16) omvat het caudale deel van de precentrale gyrus en ontvangt afferente

verbindingen van een sterk naar lateraal overhellende band 7 die omvangrijk is en zich bevindt in de ventrale en laterale delen van de VLo, de VIM en de VLc, en tevens in het dorsolaterale deel van de VPM. Het meest mediale deel van schorsstrook 7 ontvangt bovendien verbindingen van de dorsolaterale rand van de VPLc (gevallen C14 en C16).

De postcentrale *strook 8*, waarbij de postcentrale cortex van het Operculum weer is inbegrepen, ontvangt afferente verbindingen van de VPLc, de VPI en het laterale deel van de VPM. Vroegere onderzoeken zijn, wat betreft de organisatie van de thalamocorticale verbindingen, altijd uitgegaan van de corticale projectiegebieden van de verschillende specifieke thalamische kernen. Gezien tegen deze achtergrond vormen de huidige gegevens niet alleen grotendeels een bevestiging van, maar ook een aanvulling op de gegevens van vroegere onderzoeken. Daarnaast komt in dit onderzoek naar voren dat de populatie van thalamische neuronen die vanuit een specifieke thalamische kern naar een bepaald schorsgebied projecteert, deel uitmaakt van een longitudinale band van neuronen welke zich in de meeste gevallen uitstrekt over verschillende specifieke thalamische kernen.

Frontopetale verbindingen vanuit specifieke thalamische kernen

N. Medialis Dorsalis. In de MD onderscheiden wij 3 delen; een mediaal gelegen pars magnocellularis (MDmc), een intermediair pars parvocellularis (MDpc), en een lateraal gelegen pars paralamellaris (MDpl), dat door sommige auteurs ook wel pars multiformis wordt genoemd. Subcorticale afferente verbindingen bereiken de MDmc vanuit olfactorische en limbische structuren in de hypothalamus, het laterale preoptische gebied, de Substantia Innominata, de Amygdala, de kern van de diagonale band van Broca en het Tuberculum Olfactorium (Nauta 62, Nauta en Mehler 66, Powell 73, Krettek en Price 74, Motokizawa 74, Tanabe 74, Benjamin en Jackson 74). Het bestaan van verbindingen gericht op de orbitofrontaalschors werd aanvankelijk aangetoond met de techniek van retrograde celveranderingen (Walker 38, v. Bonin en Green 49, Pribram et al. 53, Roberts en Akert 63, Angevine et al. 64) en later bevestigd met behulp van autoradiografie (Tobias 75). Afferenten vanaf de orbitofrontaalschors werden aangetoond door Nauta (62), Powell (73), en Leichnetz en Astruc (75).



Uit fysiologische onderzoeken is gebleken dat de MDmc geactiveerd wordt door olfactorische stimuli (Benjamin en Jackson 74, Motokizawa 74, Tanabe 74, Wedgwood 74), een reactie die blijft bestaan na ablatie van de orbitofrontaalschors en waarschijnlijk verloopt via de Amygdala (Tanabe 74). De MDmc blijkt dus op verschillende manieren verbonden te zijn met het olfactorische en het limbische systeem en de door ons gevonden projecties naar de orbitofrontaalschors bevestigen vroegere bevindingen.

Het meest laterale deel van de MD (MDpl) blijkt een geheel andere rol te spelen. Volgens sommige auteurs is het verbonden met de Gyrus Arcuatus (Mettler 47, Pribram et al. 52, Pribram et al. 53, Akert 64, Tobias 75). Anderen daarentegen brengen onderscheid aan tussen een dorsaal pars paralamellaris dat projecteert naar het mediale deel van de cortex rond de onderste precentrale sulcus (Walker 38) of naar gebied 8 (Roberts en Akert 63, Scillo-Lavizzari en Akert 63) en een ventraal pars paralamellaris dat projecteert naar het laterale deel van de cortex rond de onderste precentrale sulcus (Walker 38) en wel speciaal naar het orbitofrontale Operculum (Roberts en Akert 63). Deze onderverdeling wordt bevestigd door de gegevens van onze studie (vergeleijk gevallen B3 t/m B5 met gevallen B7 en C4). Afferente verbindingen naar MDpl zijn gevonden vanuit area 6 (Petras 64), area 8 (Astruc 71, Künzle 76, Künzle 77), het Brachium Conjunctivum (Kievit en Kuypers 72) en het spino-thalamische systeem (Mehler et al. 60, Mehler 66, Mehler 71). De centraal gelegen MDpc zendt zijn vezels hoofdzakelijk naar de frontale granulaire cortex (Walker 38, Mettler 47, Pribram et al. 52, Pribram et al. 53, Mishkin 57, Akert 64, Tobias 75) en wel in een vrij streng georganiseerd patroon. Walker vermeldde reeds dat een rostr-caudaal vlak in de MD verbindingen had met een punt op de frontale schors (Walker 38). Mettler toonde aan dat respectievelijk meer rostraal gelegen delen van de frontaalkwab verbindingen ontvangen van

Fig. 6.5.

Samengestelde donkerveld microfoto van gemerkte neuronen in het caudale deel van de thalamische MD na injecties van HRP rond het rostrale einde van het bovenste been van de Sulcus Arcuatus in de cortex van geval B1.

respectievelijk meer mediaal gelegen delen van de MD (Mettler 47). Petras kwam tot een organisatiepatroon waarbij verbindingen bestonden tussen overeenkomstige schorsdelen en thalamusdelen. Deze delen waai-erden radiaal uit vanuit centrale punten, gelegen op respectievelijk de rostromediale punt van de frontaalkwab en het dorsale deel van de MDpc (Petras 64).

Het door ons gevonden bandenpatroon, geschematiseerd weergegeven in fig. 6.4, bevat elementen van de patronen die door de drie laatstge- noemde onderzoekers zijn gevonden. Gezien de wigvorm die de MD en in feite de hele thalamus in het horizontale vlak heeft, verschuiven de banden schijnbaar van een mediale positie in het caudale deel van de kern naar een laterale positie op meer rostrale niveaus en zelfs bereiken zij, na het oversteken van de LMI, de mediale delen van de rostrale VLo en de VA. In illustraties van enkele vroegere publica- ties blijkt deze mediolaterale verschuiving wel aangegeven te zijn (vooral in de figuur 18.8 van Akert 64 en Fig. 7 van Scollo-Lavizarri en Akert 63).

Verder werd in verschillende studies vermeld dat na prefrontale lesies de retrograde celveranderingen in de thalamus niet beperkt bleven tot de MD, maar tevens aanwezig waren in de aangrenzende delen van de VA (Pribram et al. 52, Scollo-Lavizarri en Akert 63, Rosvold 64), hetgeen tevens kan worden uitgelegd als een aanwijzing voor een gedeeltelijk overlappen van de corticale projectiegebieden van de MD en de VA.

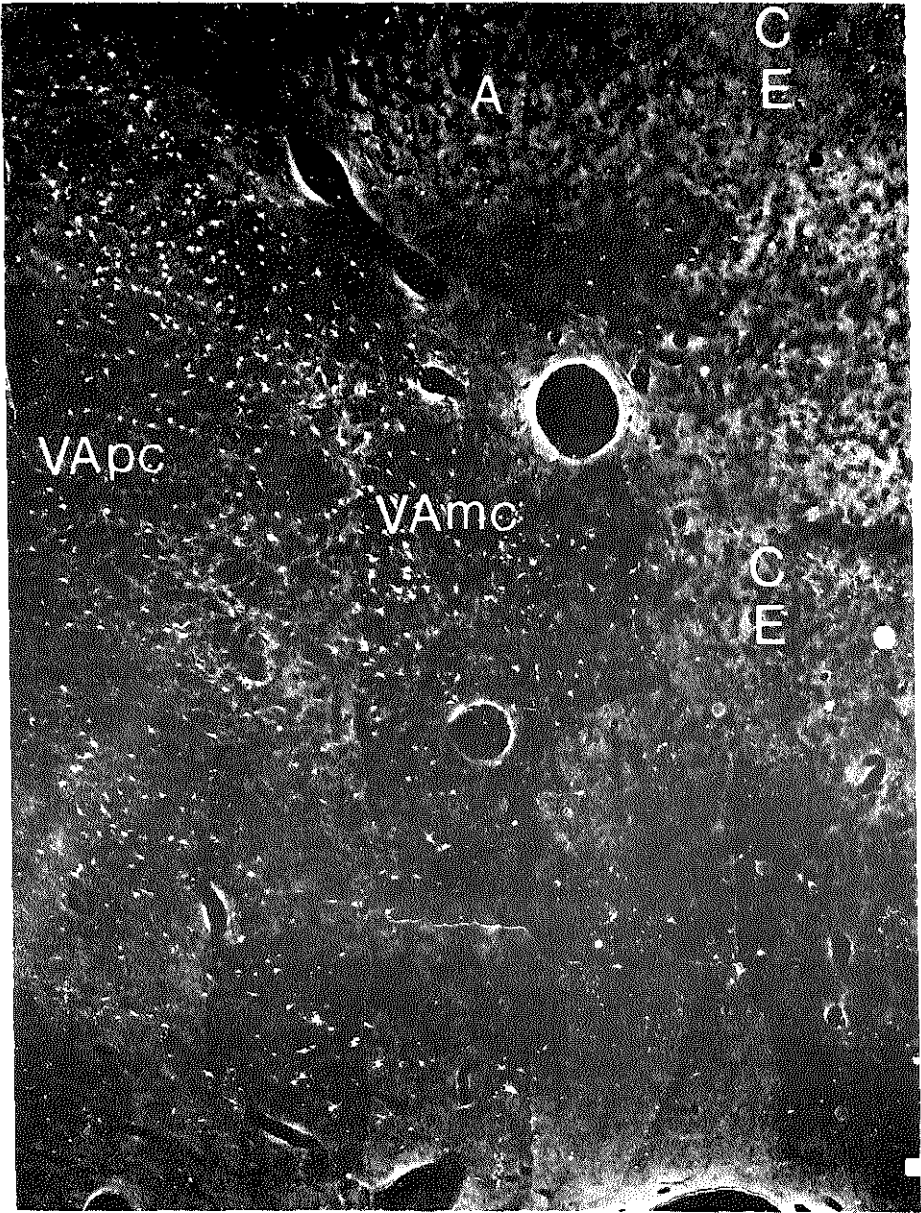
N. Ventralis Anterior. Over de verbindingen van de VA heeft lange tijd aanzienlijke onzekerheid bestaan. Mettler beschouwde de VA als een aspecifieke thalamische kern -een rostraal deel van de PCN- en ver- meldde verbindingen uit VA naar het Corpus Striatum (Mettler 47).

Walker was op dit laatste punt dezelfde mening toegedaan (Walker 38). Volgens Chow en Pribram (56) onderhield de VA (door hen de V1 genoemd) verbindingen met het deel van de frontaalschors dat dorsaal van de Sulcus Arcuatus is gelegen (area 6 van Brodmann), terwijl de Scheibels verbindingen vermeldden van VA naar de orbitofrontaalschors en de ba- sale voorhersenen (Scheibel en Scheibel 66). Verscheidene auteurs wezen op de rol van de VA met betrekking tot niet-specifieke thalamo- corticale verbindingen (Scheibel en Scheibel 66, Scheibel en Scheibel 67, Sasaki et al 72, Carmel 72, Sasaki et al. 75). Het feit dat een

aanzienlijk oppervlak van de frontaalschors verwijderd moet worden om duidelijke retrograde celveranderingen in de VA teweeg te brengen pleit voor vrij diffuse thalamocorticale verbindingen en/of het bestaan van subcorticaal gerichte verbindingen. Volgens de Scheibels (66) ontspringen deze subcorticaal gerichte vezels voornamelijk in het mediale derdedeel van de VA (VAmc dus) en verlopen, na het afgeven van collateralen naar de basale voorhersenen en de orbitofrontaalschors, caudaalwaarts. Bovendien vermeldden zij het bestaan van intrathalamische afferente verbindingen naar de VAmc, die bilateraal afkomstig zijn van de intralaminaire- en de middellijnkernen. Carmel (72) toonde aan dat de caudaal gerichte efferenten van de VAmc eindigen in intralaminaire kernen -CL en het mediale deel van PCN- en verder in het rostromediale deel van CM en het ventromediale deel van MD. Sasaki (72,75) ontdekte in de kat fysiologische en anatomische aanwijzingen voor het bestaan van niet-specifieke thalamocorticale verbindingen vanuit cellen in het rostromediale deel van het VA-VL-complex, welke cellen een "arousal"-invloed op de pariëtaalschors hebben en op hun beurt gestimuleerd worden door het CM-Pf en de intralaminaire kernen. In dit verband is het interessant te vermelden dat wij, na injectie van HRP in de pariëtaalschors, niet alleen HRP-neuronen aantroffen in de LP en Pul 1, doch ook in de mediale VA, in de rostrale en mediale delen van de PCN, en in het ventromediale deel van de MD, een bevinding die bevestigd werd door Divac (Divac et al. 77). Een vergelijking van al deze gegevens met onze resultaten suggereert het bestaan van een niet-specifiek thalamocorticaal aktiveringssysteem, dat naar uitgebreide delen van de frontaal- en pariëtaalschors projecteert en waarin verschillende onderling in verbinding staande thalamische gebieden een rol spelen; de mediale VA, PCN, het rostromediale deel van het CM en het ventrale deel van de mediale MD (Hanberry en Jasper 53).

Fig. 6.6.

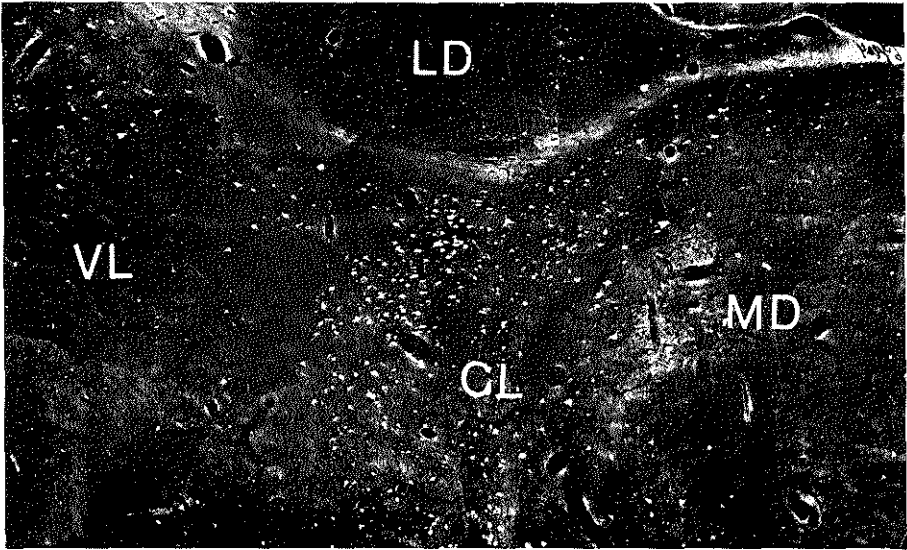
Samengestelde donkerveld microfoto van de gemerkte thalamische neuronenvan in de VA na injecties in de cortex rond het rostrale einde van het bovenste been van de Sulcus Arcuatus. Gemerkte neuronenvan zijn aanwezig zowel in de pars magnocellularis als in de pars parvocellularis van de VA (geval B1).



Er bestaat eveneens een indirecte weg waarlangs de VA de cortex diffuus kan beïnvloeden. Gezien de verbindingen van de VA naar de basale voorhersenen, en de door ons ontdekte diffuse projecties uit deze gebieden naar de frontale en pariëtale schors (Kievit en Kuypers 75), kan ook langs deze weg een groot schorsgebied door de VA beïnvloed worden. In tegenstelling tot het diffuse patroon van de verbindingen vanuit de VAmc staat het vrij strakke patroon waarin de thalamocorticale verbindingen van de VApc zijn georganiseerd. Dit laatste patroon houdt in dat meer laterale delen van de VApc projecteren naar meer caudale delen van de frontaalschors (vergelijk MD verbindingen). Zo vinden wij vanuit de mediale VApc verbindingen naar area 9, area 8 (weinig), en de rostrale delen van area 6, vanuit de centrale delen van de VApc verbindingen naar de rostrale en intermediaire delen van area 6, en vanuit de laterale rand van VA naar de caudale delen van area 6. Deze laterale rand van de VA projecteert naar vrijwel dezelfde schorsdelen als de aangrenzende rostromediale delen van de VL0, op dezelfde wijze waarop ook de mediale delen van de VA en de laterale delen van de MD naar eenzelfde schorsgebied projecteren (vide supra, discussie MD).

N. Ventralis Lateralis. Voor een onderverdeling van de VL wordt verwezen naar hoofdstuk 1.4. Wat betreft de thalamocorticale verbindingen van deze kern zijn de meeste auteurs het erover eens dat deze zich hoofdzakelijk richten op de frontaalschors (Walker 38, Mettler 47, Chow en Pribram 56, Roberts en Akert 63, Mehler 71, Rispal-Padel et al. 71, Asanuma et al. 75). Sommigen maakten een onderscheid tussen de laterale delen van de kern, verbonden met area 4 en de mediale delen, verbonden met area 6 (Mettler 47, Akert 64, Mehler 71, Rispal-Padel et al. 71). Strick (76) daarentegen verdeelt de kern in een dorsaal deel, projecterend naar area 6 en een ventraal deel projecterend naar area 4. Gezien onze resultaten, die duidelijk een dorsomediaal-ventrolaterale verdeling aangeven waarbij de dorsomediale delen van de VL projecteren naar area 6 en de ventrolaterale delen van de VL projecteren naar area 4, hebben wij de indruk dat de hiervoor genoemde controversie berust op een verschillende benoeming van deze dorsomediaal-ventrolaterale onderverdeling.

Behalve de hiervoor beschreven grove verdeling onderscheiden wij in het ventrolaterale deel van de VL, het deel dat projecteert naar area 4,



een verdere mediolaterale onderverdeling. De meest laterale strook van dit VL-gebied is verbonden met het meest mediale deel van de caudale precentrale gyrus (het voetgebied van Woolsey et al. 50), terwijl het meest mediale deel van dit VL-gebied is verbonden met het meest laterale deel van de caudale precentrale gyrus (Woolsey's gezichtsgebied). Eenzelfde onderverdeling werd ook al in eerdere publicaties vermeld (Walker 38, Strick 76). Verder zien wij in het dorsomediale deel van de VL (gebied X inbegrepen), dat naar area 6 projecteert, bovendien aanwijzingen voor een dorsolateraal-ventromediale organisatie, waarbij het dorsolaterale deel van dit VL-gebied preferentieel projecteert naar de mediale delen van area 6, en het ventromediale VL-gebied projecteert naar de laterale delen van area 6. Deze onderverdeling is in feite een voortzetting van het hiervoor genoemde strokenpatroon in de ventrolaterale VL en is in overeenstemming met de gegevens van Strick (76), die in de VL de schouder ventromediaal en de heup dorsolateraal localiseert. Het meest ventromediale deel van de VL (de VLm) ontvangt verbindingen van de Substantia Nigra (Mehler 66, Herkenham 76, Carpenter en Peter 72, Carpenter et al. 76) doch ontvangt in tegenstelling tot het overgrote deel van de VL geen verbindingen vanuit de cerebellaire kernen (Kievit en Kuypers 72). De resultaten van onderzoek suggereren dat de VLm naar uitgebreide delen van de frontaalschors projecteert (zoals dit eveneens werd gevonden door Hanberry en Jasper (53) in de kat, en door Herkenham (76 en 79) in de rat), in het bijzonder naar de door Brodmann beschreven areas 6, 8, 9, 10, 11 en 12. Uit het bestaan van deze diffuse verbindingen zou men kunnen concluderen dat ook de VLm een rol speelt in het zogenaamde nietspecifieke thalamocorticale projectiesysteem (Hanberry en Jasper 53, Herkenham 76, Herkenham 79). Wat betreft de opeenhopingen van donkergekleurde cellen die vooral in de rostrale delen van de VL0 voorkomen (Olszewsky 52), dient nog vermeld te worden dat deze zich in hun verbindingen naar de frontaalschors

Fig. 6.7.

Samengestelde donkerveld microfoto van gemerkte thalamische neuronnen in het laterale deel van de MD, in de CL, en in het mediale deel van de VLc na injecties in de frontale cortex in het caudale deel van het gebied boven de Sulcus Arcuatus (geval B6).

volledig conformeerden aan het organisatiepatroon dat in de overige delen van het VL-complex werd gevonden. Zij waren aldus, afhankelijk van hun localisatie in de VLo, verbonden met de caudale en de rostrale delen van de precentrale gyrus, en met de premotorische gebieden van de frontaalschors.

De VIM en gebied X, lange tijd beschouwd als vreemde eenden in de VL-bijt, blijken wat betreft hun thalamocorticale verbindingen niet duidelijk af te wijken van de overige delen van de VL. Hun projecties conformeren zich geheel aan het organisatiepatroon dat de verbindingen van de rest van de VL laten zien en wij zijn dan ook van mening dat zij wat betreft hun thalamocorticale verbindingen als geïntegreerde delen van het VL-complex te beschouwen zijn. Onze bevindingen zijn in overeenstemming met de onderzoeken van Strick (76) en van Jones et al. (79), doch verschillen van de bevindingen van Whitsel et al. (78), dat de VIM ook naar de sensorische cortex projecteert. De moeilijke afgrensbaarheid van de motorische en sensorische cortex in de Sulcus Centralis, en met name van gebied 3a, vormt waarschijnlijk de verklaring voor deze discrepantie. Een verschil met de rest van het VL-complex bestaat mogelijk in het feit dat de VIM spinale afferenten ontvangt via de mediale lemniscus (Loe et al. 77), en aldus sensorische informatie kan doorgeven aan de motorische cortex (Lemon 79). Recentelijk kon Boivie (78) deze verbindingen via de Mediale Lemniscus naar de VIM echter niet bevestigen.

Intralaminare kernen. De intralaminare kernen verdelen wij overeenkomstig de atlas van Olszewsky (52) onder in een N. Paracentralis, een N. Centralis Lateralis, een Centrum Medianum en een N. Parafascicularis (de laatste twee kernen zijn strikt genomen niet intralaminair doch worden in deze groep besproken). In het licht van hun thalamocorticale verbindingen laat zich een zekere onderverdeling in twee groepen zien. Uit onze gegevens valt namelijk af te leiden dat de PCN en de rostrale en mediale delen van het CM-Pf-complex voornamelijk projecteren naar premotorische, prefrontale en orbitofrontale schorsgebieden, terwijl de CL en de laterocaudale delen van het CM-Pf-complex voornamelijk projecteren naar de meer caudaal gelegen precentrale motorische cortex. De projecties van het CM-Pf-complex vertonen een min of meer somatotopisch patroon (vergelijk de gevallen A1-A4, B1, B2, B6,

C1-C8). Dit is in overeenstemming met vroegere onderzoeken waarin werd gevonden dat er een onderscheid is tussen de PCN die in verbinding staat met de orbitofrontaalschors (Leichnetz en Astruc 75) en de CL, die projecteert naar de dorsolaterale frontale cortex (Jones en Leavitt 74), meer in het bijzonder de motorische cortex (Strick 76). In het CM wordt door Kuypers (in Mehler 66) onderscheid gemaakt tussen een caudolateraal deel dat verbindingen ontvangt van de precentrale gyrus en een mediaal deel dat verbindingen ontvangt van het premotore gebied. Min of meer analoog hieraan vermeldt Petras (64) dat area 4 naar het CM projecteert en area 6 naar de Pf. Andere auteurs leggen echter meer nadruk op een rostrocaudale onderverdeling, waarbij het rostrale deel van de CM verbonden is met de orbitofrontaalschors en het caudale deel van het CM met het pariëto-occipitale gebied (Jones en Leavitt 74). Onze huidige resultaten zijn voor het CM-Pf-complex in overeenstemming met de hiervoor vermelde onderverdeling van Kuypers (Mehler 66) aangezien in onze bevindingen het caudolaterale deel van het CM in een nauwkeurig somatotop georganiseerd patroon naar de precentrale gyrus projecteert.

In functioneel opzicht zijn twee consequenties van stereotactische destructie van het CM het vermelden waard. In de eerste plaats wordt deze operatie soms klinisch toegepast voor de verlichting van zware chronische pijnen (Marburg 73), waarschijnlijk op basis van de onderbreking van extralemniscule pijnvezelverbindingen vanuit de raphekernen (Zorub en Richardson 73), en in de tweede plaats wordt zij soms gebruikt om verbetering te brengen in tremoren van cerebellaire oorsprong (Carpenter en Hanna 69). Het idee dat de PCN meer het karakter van een nietspecifieke kern heeft dan de CL, die vooral motorische functies lijkt te beïnvloeden, wordt nog eens onderstreept door het feit dat alleen de CL een cerebellaire projectie ontvangt (Kievit en Kuypers 72, Mehler 71). Bovendien ontvangt van deze twee kernen alleen de CL directe spinothalamische afferenten (Mehler et al. 60, Boivie 71, Itoh en Mizuno 77) en men zou dan ook kunnen postuleren dat de CL een directe invloed heeft op de motorische cortex in reactie op nociceptieve prikkels.

N. Ventralis Posterior Lateralis en Ventralis Posterior Medialis.

Het vanouds bekende gegeven dat de VPL (de VPLc van Olszewsky) projecteert naar de postcentrale gyrus (Chow en Pribram 56, Jones en Powell

70, Strick 76, Whitsel et al. 78, Jones et al. 79) wordt ook door onze gegevens bevestigd (geval D1). Op één punt wijken onze gegevens echter af van die van vroegere onderzoekers; de dorsolaterale rand van de VPLc, vooral in het rostrale deel van de kern, projecteert niet naar de postcentrale gyrus maar naar het meest caudomediale deel van de precentrale gyrus. Mogelijk is dit te verklaren uit het feit dat de Sulcus Centralis niet geheel doorloopt naar de mediale rand van de hemisfeer, waardoor de grens sensibele-motorische cortex op dit punt kan afwijken van de grens precentrale-postcentrale gyrus. In tegenstelling tot de VPL, zendt de VPM niet alleen vezels naar de postcentrale schors, doch tevens naar de laterale delen van de precentrale schors. Deze verbindingen zijn aldus georganiseerd dat het meest mediale deel van de VPM projecteert naar het rostrale deel van het precentrale Operculum, terwijl verhoudingsgewijs meer dorsolaterale delen van de VPM projecteren naar verhoudingsgewijs meer caudale delen van de cortex boven de Fissura Sylvii - dus het schouder- en gezichtsgebied van de motorische cortex en de laterale postcentrale gyrus. Deze gegevens bevestigen de bevindingen van vroegere auteurs (Crouch en Thompson 38, Chow en Pribram 56, Roberts en Akert 63, Burton en Jones 76).

Pulvinar.

Het Pulvinar kan worden onderverdeeld in vier delen; een pars oralis, een pars inferior, een pars lateralis, en een pars medialis (respectievelijk Pulo, Puli, Pull en Pulm). Het Pulvinar inferior is intensief verbonden met de occipitaalschors en wordt gestimuleerd door visuele prikkels (Mathers 72, Allman et al. 72, Campos-Ortega en Hayhow 73, Mathers en Rapisardi 73, Benevento en Rezak 76). Het ontvangt verder verbindingen van de Colliculi Superiores, en misschien zelfs directe verbindingen uit de retina (Campos-Ortega et al. 70, Allman et al. 71, Mathers 71, Mathers 72, Benevento en Rezak 76). Het Pulvinar lateralis is verbonden met de caudale delen van de pariëto-temporale schors (Chow 50, Mathers 72, Trojanowski en Jacobson 75, Trojanowski en Jacobson 76, Burton en Jones 76, Jones et al. 79), zoals ook bevestigd wordt door de gegevens van onze injectie in dit gebied (geval D2), en verder met de occipitaalschors (Benevento en Rezak 76). Het wordt niet alleen beïnvloed door visuele prikkels, doch zelfs in sterkere mate door somatosensibele stimuli (Mathers en Rapisardi 73).

Het Pulvinar medialis ontvangt afferenten van de pariëtotemporale schors, en verder van het Claustrum, de Colliculus Superior, het Corpus Geniculatum Laterale en de thalamische N. Reticularis (Trojanowski en Jacobson 75, Trojanowski en Jacobson 77). Het verschilt van de andere pulvinar-delen in die zin dat het niet projecteert naar de pariëtotemporale schors, doch eveneens naar de frontaalschors, speciaal de Gyrus Arcuatus, en de orbitofrontaalschors (Trojanowski en Jacobson 74, Bos en Benevento 75, Trojanowski en Jacobson 76). Deze projecties, die worden bevestigd door onze resultaten, zijn voornamelijk afkomstig uit de rostrale delen van het Pulm (Trojanowski en Jacobson 74) van waaruit Chow (50) vrijwel geen verbindingen naar de temporaalkwab kon aantonen. Alleen gecombineerde laesies in zowel frontaal- als pariëtaalkwab gaven in zijn onderzoekingen duidelijke retrograde celveranderingen in het Pulm (Chow 50).

Resten ons nog enige opmerkingen betreffende het zogenaamde athalamische schorsgebied, dat volgens Akert (64) gelegen zou zijn op het mediale oppervlak van de rostrale frontale cortex. Tobias (75) toonde met autoradiografische technieken aan dat dit schorsgebied wel thalamische projecties ontvangt, en dat deze projecties afkomstig zijn uit het caudale dorsomediale deel van de MD. In onze studie zien wij dat de twee gevallen, waarbij de corticale HRP injecties zich tot in dit athalamische gebied uitstrekten (A2 en B1), tevens de enige gevallen zijn waarin het door Tobias aangegeven caudale dorsomediale deel van de MD een duidelijke populatie gemerkte cellen bevat. Onze resultaten stemmen zijn autoradiografische experimenten overeen, zij het dan dat alleen een specifieke HRP-injectie in het „athalamische" schorsgebied een eenduidig bevestigend antwoord kan verschaffen.

Wanneer men de resultaten van onze studie kritisch beschouwt, is de meest opvallende bevinding het feit dat de door ons onderzochte schorsgebieden projecties ontvangen van longitudinale groepen van thalamische neuronen, en dat deze groepen zich in vele gevallen uitstrekken over verschillende specifieke thalamische kernen. Een dergelijke overschreiding van kerngrenzen zien wij bijvoorbeeld na injecties in het caudale deel van het gebied boven de Sulcus Arcuatus (geval B6, fig. 6.2.). In dit geval zet de groep gemerkte thalamische neuronen zich vanuit het laterale deel van de VA door de paralaminaire VL voort naar het caudale paralaminaire deel van de MD en vervolgens tot in het Pulm.

Deze gegevens bevestigen vroegere onderzoeken waarbij werd gevonden dat de projecties van de VA, de MD en het Pulm naar het rostrale deel van de frontaalkwab elkaar mogelijkwijs overlappen (LeGros Clark en Boggon 35, Carmel 72, Tanaka 73, Trojanowski en Jacobson 74, Bos en Benevento 75, Trojanowski en Jacobson 76). In het bijzonder betrof dit de projecties van de VA, gebied X en de VLc naar de cortex boven de Sulcus Arcuatus (LeGros Clark en Boggon 35, Chow en Pribram 56, Roberts en Akert 63, Akert 64, Carmel 72). Onze gegevens komen ook overeen met de bevindingen dat zowel in de rhesusaap, de chimpansee, als de mens na frontale laesies retrograde degeneratie aanwezig was in het rostromediale deel van de MD en het mediale deel van de VA enerzijds, en in de VL en het laterale deel van de VA anderzijds (LeGros Clark 36, Walker 38b, Freeman en Watts 47, Meyer et al. 47).

De huidige bevindingen pleiten voor het bestaan in de thalamus van een matrix, die is opgebouwd uit longitudinaal gerangschikte celkolommen. Deze vormen althans waar het de thalamocorticale verbindingen betreft, de elementaire thalamische bouwstenen. De configuratie van deze celkolommen wordt bepaald door de vorm en grootte van overeenkomstige corticale projectiegebieden. Zo ontvangt een transversale strook cortex afferenten van rostrocaudale vlakvormige band in de thalamus, terwijl een puntvormig schorsgebied afferenten ontvangt van een rostrocaudale lijnvormige band in de thalamus (overeenkomstig de bevindingen van Jones et al. 79 in de VPL).

Een dergelijke celkolom kan zich uitstrekken aan weerszijden van de LMI en kan gelegen zijn in verschillende specifieke thalamische kernen. Het bestaan van een dergelijke matrix betekent dat afferente verbindingen die 2 verschillende thalamische kernen bereiken uiteindelijk kunnen convergeren op eenzelfde gebied van de cortex cerebri. Het bestaan van een dergelijke matrix, opgebouwd uit rostrocaudale thalamische banden, wordt tevens gesuggereerd door het feit dat verschillende thalamische vezelverbindingen eenzelfde rostrocaudaal verloop laten zien. Zo vertonen de intrathalamische trajecten van de thalamocorticale en cortico-thalamische vezelverbindingen met de frontaalkwab eenzelfde rostrocaudaal verloop in VA en MD als de longitudinale neuronenvakken die naar deze schorsdelen projecteren (Showers 58, DeVito en Smith 64, Scheibel en Scheibel 66, 67, Astruc 71, Tobias 75, Tanaka 76). Het verloop van

de afdalende intrathalamische vezels vanuit de VA over de LMI heen tot in de MD, en van de intrathalamische delen van de opstijgende vezels vanuit CM door de LMI en de VA heen naar het Putamen (Mehler 66) lijkt zich ook te conformeren aan deze matrix. Hetzelfde geldt voor de eindigingspatronen van vezels vanuit de N. Fastigii, en van het gehele Brachium Coniunctivum (zie fig. 7.1). Het distributiegebied van de NF beslaat immers op caudale niveaus de gehele breedte van het ventrale deel van de VL en versmalt zich naar rostraal lateraalwaarts door de VIM en het caudale deel van gebied X tot in het laterale deel van de VLo. Evenzo beslaat het eindigingsgebied van de vezels van het gehele Brachium Coniunctivum op caudale niveaus de gehele breedte van de VLc en het laterale deel van de caudale MD, en neemt naar rostraal af tot een laterale strook in de VA (Kievit en Kuypers 72). Tenslotte zien wij dat ook de eindigingsgebieden van de corticothalamische vezels in min of meer longitudinale thalamische zones gerangschikt zijn (Künzle 75, Künzle 76, Künzle 77, Künzle en Akert 77, Künzle 78).

Uitgaande van het bestaan van de bovengenoemde matrix is het verbazingwekkend dat slechts weinig studies (LeGros Clark en Boggon 35, Tanaka 73) het bestaan hebben vermeld van banden van retrograad gedegenerende neuronen die, als gevolg van laesies van de frontale schors, zich uitstrekken over verschillende thalamische kernen. Misschien is dit te verklaren uit de gewoonte om de thalamus te bestuderen aan de hand van transversale coupes, waarbij de meeste aandacht wordt geschonken aan de niveaus in het midden van de thalamus (zie Akert 64).

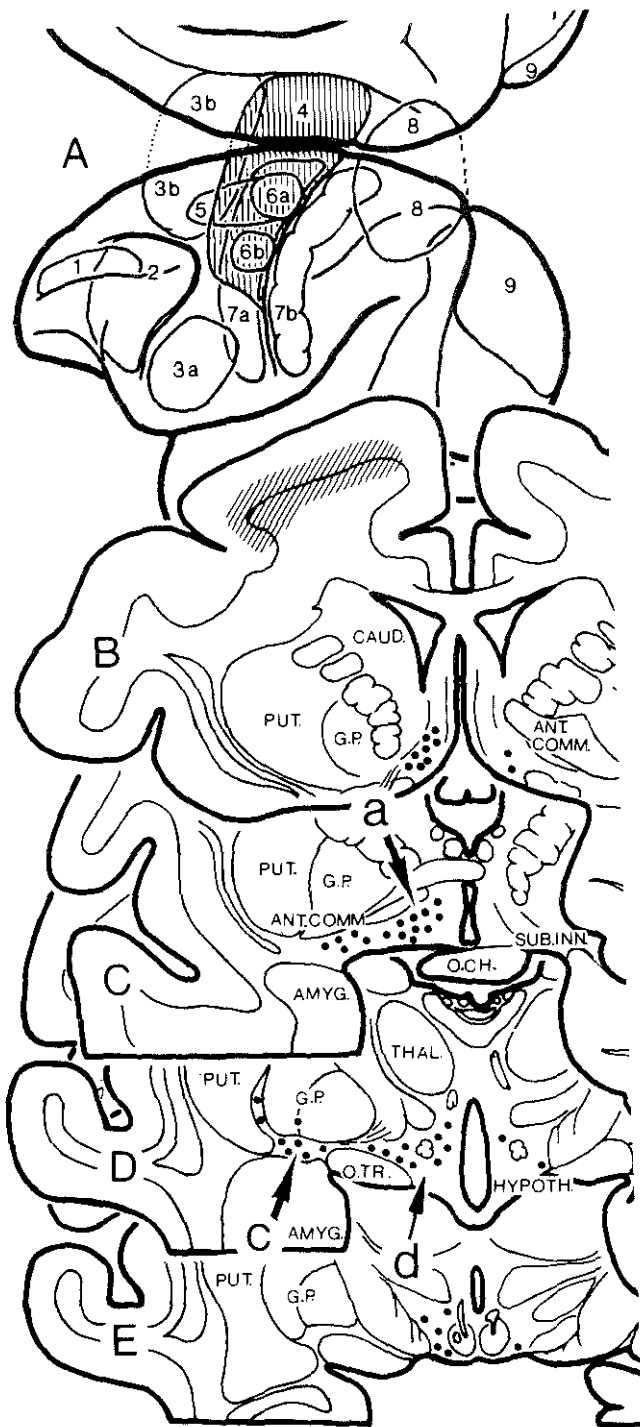
Een andere mogelijke verklaring is gelegen in het feit dat na prefrontale laesie alleen in de MD een aanzienlijke hoeveelheid retrograde celveranderingen voorkomt, terwijl de hoeveelheid celveranderingen in de VA in het algemeen aanzienlijk geringer is (Walker 38a, Powell 52). Een tweede verklaring kan zijn dat de door ons gevonden rangschikking van neuronen in longitudinale groepen niet een thalamisch organisatieprincipe is, maar het gevolg is van het vrij aanzienlijke oppervlak van de meeste van onze injecties, die projectiegebieden van verschillende thalamische kernen tegelijk besloegen. Het feit echter dat de banden van gemerkte neuronen zich ook na beperkte corticale injecties (B2, C4) over verscheidene thalamische kernen uitstrekten, en dat de longitudinale banden systematisch konden worden verschoven door het

verplaatsen van de injecties naar belendende corticale gebieden, vormt een sterk argument voor het bestaan van een bandvormig organisatiepatroon in de thalamus.

6.3. Niet-thalamische afferenten naar de frontale cortex.

Behalve de zojuist besproken uitgebreide verbindingen die vanuit de thalamus naar de frontaalschors lopen, werden in ons onderzoek met de HRP-methode ook frontopetale verbindingen uit andere subcorticale structuren aangetoond. Duidelijke projecties naar grote delen van de cortex werden bijvoorbeeld gezien vanuit de Substantia Innominata en de Hypothalamus (ook aangeduid onder de verzamelnaam „basale voorhersenen¹⁾) en in mindere mate vanuit het Claustrum en de Locus Coeruleus (LC). Wij hebben hiermee dus een weg gevonden waarlangs het limbische systeem een directe invloed kan uitoefenen op motorische en sensorische activiteiten van de neocortex.

Bij 15 apen werd na injectie van HRP (6 tot 25 injecties van 0,6 ul 10% HRP in water) in verschillende delen van de precentrale gyrus en de meer rostraal gelegen frontale cortexgebieden de aanwezigheid van gemerkte neuronen in de bovengenoemde hersengebieden onderzocht. In 1 controledier werden 30 injecties van 0,6 ul 0.0075% NaCl (ongeveer dezelfde molariteit als 10% HRP) geplaatst in de precentrale gyrus. In dit dier was noch in de thalamus, noch in de basale voorhersenen duidelijke neuronale HRP-activiteit aantoonbaar. Echter in de Locus Coeruleus werd een zekere lichtbruine korreling in de neuronen zien die echter duidelijk was te onderscheiden van de donkerder en anders gestructureerde korreling die bij de met HRP geïnjecteerde dieren door retrograad transport in de LC werd gevonden. Deze eerstgenoemde korreling berust waarschijnlijk op endogene enzym activiteit van de Locus Coeruleus neuronen. In dieren waarbij unilateraal geïnjecteerd was waren gemerkte neuronen in de thalamus vrijwel uitsluitend ipsilateraal aanwezig. In de basale voorhersenen en de LC echter werd meestal tevens een gering aantal contralaterale gemerkte neuronen gezien. Na injectie van HRP in de precentrale gyrus (18 injecties, geval 4) waren de gemerkte neuronen in de basale voorhersenen als volgt gelocaliseerd. Onmiddellijk rostraal van de Commissura Anterior bevond zich een groep gemerkte neuronen ventraal in het Septum, hoofdzakelijk ipsilateraal. Sommige van deze neuronen bevonden zich waarschijnlijk in de kern van de Diagonale Band van Broca, maar andere waren meer lateraal gelocaliseerd. Op het niveau van de Commissura Anterior



strekte de populatie van HRP-positieve neuronen zich lateraalwaarts uit door de Substantia Innominata en bevond zich hier voornamelijk in de N. Basalis. Caudaal van het Chiasma Opticum waren er nog steeds gemerkte neuronen in de N. Basalis aanwezig, en zij waren op dit niveau onmiddellijk ventraal van het Globus Pallidus gelegen. Een paar HRP-neuronen bevonden zich in Laminae Medullares Internae et Externae van het Globus Pallidus. Van deze laminae is het bekend dat zij cellen bevatten die tot de N. Basalis moeten worden gerekend (Nauta en Haymaker 69, Olszewsky 52). HRP-positieve neuronen bevonden zich ook in de Hypothalamus, en wel in het laterale deel, in het gebied rond de Fornix en verder dorsaal in het mediale deel van de Hypothalamus. Ook wanneer de corticale injecties tot de precentrale gyrus beperkt waren (gevallen 5 en 6 met respectievelijk 16 en 6 injecties) verschenen er HRP-positieve neuronen in de basale voorhersenen. Deze neuronen bevonden zich op dezelfde plaats als in geval 4 maar waren wel minder talrijk. In één dier (geval 3), waarin het enzym in de ene hemisfeer boven de Sulcus Arcuatus werd geïnjecteerd en in de andere eronder (19 injecties per hemisfeer), werden gemerkte neuronen bilateraal in de basale voorhersenen gevonden. In geval 2 met 25 injecties in de Gyrus Arcuatus werden HRP-positieve neuronen in de ipsilaterale voorhersenen gevonden, en een geringeraantal werd gezien in geval 1 met 12 injecties in het rostrale deel van de bovenste rand van de Sulcus Principalis. Teneinde te onderzoeken of HRP ook werd getransporteerd vanuit corticale gebieden caudaal van de Centrale Sulcus, werd het enzym in 3 apen (gevallen 7, 8 en 9 met respectievelijk 10, 18 en 16 injecties) in deze schorsgebieden geïnjecteerd.

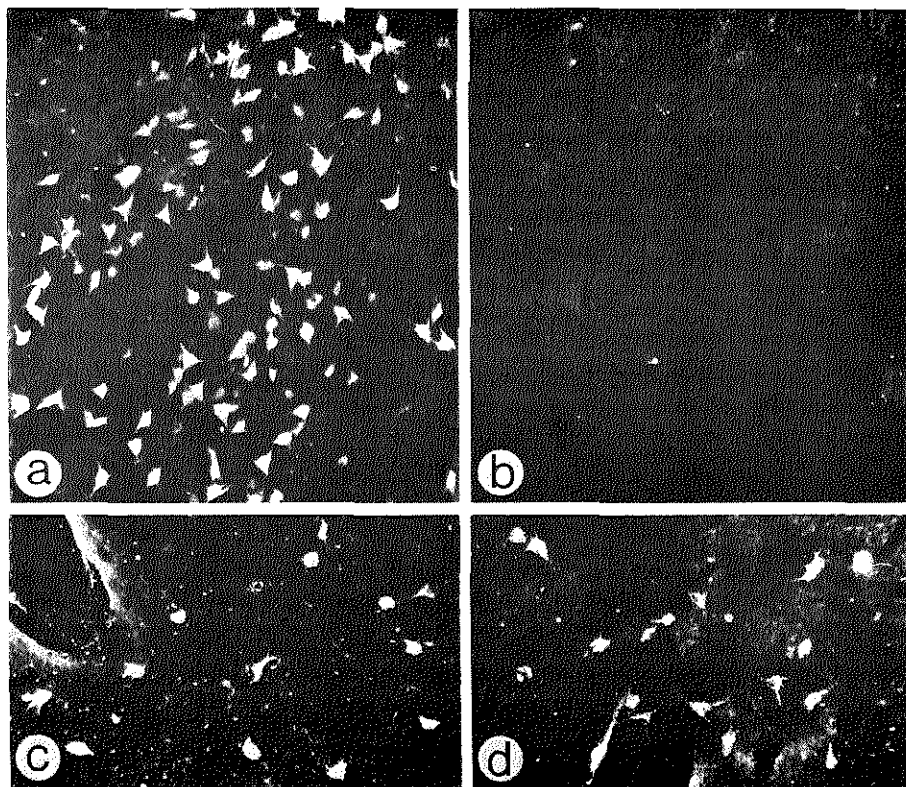
Fig. 6.8.

- A. Schematische weergave van de 12 HRP-positieve gebieden bij (geval 4 gearceerd aangegeven) na injecties van het enzym in verschillende delen van de frontale, pariëtale en occipitale schors. In de gevallen 3, 6 en 7 werden injecties gegeven zowel in de linker- (a) als rechter- (b) hemisfeer.
- B-E. Schematische weergave van de distributie van HRP-positieve neuronen in de basale voorhersenen van geval 4 met name in de Substantia Innominata (vooral de N. Basalis), in de Lamina Medullaris van het Globus Pallidus, en in de Hypothalamus (met pijlen aangegeven als respectievelijk a, c en d).

In geval 7 werden aan één zijde 10 injecties geplaatst in de post-centrale gyrus en aan de andere zijde 10 injecties in de precentrale gyrus, terwijl in geval 8 éénzijdig 18 injecties in de pariëtaalkwab rond de Sulcus Lunatus werden geplaatst. Ook in deze twee gevallen werden er HRP-positieve neuronen in de basale voorhersenen gevonden, in geval 7 bilateraal en in geval 8 vrijwel uitsluitend ipsilateraal. In geval 9 echter met 16 injecties in de occipitaalkwab, werden slechts weinig neuronen gezien in het rostrale deel van de N. Basalis terwijl er zich tevens enkele gemerkte neuronen bevonden in het caudale deel van deze kern, in de Laminae Medullares Externae et Internae van het Globus Pallidus en in de Hypothalamus.

Het feit dat in 17 apen na injectie van HRP in de frontale, de post-centrale en de pariëtale schors steeds retrograad transport van het enzym werd gevonden naar cellen in de N. Basalis van de Substantia Innominata en naar cellen in de Hypothalamus toont aan dat neuronen in de basale voorhersenen axonale verbindingen sturen naar de neocortex van deze hersenkwabben. Onze bevindingen zijn onder andere bevestigd door de onderzoeken van Divac (75). Electrofysiologische onderzoeken hadden reeds aanwijzingen gegeven voor het bestaan van deze directe verbindingen (Siegel en Wang 74), maar zij waren nog niet eerder met neuroanatomische technieken aangetoond.

Behalve de directe verbindingen uit de basale voorhersenen naar de frontaalkwab en de pariëtaalkwab bestaan er tevens ascenderende monoaminerge verbindingen die direkt van celgroepen in de hersenstam naar de cortex leiden (Ungerstedt 71, Pickel et al. 74). Het is mogelijk dat deze monoaminerge verbindingen contact maken met de basale voorhersenen, aangezien zij op hun weg naar de cortex gedeeltelijk door de laterale Hypothalamus en de Substantia Innominata lopen (Ungerstedt 71, Pickel et al. 74). De Substantia Innominata en de laterale Hypothalamus ontvangen vezelverbindingen zowel vanuit de reticulair formatie en de „limbic midbrain area" als vanuit de Amygdala (Nauta en Haymaker 69, Krettek en Price 74), terwijl de Amygdala tevens rechtstreeks naar de cortex cerebri projecteert (Krettek en Price 74, Jacobson en Trojanowski 75). De HRP-positieve neuronen in de basale voorhersenen blijken dus te liggen op het kruispunt van verschillende limbische hersenverbindingen.



Het is een bekend feit dat het limbische systeem een rol speelt bij motivatie en emotie. Zo kan bijvoorbeeld stimulatie van de basale voorhersenen verschillende gedragingen veroorzaken zoals slaap, seksuele activiteit en honger (Hess 49, Sterman en Clemente 62, Robinson en Mishkin 68, MacLean 69). Verder is aangetoond dat de activiteit van neuronen in de Substantia Innominata en in de Lamina Medullaris van het Globus Pallidus verband houdt met het verkrijgen van beloningen, en het zien van voedsel (DeLong 71, Burton et al. 76). Bovendien is aangetoond dat laesies in de laterale hypothalamus resulteren in een verminderde attentie voor sensorische stimuli aan de contralaterale zijde (Marshall en Teitelbaum 74). De gegevens uit onze studie maken het waarschijnlijk dat gedragingen die opgewekt worden door stimulatie van de limbische basale voorhersenen niet alleen tot stand komen via afdalende banen naar de hersenstam, zoals werd gesuggereerd door de klassieke anatomische gegevens van Nauta (Nauta en Haymaker 69), maar eveneens via de direkte verbindingen naar de hersenschors die wij in ons onderzoek hebben aangetoond. Bovendien vormen laatstgenoemde verbindingen mogelijk een weg waarlangs de basale voorhersenen direkt invloed kunnen uitoefenen op de precentrale motorische cortex en de corticale sensibiliteitsgebieden al naar gelang de motivatie en de emotionele toestand van het individu.

Fig. 6.9.

Donkerveld microfoto's van HRP-positieve neuronen in de basale voorhersenen na injecties van het enzym in de frontale (a en b) en parietale cortex.

- a. Opeenhoping van HRP-positieve neuronen in het mediale deel van de Substantia Innominata (gebied aangeduid met a in fig. 6.8.) van geval 4.
- b. Hetzelfde gebied in een controledier met injecties van fysiologisch zout in de precentrale gyrus.
- c. HRP-positieve neuronen in het caudale deel van de N. Basalis van geval 4 na lichte tegenkleuring met cresylechtviolet (gebied aangeduid met c in fig. 6.8.)
- d. HRP-positieve neuronen in de laterale Hypothalamus van geval 8 (gebied aangeduid met d in fig. 6.8.)

7. Eind discussie betreffende de cerebello-thalamo-corticale verbindingen.

Wanneer wij de gegevens van de cerebellothalamische projecties van de afzonderlijke cerebellaire kernen en die van de thalamocorticale projecties met elkaar combineren, dan komen wij tot de volgende cerebello-corticale verbindingen:

De *N. Fastigii* projecteert voornamelijk naar het (ventro-)rostrale deel van de precentrale gyrus -area 6 van Brodmann- (via de ventromediale delen van de VIM, de caudale VLo en gebied X), doch tevens, hoewel in mindere mate, naar het caudale deel van de precentrale gyrus -area 4- (via de laterale delen van de VLc, VIM en VLo).

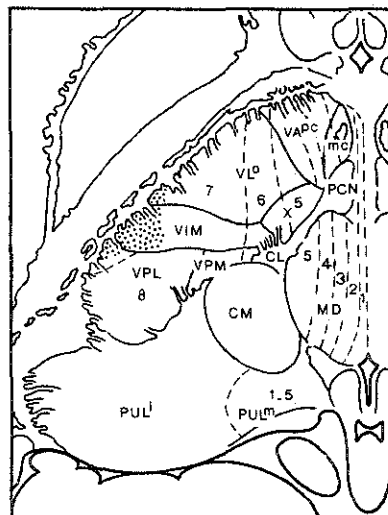
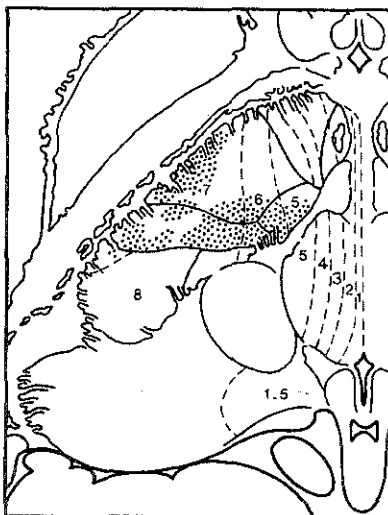
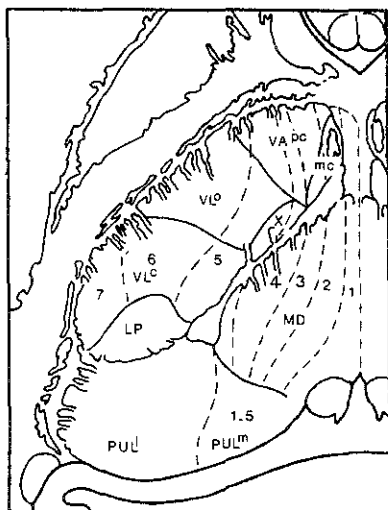
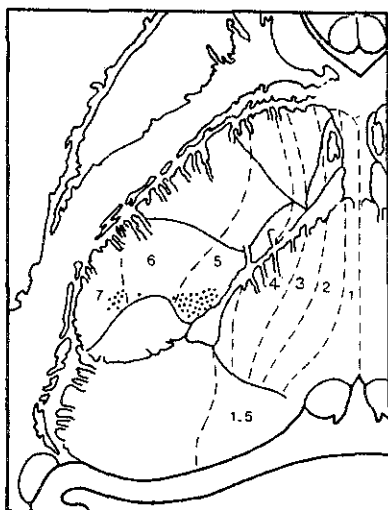
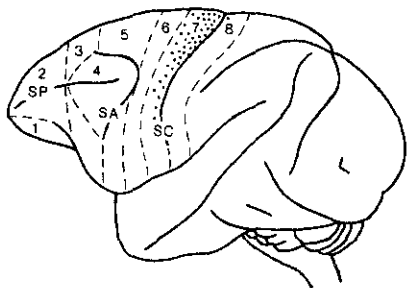
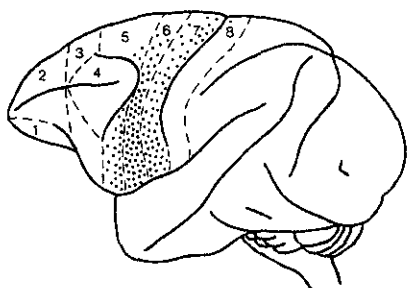
De *N. Interpositus Anterior* (althans het door ons onderzochte deel daarvan) projecteert naar het (dorso-) caudale deel van de precentrale gyrus -area 4- (via de ventrolaterale delen van de VLc, de VIM en de caudale VLo).

De *N. Interpositus Posterior* projecteert naar de gehele precentrale gyrus -areae 4 en 6- doch voornamelijk naar het caudale deel hiervan -area 4- (via de laterale delen van de VIM en de caudale VLo), en projecteert tevens, hoewel in mindere mate, naar meer rostrale delen van de frontaalschors -area 6 en het caudale deel van area 8- (via de meest mediale delen van de VLo en gebied X).

De *N. Dentatus* projecteert naar de gehele precentrale gyrus -areae 4 en 6- doch voornamelijk naar het rostrale deel hiervan -area 6- (via de mediale en dorsomediale delen van de VLc, de VIM, de VLo en gebied X) en projecteert tevens in mindere mate naar meer rostrale delen van de frontaalschors -area 6 en het caudale deel van area 8- (via de mediale delen van de VLo en gebied X en via de MDp1).

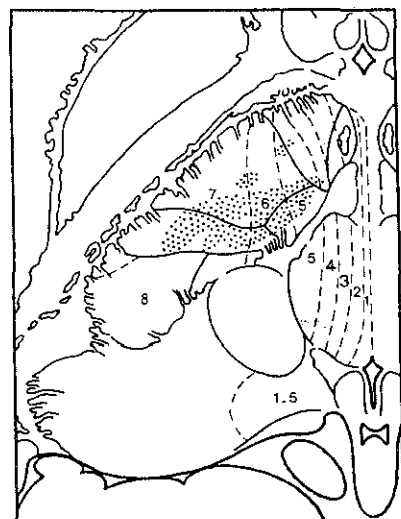
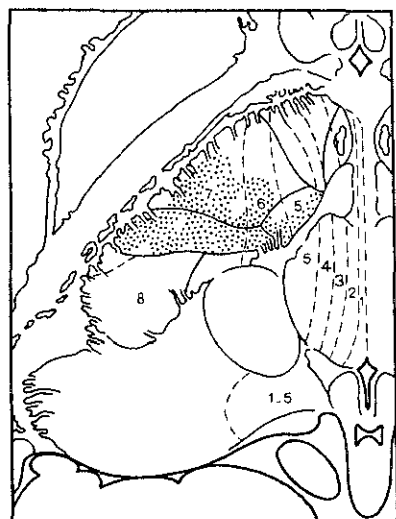
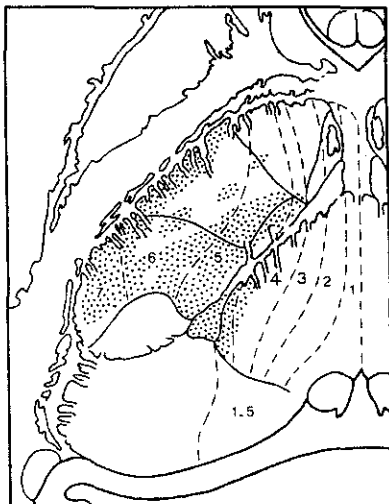
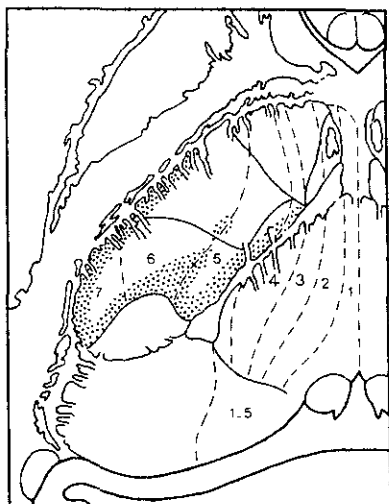
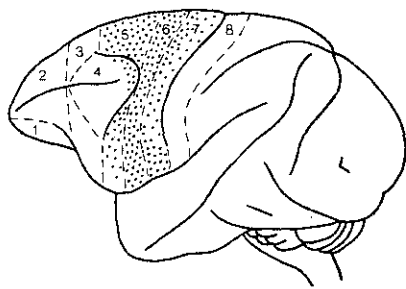
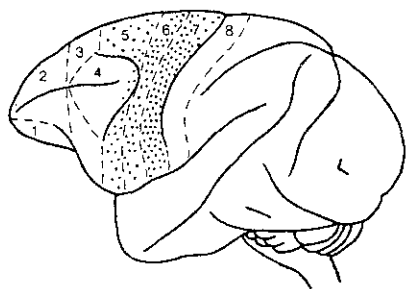
De projecties van de individuele cerebellaire kernen op de door ons beschreven longitudinale banden in de thalamus (zie hoofdstuk 6.2) en de resulterende corticale distributie van de cerebello-thalamo-corticale verbindingen zijn schematisch weergegeven in de figuren 7.1 en 7.2

De bovenstaande bevindingen vertonen grote overeenkomst met de con-



NF

NIA



NIP

ND

clusies van Rispal-Padel et al. 71 en Angaut 73, doch verschillen op bepaalde punten duidelijk van de resultaten van Sasaki et al. 76. Zo vond Sasaki dat de N. Fastigii voornamelijk de achterpoot- en staartgebieden van de motorische cortex beïnvloedt, cortextdelen die in ons schema weliswaar fastigii-projecties ontvangen, doch in mindere mate dan de rompgebieden. Verder vermeldde Sasaki een sterke bilateraliteit in deze projecties, iets, waarvoor wij in de cerebello-thalamo-corticale verbindingen onvoldoende anatomische aanwijzingen vinden. Wat betreft de Interpositus Anterior concludeerde Sasaki dat deze kern op de cortex cerebri voornamelijk de proximale delen der extremiteiten beïnvloedt, terwijl wij daarentegen juist de distale delen der extremiteiten als voornaamste doel van de NIA zien. De door Sasaki gevonden corticale doelgebieden van de Interpositus Posterior en de Dentatus vallen weliswaar binnen de door ons voor deze kernen gevonden projectiegebieden, doch de accenten liggen bij ons omgekeerd; onszinziens beïnvloedt de NIP op de schors vooral de extremiteiten en de ND vooral meer proximale lichaamsdelen (overeenkomstig de gegevens van Angaut 70, Rispal-Padel et al. 71, Angaut 73, en Rispal-Padel en Gangretto 76).

Op grond van onze eigen gegevens, en die uit de tot nu toe bekende literatuur (zie hoofdstuk 1.3), postuleren wij het volgende hypothetische organisatieprincipe:

Op grond van hun ascenderende efferenten zijn de cerebellaire kernen onder te verdelen in twee groepen. De eerste groep bestaat uit de N. Fastigii en de N. Interpositus Anterior, beïnvloedt via de meer caudale delen van het thalamische VL-complex de motorische cortex, en heeft een voornamelijk uitvoerende motorische functie. De tweede groep bestaat uit de N. Dentatus en de N. Interpositus Posterior, beïnvloedt via zowel de caudale als de rostrale delen van het thalamische VL-complex de

Fig. 7.1 en 7.2.

Schematische weergave van de distributiegebieden van de cerebello-thalamische verbindingen vanuit de verschillende cerebellaire kernen (weergegeven in horizontale doorsneden door de thalamus) en van de distributiegebieden van de cerebello-thalamo-corticale verbindingen op de frontale schors (weergegeven op een zij-aanzicht van de frontaalkwab). De corticale distributiegebieden werden verkregen door een combinatie van de gegevens van de cerebello-thalamische en de thalamo-corticale verbindingen.

motorische en (caudale) premotorische cortex, en heeft naast een uitvoerende motorische functie tevens een voorbereidende plannings-functie en een snelheidsregulerende taak.

In de eerste groep heeft de N. Fastigii voornamelijk invloed op algemene rompbewegingen en op de samenwerking tussen romp en extremiteiten, terwijl de N. Interpositus Anterior specifiek de bewegingen van extremiteiten beïnvloedt. Aanwijzingen voor een dergelijke verdeling in functie zien wij ook in de hersenstamkernen die verbindingen met deze twee cerebellaire kernen hebben; respectievelijk het Vestibulaire Complex (Carpenter et al. 59, Walberg et al. 62), de Formatio Reticularis (Walberg et al. 69) en het Tectum (Angaut 68) die vezels ontvangen van de N. Fastigii, en de Nucleus Ruber pars magnocellularis (Courville 66, Flumerfelt et al. 73, Flumerfelt en Caughell 78) die verbindingen ontvangt van de N. Interpositus Anterior.

In de tweede groep cerebellaire kernen beïnvloeden de N. Dentatus en de N. Interpositus Posterior respectievelijk voornamelijk romp en extremiteiten. Dit onderscheid is tevens aanwezig in hun projecties op de verschillende hersenstamkernen; respectievelijk naar de Nucleus Ruber pars parvicellularis (Condé en Angaut 70, Flumerfelt et al. 73, Angaut 73) voor de Dentatus, en naar de Nucleus Ruber pars magnocellularis (Angaut 73) voor de Interpositus Posterior. Interessant in dit verband is dat ook in de reticulaire ponskernen de Dentatus meer mediaal projecteert dan de Interpositus (Mehler et al. 58). Een aanwijzing voor de tweeledige functie van de Dentatus (uitvoerend motorisch en voorbereidend-plannend) vinden wij in de fysiologische studie van Grimm en Rushmer (74), waarin het bestaan van verschillende soorten dentatus-neuronen vermeld wordt. De eerste soort ("burst-neuronen") vuurt in een scherpe en constante relatie tot bepaalde delen van een bewegingscyclus, terwijl de tweede soort ("non-burst-neuronen") vuurt in een geleidelijk toe- en afnemende frequentie en dikwijls al begint te vuren voor de aanvang van de eigenlijke beweging. Verder verwijzen wij naar hetgeen in hoofdstuk 1.3 wordt vermeld over cerebellumfuncties.

Een interessant punt van vergelijking vormen de verbindingen vanuit cerebellum en basale ganglia naar de thalamus. De thalamus ontvangt immers ook afferenten uit de Substantia Nigra pars reticulata (Mehler en Nauta 74, Carpenter et al. 76) en uit het Globus Pallidus pars

interna (Nauta en Mehler 66, Kuo en Carpenter 73). Deze verbindingen maken deel uit van het zogenaamde extrapyramidale systeem, waarin (ten dele reciproke) verbindingen bestaan tussen thalamus, Caudatus, Putamen, Globus Pallidus, Substantia Nigra (Powell en Cowan 56, Nauta en Mehler 66, Cowan en Powell 66, Hassler 70, Johnson en Rosvold 71, Carpenter en Peter 72, Kuo en Carpenter 73, Hassler 74, Usunof en Hassler 74, Jones en Leavitt 74, Carpenter et al. 76) en de cortex (Jones et al. 77). De afferenten vanuit het Globus Pallidus eindigen in de thalamus in de VA (voornamelijk centraal in de pars parvicellularis), in de VLo, vooral op de opeenhopingen donker gekleurde cellen in de centrale delen van de rostrale VLo, en in het CM (Hassler 49, Nauta en Mehler 66, Kuo en Carpenter 73), terwijl de afferente vezels vanuit de Substantia Nigra eindigen in de VA (pars magnocellularis), de VL (pars medialis) en de MD (pars paralamellaris) (Carpenter et al. 76). Bij nauwkeurige vergelijking van de distributie der pallidothalamische en nigrothalamische afferenten met die der cerebellothalamische vezels blijkt dat het meest opvallende niet is de convergentie van deze twee afferente vezelsystemen in de thalamus (Desiraju en Purpura 69, Mehler 71, Rispal-Padel en Gangretti 77), doch juist de vrij sterke complementariteit van deze afferenten. Met name de opeenhopingen donker gekleurde cellen in de centrale delen van de rostrale VLo ontvangen afferenten van het Globus Pallidus doch vrijwel geen afferenten van het Brachium Conjunctivum (Nauta en Mehler 66, Kievit en Kuypers 72, Kuo en Carpenter 73, Percheron 77). Dit verklaart het feit dat Desiraju en Purpura slechts in minder dan 20% van de VL-neuronen convergentie tussen afferenten vanuit striatum en cerebellum konden aantonen. Deze anatomische complementariteit doet denken aan de door verschillende auteurs vermelde functionele complementariteit van cerebellum en basale ganglia voor respectievelijk gepreprogrammeerde snelle bewegingen en input-gecorrigeerde langzame bewegingen (DeLong 71, Kornhuber 71, Terzuolo et al. 73-1, Brooks et al. 73, DeLong en Strick 74, Brooks 74, Conrad en Brooks 74, Thach, 75).

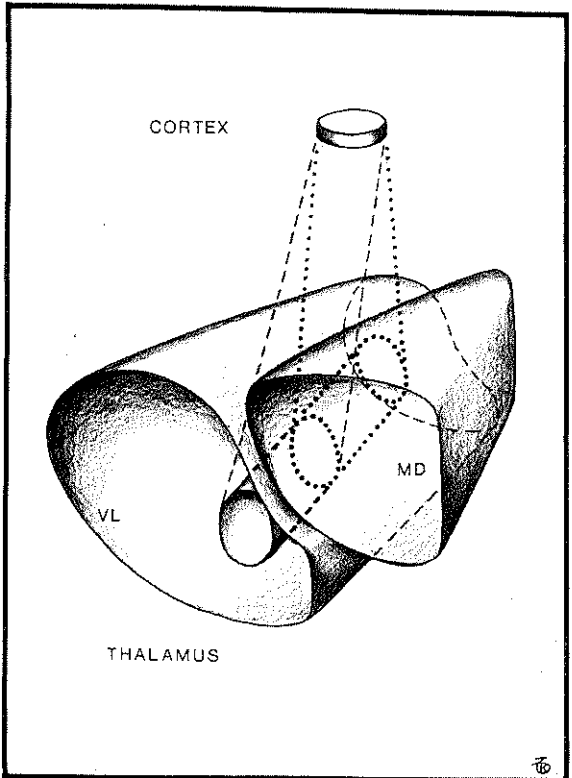
Het volgende organisatieschema kan worden gepostuleerd:

De thalamische gebieden zijn volgens een relatief eenvoudig schema verdeeld in longitudinale banden, die ieder naar een doelgebied op de cortex projecteren, en de elementaire bouwstenen vormen van het thalamo-

corticale verbindingssysteem. Hierbij bepaalt de omvang van het corticale doelgebied de grootte en de vorm van de thalamische afferente band. Zo ontvangt een transversale strook cortex evenwijdig aan de centrale sulcus afferenten van een vlakvormige rostrocaudale band in de thalamus, terwijl een puntvormig gebied op de cortex afferenten ontvangt van een lijnvormige rostrocaudale band in de thalamus (overeenkomstig de bevindingen van Jones et al. 79 voor de VPL). In dit systeem kan niet alleen via bepaalde thalamus banden een zeer hoge graad van anatomische specificiteit bereikt worden (tot bewegingen van afzonderlijke spieren toe -Asanuma en Hunsprenger 75, Rispal-Padel en Gangretto 77) doch is tevens via andere thalamische banden meer diffuse beïnvloeding van de cortex mogelijk (Rispal-Padel en Gangretto 77). Voor een individuele thalamusband geldt dan het volgende. Verschillende delen van de band ontvangen afferenten vanuit verschillende subcorticale structuren -het Globus Pallidus, de Substantia Nigra en de cerebellaire kernen-. Ten slotte kan in het deel van de band dat cerebellaire afferenten ontvangt ook een zekere mate van complementariteit bestaan voor de afferenten der verschillende cerebellaire kernen (Rispal-Padel en Gangretto 77). Al deze afferenten tezamen beïnvloeden via de neuronen van de thalamische band, waarschijnlijk na uitgebreide onderlinge integratie (de intrathalamische verbindingen verlopen immers ook voornamelijk rostrocaudaal conform het door ons gevonden bandenpatroon -Scheibel en Scheibel 66), het voor deze band specifieke deel van de (motorische) cortex (zie fig. 7.3). Zo kan een beperkt gebied op de motorische cortex vanuit een dergelijke band beïnvloed worden door afferenten uit de cerebellaire kernen en de basale ganglia, zodat in dit schorsgebied de verschillende motorische functies, al naar gelang hun aard, via deze invloeden gereguleerd kunnen worden. Daarnaast kan een meer diffuse beïnvloeding van grote delen van de frontale of pariëtale cortex tot stand komen vanuit bijvoorbeeld de VLM, de PCN of de VAmc. Dit ge-

Fig. 7.3.

Schematische perspectivische weergave van een longitudinale band in de thalamische VL die projecteert naar een beperkt gebied op de frontale schors. Verschillende delen van deze band (--- en ...) ontvangen afferenten vanuit verschillende subcorticale structuren. De efferenten van de verschillende delen van deze band convergeren op het corticale projectie gebied.



schiedt via afferenten vanuit cerebellaire kernen en basale ganglia naar de relevante thalamusbanden, die nu meer een "arousal"-functie bezitten dan een specifiek motorische (Sasaki et al. 75).

Resumerend deduceren wij in de thalamische afferenten naar de verschillende thalamocorticale banden vanuit Cerebellum, Globus Pallidus en Substantia Nigra, naast een zekere graad van overlapping, een grote mate van onderlinge complementariteit en een nog onbekende mate van intrathalamische integratie, zodat via deze banden de genoemde subcorticale structuren enerzijds beperkte schorsgebieden specifiek kunnen beïnvloeden, en anderzijds een meer diffuse invloed op grote delen van de hersenschors kunnen uitoefenen.

8. Samenvattingen

8.1. Samenvatting.

Het onderwerp van deze studie waren de cerebello-thalamische en de thalamo-corticale verbindingen in de rhesusaap.

De cerebellothalamische verbindingen werden onderzocht met 2 antero-grade technieken: Allereerst werd getracht in de verschillende cerebellaire kernen selectieve laesies aan te brengen, waarna de distributie van anterograad gedegenerende axonen in de thalamus werd onderzocht met zilverdegeneratietechnieken. Vervolgens werd getracht in de verschillende cerebellaire kernen selectieve injecties van H³-Leucine te plaatsen, waarna de distributie van radioactief gemerkte axonen in de thalamus werd bestudeerd met autoradiografische technieken. De resultaten die verkregen werden met deze 2 onderzoeksmethoden verschilden niet significant van elkaar.

De thalamocorticale verbindingen werden onderzocht met de techniek van het retrograad axonaal transport van het enzym Horseradish Peroxidase. Dit onderzoek werd voorafgegaan door een serie experimenten in de rat en de kat, die tot doel hadden de (recent ontwikkelde) HRP-techniek toepasbaar te maken in de aap.

De meest opvallende bevinding in de studie van de cerebello-thalamische vezelverbindingen was dat deze zich in de thalamische kernen niet diffuus over het gehele projectiegebied uitstrekten, doch waren gerangschikt in dichte opeenhoppingen van preterminale vezels en terminalia, die van elkaar gescheiden waren door vrijwel vezelvrije gebieden. Betreffende de thalamische projectiegebieden van de individuele cerebellaire kernen werden de volgende gegevens verkregen:

De cerebellaire *N. Fastigii* projecteert naar de ventromediale delen van de VLc, VIM, gebied X, en de caudale VLo, doch tevens, zij het in mindere mate, naar de ventrolaterale delen van de VLc, VIM, en de gehele VLo.

De cerebellaire *N. Interpositus Anterior* projecteert naar de ventrolaterale delen van de VLc, VIM, en de caudale VLo.

De cerebellaire *N. Interpositus Posterior* projecteert naar vrijwel de gehele VLc, VIM, VLo en gebied X, doch voornamelijk naar meer de ventrolaterale delen van deze kernen.

De cerebellaire *N. Dentatus* projecteert naar vrijwel de gehele VLc, VIM, VLo en gebied X, doch voornamelijk naar de meer mediale en dorso-mediale delen van deze kernen.

De meest opvallende bevinding in de studie van de thalamo-corticale vezelverbindingen was het feit dat de onderzochte schorsgebieden verbindingen ontvangen van groepen thalamische neuronen die in longitudinale banden gerangschikt zijn. Deze banden kunnen zich, afhankelijk van de localisatie van het onderzochte schorsgebied, over verschillende specifieke thalamische kernen uitstrekken. De meest rostrale delen van de frontaalschors ontvangen afferenten van de meest mediale thalamische band (mediaal in de MD en de Ce), terwijl meer caudale delen van de frontaalschors verbindingen ontvangen van meer laterale banden in de thalamus. Zo ontvangt het caudale deel van de precentrale gyrus verbindingen van een band, gelegen in de meest laterale delen van het VL-complex. In deze banden zelf is een verdere onderverdeling aan te brengen die inhoudt dat de ventrale delen van deze banden projecteren naar de laterale delen van de frontaalschors die bij de Fissura Lateralis liggen, terwijl de dorsale delen van de banden projecteren naar de mediale delen van de frontaalschors die bij de mediale rand van de hemisfeer liggen.

Een combinatie van de gegevens verkregen uit de beide onderzoekprojecten gaf de volgende corticale distributiegebieden van de cerebello-thalamo-corticale verbindingen uit de verschillende cerebellaire kernen te zien: De *N. Fastigii* projecteert naar de (ventro-) rostrale delen van de precentrale gyrus, doch tevens, hoewel in mindere mate, naar de caudale delen van de precentrale gyrus.

De *N. Interpositus Anterior* projecteert naar de caudale delen van de precentrale gyrus die tegen de centrale sulcus aanliggen.

De *N. Interpositus Posterior* projecteert naar de gehele precentrale gyrus, voornamelijk echter naar de meer caudale delen hiervan, doch tevens naar meer rostraal gelegen (premotorische) gebieden van de frontaalschors.

De *N. Dentatus* projecteert naar de gehele precentrale gyrus, voornamelijk echter naar meer rostrale delen hiervan, doch tevens naar meer rostraal gelegen (premotorische) gebieden van de frontaalschors.

In de inleiding en in de discussie wordt ingegaan op de functionele

implicaties van deze anatomische gegevens.

Tenslotte werden, behalve de bovengenoemde cerebello-thalamo-corticale verbindingen, tevens corticale afferenten aangetoond vanuit de limbische gebieden in de basale voorhersenen (de Substantia Innominata, de Hypothalamus, de Locus Coeruleus, en het Claustrum)

8.2. Summary

The subject of this study was a comparison of the cerebello-thalamic and the thalamo-cortical connections in the rhesus monkey.

The cerebello-thalamic connections were investigated using 2 different anterograde techniques: First we tried to place selective lesions in the different cerebellar nuclei, after which we studied the thalamic distribution of anterogradely degenerated axons using silver techniques. Secondly we tried to place selective injections of H³-Leucine in the different cerebellar nuclei, after which we studied the distribution of radioactively labelled axons in the thalamus using autoradiographic techniques. The data obtained with these 2 methods did not differ significantly.

The thalamo-cortical connections were investigated using the technique of retrograde axonal transport of the enzyme Horseradish Peroxidase. This investigation was preceded by a series of experiments in the rat and the cat in order to refine the recently developed HRP-technique before using it in the monkey.

The most striking conclusion made from the study of the cerebello-thalamic connections was the fact that in the thalamic nuclei these fibers were not distributed diffusely throughout the entire projection-area, but were arranged in clusters of preterminal fibers and terminals, separated by thalamic areas that contained virtually no fibers. The following data were obtained for the thalamic projection-areas of the individual cerebellar nuclei:

The *Fastigial Nucleus* projects to the ventromedial parts of the VLc, VIM, area X, and the caudal VLo, but also, less heavily, to the ventrolateral parts of the VLc, VIM, and the entire VLo.

The *Anterior Interposed Nucleus* projects to the ventrolateral parts of the VLc, VIM, and the caudal VLo.

The *Posterior Interposed Nucleus* projects to virtually the entire VLc, VIM, VLo and area X, but especially to the more ventrolateral parts of these nuclei.

The *Dentate Nucleus* projects to virtually the entire VLc, VIM, VLo and area X, but especially to the more medial and dorsomedial parts of these nuclei.

The most striking conclusion made from the study of the thalamo-cortical connections was the fact that the investigated cortical areas receive afferents from groups of thalamic neurons that are arranged in longitudinal bands. These bands may extend, depending on the site of the investigated cortical area, through several specific thalamic nuclei. The most rostral parts of the frontal cortex receive afferents from the most medial thalamic bands (medially in the MD and the Ce), while more caudal parts of the frontal cortex receive afferents from more laterally located thalamic bands. Thus the caudal parts of the precentral gyrus receive afferents from a band located in the most lateral parts of the thalamic VL-complex. These bands could be further subdivided in such a way that their ventral parts project to the lateral parts of the frontal lobe bordering on the Fissura Lateralis, while their dorsal parts project to the medial parts of the frontal lobe bordering on the medial edge of the hemisphere. A combination of the data obtained from these 2 projects indicates the following cortical distribution-areas of the cerebello-thalamo-cortical connections from the individual cerebellar nuclei:

The *Fastigial Nucleus* projects to the (ventro-) rostral parts of the precentral gyrus, but also, less heavily, to the caudal parts of the precentral gyrus.

The *Anterior Interposed Nucleus* projects to the caudal parts of the precentral gyrus, bordering on the central sulcus.

The *Posterior Interposed Nucleus* projects to the entire precentral gyrus, especially to its more caudal parts, but also to more rostrally located (premotor) areas of the frontal lobe.

The *Dentate Nucleus* projects to the entire precentral gyrus, especially to its more rostral parts, but also to more rostrally located (premotor) areas of the frontal lobe.

In the introduction and in the discussion the functional implications of these anatomical data were discussed in detail.

Finally, with the HRP-technique, we were able to demonstrate cortical afferents from limbic areas in the basal forebrain (Substantia Innominata, Hypothalamus, Locus Coeruleus and Claustrum)

8.3. Samenvatting voor de geïnteresseerde leek.

Het centrale zenuwstelsel van de aap is, net zoals dat van de mens, opgebouwd uit zenuwcellen (neuronen), en hun uitlopers, de zenuwvezels (axonen), welke laatste impulsen van de ene zenuwcel naar de andere geleiden. De zenuwcellen liggen niet her en der verspreid in het zenuwstelsel, doch zijn in het algemeen gegroepeerd in zogenaamde kernen, die bestaan uit zenuwcellen met een bepaalde overeenkomstige functie (bijvoorbeeld smaak, gehoor, gezichtsspierbewegingen en dergelijke). Evenzo zijn zenuwvezels meestal gegroepeerd in banen, die impulsen van de ene naar de andere kern leiden. Een anders gevormde groepering van zenuwcellen wordt gevormd door de hersenschors, de buitenste schil van beide hersenhelften, die bestaat uit een platte en zeer uitgebreide verzameling van zenuwcellen en die is te verdelen in schorsgebieden met verschillende functies (b.v. de motorische schors voor bewegingen van de spieren van het lichaam).

In dit onderzoek trachtten wij de verbindingen in kaart te brengen tussen drie hersendelen; de kleine hersenen (cerebellum), de thalamus, en de hersenschors, meer in het bijzonder de motorische schors. Deze gebieden zijn alle schakels in het zogenaamde motorische systeem, het complex van hersengebieden dat zorgt voor de tot stand koming van bewegingen en hun coördinatie.

Over de *hersenschors* is relatief veel bekend. Door zijn ligging aan de oppervlakte is hij zeer toegankelijk voor onderzoek naar vezelverbindingen en functies. Zo is bijvoorbeeld bekend hoe verschillende delen van de motorische schors via vezels naar het ruggemerg zorgen voor bewegingen van verschillende delen van het lichaam (romp, arm, vingers en dergelijke).

De *thalamus* is een groot schakel- en verwerkingsstation voor in- en uitgaande impulsen, gelegen in het voorste deel van de hersenstam. Een bepaalde kern van de thalamus, de Nucleus Ventralis Lateralis, is voornamelijk verbonden met de motorische hersenschors en het cerebellum.

Het *cerebellum* tenslotte, dat onder de grote hersenen gelegen is in het achterste gedeelte van de schedelholte, bestaat uit een oppervlakkige, sterk geplooid schors, en twee maal vier (aan elke kant van de middellijn vier) centraal gelegen kernen. Het speelt een belangrijke rol bij het evenwicht en bij de coördinatie van spierbewegingen, en stuurt vezels naar zowel de hersenstam als het ruggemerg.

De door ons onderzochte banen zijn:

- a. banen van de vier verschillende cerebellumkernen naar de thalamus
- b. banen van de thalamus naar de voorste (vooral de motorische) hersenschors

Door de combinatie van deze twee projecten is het mogelijk te analyseren naar welke delen van de motorische schors iedere cerebellumkern zijn vezels stuurt. De vier cerebellumkernen zijn van de middellijn naar de zijkant achtereenvolgens Nucleus Fastigii, Nucleus Interpositus Posterior, Nucleus Interpositus Anterior en Nucleus Dentatus. Zij beïnvloeden blijkens onze resultaten respectievelijk het motorische rompgebied, diffuus de gehele motorische schors met het accent op de ledematen, het ledematengebied alleen, en diffuus de motorische schors met het accent op de romp.

In de discussie wordt uitgebreid ingegaan op de relatie tussen deze verbindingen en andere hersenstructuren, vooral tegen de achtergrond van hetgeen bekend is over het motorisch functioneren.

9. Lijst van gebruikte afkortingen.

A	N. Anterior
AD	N. Anterior Dorsalis
AM	N. Anterior Medialis
AV	N. Anterior Ventralis
Ce	N. Centralis
Cdc	N. Centralis densocellularis
CGL	Corpus Geniculatum Laterale
CGM	Corpus Geniculatum Mediale
CI	Colliculus Inferior
CL	N. Centralis Lateralis
CM	Centrum Medianum
CS	Colliculus Superior
Csl	N. Centralis superior lateralis
Da	N. Darkschewitsch
FR	Formatio Reticularis
GC	Griseum Centrale
GP	Globus Pallidus
HB	N. Habenuularis
HRP	Horseradish Peroxidase
Int.	N. Interstitialis
LC	Locus Coeruleüs
LD	N. Lateralis Dorsalis
Li	N. Limitans
LMI	Lamina Medullaris Interna
LP	N. Lateralis Posterior

MD	N. Medialis Dorsalis
MDmc	N. Medialis Dorsalis pars magnocellularis
MDpc	N. Medialis Dorsalis pars parvicellularis
MDpl	N. Medialis Dorsalis pars paralamellaris
NCP	N. Commissurae Posterioris
ND	N. Dentatus
NF	N. Fastigii
NIA	N. Interpositus Anterior
NIP	N. Interpositus Posterior
PCI	Pedunculus Cerebelli Inferior
PCM	Pedunculus Cerebelli Medius
PCN	N. Paracentralis
PCS	Pedunculus Cerebelli Superior
Pf	N. Parafascicularis
Pul	Pulvinar
Puli	Pulvinar pars inferior
Pull	Pulvinar pars lateralis
Pulm	Pulvinar pars medialis
Pulo	Pulvinar pars oralis
R	N. Reticularis
Re	N. Reüniëns
RTP	N. Reticularis Tegmenti Pontis
Ru	N. Ruber
Rupc	N. Ruber pars parvicellularis
Rumc	N. Ruber pars magnocellularis
SG	N. Suprageniculatus
SI	Substantia Innominata
TMT	Tractus Mammillothalamicus
THI	Tractus Habenulointerpeduncularis

VA	N. Ventralis Anterior
VAmc	N. Ventralis Anterior pars magnocellularis
VApC	N. Ventralis Anterior pars parvicellularis
VL	N. Ventralis Lateralis
VLc	N. Ventralis Lateralis pars caudalis
VLM	N. Ventralis Lateralis pars medialis
VLo	N. Ventralis Lateralis pars oralis
VLps	N. Ventralis Lateralis pars postrema
VIM	N. Ventralis Intermedius
VM	N. Ventralis Medialis
VPI	N. Ventralis Posterior Inferior
VPL	N. Ventralis Posterior Lateralis
VPLc	N. Ventralis Posterior Lateralis pars caudalis
VPLo	N. Ventralis Posterior Lateralis pars oralis
VPM	N. Ventralis Posterior Medialis
VPMpc	N. Ventralis Posterior Medialis pars parvicellularis
ZI	Zona Incerta

10. Literatuuropgave.

Akert, K.: Comparative anatomy of frontal cortex and thalamofrontal connections. In Warren, J.M., Akert, K. (Eds.): The frontal granular cortex and behaviour. 1964.

Albe-Fessard, D.: Electrophysiological methods for the identification of thalamic nuclei. *Z. Neurol.* 205, 15-28, 1973.

Allen, W.F.: Distribution of fibers originating from the different basal cerebellar nuclei. *J. Comp. Neurol.* 36, 399-439, 1924.

Allen, G.I., Gilbert, P.F.C., Yin, T.C.: Cerebral and peripheral inputs to interpositus neurones in monkey. *Brain Res.* 105, 337-341, 1976.

Allman, J.M., Kaas, J.H., Lane, R.H., Miezin, F.M.: A representation of the visual field in the inferior nucleus of the pulvinar in the owl monkey (*aotus trivirgatus*). *Brain Res.* 40, 291-302, 1972.

Angaut, P.: Etude anatomique experimental des efferences cerebelleuses ascendantes. Analyse electro-anatomique des projections cerebelleuses sur le noyau ventral-lateral du thalamus. Thesis, Paris. 1969.

Angaut, P.: The fastigiotectal projections. An anatomical experimental study. *Brain Res.* 13, 186-189, 1969.

Angaut, P., Bowsher, D.: Ascending projections of the medial cerebellar (fastigial) nucleus: An experimental study in the cat. *Brain Res.* 24, 49-68, 1970.

Angaut, P.: The ascending projections of the nucleus interpositus posterior of the cat cerebellum: An experimental anatomical study using silver impregnation methods. *Brain Res.* 24, 377-394, 1970.

Angaut, P.: Bases anatomo-fonctionelles des interrelations cérébello-cérébrales. *J. de Physiol.* 67, 53A-116A, 1973.

Angevine, J.B., Locke, S., Yakovlev, P.I.: Limbic nuclei of the thalamus and connections of limbic cortex. *A.M.A. Arch. Neurol.* 10, 165-180, 1964.

Asanuma, H., Hunsprenger, R.W.: Functional significance of projections from the cerebellar nuclei to the motor cortex in the cat. *Brain Res.* 98, 73-92, 1975.

Astruc, J.: Corticofugal connections of area 8 (frontal eye field) in macaca mulatta. *Brain Res.* 33, 241-256, 1971.

Bachman, D., Li, Ch-L.: Effect of fastigial stimulation on neuronal activity in the red nucleus. *Exp. Neurol.* 31, 223-229, 1971.

Bantli, H., Bloedel, J.R.: The action of the dentate nucleus on the excitability of spinal motoneurons via pathways which do not involve the primary sensorimotor cortex. *Brain Res.* 88, 86-90, 1975.

Bantli, H., Bloedel, J.R.: Characteristics of the output from the dentate nucleus to spinal neurons via pathways which do not involve the primary sensorimotor cortex. *Exp. Brain Res.* 25, 199-220, 1976.

- Beaubaton, D., Trouche, E., Amato, G., Grangetto, A.: Dentate cooling in monkeys performing a visuo-motor pointing task. *Neuroscience Letters* 8, 225-229, 1978.
- Benevento, L.A., Rezak, M., Bos, J.: Extrageniculate projections to layers VI and I of striate cortex (area 17) in the rhesus monkey (*macaca mulatta*). *Brain Res.* 96, 51-55, 1975.
- Benevento, L.A., Rezak, M.: The cortical projections of the inferior pulvinar and adjacent lateral pulvinar in the rhesus monkey (*macaca mulatta*): an autoradiographic study. *Brain Res.* 108, 1-24, 1976.
- Benjamin, R.M., Jackson, J.C.: Unit discharges in the mediodorsal nucleus of the squirrel monkey evoked by electrical stimulation of the olfactory bulb. *Brain Res.* 75, 181-191, 1974.
- Bleek, C., Peters, M.: Learning performance of rats with cerebellar lesions. *Acta Biol. Med. Germ.* 32, 517-525, 1974.
- Boivie, J.: The termination of the spinothalamic tract in the cat; An experimental study with silver impregnation methods. *Exp. Brain Res.* 12, 331-353, 1971.
- Boivie, J.: Anatomical observations on the dorsal column nuclei, their thalamic projection and the cytoarchitecture of some somatosensory thalamic nuclei in the monkey. *J. comp. Neurol.* 178, 17-48, 1978.
- Bonin, G. von, Bailey, P.: The neocortex of *macaca mulatta*, p. 136, 1947.
- Bonin, G. von, Green, J.R.: Connections between orbital cortex and diencephalon in the macaque. *J. Comp. Neurol.* 90, 243-254, 1949.
- Bos, J., Benevento, L.A.: Projections of the medial pulvinar to orbital cortex and frontal eye fields in rhesus monkey (*macaca mulatta*). *Exp. Neurol.* 49, 487-496, 1975.
- Bowsher, D.: Some afferent and efferent connections of the parafascicular center median complex. In Purpura, D.P., Yahr, M.D. (Eds.): *The thalamus*. 1966.
- Brodal, A.: Modification of gudden method for study of cerebral localization. *Arch. Neurol. Psychiat. Chicago* 43, 46-58, 1940.
- Brodal, A., Pompeiano, O., Walberg, F.: The vestibular nuclei and their connections, anatomy and functional correlations. 1962.
- Brodal, A., Lacerda, A.M., Destombes, J., Angaut, P.: The pattern in the projection onto the nucleus reticularis tegmenti pontis in the cat. An experimental anatomical study. *Exp. Brain Res.* 16, 140-160, 1972.
- Brodmann, K.: Beiträge zur histologischen lokalisation der grosshirnrinde. III. Die rindenfelder der niederen affen. *J. Psychol. Neur.* 4, 177-226, 1905.

- Brooks, V.B.: Some new experiments on cerebellar motor control. EEG Suppl. 31 in Cordeau, J.P., Gloor, P. (Eds.): Recent contributions to neurophysiology, 109-116, 1972.
- Brooks, V.B., Adrien, J., Dykes, R.W.: Task-related discharge of neurons in motor cortex and effects of dentate cooling. *Brain Res.* 40, 85-88, 1972.
- Brooks, V.B., Cooke, J.D., Thomas, J.S.: The continuity of movements. In Stein, R.B., Pearson, K.B., Smith, R.S., Redford, J.B. (Eds.): Control of posture and locomotion, 257-272, 1973.
- Brooks, V.B., Kozlovskaya, I.B., Atkin, A., Horvath, F.E., Uno, M.: Effects of cooling dentate nucleus on tracking-task performance in monkeys. *J. Neurophysiol.* 36, 974-995, 1973.
- Brooks, V.B.: Some examples of programmed limb movements. *Brain Res.* 71, 299-308, 1974.
- Bunt, A.H., Lund, R.D., Lund, J.S.: Retrograde axonal transport of horseradish peroxidase by ganglion cells of the albino rat retina. *Brain Res.* 73, 215-228, 1974.
- Bunt, A.H., Hendrickson, A.E., Lund, J.S., Lund, R.D., Fuchs, A.F.: Monkey retinal ganglion cells: morphometric analysis and tracing of axonal projection, with a consideration of peroxidase technique. *J. comp. Neurol.* 164, 265-286, 1975.
- Burton, M.J., Rolls, E.T., Mora, F.: Effects of hunger on the responses of neurons in the lateral hypothalamus to the sight and taste of food. *Exp. Neurol.* 51, 668-677, 1976.
- Burton, H., Jones, E.G.: The posterior thalamic region and its cortical projection in new world and old world monkeys. *J. comp. Neurol.* 168, 249-302, 1976.
- Campos-Ortega, J.A., Hayhow, W.R., Clüver, P.F. deV.: A note on the problem of retinal projections to the inferior pulvinar nucleus of primates. *Brain Res.* 22, 126-130, 1970.
- Carmel, P.W.: Efferent projections of the ventral anterior nucleus of the thalamus in the monkey. *Amer. J. Anat.* 128, 159-184, 1972.
- Carpenter, M.B., Stevens, G.H.: Structural and functional relationships between the deep cerebellar nuclei and the brachium conjunctivum in the rhesus monkey. *J. comp. Neurol.* 107, 109-152, 1957.
- Carpenter, M.B.: Lesions of the fastigial nuclei in the rhesus monkey. *Amer. J. Anat.* 104, 1-33, 1959.
- Carpenter, M.B., Strominger, N.L.: Cerebello-oculomotor fibers in the rhesus monkey. *J. comp. Neurol.* 123, 211-230, 1964.
- Carpenter, M.B., Strominger, N.L.: Efferent fibers of the subthalamic nucleus in the monkey. A comparison of the efferent projections of the subthalamic nucleus, substantia nigra and globus pallidus. *Amer. J. Anat.* 121, 41-71, 1967.
- Carpenter, M.B., Hanna, G.R.: Effects of thalamic lesions upon cerebellar dyskinesia in the rhesus monkey. *J. comp. Neurol.* 119, 127-147, 1969.

- Carpenter, M.B., Peter, P.: Nigrostriatal and nigrothalamic fibres in the rhesus monkey. *J. comp. Neurol.* 144, 93-116, 1972.
- Carpenter, M.B., Nakano, K., Kim, R.: Nigrothalamic projections in the monkey demonstrated by autoradiographic technics. *J. comp. Neurol.* 165, 401-416, 1976.
- Carrea, R.M.E., Mettler, F.A.: The anatomy of the primate brachium conjunctivum and associated structures. *J. comp. Neurol.* 103, 565-690, 1954.
- Chambers, W.W., Sprague, J.M.: Functional localization in the cerebellum. I. Organization in longitudinal cortico-nuclear zones and their contribution to the control of posture, both extrapyramidal and pyramidal. *J. comp. Neurol.* 103, 105-129, 1955.
- Chambers, W.W., Sprague, J.M.: Functional localization in the cerebellum. II. Somatotopic organization in cortex and nuclei. *Arch. Neurol. Psychiatr.* 74, 653-680. 1955.
- Chambers, W.W., Konorski, J., Liu, C.N., Yu, J., Anderson, R.: The effects of cerebellar lesions upon skilled movements and instrumental conditioned reflexes. *Acta Neurobiol. Exp.* 32, 721-732, 1972.
- Chan-Palay, V.: Cerebellar dentate nucleus. Organization, cytology, and transmitters. Springer-Verlag, 1977.
- Chow, K.L.: A retrograde cell degeneration study of the cortical projection field of the pulvinar in the monkey. *J. comp. Neurol.* 93, 315-340, 1950.
- Chow, K.L., Pribram, K.H.: Cortical projection of the thalamic ventrolateral nuclear group in monkeys. *J. comp. Neurol.* 104, 57-75, 1956.
- Clark, W.E. Le Gros, Boggon, R.H.: The thalamic connexions of the parietal and frontal lobes of the brain in the monkey. *Phil. Trans. B* 224, 313-359, 1935.
- Clark, W.E. LeGros.: The termination of ascending tracts in the thalamus of the macaque monkey. *J. Anat.* 71, 7-40, 1936.
- Cohen, D., Chambers, W.W., Sprague, J.M.: Experimental study of the efferent projections from the cerebellar nuclei to the brain stem of the cat. *J. comp. Neurol.* 109, 233-259, 1958.
- Cole, M., Nauta, W.J.H., Mehler, W.R.: The ascending efferent projections of the substantia nigra. *Trans. Amer. Neurol. Ass.* 89, 74, 1964.
- Condé, H., Angaut, P.: An electrophysiological study of the cerebellar projections to the nucleus ventralis lateralis thalami in the cat. II. Nucleus Lateralis. *Brain Res.* 20, 107-119, 1970.
- Conrad, B., Brooks, V.B.: Effects of dentate cooling on rapid alternating arm movements. *J. Neurophysiol.* 37, 792-804, 1974.
- Courville, J.: Somatotopical organization of the projection from the nucleus interpositus anterior of the cerebellum to the red nucleus. An experimental study in the cat with silver impregnation methods, *Exp. Brain Res.* 2, 191-215, 1966.

- Courville, J., Cooper, C.W.: The cerebellar nuclei of the macaca mulatta: a morphological study. *J. comp. Neurol.* 140, 241-254, 1970.
- Courville, J., Brodal, A.: Rubro-cerebellar connections in the cat: an experimental study with silver impregnation methods. *J. comp. Neurol.* 126, 471-486, 1966.
- Cowan, W.M., Powell, T.P.S.: Strio-pallidal projection in the monkey. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 29, 426-439, 1966.
- Crouch, R.L.: The nuclear configuration of the thalamus of the macacus rhesus. *J. comp. Neurol.* 59, 451-485, 1934.
- Crouch, R.L., Thompson, J.K.: The efferent fibers of the thalamus of macacus rhesus. I. Lateral and ventral nuclei. *J. comp. Neurol.* 69, 255-271, 1938.
- Crouch, R.L., Thompson, J.K.: Termination of the brachium conjunctivum in the thalamus of the macaque monkey. *J. comp. Neurol.* 69, 449-452, 1938.
- Crouch, R.L.: The efferent fibers of the thalamus of the macacus rhesus. II. The anterior nuclei, medial nuclei, pulvinar, and additional studies on the ventral nuclei. *J. comp. Neurol.* 72, 177-186, 1940.
- Deecke, L., Schwarz, D.W.F., Frederickson, J.M.: Vestibular responses in the rhesus monkey ventroposterior thalamus. II. Vestibulo-proprioceptive convergence at thalamic neurons. *Exp. Brain Res.* 30, 219-232, 1977.
- Dekker, J.J., Kievit, J., Jacobson, S., Kuypers, H.G.J.M.: Retrograde axonal transport of horseradish peroxidase in the forebrain of the rat, cat and rhesus monkey. In Santini, M. (Ed.): *Prospectives in neurobiology*. Golgi Centennial Symposium, 201-208, 1975.
- DeLong, M.D.: Activity of pallidal neurons during movement. *J. Neurophysiol.* 34, 414-427, 1971.
- De Long, M.R., Strick, P.L.: Relation of basal ganglia, cerebellum and motor cortex units to ramp and ballistic movements. *Brain Res.* 71, 327-335, 1974.
- Deniau, J.M., Lackner, D., Feger, J.: Effect of substantia nigra stimulation on identified neurons in the VL-VA thalamic complex: comparison between intact and chronically decorticated cats. *Brain Res.* 145, 27-35, 1978.
- Desiraju, T., Purpura, D.P.: Synaptic convergence of cerebellar and lenticular projections to thalamus. *Brain Res.* 15, 544-547, 1969.
- Divac, I.: Magnocellular nuclei of the basal forebrain project to neocortex, brain stem, and olfactory bulb. Review of some functional correlates. *Brain Res.* 93, 385-398, 1975.
- Divac, I., LaVail, J.H., Rakic, P., Winston, K.R.: Heterogenous afferents to the inferior parietal lobule of the rhesus monkey revealed by the retrograde transport method. *Brain Res.* 123, 197-207, 1977.

- DeVito, J.L., Smith, O.A. Jr.: Subcortical projections of the prefrontal lobe of the monkey. *J. comp. Neurol.* 123, 413-424, 1964.
- DeVito, J.L.: Projections from the cerebral cortex to intralaminar nuclei in monkey. *J. comp. Neurol.* 136, 193-202, 1969.
- DeVito, J.L., Simmons, D.M.: Some connections of the posterior thalamus in monkey. *Exp. Neurol.* 51, 347-362, 1976.
- Eccles, J.C.: The cerebellum as a computer: patterns in space and time. *J. Physiol.* 229, 1-32, 1973.
- Eccles, J.C., Sabah, N.H., Táborková, H.: The pathways responsible for excitation and inhibition of fastigial neurones. *Exp. Brain Res.* 19, 78-99, 1974.
- Eccles, J.C., Rantucci, T., Sabah, N.H., Táborková, H.: Somatotopic studies on cerebellar fastigial cells. *Exp. Brain Res.* 19, 100-118, 1974.
- Eccles, J.C.: An instruction-selection theory of learning in the cerebellar cortex. *Brain Res.* 127, 327-352, 1977.
- Evarts, E.V., Thach, W.T.: Motor mechanisms of the CNS: cerebello-cerebellar interrelations. *Ann. Rev. Physiol.* 31, 451-498, 1969.
- Fink, R.P., Heimer, L.: Two methods for selective silver impregnation of degenerating axons and their synaptic endings in the central nervous system. *Brain Res.* 4, 369-374, 1967.
- Flood, S., Jansen, J.: The efferent fibers of the cerebellar nuclei and their distribution on the cerebellar peduncles in the cat. *Acta Anat.* 63, 137-166, 1966.
- Flumerfelt, B.A., Otabe, S., Courville, J.: Distinct projections to the red nucleus from dentate and interposed nuclei in the monkey. *Brain Res.* 50, 408-414, 1973.
- Flumerfelt, B.A., Caughell, K.A.: A horseradish peroxidase study of the cerebellorubral pathway in the rat. *Exp. Neurol.* 58, 95-101, 1978.
- Freeman, W., Watts, J.W.: Retrograde degeneration of the thalamus following prefrontal lobotomy. *J. comp. Neurol.* 86, 65-93, 1947.
- Fromm, Ch., Evarts, E.V.: Relation of motor cortex neurons to precisely controlled and ballistic movements. *Neuroscience Letters* 5, 259-265, 1977.
- Gerebtzoff, M.A.: Le pédoncle cérébelleux supérieur et les terminaisons réelles de la voie cérébello-thalamique. *Mém. de l'Acad. Roy. de Méd. de Belg.* 25, 1-58, 1936.
- Ghelarducci, B.: Responses of the cerebellar fastigial neurones to tilt. *Pflügers Arch.* 344, 195-206, 1973.
- Ghelarducci, B., Pompeiano, O., Spyer, K.M.: Distribution of the neuronal responses to static tilts within the cerebellar fastigial nucleus. *Arch. Ital. Biol.* 112, 126-141, 1974.

Goldberger, M.E., Growden, J.H.: Tremor at rest following cerebellar lesions in monkeys: effects of L-DOPA administration. *Brain Res.* 27, 183-187, 1971.

Goldberger, M.E., Growden, J.H.: Pattern of recovery following cerebellar deep nuclear lesions in monkeys. *Exp. Neurol.* 39, 307-322, 1973.

Graham, R.C., Karnovsky, M.J.: The early stages of absorption of injected horseradish peroxidase in the proximal tubules of the mouse kidney: Ultrastructural cytochemistry by a new technique. *J. Histochem. Cytochem.* 14, 291-302, 1966.

Graybiel, A.M., Devor, M.: A microelectrophoretic delivery technique for use with horseradish peroxidase. *Brain Res.* 68, 167-173, 1974.

Grimm, R.J., Rushmer, D.S.: The activity of dentate neurons during an arm movement sequence. *Brain Res.* 71, 309-326, 1974.

Haines, D.E.: A proposed functional significance of parvicellular regions of the lateral and medial cerebellar nuclei. *Brain Behav. Evol.* 14, 328-340, 1977.

Hanberry, J., Jasper, H.: Independence of diffuse thalamocortical projection system shown by specific nuclear destructions. *J. Neurophysiol.* 16, 252-271, 1953.

Harding, B.N.: An ultrastructural study of the termination of afferent fibers within the ventrolateral and centre median nuclei of the monkey thalamus. *Brain Res.* 54, 341-346, 1973.

Harting, J.K., Casagrande, V.A., Weber, J.T.: The projection of the primate superior colliculus upon the dorsal lateral geniculate nucleus: autoradiographic demonstration of interlaminar distribution of tectogeniculate axons. *Brain Res.* 150, 593-599, 1978.

Harper, J.W., Heath, R.G.: Ascending projections of the cerebellar fastigial nuclei: connections to the ectosylvian gyrus. *Exp. Neurol.* 42, 241-247, 1974.

Hassler, R.: Ueber die afferenten bahnen und thalamuskern des motorischen systems des groszhirns. I. Bindearm und fasciculus thalamicus. *Arch. Psychiatr. Z. Neurol.* 182, 759-785, 1949.

Hassler, R.: Anatomy of the thalamus. In Schaltenbrand, G., Bailey, P. (Eds.): Introduction to stereotaxis with an atlas of the human brain. I, 230-290, 1959.

Hassler, R., Munding, F., Riechert, T.: Pathophysiology of tremor at rest derived from the correlation of anatomical and clinical data. *Confin. Neurol.* 32, 79-87, 1970.

Hassler, R.: Fiber connections within the extrapyramidal system. *Confin. Neurol.* 36, 237-255, 1974.

Hassler, R., Wagner, A.: Locomotor activity and speed of movement in relation to monamine-acting drugs. *Int. J. Neurol.* 10, 80-97, 1975.

Hayrapetian, A.A., Vahanian, L.G.: Effects of cerebellar nuclei stimulation on the electrical activity of the neurons in the centrum medianum nucleus in cats. *Exp. Neurol.* 58, 311-322, 1978.

Hedreen, J.C., McGrath, S., Warner, C.: Survival time, aldehyde fixation, and axonal transport of horseradish peroxidase. *Neurosci. Abstr.* 2, 38, 1976.

Herkenham, M.: The nigro-thalamo-cortical connection mediated by the nucleus ventralis medialis thalami: evidence for a wide cortical distribution in the rat. *Anat. Rec.* 184, 426, 1976.

Herkenham, M.: The connections of the nucleus reuniens thalami: evidence for a direct thalamo-hippocampal pathway in the rat. *J. comp. Neurol.* 177, 589-610, 1978.

Herkenham, M.: The afferent and efferent connections of the ventromedial thalamic nucleus in the rat. *J. comp. Neurol.* 183, 487-518, 1979.

Hess, W.R.: *Das Zwischenhirn*, 1949.

Ito, M., Yoshida, M., Obata, K.: Monosynaptic inhibition of intracerebellar nuclei induced from the cerebellar cortex. *Experientia* 20, 575-576, 1964.

Ito, M., Yoshida, M., Obata, K., Kawai, H., Udo, M.: Inhibitory control of the intracerebellar nuclei by the purkinje cell axons. *Exp. Brain Res.* 10, 64-80, 1970.

Itoh, K., Mizuno, N.: Topographical arrangement of thalamocortical neurons in the centrolateral nucleus (CL) of the cat, with special reference to a spino-thalamo-motor cortical path through the CL. *Exp. Brain Res.* 30, 471-480, 1977.

Jacobson, S., Trojanowski, J.Q.: Amygdaloid projections to prefrontal granular cortex in rhesus monkey demonstrated with horseradish peroxidase. *Brain Res.* 100, 132-139, 1975.

Jane, J.A., Campbell, C.B.G., Yashon, D.: Pyramidal tract. A comparison of two prosimian primates. *Science* 147, 153-155, 1965.

Jansen, J., Brodal, A.: Experimental studies on the intrinsic fibers of the cerebellum. II. The cortico-nuclear projection. *J. comp. Neurol.* 73, 267-321, 1940.

Jansen, J., Jansen, J. Jr.: On the efferent fibers of the cerebellar nuclei in cat. *J. comp. Neurol.* 102, 607-632, 1955.

Jasper, H.H., Ajmone-Marsan, C.: A stereotaxic atlas of the diencephalon of the cat. *Natl. Res. Council of Canada (Ottawa)*. 1954.

Johnson, Th.N., Rosvold, H.E., Mishkin, M.: Projections from behaviorally-defined sectors of the prefrontal cortex to the basal ganglia, septum, and diencephalon of the monkey. *Exp. Neurol.* 21, 20-34, 1968.

Johnson, Th.N., Rosvold, H.E.: Topographic projections on the globus pallidus and the substantia nigra of selectively placed lesions in the precommissural caudate nucleus and putamen in the monkey. *Exp. Neurol.* 33, 584-596, 1971.

- Jones, E.G., Powell, T.P.S.: Connexions of the somatic sensory cortex of the rhesus monkey. III. Thalamic connexions. *Brain* 93, 37-56, 1970.
- Jones, E.G., Leavitt, R.Y.: Retrograde axonal transport and the demonstration of non-specific projections to the cerebral cortex and striatum from thalamic intralaminar nuclei in the rat, cat and monkey. *J. comp. Neurol.* 154, 349-378, 1974.
- Jones, E.G., Burton, H.: Cytoarchitecture and somatic sensory connectivity of thalamic nuclei other than the ventrobasal complex in the cat. *J. comp. Neurol.* 154, 395-432, 1974.
- Jones, E.G.: Possible determinants of the degree of retrograde neuronal labelling with horseradish peroxidase. *Brain Res.* 85, 249-253, 1975.
- Jones, E.G., Coulter, J.D., Burton, H., Porter, R.: Cells of origin and terminal distribution of corticostriatal fibers arising in the sensory-motor cortex of monkeys. *J. comp. Neurol.* 173, 53-80, 1977.
- Jones, E.G., Wise, S.P., Coulter, J.D.: Differential thalamic relationships of sensory-motor and parietal cortical fields in monkeys. *J. comp. Neurol.* 183, 833-882, 1979.
- Kawaguchi, S., Ono, T.: Responses of interpositus neurones to inputs from muscle receptors. *Exp. Brain Res.* 21, 375-386, 1974.
- Kennard, M.A., Ectors, L.: Forced circling movements in monkeys following lesions of the frontal lobes. *J. Neurophysiol.* 1, 45-54, 1938.
- Kievit, J., Kuypers, H.G.J.M. Fastigial cerebellar connections to the ventrolateral nucleus of the thalamus and the organization of the descending pathways. In Frigyesi, T., Rinvik, E., Yahr, M.D. (Eds.): *Corticothalamic projections and sensorimotor activities.* 1972.
- Kievit, J., Kuypers, H.G.J.M.: Subcortical afferents to the frontal lobe studied by means of retrograde horseradish peroxidase transport. *Brain Res.* 85, 261-266, 1975.
- Kievit, J., Kuypers, H.G.J.M.: Basal forebrain and hypothalamic connections to frontal and parietal cortex in the rhesus monkey. *Science* 187, 660-662, 1975.
- Kievit, J., Kuypers, H.G.J.M.: Organization of the thalamo-cortical connexions to the frontal lobe in the rhesus monkey. *Exp. Brain Res.* 29, 299-322, 1977.
- Kluver, H., Barrera, E.: A method for the combined staining of cells and fibers in the nervous system. *Neuropath. Exp. Neurol.* 12, 400-403, 1953.
- Kornhuber, H.H.: Motor functions of cerebellum and basal ganglia: the cerebellocortical saccadic (ballistic) clock, the cerebellonuclear hold regulator, and the basal ganglia ramp (voluntary speed smooth movement) generator. *Kybernetik* 8, 157-162, 1971.
- Krettek, J.E., Price, J.L.: A direct input from the amygdala to the thalamus and the cerebral cortex. *Brain Res.* 67, 169-174, 1974.
- Krieg, W.J.S.: A reconstruction of the diencephalic nuclei of macacus rhesus. *J. comp. Neurol.* 88, 1-52, 1948.

- Kristensson, K., Olsson, Y.: Retrograde axonal transport of protein. *Brain Res.* 29, 363-365, 1971.
- Kristensson, K., Olsson, Y.: Retrograde transport of horseradish peroxidase in transected axons. Time relationships between transport and induction of chromatolysis. *Brain Res.* 79, 101-109, 1974.
- Kristensson, K.: Retrograde axonal transport of protein tracers. In: Cowan, W.M., Cuenod, M. (Eds.): *The use of axonal transport for studies of neuronal connectivity.* 71-82, 1975.
- Kruger, L., Porter, P.: A behavioural study of the functions of the Rolandic cortex in the monkey. *J. comp. Neurol.* 109, 439-478, 1958.
- Künzle, H.: Bilateral projections from precentral motor cortex to the putamen and other parts of the basal ganglia. An autoradiographic study in macaca fascicularis. *Brain Res.* 88, 195-209, 1975.
- Künzle, H.: Thalamic projections from the precentral motor cortex in macaca fascicularis. *Brain Res.* 105, 253-267, 1976.
- Künzle, H., Akert, K.: Efferent connections of cortical area 8 (frontal eye field) in macaca fascicularis. A reinvestigation using the autoradiographic technique. *J. comp. Neurol.* 173, 147-164, 1977.
- Künzle, H.: Projections from the primary somatosensory cortex to basal ganglia and thalamus in the monkey. *Exp. Brain Res.* 30, 481-492, 1977.
- Künzle, H.: An autoradiographic analysis of the efferent connections from premotor and adjacent prefrontal regions (areas 6 and 9) in macaca fascicularis. *Brain Behav. Evol.* 15, 185-234, 1978.
- Kuo, J-S., Carpenter, M.B.: Organization of pallidothalamic projections in the rhesus monkey. *J. comp. Neurol.* 151, 201-236, 1973.
- Kusama, T., Mabuchi, M.: Stereotaxic atlas of the brain of macaca fuscata. 1970.
- Kuypers, H.G.J.M.: Some projections from the peri-central cortex to the pons and lower brain stem in monkey and chimpanzee. *J. comp. Neurol.* 110, 221-256, 1958.
- Kuypers, H.G.J.M.: Central cortical projections to motor and somatosensory cell groups. *Brain* 83, 161-184, 1960.
- Kuypers, H.G.J.M., Fleming, W.R., Farinholt, J.W.: Subcortico-spinal projections in the rhesus monkey. *J. comp. Neurol.* 118, 107-137, 1962.
- Kuypers, H.G.J.M.: The descending pathways to the spinal cord, their anatomy and function. In Eccles, J.C., Schade, J.P. (Eds.): *Organization of the spinal cord, Progress in Brain Research*, vol. 11, 178-200, 1964.
- Kuypers, H.G.J.M.: Centremedian. Comments on Mehler, W.R., Centremedian of Luys. In Purpura, D.P., Yahr, M.D. (Eds.): *The Thalamus.* 1966.
- Kuypers, H.G.J.M., Lawrence, D.G.: Cortical projections to the red nucleus and the brain stem in the rhesus monkey. *Brain Res.* 4, 151-188, 1967.

- Kuypers, H.G.J.M., Brinkman, J.: Precentral projections to different parts of the spinal intermediate zone in the rhesus monkey. *Brain Res.* 24, 29-48, 1970.
- Kuypers, H.G.J.M., Kievit, J., Groen-Klevant, A.C.: Retrograde axonal transport of horseradish peroxidase in rat's forebrain. *Brain Res.* 67, 211-218, 1974.
- Kuypers, H.G.J.M., Maisky, V.A.: Retrograde axonal transport of horseradish peroxidase from spinal cord to brain stem cell groups in the cat. *Neuroscience Letters* 1, 9-14, 1975.
- Kuypers, H.G.J.M., Maisky, V.A.: Funicular trajectories of descending brain stem pathways in cat. *Brain Res.* 136, 159-165, 1977.
- Lafleur, J., De Lean, J., Boucher, R., Guiot, G., Laroche, L., Poirier, L.J.: Physiopathological study in monkeys with partial and complete destruction of cerebellar structures. *Anat. Rec.* 175, 366, 1973.
- Lafleur, J., De Lean, J., Poirier, L.J.: Physiopathology of the cerebellum in the monkey. I. Origin of cerebellar afferent nervous fibers from the spinal cord and brainstem. *J. Neurol. Sci.* 22, 471-490, 1974.
- Lafleur, J., De Lean, J., Poirier, L.J.: Physiopathology of the cerebellum in the monkey. II. Motor disturbances associated with partial and complete destruction of cerebellar structures. *J. Neurol. Sci.* 22, 491-509, 1974.
- LaVail, J.H., LaVail, M.M.: Retrograde axonal transport in the central nervous system. *Science* 176, 1416-1417, 1972.
- LaVail, J.H., Winston, K.R., Tish, A.: A method based on intraaxonal transport of protein for identification of cell bodies of origin of axons terminating within the CNS. *Brain Res.* 58, 470-477, 1973.
- LaVail, J.H.: Retrograde cell degeneration and retrograde transport techniques. In: Cowan, W.M., Cuenod, M. (Eds.): *The use of axonal transport for studies of neuronal connectivity.* 217-248, 1975.
- Leichnetz, G.R., Astruc, J.: Efferent connections of the orbitofrontal cortex in the marmoset (*Saguinus oedipus*). *Brain Res.* 84, 169-180, 1975.
- Lemon, R.N.: Short latency peripheral inputs to the motor cortex in conscious monkeys. *Brain Res.* 161, 150-155, 1979.
- Levine, M.S., Hull, C.D., Buchwald, N.A.: Pallidal and entopeduncular intracellular responses to striatal, cortical, thalamic, and sensory inputs. *Exp. Neurol.* 44, 448-460, 1974.
- Loe, P.R., Whitsel, B.L., Dreyer, D.A., Metz, C.B.: Body representation in ventrobasal thalamus of macaque: a single-unit analysis. *J. Neurophysiol.* 40, 1339-1355, 1977.
- Macchi, G., Quattrini, A., Chinzari, P., Capocchi, G.: Valutazione quantitativa della perdita cellulare nei nuclei intralaminari del talamo dopo lesioni corticali et sottocorticali. *Boll. Soc. ital. Biol. sper.* 46, 218-221, 1970.

- Marburg, D.L.: The effect on reaction to painful stimuli of lesions in the centro-median nucleus in the thalamus of the monkey. *Intern. J. Neuroscience* 5, 153-158, 1973.
- Marshall, J.F., Teitelbaum, P.: Further analysis of sensory inattention following lateral hypothalamic damage in rats. *J. comp. Physiol. Psychol.* 86, 375-395, 1974.
- Massion, J.: Le noyau ventrolatéral, structure motrice thalamique. *Laval Medical* 40, 411-421, 1969.
- Massion, J.: Intervention des voies cérébello-corticales et cortico-cérébelleuses dans l'organisation et la régulation du mouvement. *J. de Physiol.* 67, 117A-170A, 1973.
- Mathers, L.H.: Tectal projection to the posterior thalamus in the squirrel monkey. *Brain Res.* 35, 295-298, 1971.
- Mathers, L.H.: The synaptic organization of the cortical projection to the pulvinar of the squirrel monkey. *J. comp. Neurol.* 146, 43-60, 1972.
- Mathers, L.H., Rapisardi, S.C.: Visual and somatosensory receptive fields of neurons in the squirrel monkey pulvinar. *Brain Res.* 64, 65-83, 1973.
- McLean, P.D.: *The hypothalamus*, 1969.
- McMasters, R.E.: Efferent projections of the deep nuclei of the cat. *Anat. Rec.* 127, 331-332, 1957.
- McMasters, R.E., Russell, G.V.: Efferent pathways from the deep cerebellar nuclei of the cat. *J. comp. Neurol.* 110, 205-220, 1958.
- Mehler, W.R., Vernier, V.G., Nauta, W.J.H.: Efferent projections from dentate and interpositus nuclei in primates. *Anat. Rec.* 130, 430-431, 1958.
- Mehler, W.R., Feferman, M.E., Nauta, W.J.H.: Ascending axon degeneration following anterolateral cordotomy. An experimental study in the monkey. *Brain* 83, 718-750, 1960.
- Mehler, W.R.: Further notes on the center median of Luys. In Purpura, D.P., Yahr, M.D. (Eds.): *The thalamus*. 1966.
- Mehler, W.R.: Idea of a new anatomy of the thalamus. *J. Psychiat. Res.* 8, 203-217, 1971.
- Mehler, W.R., Nauta, W.J.H.: Connections of the basal ganglia and of the cerebellum. *Confin. Neurol.* 36, 205-222, 1974.
- Mettler, F.A.: Extracortical connections of the primate frontal cerebral cortex. I. Thalamo-cortical connections. *J. comp. Neurol.* 86, 95-117, 1947.
- Meyer, A., Beck, E., McLardy, T.: Prefrontal leucotomy: A neuroanatomical report. *Brain* 70, 18-49, 1947.
- Meyer-Lohmann, J., Hore, J., Brooks, V.B.: Cerebellar participation in generation of prompt arm movements. *J. Neurophysiol.* 40, 1038-1050, 1977.

- Miller, C.A.: Behavioral effects of some cerebellar lesions in macaques. *Anat. Rec.* 178, 417, 1974.
- Miller, R.A., Strominger, N.L.: An experimental study of the efferent connections of the superior cerebellar peduncle in the rhesus monkey. *Brain Res.* 133, 237-250, 1977.
- Mishkin, M., Manning, F.J.: Non-spatial memory after selective prefrontal lesions in monkeys. *Brain Res.* 143, 313-323, 1978.
- Mizuno, N., Konishi, A., Sato, M., Kawaguchi, S., Yamamoto, T., Kawamura, S., Yamawaki, M.: Thalamic afferents to the rostral portions of the middle suprasylvian gyrus in the cat. *Exp. Neurol.* 48, 79-87, 1975.
- Molenaar, W.M.: An anatomical study of the propriospinal connections in the cat. *Proefschrift*, 1977.
- Moore, R.Y., Goldberg, J.M.: Projections of the inferior colliculus in the monkey. *Exp. Neurol.* 14, 429-438, 1966.
- Moore, J.K., Karapas, F., Moore, R.Y.: Projections of the inferior colliculus in insectivores and primates. *Brain Behav. Evol.* 14, 301-327, 1977.
- Mortimer, J.A.: Cerebellar response to teleceptive stimuli in alert monkeys. *Brain Res.* 83, 369-390, 1975.
- Motokizawa, F.: Olfactory input to the thalamus: electrophysiological evidence. *Brain Res.* 67, 334-337, 1974.
- Mountcastle, V.B., Henneman, E.: The representation of tactile sensibility in the thalamus of the monkey. *J. comp. Neurol.* 97, 409-439, 1952.
- Murphy, M.G., O'Leary, J.L.: Hanging and climbing functions in raccoon and sloth after total cerebellectomy. *Arch. Neurol.* 28, 111-117, 1973.
- Murray, M.: Degeneration of some intralaminar thalamic nuclei after cortical removals in the cat. *J. comp. Neurol.* 127, 341-368, 1966.
- Nashold, B.S., Slaughter, D.G.: Effects of stimulating or destroying the deep cerebellar regions in man. *J. Neurosurg.* 31, 172-186, 1969.
- Nauta, W.J.H., Whitlock, D.G.: An anatomical analysis of the non-specific thalamic projection system. In Delafresne, J.F. (Ed.): *Brain Mechanisms and consciousness*, 1954.
- Nauta, W.J.H.: Neural associations of the amygdaloid complex in the monkey. *Brain* 85, 505-520, 1962.
- Nauta, W.J.H., Mehler, W.R.: Projections of the lentiform nucleus in the monkey. *Brain Res.* 1, 3-42, 1966.
- Nauta, W.J.H., Haymaker, W.: *The hypothalamus*. 136-209, 1969.
- Nauta, H.J.W., Pritz, M.B., Lasek, R.J.: Afferents to rat caudoputamen studied with horseradish peroxidase. An evaluation of a retrograde neuroanatomical research method. *Brain Res.* 67, 219-238, 1974.
- Nishimi, M., Okada, Y.: Thalamic afferents to the limbic system studied with the method of retrograde axonal transport of horseradish peroxidase. *Brain Res.* 145, 225-238, 1978.

- Olszewsky, J.: The thalamus of the macaca mulatta, an atlas for use with the stereotaxic instrument. 1952.
- Papez, J.W., Aronson, L.R.: Thalamic nuclei of pithecus (macacus) rhesus. I. Ventral thalamus. Arch. Neurol. Psychiat. 32, 1-26, 1934.
- Percheron, G.: The thalamic territory of cerebellar afferents and the lateral region of the thalamus of the macaque in stereotaxic ventricular coordinates. J. Hirnforsch. 18, 375-400, 1977.
- Peters, M., Monjan, A.A.: Behavior after cerebellar lesions in cats and monkeys. Physiol. Behav. 6, 205-206, 1971.
- Peters, M., Filter, P.M.: Performance of a motor task after cerebellar cortical lesions in rats. Physiol. Behav. 11, 13-16, 1973.
- Petras, J.M.: Some fiber connections of the precentral cortex (areas 4 and 6) with the diencephalon in the monkey (macaca mulatta). Anat. Rec. 148, 322, 1964.
- Petras, J.M.: Some efferent connections of the motor and somatosensory cortex of simian primates and felid, canid and procyonid carnivores. Ann. N.Y. Sci. 167, 469-505, 1969.
- Pickel, V.M., Segal, M., Bloom, F.E.: An autoradiographic study of the efferent pathways of the locus coeruleus. J. comp. Neurol. 155, 15-42, 1974.
- Powell, T.P.S., Cowan, W.M.: A study of thalamo-striate relations in the monkey. Brain 79, 364-390, 1932.
- Powell, T.P.S.: Residual neurons in the human thalamus following hemidecortication. Brain 75, 571-583, 1952.
- Powell, T.P.S., Mountcastle, V.B.: The cytoarchitecture of the post-central gyrus of the monkey macaca mulatta. Johns Hopk. Hosp. Bull. 105, 108-131, 1959.
- Powell, E.W., Hatton, J.B.: Projections of the inferior colliculus in cat. J. comp. Neurol. 136, 183-192, 1969.
- Powell, E.W.: Limbic projections to the thalamus. Exp. Brain Res. 17, 394-401, 1973.
- Pribram, K.H., Chow, K.L., Semmes, J.: Limit and organization of the cortical projection from the medial thalamic nuclei in monkey. J. comp. Neurol. 98, 433-448, 1953.
- Rand, R.W.: An anatomical and experimental study of the cerebellar nuclei and their efferent pathways in the monkey. J. comp. Neurol. 101, 167-223, 1954.
- Ranson, S.W., Ingram, W.R.: The diencephalic course and termination of the medial lemniscus and the brachium conjunctivum. J. comp. Neurol. 56, 257-275, 1932.
- Rasmussen, A.T.: Origin and course of the fasciculus uncinatus (Russell) in the cat, with observations on other fiber tracts arising from the cerebellar nuclei. J. comp. Neurol. 57, 165-197, 1922.

- Riche, D., Courville, J., Massion, J., Nieoullon, A.: Stereotaxic anatomy of the cerebellar nuclei of the baboon (*papio papio*). *J. de Physiol.* 63, 793-837, 1971.
- Rinvik, E., Grofová, I.: Cerebellar projections to the nuclei ventralis lateralis and ventralis anterior thalami. *Anat. Embryol.* 146, 95-111, 1974.
- Rispal-Adel, L., Latreille, J., Vanuxem, P.: Repartition sur le cortex moteur des projections des différents noyaux cérébelleux chez le chat. *C.R. Acad. Sc. Paris.* 272, 451-454, 1971.
- Rispal-Adel, L., Grangetto, A.: The cerebello-thalamo-cortical pathway. Topographical investigation at the unitary level in the cat. *Exp. Brain Res.* 28, 101-123, 1977.
- Roberts, T.S., Akert, K.: Insular and opercular cortex and its thalamic projections in macaca mulatta. *Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat.* 92, 1-43, 1963.
- Robinson, B.W., Mishkin, M.: Alimentary responses to forebrain stimulation in monkeys. *Exp. Brain Res.* 4, 330-366, 1968.
- Rose, J.E., Woolsey, C.N.: Cortical connections and functional organization of the thalamic auditory system of the cat. In Harlow, H.F., Woolsey, C.N. (Eds.): *Biological and biochemical bases of behaviour*, 127-150, 1958.
- Roy, R., Courville, J.: A projection from the posterior interposed nucleus of the cerebellum. *Anat. Rec.* 178, 453-454, 1974.
- Sachs, E., Fincher, E.F.: Anatomical and physiological observations on lesions in the cerebellar nuclei in macacus rhesus. *Brain* 50, 350-365, 1927.
- Sakai, S.: Some observations on the corticothalamic fiber connections in the monkey. *Proc. Jap. Acad.* 43, 822-826, 1967.
- Sasaki, K., Matsuda, Y., Kawaguchi, S., Mizuno, N.: On the cerebello-thalamo-cerebral pathway for the parietal cortex. *Exp. Brain Res.* 16, 89-103, 1972.
- Sasaki, K., Matsuda, Y., Oka, H., Mizuno, N.: Thalamo-cortical projections for recruiting responses and spindling-like responses in the parietal cortex. *Exp. Brain Res.* 22, 87-96, 1975.
- Sasaki, K., Kawaguchi, S., Oka, H., Sakai, M., Mizuno, N.: Electrophysiological studies on the cerebellocerebral projections in monkeys. *Exp. Brain Res.* 24, 495-507, 1976.
- Scheibel, M.E., Scheibel, A.B.: The organization of the ventral anterior nucleus of the thalamus. A golgi study. *Brain Res.* 1, 250-268, 1966.
- Scheibel, M.E., Scheibel, A.B.: Structural organization of nonspecific thalamic nuclei and their projection towards cortex. *Brain Res.* 6, 60-94, 1967.
- Scheibel, M.E., Scheibel, A.B.: Input-output relations of the thalamic nonspecific system. *Brain Behav. Evol.* 6, 332-358, 1972.

- Scollo-Lavizarri, G., Akert, K.: Cortical area 8 and its thalamic projection in macaca mulatta. *J. comp. Neurol.* 121, 259-269, 1963.
- Shapovalov, A.I., Karamjan, O.A., Tamarova, Z.A., Kurchavyi, G.G.: Cerebello-rubrospinal effects on hindlimb motoneurons in the monkey. *Brain Res.* 47, 49-59, 1972.
- Showers, M.J.C.: Correlation of the medial thalamic nuclear activity with cortical and subcortical neuronal arcs. *J. comp. Neurol.* 109, 261-315, 1958.
- Siegel, Ph., Wepsic, J.G.: Alteration of nociception by stimulation of cerebellar structures in the monkey. *Physiol. Behav.* 13, 189-194, 1974.
- Siegel, J., Wang, R.Y.: Electroencephalographic, behavioral and single-unit effects produced by stimulation of forebrain inhibitory structures in cats. *Exp. Neurol.* 42, 28-50, 1974.
- Snider, R.S., Lee, J.C.: A stereotaxic atlas of the monkey brain (macaca mulatta). 1961.
- Snider, R.S., Niemer, W.T.: A stereotaxic atlas of the cat brain. 1961.
- Sprague, J.M., Chambers, W.W.: Control of posture by reticular formation and cerebellum in the intact, anesthetized and unanesthetized and in the decerebrated cat. *Amer. J. Physiol.* 176, 52-64, 1954.
- Sprague, J.M., Chambers, W.W.: An analysis of cerebellar function in the cat, as revealed by its partial and complete destruction, and its interaction with the cerebral cortex. *Arch. Ital. Biol.* 97, 68-88, 1959.
- Starzl, T.E., Whitlock, D.G.: Diffuse thalamic projection system in monkey. *J. Neurophysiol.* 15, 449-468, 1952.
- Sterman, M.B., Clemente, C.D.: Forebrain inhibitory mechanisms: sleep patterns induced by basal forebrain stimulation in the behaving cat. *Exp. Neurol.* 6, 103-117, 1962.
- Strick, P.L.: Multiple sources of thalamic input to the primate motor cortex. *Brain Res.* 88, 372-377, 1975.
- Strick, P.L.: Anatomical analysis of ventrolateral thalamic input to primate motor cortex. *J. Neurophysiol.* 39, 1020-1031, 1976.
- Strick, P.L.: Activity of ventrolateral thalamic neurons during arm movement. *J. Neurophysiol.* 39, 1032-1044, 1976.
- Strick, P.L., Preston, J.B.: Multiple representation in the primate motor cortex. *Brain Res.* 154, 366-370, 1978.
- Strominger, N.L., Miller, R.A.: Ascending degeneration following lesions in the superior cerebellar peduncle and red nucleus in the rhesus monkey. *Anat. Rec.* 178, 471-472, 1974.
- Tanabe, T., Iino, M., Ooshima, Y., Takagi, S.F.: An olfactory area in the frontal lobe. *Brain Res.* 80, 127-130, 1974.
- Szabo, J.: Projections to some brain stem and thalamic structures from the cerebellum and entopeduncular nucleus in the cat. *Anat. Rec.* 172, 415, 1972.

- Tanaka, D.: Effects of selective prefrontal decortication on escape behaviour in the monkey. *Brain Res.* 53, 161-173, 1973.
- Tanaka, D. Jr.: Thalamic projections of the dorsomedial prefrontal cortex in the rhesus monkey (*macaca mulatta*). *Brain Res.* 110, 21-38, 1976.
- Terzuolo, C.A., Soechting, J.F., Viviani, P.: Studies on the control of some simple motor tasks. I. Relations between parameters of movements and EMG activities. *Brain Res.* 58, 212-216, 1973.
- Terzuolo, C.A., Soechting, J.F., Viviani, P.: Studies on the control of some simple motor tasks. II. On the cerebellar control of movements in relation to the formulation of intentional commands. *Brain Res.* 58, 217-222, 1973.
- Thach, W.T.: Timing of activity in cerebellar dentate nucleus and cerebral motor cortex during prompt volitional movement. *Brain Res.* 88, 233-241, 1975.
- Thomas, D.M., Kaufman, R.P., Sprague, J.M., Chambers, W.W.: Experimental studies of the vermal cerebellar projections in the brain stem of the cat (fastigiobulbar tract). *J. Anat. London* 90, 371-385, 1956.
- Tobias, T.J.: Afferents to prefrontal cortex from the thalamic medio-dorsal nucleus in the rhesus monkey. *Brain Res.* 83, 191-212, 1975.
- Tolbert, D.L.: An anatomical study of cerebral and cerebellar projections to the rostral ventral thalamic nuclei in the cat. *Anat. Rec.* 178, 476, 1974.
- Torvik, A.: The ascending fibers from the main trigeminal sensory nucleus: An experimental study in the cat. *Amer. J. Anat.* 100, 1-15, 1957.
- Trojanowski, J.Q., Jacobson, S.: Medial pulvinar afferents to frontal eye fields in rhesus monkey demonstrated by horseradish peroxidase. *Brain Res.* 80, 395-411, 1974.
- Trojanowski, J.Q., Jacobson, S.: A combined horseradish peroxidase- autoradiographic investigation of reciprocal connections between superior temporal gyrus and pulvinar in squirrel monkey. *Brain Res.* 85, 347-353, 1975.
- Trojanowski, J.Q., Jacobson, S.: Areal and laminar distribution of some pulvinar cortical efferents in rhesus monkey. *J. comp. Neurol.* 169, 371-392, 1976.
- Trojanowski, J.Q., Jacobson, S.: Peroxidase labeled subcortical afferents to pulvinar in rhesus monkey. *Brain Res.* 97, 144-150, 1976.
- Trojanowski, J.Q., Jacobson, S.: The morphology and laminar distribution of cortico-pulvinar neurons in the rhesus monkey. *Exp. Brain Res.* 28, 51-62, 1977.
- Ungerstedt, U.: Stereotaxic mapping of monoamine pathways in the rat brain. *Acta Physiol. Scand. Suppl.* 367, 1-44, 1971.

Usunoff, K.G., Hassler, R., Wagner, A., Bak, I.J.: The efferent connections of the head of the caudate nucleus in the cat: an experimental morphological study with special reference to a projection to the raphe nuclei. *Brain Res.* 74, 143-148, 1974.

Verhaart, W.J.C.: The fiber content of the superior cerebellar peduncle in the pons and the mesencephalon. *Acta Morphol. Neurol. Scand.* 1, 21-29, 1956.

Voogd, J.: The cerebellum of the cat. Structure and fibre connexions. Van Gorcum & Comp. N.V., Assen. 1964.

Voogd, J.: Comparative aspects of the structure and fibre connections of the mammalian cerebellum. In Fox, C.A., Snider, R.S. (Eds.): *The cerebellum*, *Progress in Brain Res.* 25, 94-134, 1967.

Walberg, F., Jansen, J.: Cerebellar corticovestibular fibers in the cat. *Exp. Neurol.* 3, 32-52, 1961.

Walberg, F., Pompeiano, O., Brodal, A., Jansen, J.: The fastigio-vestibular projection in the cat. An experimental study with silver impregnation methods. *J. comp. Neurol.* 118, 49-75, 1962.

Walberg, F., Pompeiano, O., Westrum, L.E., Hauglie-Hanssen, E.: Fastigioreticular fibers in the cat. An experimental study with silver methods. *J. comp. Neurol.* 119, 187-199, 1969.

Walker, A.E.: *The primate thalamus.* 1938a.

Walker, A.E.: The thalamus of the chimpanzee. IV. Thalamic projections to the cerebral cortex. *J. Anat. London* 73, 37-93, 1938b.

Whitsel, B.L., Rustioni, A., Dreyer, D.A., Loe, P.R., Allen, E.E., Metz, C.B.: Thalamic projections to S-1 in macaque monkey. *J. comp. Neurol.* 178, 385-410, 1978.

Wirth, F.P., O'Leary, J.L.: Locomotor behavior of decerebellated arboreal mammals-monkey and raccoon. *J. comp. Neurol.* 157, 53-86, 1974.

Woolsey, C.N., Settlage, P.H., Meyer, D.R., Spencer, W., Hamuy, P., Travis, A.M.: Patterns of localization in the precentral and "supplementary" motor areas and their relation to the concept of a premotor area. *Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis.* 30, 238-264, 1950.

Yu, J.: Postural effects of cerebellar vermal zonal lesions in the rhesus monkey. *Anat. Rec.* 175, 476, 1973.

Zorub, D.S., Richardson, D.E.: An extralemniscal projection to the centrum medianum and pulvinar of the thalamus. *Confin. Neurol.* 35, 356-367, 1973.

Dankwoord

Graag wil ik een aantal mensen bedanken, die een belangrijke rol gespeeld hebben bij de totstandkoming van dit proefschrift.

Allereerst ben ik Prof.Dr. Hans Kuypers, die mij leerde wat wetenschappelijk onderzoek is, en die met niet-aflatende energie dit onderzoek begeleid heeft, veel dank verschuldigd.

Verder Prof.Dr. Lohman, die zo vriendelijk was een belangrijk deel van de eindredactie van dit proefschrift voor zijn rekening te nemen, en Dr. Voogd, die het geheel van waardevolle kritiek voorzag.

Dr. Jan Dekker, die de HRP-techniek toepasbaar maakte in de aap, Corry Bijker-Biemon, die op de haar eigen voortreffelijke wijze een groot deel van de histologie verzorgde, Eddie Dalm, die op uitstekende wijze bij het OK-gebeuren assisteerde, en Bob Verhoeven, die de apen altijd even goed verzorgde.

De Heer van den Oudenalder, Paula van Alphen en Paula Delfos voor het uitstekende fotografiewerk, en Edith Jongbloed-Klink, die bereid was haar vrije tijd op te offeren om dit proefschrift op de gebruikelijke voortreffelijke wijze te typen.

Voorts John Schoelitsz, die mij een aantal van de histologische technieken leerde, de kolonel-arts Dr. L.F. Bakker, die mij in de gelegenheid stelde in mijn militaire diensttijd een groot deel van dit proefschrift te schrijven en verder allen die op wat voor wijze dan ook hebben meegewerkt aan de totstandkoming van dit proefschrift.

Tenslotte, last but certainly not least, mijn vrouw Petry, die gedurende een aantal jaren veel van onze vrije tijd besteed zag worden aan dit proefschrift, en die gedurende deze gehele periode een geweldige steun is geweest.

Curriculum Vitae

Job Kievit werd geboren in 1950 te Den Helder. Na het doorlopen van de lagere school in 5 jaar volgde hij zijn middelbare school opleiding aan het Libanon Lyceum te Rotterdam, alwaar hij in 1967 eindexamen Gymnasium-B deed. In datzelfde jaar begon hij aan de Medische Faculteit te Rotterdam aan de studie geneeskunde, waarin hij in 1972 het doctoraal-examen behaalde.

Inmiddels was hij reeds 2½ jaar werkzaam als studentassistent op de afdeling Neuroanatomie, waar hij onder leiding van Prof.Dr. H.G.J.M. Kuypers onderzoek deed naar de cerebello-thalamische verbindingen in de rhesusaap. Op deze afdeling werkte hij, na het behalen van het doctoraal-examen, gedurende 3½ jaar als wetenschappelijk medewerker op een Fungo-positie. In deze periode voltooide hij zijn experimenten betreffende de cerebello-thalamische en thalamo-corticale verbindingen in de rhesusaap, en werkte hij mee aan het onderwijs in de anatomie van hoofd en hals en van het centrale zenuwstelsel.

In 1976 hervatte hij de medische studie en in 1977 behaalde hij het artsexamen. Na het vervullen van de militaire dienstplicht werd hij aangesteld als assistent-arts op de afdeling Chirurgie (Hoofd Dr. J.D. Bom, chirurg) van het Ziekenhuis Leyenburg te Den Haag. In dit ziekenhuis is hij inmiddels, na een stage van 6 maanden op de afdeling Intensive Care (Hoofd C.R. Vonk, anesthesist), in opleiding tot chirurg.

