Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Band: 36 (1980)

Artikel: Retrograder axonaler Transport und neuronale Transmittorspezifität

Autor: Streit, P.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-308226

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 20.08.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss. 36, 21-51 (1980)

Institut für Hirnforschung der Universität Zürich

RETROGRADER AXONALER TRANSPORT UND NEURONALE TRANSMITTORSPEZIFITÄT

P. STREIT

Zusammenfassung

Die Hypothese über die transmittor-spezifische, retrograde Markierung von Nervenbahnen und dafür relevante Befunde werden diskutiert. Nach Injektion von (^{3}H)-Glyzin in das Tectum opticum der Taube tritt in einem beschränkten Teil des subtectalen Nucleus isthmi, pars parvocellularis (Ipc), eine rasche Markierung von intrinsischen Elementen auf, die eine schnelle, retrograde Wanderung von Radioaktivität in Neuronen der glyzinergen Ipc-tectalen Bahn anzeigt. Die folgenden Markierungs-Muster sprechen für eine retrograde Markierung mit einer gewissen, teilweise transmittor-spezifischen Selektivität in den betroffenen Bahnen: Markierung von Nervenzellkörpern in der Substantia nigra, in den Zellgruppen A8 und A10 und im Nucleus raphé dorsalis nach (^{3}H)-Dopamin- oder (^{3}H)-Serotonin-Injektion, hingegen im Cortex und im Thalamus nach (^{3}H)-D-Aspartat-Injektion in das Caudoputamen der Ratte und im Nucleus raphé dorsalis nach (^{3}H)-Serotonin-Injektion, aber im Caudoputamen nach (^{3}H)-GABA-Injektion in die Substantia nigra. Transmittorbezogener, retrograder Transport könnte als neuro-anatomische Methode nützlich werden. Die Zellbiologie und eine mögliche biologische Bedeutung des Phänomens bleiben abzuklären.

Summary

The hypothesis on transmitter specific, retrograde labeling of neuronal pathways and observations relevant to this hypothesis are discussed.
After injection of (^{3}H)-glycine into the pigeon optic tectum fast labeling of intrinsic elements in a restricted part of the subtectal n. isthmi, pars parvocellularis (Ipc), is found - strongly suggesting a rapid retrograde migration of radioactivity in neurons of the glycinergic Ipc-tectal pathway. Labeling of neuronal perikarya in the substantia nigra, in cell groups A8 and A10 and in the n. raphé dorsalis after (^{3}H)-dopamine- and (^{3}H)-serotonin-injection, however in the cortex and in the thalamus after (^{3}H)-D-aspartate-injection into the rat

caudoputamen and in the n. raphé dorsalis after (^{3}H)-serotonin-injection but in the caudoputamen after (^{3}H)-GABA-injection into the substantia nigra - all these patterns indicate a retrograde labeling with a certain - partly transmitter specific - selectivity in the pathways concerned. Transmitter related, retrograde transport may become a useful neuro-anatomical method. The cell biology and a possible biological function of the phenomenon remain to be investigated.

Neurone, die Bausteine des Nervensystems, besitzen - wie alle anderen lebenden Zellen auch - gewisse allgemeine genetische, organisatorische und biochemische Grundeigenschaften, sind aber durch spezialisierte strukturelle, biophysikalische und chemische Eigenheiten ausgezeichnet. Verzweigte Zellfortsätze, Axon und Dendriten, bestimmen im wesentlichen die komplexe äussere Form und auch die Anordnung von Lokal- und Fernverbindungen, die Konnektivität, der Neurone. Nervenzellen können aufgrund von besonderen Ionenmechanismen an der Zellmembran bioelektrische Impulse generieren und weiterleiten. Diese Signale werden mittels einer speziellen zellulären Maschinerie und gewissen chemischen Substanzen, Transmittoren, und deren Rezeptoren als hemmende oder erregende Einflüsse von einer Nervenzelle auf eine andere Nervenzelle übertragen, mit denen meist besonders gestaltete Kontaktstellen, Synapsen, bestehen. Von den möglichen Chemospezifitäten der Neurone ist die transmittorbezogene am besten erforscht und bekannt. Eine immer grössere Vielzahl von etablierten oder vermuteten Transmittoren einerseits und die unglaubliche Vielfalt der neuronalen Konnektivität andererseits summieren sich zu einer komplexen chemo-anatomischen Organisation des Nervensystems, die noch keineswegs bekannt, ja teilweise nicht einmal methodisch fassbar erscheint.
Im Zusammenhang mit der Transmittorspezifität wurde in den letzten Jahren ein neues Prinzip der neuronalen Zell-Biologie erkannt: gewisse Nervenendigungen besitzen einen selektiven Aufnahme-Mechanismus mit hoher Affinität für den Transmittor, den sie freisetzen (Übersicht: SNYDER et al., 1973). Dieser "high affinity uptake" wurde gefunden für die Monoamine (Noradrenalin, Dopamin und Serotonin) und ebenso für gewisse Aminosäuren (GABA, i.e. γ-Aminobuttersäure, Glyzin und Glutamat). Transportvorgänge in Axon und Dendriten wurden in den letzten Jahren als weitere Prinzipien in der neuronalen Zellbiologie herausgearbeitet. Solche Transportvorgänge bedeuten eine Art von Kommunikation in einem weiten Sinne, die notwendig ist nur schon von der Tatsache her, dass die verschiedenen zellulären Maschinerien - allgemeine und spezialisierte - nicht homogen über das Neuron mit seinen Fortsätzen verteilt sind. Der somatofugale oder anterograde axonale Transport spielt eine wichtige Rolle für Struktur und Funktion der Synapse (Uebersicht: CUÉNOD, 1974). Der

somatopetale oder retrograde axonale Transport wurde bekannt als "ein Weg für trophische Signale und Neurotoxine" (SCHWAB et al., 1979; Uebersicht: SCHWAB, 1980, vorangehende Arbeit). Es werden daneben aber auch weitere Fremdsubstanzen wie Meerrettich-Peroxidase (Uebersichten: KRISTENSSON, 1975; LAVAIL, 1975), gewisse Lektine (SCHWAB et al., 1978; DUMAS et al., 1979) und viele andere mehr im Bereiche der Nervenendigungen aufgenommen und intra-axonal zum Zellkörper transportiert. Es sei an dieser Stelle nur angedeutet, dass der retrograde Transport von Markierungs-Substanzen zu einem wichtigen Werkzeug in der experimentellen Neuroanatomie geworden ist (Uebersicht: JONES und HARTMAN 1978). In der vorliegenden Arbeit sollen die experimentellen Befunde zusammengefasst und überdacht werden, die zur Hypothese führten, dass eine Kombination der zellbiologischen Prinzipien "transmittor-selektive Aufnahme" und "retrograder axonaler Transport" möglich wäre. Diese Hypothese fand ihren Ursprung in der Beobachtung im Sehlappen der Taube, dass glyzinabhängige Radioaktivität nach Aufnahme im entsprechenden Endigungsgebiet retrograd zum Zellkörper wanderte (HUNT et al., 1977; CUÉNOD und HENKE, 1978; CUÉNOD und STREIT, 1980; STREIT et al., 1979b). Weitere Untersuchungen in Projektionen zum Striatum und zur Substantia nigra der Ratte, die in Bezug auf ihren Transmittor gut charakterisiert sind, zeitigten Resultate, die vereinbar sind mit der Hypothese einer transmittor-spezifischen, retrograden Markierung von Nervenverbindungen. Da die Hypothese noch jung ist, mögen zudem einige "Wenn-und-Aber", jedoch auch einige Spekulationen angebracht sein.

Glyzin und die isthmo-tectale Bahn der Taube

Nach einer lokalen Anwendung von tritiiertem Glyzin im caudalen Teil des optischen Tectums der Taube und Ueberlebenszeiten von 30 Minuten bis zu einem Tag wurden in einem sehr beschränkten Teil des subtectalen Nucleus isthmi, pars parvocellularis (Ipc), Ansammlungen von autoradiographischen Silberkörnern gefunden, die auf das Vorhandensein von markierten Nervenzellkörpern hinwiesen (HUNT et al., 1977). Die markierten Perikarya bilden eine dünne, radiär angeordnete "Säule" in Ipc mit einer Entfernung von etwa 4 mm vom Injektionsort. Es besteht eine reziprok angelegte Verbindung zwischen dem Tectum und Ipc, die streng topographisch organisiert ist (Fig. 2; CAJAL, 1899; HUNT und KÜNZLE, 1976a; HUNT et al., 1977; CUÉNOD und STREIT, 1979). Diese anatomischen Grundlagen sind für die Interpretation des obigen Befundes sehr wichtig.

Es bestehen drei Möglichkeiten, das Auftreten einer solchen Zellkörper-Markierung zu erklären (Fig. 1): i) Direkte, lokale Aufnahme von Radioaktivität aus einem Diffusionsgradienten, der sich von der Injektionsstelle bis in das umgebende Gewebe ausdehnt. ii) Anterograde, axonale Wanderung von Radioaktivität in Neuronen, die aus der Gegend der Injektionsstelle projizieren, und nachfolgende, transneuronale Uebertragung von Radioaktivität

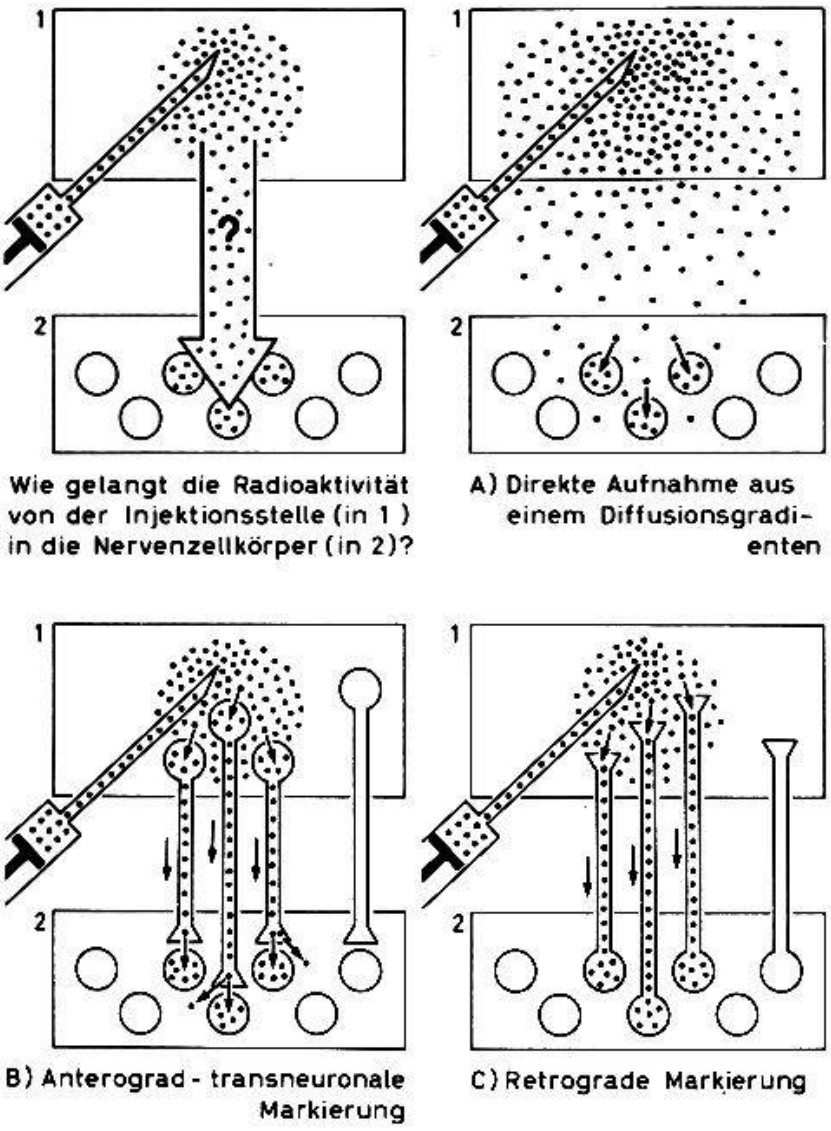

Fig. 1. Schematische Darstellung zur Erklärung einer Markierung von Nervenzellkörpern.

in Nervenzellkörper, die im Endigungsgebiet einer solchen Projektion liegen. iii) Aufnahme von Radioaktivität durch Endigungen (oder Axone) im Injektionsgebiet gefolgt von retrograder, axonaler Wanderung solcher Radioaktivität in Bahnen, die in oder durch die Injektionsstelle projizieren. In allen drei Fällen resultieren Muster von Nervenzellmarkierungen in Autoradiogrammen, ferner aus der Retention von Radioaktivität, die in solche Zellkörper eintritt. Diese Retention führt schliesslich – im Vergleich zum umgebenden Gewebe – zu einer Ansammlung von Radioaktivität.

Die erste Möglichkeit kann trotz der kleinen Distanz zwischen dem Injektionsort im Tectum und markierten Zellkörpern in Ipc ausgeschlossen werden, weil die Lokalisation und die beschränkte säulenartige Anordnung der markierten Perikarya nicht der Verteilung des Diffu-

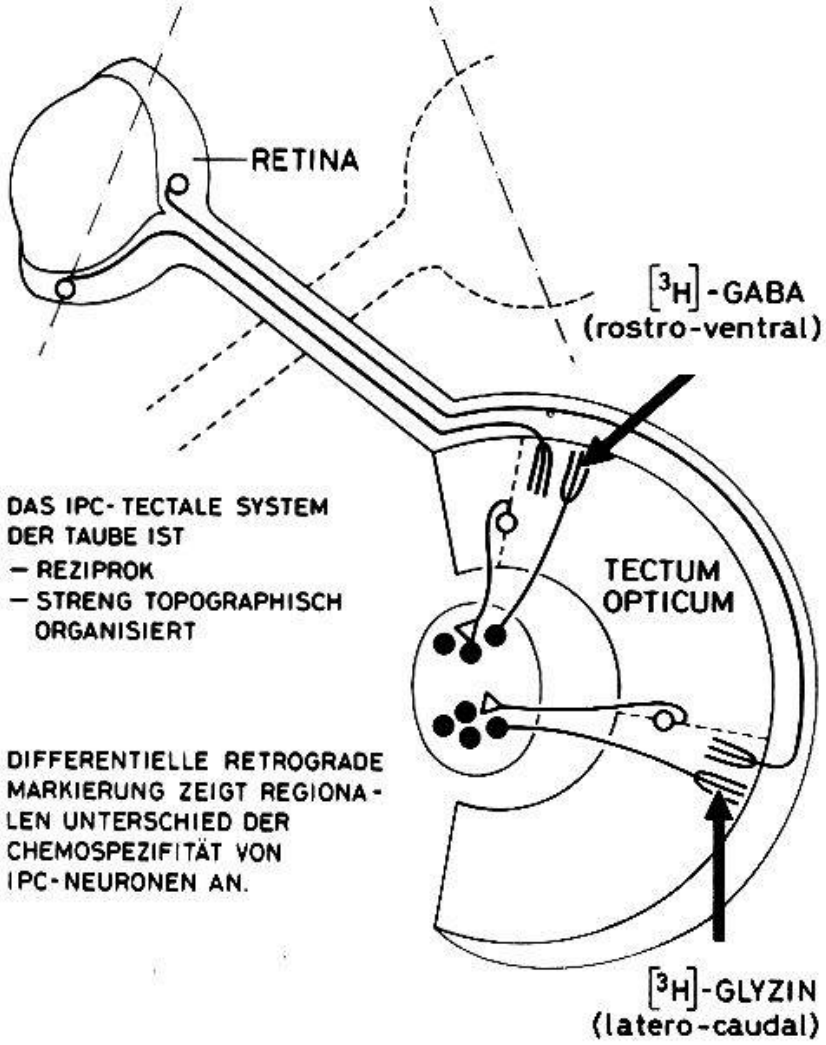

Fig. 2. Schematische Darstellung der retrograden Markierung von Nervenzellkörpern im N. isthmi, pars parvocellularis (Ipc) nach tectaler (^{3}H)-Glyzin- bzw. (^{3}H)-GABA-Injektion.

sionsgradienten, hingegen bestens der Topographie des reziproken isthmo-tectalen Systems entsprechen. Die tectale Injektion einer Substanz, die für die Markierung von Verbindungen wohl etabliert ist - wie z.B. Meerrettich-Peroxidase (HRP) - bringt eine praktisch identische Verteilung und Anordnung von markierten Nervenzellkörpern in Ipc hervor. Im Falle von HRP kann bei einem solchen Markierungsmuster eine Aufnahme aus einem Diffusionsgradienten mit grosser Sicherheit verneint und viel eher eine Markierung durch retrograde, axonale Wanderung von HRP in diesen markierten Ipc-tectalen Neuronen angenommen werden (Uebersichten: KRISTENSSON, 1975; LAVAIL, 1975). In einem solchen HRP-Experiment werden Ipc-Neuronen als multipolare Zellen dargestellt, die ihre Dendriten radiär in die Umgebung ausbreiten (STREIT et al., 1979b).

Hochauflösungs-Autoradiographie mit Material von Tieren, die 30 Minuten nach Beginn einer (^{3}H)-Glyzin-Injektion (0.05-0.2 µl (2-^{3}H)Glyzin, 20 µCi, 3.8 Ci/mmol) mit Glutaraldehyd perfundiert wurden, zeigt eine "Säule" von stark markierten Zellkörpern in Ipc, was die Befunde von HUNT et al. (1977) bestätigt (Fig. 3A). Jene Beobachtungen werden dadurch aber auch gesichert, denn die höhere Auflösung lässt erst eine wirkliche Zuordnung von Silberkorn-Ansammlungen und Gewebselementen zu. Neben den Perikarya (Fig. 3A, B, C) wurde Markierung auch über einigen initialen Axon-Segmenten und zahlreichen Dendriten (Fig. 3D) gefunden. Auffallend war die Seltenheit von markierten synaptischen Endigungen nach der kurzen Ueberlebenszeit von höchstens 30 Minuten. Diese Beobachtung ist insofern von Bedeutung, als sie die anterograd-transneuronale Markierung der Ipc-Neurone wenig wahrscheinlich erscheinen lässt. Denn dafür müssten solche Endigungen, die zur tecto-isthmischen Bahn gehören könnten, häufig und intensiv markiert sein (BARBER et al., 1978). Die rasche Markierung von intrinsischen Ipc-Elementen weist also auf eine schnelle retrograde, intra-axonale Wanderung von Radioaktivität in Ipc-tectalen Neuronen hin (STREIT et al., 1979b).

Fig. 3. Licht- (1µm Schnitte in A,B) und elektronenmikroskopische (C,D) Autoradiogramme im subtectalen Nucleus isthmi, pars parvocellularis (Ipc), 30 Minuten nach Beginn einer (^{3}H)-Glyzin-Injektion in das Tectum opticum der Taube. Perfusions-Fixation mit Glutaraldehyd. Skala: 50 µm in A, 10 µm in B,C und 1 µm in D.
A: Stark markierte Nervenzellkörper (Pfeile und zahlreiche kleine Anhäufungen (weisse Pfeilspitzen)) von autoradiographischen Silberkörnern in einem beschränkten Teil von Ipc. Einige markierte, dicke und myelinisierte Axone (schwarze Pfeilspitzen) verlaufen zwischen unmarkierten Ipc-Perikarya. Expositionszeit drei Monate. Gegenfärbung mit Azur II-Methylenblau.
B: Markierter Nervenzellkörper (Pfeil) mit Markierung im Zellkern (n). Ansammlungen von Silberkörnern über schwach gefärbten Elementen (weisse Pfeilspitzen) und über einigen myelinisierten Axonen (schwarze Pfeilspitzen). gcn: Kern einer unmarkierten Glia-Zelle. Ein Monat Expositionszeit. Selbe Gegenfärbung wie in A.
C: Markierter Nervenzellkörper mit Markierung im Zellkern (n) und mit einem proximalen Dendriten (d). Silberkörner treten häufig in Gruppen auf - wie das im Detailbild bei doppelter Vergrösserung zu sehen ist, wo sie offenbar über Zisternen des Golgi-Apparates liegen. Mehrere unmarkierte Nervenendigungen (z.B. "t" im Detailbild) stehen in synaptischem Kontakt mit dem markierten Neuron. gcn: Kern einer unmarkierten Glia-Zelle. bv: Blutgefäss.
D: Markiertes postsynaptisches Element mit dem eine unmarkierte Endigung in synaptischem Kontakt (s) steht. Die mit einem Stern bezeichneten Silberkörner sind wahrscheinlich bedingt durch eine radioaktive Quelle im markierten Dendriten (d). Ansammlungen von Silberkörnern in der Nähe einer synaptischen Kontaktstelle sind recht typisch in diesem Material aus dem Ipc-Neuropil.

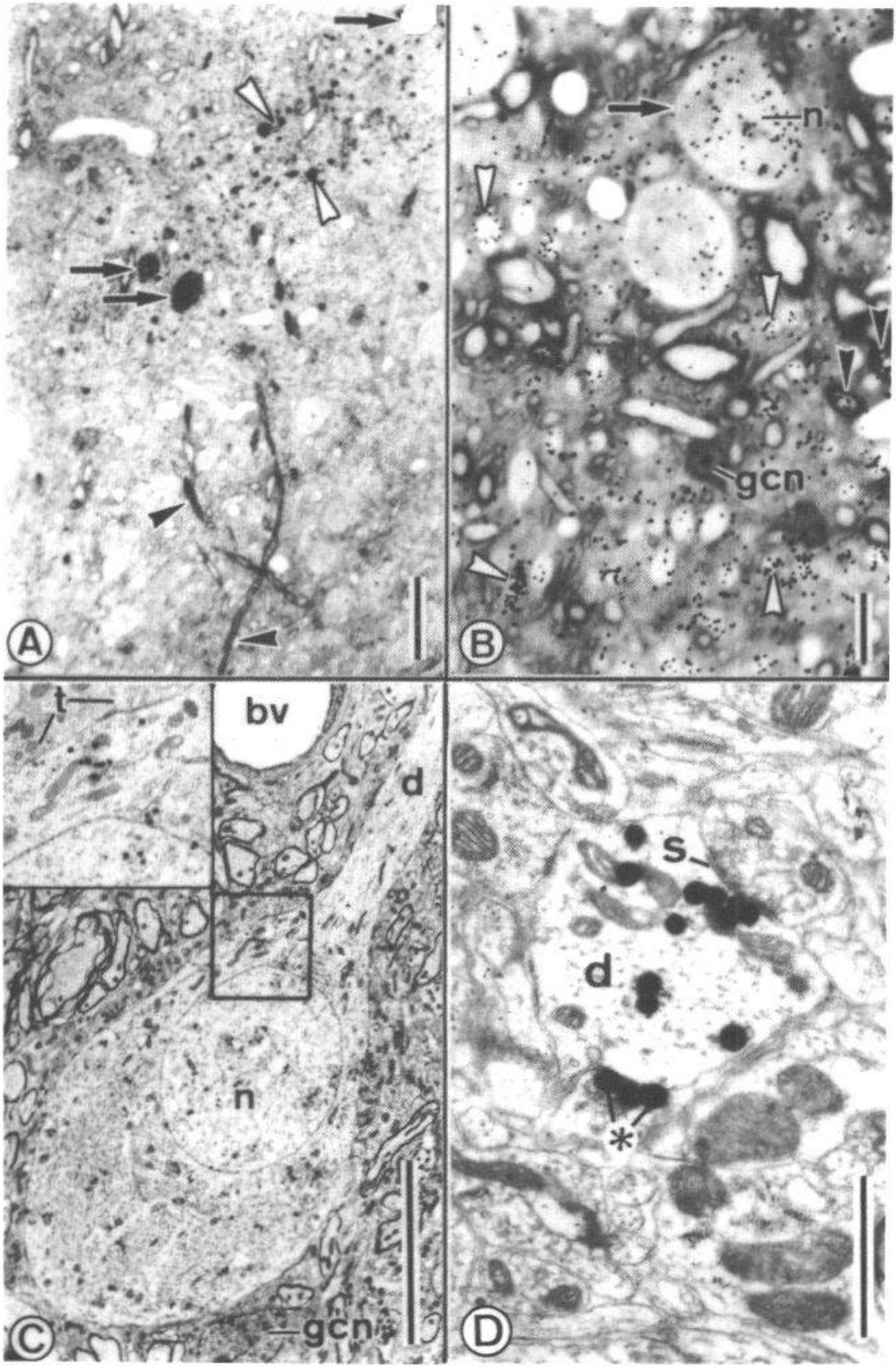

Abb. 3

Dieser Schluss erhält weitere Bestärkung durch Schichtmarkierungs-Experimente, die auf der genaueren Kenntnis der Verhältnisse im Tectum in Bezug auf die reziproke, isthmo-tectale Verbindung aufbauen. Diese Kenntnis kann mittels einer HRP-Untersuchung erlangt werden. HRP-Injektion in Ipc kann zu einem Golgi-artigen Markierungs-Bild in einem - dem Injektionsort entsprechenden - Teil des Tectums führen. Es sind dabei sowohl die oberflächlich gelegenen Endigungen der Ipc-tectalen Bahn in Form von "boutons en passage", als auch Neurone mit "hirtenstabförmigem" Axon und tief liegenden Perikarya als Ursprung der tecto-isthmischen Projektion zu sehen (Fig. 2; HUNT et al., 1977; CUÉNOD und STREIT, 1979). Sogar nach längerer Ueberlebenszeit (26 Stunden) ergibt eine tiefe tectale Injektion von (^{3}H)-Glyzin nur eine gewisse Neuropil-Markierung in Ipc. Radioaktivität, die anterograd in der tecto-isthmischen Bahn transportiert wurde, konnte also nicht in genügender Menge transneuronal transferiert werden, um Ipc-Perikarya zu markieren. Dreissig Minuten nach einer Anwendung von (^{3}H)-Glyzin auf der Tectum-Oberfläche hingegen konnten markierte Perikarya in Ipc beobachtet werden, was wiederum auf eine Aufnahme von (^{3}H)-Glyzin durch Endigungen, gefolgt von einer retrograden axonalen Wanderung und einer Ansammlung von radioaktivem Material im Zellkörper hinweist (HUNT et al., 1977).

Es muss an dieser Stelle betont werden, dass eine retrograde Markierung von Nervenzellkörpern nach tectaler Injektion von tritiiertem Glyzin nur in Ipc, nicht aber in den anderen afferenten und efferenten Verbindungen mit dem optischen Tectum gefunden werden konnte. Was bedeutet eine solche Systemspezifität? Welche Beziehung besteht zwischen Glyzin und der Ipc-tectalen Bahn? Da Glyzin in gewissen Teilen des Nervensystems als hemmender Transmittor bekannt ist, lag es nahe, eine Beziehung zwischen dem Phänomen und der Transmittorspezifität des Systems zu vermuten (HUNT et al., 1977; CUÉNOD und HENKE, 1978; CUÉNOD und STREIT, 1979).

Ist also Glyzin ein Transmittor in der Ipc-tectalen Verbindung? Resultate von Versuchen, bei denen das Perfusat einer ins Tectum gesteckten "Push-Pull"-Kanüle vor und nach elektrischer Reizung in Ipc analysiert wurde, können tatsächlich so interpretiert werden. Nach einer Vormarkierung mit exogenem, radioaktivem Glyzin wurde in solchen Experimenten eine stimulationsbedingte Erhöhung der Radioaktivität im Perfusat gefunden, die zu 80 % als Glyzin vorlag (REUBI und CUÉNOD, 1976). Kürzlich konnte zudem mit Hilfe von kombinierter gaschromatographischer und massenfragmentographischer Analyse eine reizinduzierte Freisetzung von endogenem Glyzin ins Perfusat nachgewiesen werden (WOLFENSBERGER et al., 1979). Dieser letztere Befund hat grosses Gewicht für die Etablierung von Glyzin als Transmittor in wenigstens einem Teil der Ipc-tectalen Bahn. Es ist durchaus denkbar, dass bei derartigen Versuchen die Freisetzung von noch weiteren Substanzen bei der Reizung der Ipc-

tectalen Bahn gefunden werden wird. Es ist ausserdem vom Prinzip der Experimente her nicht auszuschliessen, dass Glyzin transsynaptisch freigesetzt wurde, noch dass es ein Metabolit einer anderen, verwandten Substanz ist. Dass Glyzin eine Rolle als Transmittor im Tectum opticum der Taube spielt, kann noch von anderen, elektrophysiologischen und biochemischen Hinweisen abgeleitet werden. Es besteht ein natrium- und temperatur-abhängiger "high affinity uptake" für Glyzin in subzellulären Fraktionen, die Synaptosomen aus dem Tectum enthalten (HENKE et al., 1976). Eine durch Strychnin unterdrückbare, glyzin-induzierte Hemmung konnte bei einer grossen Zahl von tectalen Einheiten gefunden werden (BARTH und FELIX, 1974). Eine glyzin-spezifische Strychnin-Bindung zeigt das Vorhandensein von Glyzin-Rezeptoren in Membran-Fraktionen von Hühnchen- (ZUKIN et al., 1975) und Tauben-Tectum (LEFORT et al., 1978) an. Die indirekten und direkten Indizien bilden eine vielversprechende, wenn auch unvollständige Grundlage für die Annahme, dass Ipc-tectale Neurone tatsächlich Glyzin als einen Transmittor benutzen. Der Schluss, dass die selektive, retrograde Markierung von Ipc-Neuronen nach tectaler Anwendung von (^{3}H)-Glyzin transmittorspezifisch ist, scheint also nicht unberechtigt zu sein.

Gemäss den Ergebnissen von Hemmungs-Experimenten scheint das "high affinity uptake"-System für Glyzin aus zwei Komponenten zu bestehen - nämlich aus einem Kompartiment für die ausschliessliche Aufnahme von Glyzin und aus einem anderen, gemischten Aufnahme-Kompartiment, das auch für Serin und α-Alanin zugänglich ist (HENKE und CUÉNOD, 1978). Man ist versucht, diese Resultate mit der Beobachtung in Verbindung zu bringen, dass Zellkörpermarkierung in Ipc auch nach tectaler Injektion von (^{3}H)-Serin und (^{3}H)-α-Alanin auftritt (HUNT et al., 1977). Ob diese Markierung auf eine gewisse Unspezifität des Aufnahmesystems oder eher auf mehreren Populationen von Ipc-Neuronen mit verschiedenen Spezifitäten und mit möglicherweise verschiedenen Transmittoren hinweist, kann gegenwärtig nicht entschieden werden. Das gleiche gilt auch für die Markierung von Ipc-Perikarya nach tectaler Injektion von (^{3}H)-Cholin. Immerhin besitzt das System doch eine gewisse Chemospezifität, da keine markierte Zellkörper in Ipc zu finden sind, wenn (^{3}H)-GABA oder acht andere tritiierte Aminosäuren statt (^{3}H)-Glyzin in das caudale Tectum gespritzt werden. Es besteht zudem ein rostro-caudaler, regionaler Unterschied dieser Chemospezifität, indem eine Zellkörpermarkierung im entsprechenden Teil von Ipc nach Injektion von (^{3}H)-GABA, nicht aber von (^{3}H)-Glyzin ins rostrale Tectum zu erhalten war (Fig. 2; HUNT und KÜNZLE, 1976b; HUNT et al., 1977). Nach gewöhnlichen histologischen Kriterien beurteilt erscheint die Neuronen-Population in Ipc im ganzen Kern gleichartig zu sein. Sie besitzt aber offenbar regional verschiedene Chemospezifitäten, die durch eine differentielle, retrograde Markierung aufgedeckt wurden.

Transmittoren in Projektionen zum Caudoputamen und zur Substantia nigra der Ratte

Kann man die Hypothese über eine transmittor-spezifische, retrograde Markierung von Nervenbahnen verallgemeinern? Um diese wichtige Frage anzugehen, wurde die Hypothese in Systemen des Rattengehirns geprüft, deren Transmittoren - wenigstens teilweise - gut bekannt sind. Es wurden zu diesem Zwecke also radioaktive, transmittorbezogene Substanzen in die Endigungsgebiete solcher Bahnen im Caudoputamen oder in der Substantia nigra gespritzt (STREIT et al., 1979a; CUÉNOD et al., 1979; STREIT und CUÉNOD, 1979; STREIT, 1980). Wenn sich ausserhalb der Injektionsstelle markierte neuronale Zellkörper fanden, wurden folgende Fragen an das Markierungsmuster gestellt: a) Welche Vorgänge waren bei der "Verschiebung" von Radioaktivität aus der Injektionsstelle in die markierten Nervenzellkörper beteiligt (s.Fig. 1)? b) Kann aus den Markierungsmustern eine Selektivität abgeleitet werden, die gewisse Substanzen mit bestimmten anatomischen Verbindungen in Zusammenhang bringt? c) Gibt es eine Beziehung zwischen selektiven Markierungsmustern und dem Transmittor, der in der markierten Bahn verwendet wird?

a) Transfer von Radioaktivität aus der Injektionsstelle in die markierten neuronalen Zellkörper: Wie bereits im Falle des Ipc-tectalen Systems diskutiert, kann man sich prinzipiell drei Prozesse vorstellen (Fig. 1):

i) Waren die Muster von markierten Nervenzellkörpern durch direkte, lokale Aufnahme von Radioaktivität aus einem Diffusionsgradienten von der Injektionsstelle her bedingt? Diese Möglichkeit durfte nicht vernachlässigt werden, da nach Applikation der meisten Substanzen eine relativ starke Hintergrunds-Markierung festzustellen war. Immerhin wurde Zellkörper-Markierung nicht bei allen Substanzen beobachtet, was sogar im Falle einer solchen direkten, lokalen Aufnahme auf eine gewisse chemische Selektivität hindeuten würde. Eine chemische Selektivität von Aufnahme-Vorgängen war auch tatsächlich beschrieben und mit der Transmittor-Spezifität dieser neuronalen Systeme in Zusammenhang gebracht worden (Uebersichten: SNYDER et al., 1973; HÖKFELT und LJUNGDAHL, 1975; IVERSEN et al., 1975). Wenn lokale Aufnahme in Nervenzellkörper tatsächlich der entscheidende Faktor wäre, dann sollte die Verteilung von markierten Perikarya bestimmt sein durch die Anordnung von Neuronen mit einer solchen chemischen Selektivität. Es ist hingegen kaum vorstellbar, Zellkörper, die durch direkte Aufnahme markiert worden waren, nur in Himregionen zu finden, die bekanntermaßen mit der Injektionsstelle durch Nervenbahnen verbunden sind.

Im Falle von Markierungs-Substanzen, wie die zur Kontrolle verwendeten Proteine, (^{125}I)-Weizenkeim-Agglutinin und HRP, konnten die beobachteten Muster von Zellkörper-Markie-

rung kaum durch Aufnahme aus einem Diffusionsgradienten oder durch anterograd-transneuronale Uebertragung des Tracers erklärt werden. Bei diesen Substanzen bestanden wenige Zweifel, dass die Muster aus einer Aufnahme - vornehmlich im Endigungsgebiet - und aus der retrograden Wanderung in Neuronen solcher Bahnen resultierten (Uebersichten: KRISTENSSON, 1975; LAVAIL, 1975; SCHWAB et al., 1978). Die in Experimenten mit den erwähnten Tracer-Proteinen nach Injektion in das Caudoputamen oder in die Substantia nigra der Ratte erhobenen Befunde bestätigten Daten aus der Literatur (JONES und LEAVITT, 1974; KUYPERS et al., 1974; NAUTA et al., 1974; SOTELO und RICHE, 1974; LJUNGDAHL et al., 1975; BUNNEY und AGHAJANIAN, 1976; KANAZAWA et al., 1976; WISE und JONES, 1977; SCHWAB und AGID, persönliche Mitteilung). Aus diesen und methodisch anderen Studien konnte abgeleitet werden, dass das Caudoputamen Projektionen erhält aus der Grosshirnrinde (WEBSTER, 1961; SCHWAB et al., 1977) - v.a. aus Schicht V (WISE und JONES, 1977), aus dem Thalamus - v.a. aus den intralaminären Kernen (JONES und LEAVITT, 1974; KUYPERS et al., 1974; NAUTA et al., 1974; SCHWAB et al., 1977); aus der Substantia nigra - v.a. aus der Pars compacta (Uebersicht: LINDVALL und BJÖRKLUND, 1978; MOORE und BLOOM, 1978), offensichtlich aus einem Teil der Dopamin-Zellgruppen A8 und A10 (DAHLSTRÖM und FUXE, 1964; LINDVALL und BJÖRKLUND, 1974; DOMESICK et al., 1976; LINDVALL et al., 1978; NAUTA et al., 1978) und aus dem dorsalen Raphé-Kern (NAUTA et al., 1974; BOBILLIER et al., 1975; MILLER et al., 1975; SCHWAB et al., 1977). Es ist auch bekannt, dass die Substantia nigra Afferenzen erhält von der Grosshirnrinde (BUNNEY und AGHAJANIAN, 1976), vom Caudoputamen (GROFOVA und RINVIK, 1970; GROFOVA, 1975; BUNNEY und AGHAJANIAN, 1967), vom Globus pallidus (GROFOVA, 1975; HATTORI et al., 1975; BUNNEY und AGHAJANIAN, 1976), vom Nucleus accumbens (POWELL und LEMAN, 1975; SWANSON und COWAN, 1975; CONRAD und PFAFF, 1976; NAUTA et al., 1978), vom dorsalen Raphé-Kern (BRODAL et al., 1960; BOBILLIER et al., 1976; BUNNEY und AGHAJANIAN, 1976; KANAZAWA et al., 1976; TABER-PIERCE et al., 1976; FIBIGER und MILLER, 1977; JACOBS et al., 1978; MOORE et al., 1978) und vom Nucleus locus coeruleus (JONES und MOORE, 1977).

ii) Da viele der eben genannten Verbindungen reziprok sind, muss man sich fragen, ob die beobachteten Zellkörper-Markierungsmuster durch anterograd-transneuronale Uebertragung von Radioaktivität zustande kamen. Immerhin kommt eine solche Interpretation für die beobachtete Zellkörpermarkierung in nicht-reziproken Systemen wie der cortico-striatalen und raphé-striatalen Bahn nicht in Frage.

iii) Im Falle der tritiierten Substanzen, die ins Caudoputamen oder in die Substantia nigra gespritzt wurden, zeigte die Analyse der erhaltenen Markierungsmuster, dass markierte Zellkörper nur in Gebieten zu finden waren, die zum jeweiligen Injektionsgebiet projizieren. Diese Korrelation von Zellkörper-Markierung und anatomischen Bahnen ist am ehesten mit der Idee der retrograden Markierung vereinbar, während auch bei diesen tritiierten Substanzen eine direkte Aufnahme in Zellkörper oder eine anterograde, transneuronale Markierung wenig wahrscheinlich erscheint.

b) Chemische Selektivität der retrograden Markierung, die gewisse Substanzen mit bestimmten anatomischen Verbindungen in Zusammenhang bringt: Eine gewisse Selektivität der Markierungsmuster scheint tatsächlich zu bestehen. Es muss allerdings zunächst die Frage gestellt werden, ob es sich dabei um eine chemische oder um eine anatomische Selektivität handelt. Eine anatomische Selektivität könnte darauf beruhen, dass Projektionen zu einem bestimmten Himgebiet dort nicht homogen sondern eher in fleckförmigen Kompartimenten endigen. Wenn nun der "funktionell wichtige Teil" einer Injektionsstelle innerhalb eines solchen Kompartiments zu liegen kommt, dann müsste daraus auch eine Selektivität der Markierung entstehen. Allgemeinere, also weniger selektive Muster, wie sie etwa mit HRP oder (^{125}I)-Weizenkeim-Agglutinin zu erhalten sind, könnten durch eine grössere Empfindlichkeit für die Aufnahme dieser Markierungs-Substanzen bedingt sein, wodurch die wirksame Injektionsstelle mehr als ein Kompartiment umfassen könnte. Die Ausdehnung der "wirksamen" Injektionsstelle kann aber - ganz allgemein - bei retrograden Markern nur sehr schlecht und kaum genau erfasst werden. Folgende Probleme sind zu erwähnen: Das Aussehen einer Injektionsstelle kann sich mit der Zeit verändern, wie das z.B. auch für HRP gezeigt wurde (VANEGAS et al., 1977). Nur mit einer umfangreichen, elektronen-mikroskopischen Untersuchung könnte das Gebiet von Aufnahme und Retention in Nervenendigungen abgesteckt werden. Um dabei aber ein richtiges Bild zu bekommen, müssten histochemische Methoden vorhanden sein, mit denen die radioaktiven Substanzen quantitativ im Gewebe gebunden werden könnten. Selbst wenn das Aufnahme- und Retentionsgebiet aber zu erfassen wäre, müsste es nicht unbedingt quantitativ mit dem Gebiet übereinstimmen, aus dem Material retrograd zu den Nervenzellkörpern wandern kann; d.h. das totale Aufnahme-Gebiet würde zwar das für retrograde Markierung "wirksame" Aufnahmegebiet enthalten, wäre aber möglicherweise grösser. Es ist durchaus denkbar, dass die Menge von Radioaktivität, die aufgenommen wird, nicht unbedingt proportional und für alle Neurone gleichartig mit dem Grad der retrograden Markierung in Beziehung steht.

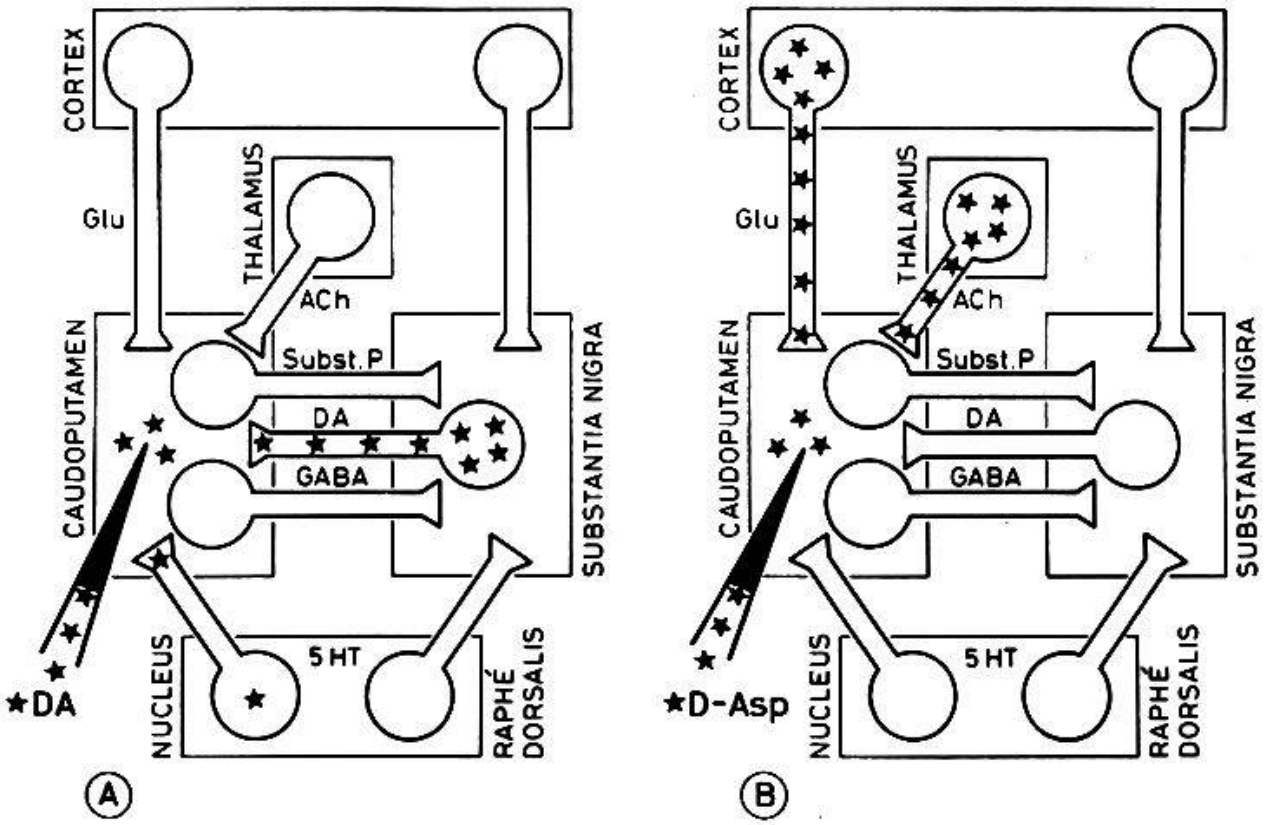

Fig. 4. Schematische Darstellung der selektiven, retrograden Markierungsmuster nach Injektion von (^{3}H)-Dopamin (A) oder von (^{3}H)-D-Aspartat (B) in das Caudoputamen der Ratte.

Da Injektionsstellen nicht immer am exakt gleichen Ort zu liegen kommen, sondern gewissermassen "statistisch" im Zielgebiet verteilt sind, ist es unwahrscheinlich, dass ein bestimmtes anatomisches Kompartiment bei der Injektion einer gewissen Substanz systematisch immer wieder getroffen würde. Bei den Experimenten mit Injektionen ins Caudoputamen oder in die Substantia nigra der Ratte wurden aber keine allgemeine Verschiedenheiten der Zellkörper-Markierungsmuster innerhalb einer Gruppe von Versuchen mit der gleichen Substanz gefunden. Solche Verschiedenheiten traten jedoch zwischen Versuchsgruppen mit verschiedenen Substanzen auf. Eine solche Systematik spricht gegen eine anatomische und für eine chemische Selektivität.

Welcher Art war diese Selektivität? Nach Injektion von (^{3}H)-Dopamin (0.05-0.2 µl (Aethylamin-1,2-^{3}H)Dopamin-Hydrochlorid, 10-18 µCi, 7 Ci/mmol, 3 bzw. 6 Stunden Ueberlebenszeit, Fig. 5A) oder (^{3}H)-Noradrenalin (0.05 µl (7-^{3}H)-Noradrenalin-Hydrochlorid, 16 µCi, 15 Ci/mmol, 1 bzw. 6 Stunden Ueberlebenszeit) in das Caudoputamen trat Zellkörpermarkierung in der Substantia nigra (Fig. 5B, C, D), in Teilen der Zellgruppen A8 und A10 und wenig im dorsalen Raphé-Kern, nicht aber im Cortex und im Thalamus auf (Fig. 4A). Als Bestätigung

von Beobachtungen von LEGER und Mitarbeitern (1977) wurde ein ähnliches Muster nach der Anwendung von (^{3}H)-Serotonin (0.05 µl 5-Hydroxy(G-^{3}H)Tryptamin-Creatinin-Sulfat, 13-18.5 Ci, 0.7 Ci/mmol, 6 Stunden Ueberlebenszeit) erhalten, allerdings mit starker Markierung im dorsalen Raphé-Kern, während die Zellkörpermarkierung nach (^{3}H)-GABA-Injektion (0.05 µl 4-Amino-n-(2,3-^{3}H)Buttersäure, 18 µCi, 54 Ci/mmol, 6 Stunden Ueberlebenszeit) sogar in der Substantia nigra äusserst gering war. Ein im Vergleich umgekehrtes Muster fand sich nach Injektion von (^{3}H)-D-Aspartat (0.05 µl D-(2.3-^{3}H)-Asparaginsäure 0.8/14 µCi, 12 Ci/mmol, 6/24 h) oder (^{3}H)-DABA (0.05 µl L-2,4-Diamino(4(n)-^{3}H)Buttersäure-Monohydrochlorid, 15 µCi, 15 Ci/mmol, 6h); nun waren nämlich Neurone im Cortex und Thalamus markiert, hingegen keine in der Substantia nigra und im dorsalen Raphé-Kern (Fig. 4B). (^{3}H)-D,L-Glutamat (0.05 µl D,L-(2(n)^{3}H)Glutaminsäure, 16 µCi, 1,77 Ci/mmol, 6h) brachte ausschliesslich Markierung im Cortex hervor - und zwar beschränkt auf Nervenzellkörper in Schicht VI. Allerdings projizieren solche Neurone in den Thalamus und nicht ins Caudoputamen, das sie nur mit ihren Axonen durchqueren. Diese Markierung war also wahrscheinlich durch Aufnahme in durchlaufende Fasem bedingt.

Differentielle Zellkörper-Markierungsmuster wurden auch nach Injektionen in die Substantia nigra beobachtet. Nach Anwendung von (^{3}H)-GABA (0.05-0.1 µl, 10-15 µCi, 6h) oder (^{3}H)- -Alanin (0.05 µl, -(3-^{3}H)Alanin, 17 µCi, 32 Ci/mmol, 6h) waren markierte Nervenzellkörper auf einen Teil des Caudoputamens beschränkt (Fig. 6A). Nach (^{3}H)-Serotonin (0.05 µl, 13-16 µCi, 6h) hingegen waren sie nur im dorsalen Raphé-Kern zu finden (Fig. 6B).

Fig. 5. A: Autoradiogramm an der Injektionsstelle sechs Stunden nach Anwendung von (^{3}H)-Dopamin (weniger als 10 µCi in 0.1 µl). Der weisse Punkt liegt über dem Gebiet mit der stärksten Gewebeveränderung. Die Markierung überdeckt einen Teil des Caudoputamen (Ratte). Cresylechtviolet-Gegenfärbung. x 2.5
B: Muster von retrograd markierten Nervenzellkörpem in der Pars compacta der Substantia nigra (SNc) und im rostralen Teil der Zellgruppe A10 auf einem Schnitt des gleichen Falles wie in A. Die Neuropil-Markierung im lateralen Teil der Pars reticulata (SNr) zeigt anterograde Wanderung von Radioaktivität in der striato-nigralen Bahn an. Der mit C bezeichnete Rahmen gibt den in C abgebildeten Teil an. Auflicht-Dunkelfeld-Beleuchtung.
C: Autoradiographisches Markierungsmuster in dem in B angegebenen Teil von SNc. Zu beachten sind stark markierte Nervenzellkörper (Pfeile). Einige Silberkorn-Ansammlungen haben die Form von proximalen Dendriten (Pfeilspitzen). Cresylechtviolet-Gegenfärbung. Hellfeld-Beleuchtung.
D: Autoradiographische Markierung über einem Halbdünnschnitt (1 µm Dicke) in der Gegend von SNc in einem Fall mit einer Injektion von (^{3}H)-Dopamin (18 µCi in 0.05 µl) in das Caudoputamen. Dichte Ansammlungen von Silberkörnem über einem Teil eines länglichen Nervenzellkörpers. Starke Färbung des Nucleolus(n) in dem beinahe unmarkierten Zellkern. Gegenfärbung mit Azur II-Methylenblau. x 700.

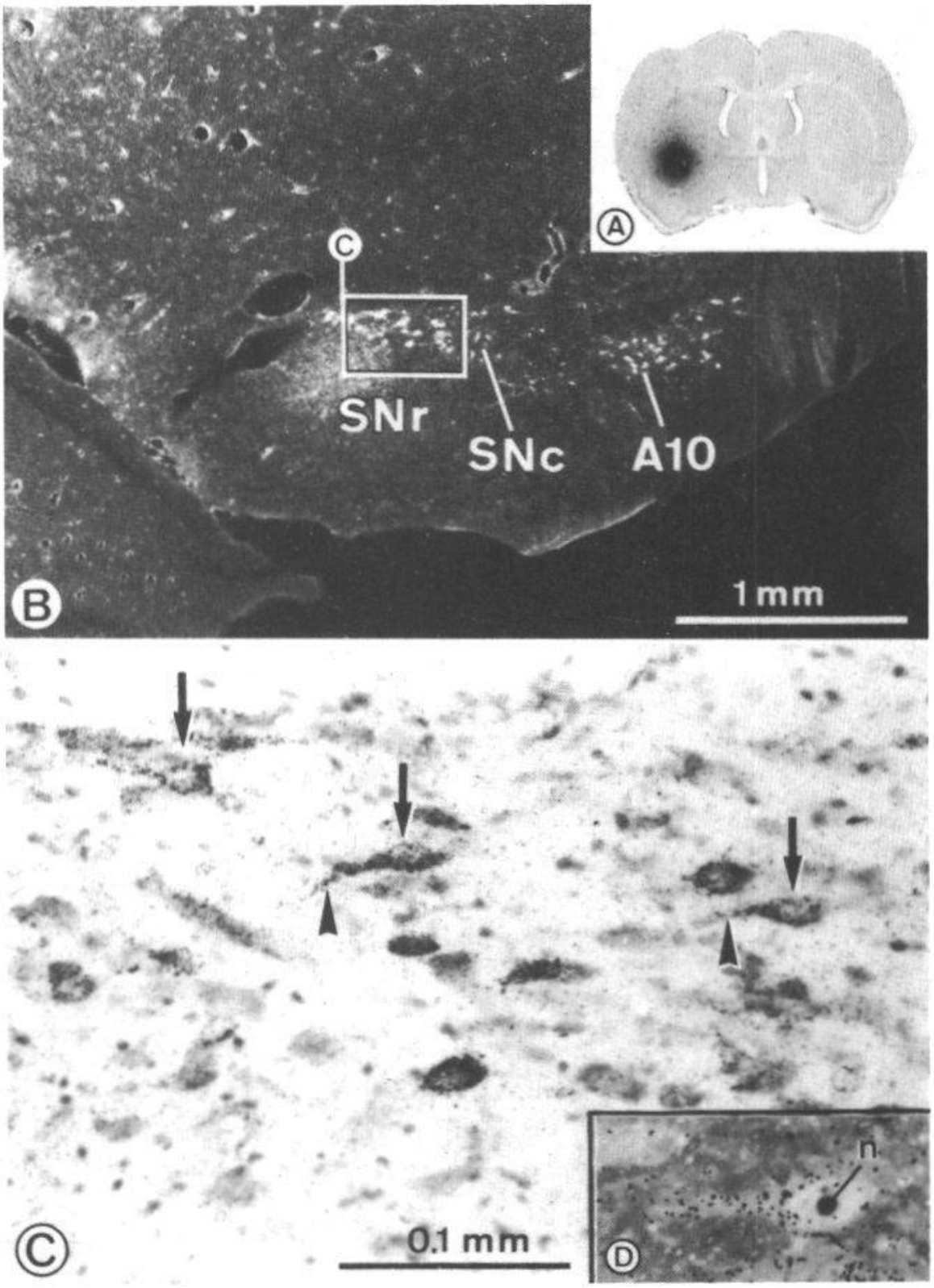

Abb. 5

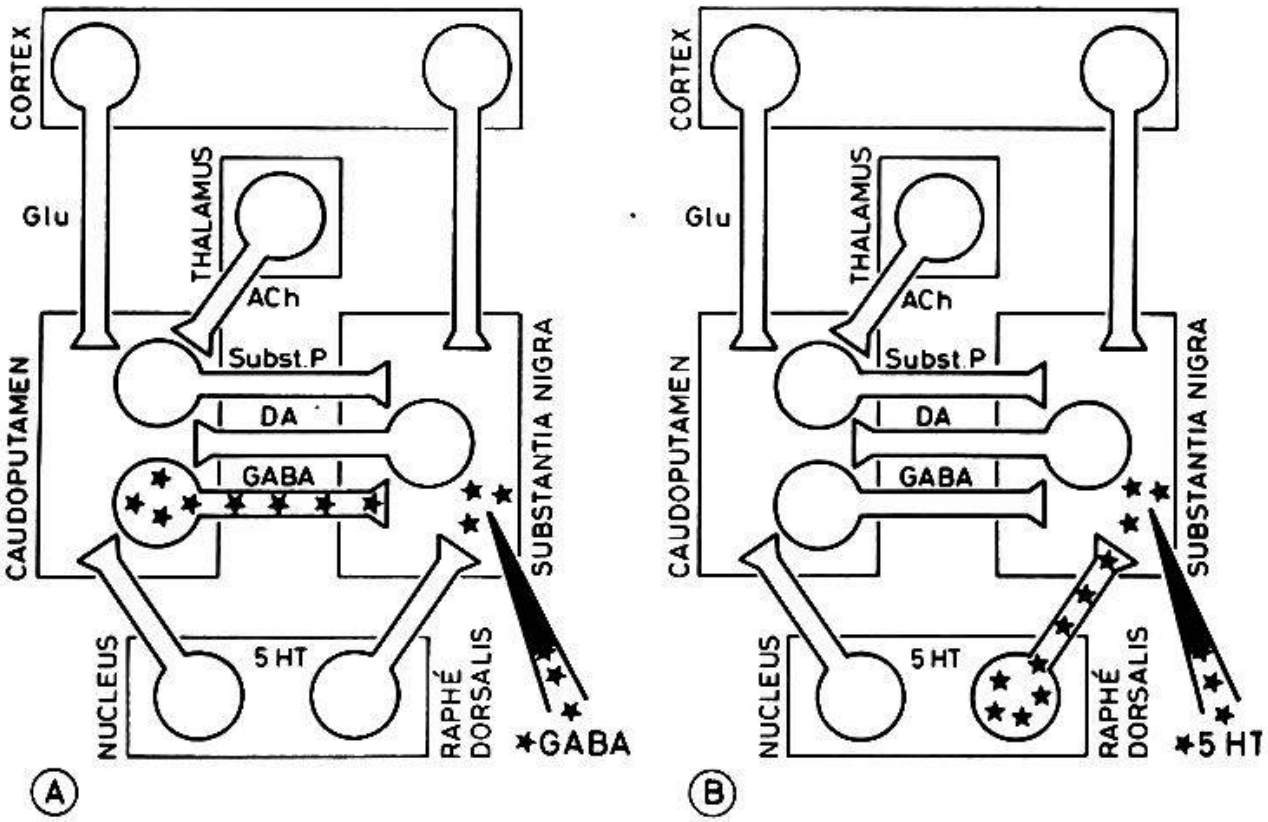

Fig. 6. Schematische Darstellung der selektiven, retrograden Markierungsmuster nach Injektion von (^{3}H)-GABA (A) oder von (^{3}H)-Serotonin (5HT; B) in die Substantia nigra der Ratte.

Die Markierung in diesem Kern war aber nur schwach nach (^{3}H)-Dopamin-Injektion (0.05 µl, 18 µCi, 6h). Eine starke Markierung war jedoch im Nucleus locus coeruleus zu sehen. Es bestehen denn auch Hinweise für eine Projektion dieses Kerns zur Substantia nigra (JONES und MOORE, 1977). Eine gewisse Markierung im dorsalen Raphé-Kern wurde auch nach (^{3}H)-D-Aspartat (0.05 µl, 12 µCi, 6 bzw. 24 h) oder (^{3}H)-DABA (0.05 µl, 14 µCi, 6h) gefunden - möglicherweise aber in kleineren Neuronen als z.B. nach (^{3}H)-Serotonin. In den Experimenten mit (^{3}H)-D-Aspartat und (^{3}H)-DABA wurden auch markierte Neurone in der Grosshirnrinde und einige im Globus pallidus beobachtet. Obwohl die (^{3}H)-D-Aspartat-Injektionsstellen auch diejenigen Teile der Substantia nigra einzubeziehen schienen, die bei den (^{3}H)-GABA-Experimenten betroffen waren, fehlten markierte Nervenzellkörper im Caudoputamen beinahe vollständig, aber sie waren sehr häufig im Nucleus accumbens. Dieser Kern projiziert tatsächlich in die Substantia nigra - und zwar v.a. in die Pars compacta (NAUTA et al., 1978).

Die eben beschriebenen Zellkörper-Markierungsmuster scheinen also tatsächlich eine systematische Beziehung herzustellen zwischen gewissen Substanzen und bestimmten anatomischen

Bahnen - und das in einer Art, die sich gut mit der Idee einer selektiven, retrograden Markierung vereinbaren lässt.

c) Transmittor-Spezifität der retrograden Nervenzellkörper-Markierung: Zeigt nun die Selektivität der Markierungsmuster die transmittor-bezogene Chemospezifität der betroffenen Bahnen an? Welches sind die Transmittoren - die gesicherten und die vermuteten - in den markierten Projektionen zum Caudoputamen und zur Substantia nigra der Ratte? Es bestehen kaum mehr Zweifel, dass Dopamin ein Transmittor in der nigro-striatalen Bahn und in den Projektionen der Zellgruppen A8 und A10 ist (ANDÉN et al., 1964; DAHLSTRÖM und FUXE, 1964; UNGERSTEDT, 1971; HÖKFELT und UNGERSTEDT, 1973; LINDVALL und BJÖRKLUND, 1974; Uebersichten: LINDVALL und BJÖRKLUND, 1978; MOORE und BLOOM, 1978).
L-Glutamat und/oder L-Aspartat kommen als Transmittor in der cortico-striatalen Bahn in Frage (SPENCER, 1976; DIVAC et al., 1977; KIM et al., 1977; MCGEER et al., 1977; REUBI und CUÉNOD, 1979). Es bestehen Hinweise für eine cholinerge Projektion von den intralaminären Thalamus-Kernen zum Caudoputamen (SIMKE und SAELENS, 1977; SAELENS et al., 1979). Hingegen fanden sich keine Indizien für eine Transmittor-Rolle von Glutamat oder Aspartat in dieser Verbindung (MCGEER et al., 1977). Eine serotonin-vermittelte Uebertragung ist wohlbekannt für das raphé-striatale und das raphé-nigrale System (KUHAR et al., 1972; LORENS und GULDBERG, 1974; FIBIGER und MILLER, 1977; DRAY et al., 1978; REUBI und EMSON, 1978. GABA und auch Substanz P sind Transmittoren in der striato-nigralen Bahn (KIM et al., 1971; PRECHT und YOSHIDA, 1971; FONNUM et al., 1974; KATAOKA et al., 1974; BROWNSTEIN et al., 1976; DRAY et al., 1976; HONG et al., 1977; NAGY et al., 1978). Die Projektionen des N. accumbens zum ventralen Tegmentum könnten ebenfalls GABA als Transmittor benutzen (FONNUM et al., 1979; WALAAS und FONNUM, 1979). Das selbe scheint auch für die Verbindung zwischen dem Globus pallidus und der Substantia nigra zu gelten (HATTORI et al., 1973; FONNUM et al., 1974; HATTORI et al., 1975; KIM et al., 1976; KANAZAWA et al., 1977; JESSELL et al., 1978).
Wie gut passt also die Selektivität der Markierungs-Muster zu den Transmittorspezifitäten der untersuchten Bahnen? Die Zellkörper-Markierungsmuster nach Anwendung von (^{3}H)-GABA oder (^{3}H)-Serotonin in der Substantia nigra sind mit der Idee einer transmittor-spezifischen retrograden Markierung gut vereinbar (STREIT et al., 1979a). Es muss immerhin erwähnt werden, dass es im Falle von (^{3}H)-GABA nicht möglich war, zu überprüfen, ob auch Markierung in Substanz P-Neuronen der striato-nigralen Bahn vorlag. Die Substanz P-Neurone sollen allerdings eher weiter rostral im Caudoputamen liegen als die beobachteten markierten Nervenzellkörper (BROWNSTEIN et al., 1977; JESSELL et al., 1978). Die Kreuz-Spezifität

der Markierungs-Muster nach (^{3}H)-Dopamin- oder (^{3}H)-Serotonin-Injektion könnte möglicherweise durch die wohlbekannte Kreuz-Spezifität des Aufnahme-Systems in dopaminergen und serotoninergen Nervenendigungen erklärt werden, die sogar bei sehr tiefen Konzentrationen des angebotenen Transmittors zu finden ist (SHASKAN und SNYDER, 1970; BERGER und GLOWINSKY, 1978). Die gleichen Argumente könnten auch für die Erklärung der Kreuz-Spezifität zwischen Dopamin und Noradrenalin in dopaminergen und noradrenergen Systemen angewandt werden (SNYDER et al., 1970).

Der Befund einer corticalen Nervenzellkörper-Markierung nach Injektion von (^{3}H)-D-Aspartat ins Caudoputamen ist deshalb interessant, weil diese saure D-Aminosäure durch das gleiche "high affinity uptake"-System aufgenommen werden soll wie ihr L-Stereoisomer und wie L-Glutamat (BALCAR und JOHNSTON, 1972; DAVIES und JOHNSTON, 1976). Wie bereits erwähnt, werden L-Aspartat und/oder L-Glutamat als Transmittoren in der corticostriatalen Bahn vermutet (SPENCER et al., 1976; DIVAC et al., 1977; KIM et al., 1977; MCGEER et al., 1972; REUBI und CUÉNOD, 1979). Die starke Zellkörpermarkierung in der scheinbar cholinergen thalamo-striatalen Bahn stellt allerdings die Transmittor-Spezifität dieser nach (^{3}H)-D-Aspartat-Injektion ins Caudoputamen beobachteten Markierungs-Muster in Frage. Es soll an dieser Stelle immerhin betont werden, dass die Annahme nur eines Transmittors in einer gewissen Bahn zu vereinfacht sein könnte. Eine gewisse Spezifität des Markierungsmusters in den erwähnten (^{3}H)-D-Aspartat-Experimenten ist dennoch bemerkenswert, denn die Monoamin-Bahnen zum Caudoputamen waren nicht markiert. Die Zellkörper-Markierungsmuster nach nigraler Anwendung von (^{3}H)-D-Aspartat hingegen zeigten eine

Fig. 7. A: Autoradiogramm der Injektionsstelle sechs Stunden nach Anwendung von (^{3}H)-GABA in der Substantia nigra (15 µCi in 0.05 µl). Weisser Punkt zentriert über Gebiet mit Gewebeveränderung. x 2.5
B: Gleicher Fall wie in A. Autoradiographisches Markierungsmuster mit starker Markierung in der Form eines dicken Faserbündels über der Capsula interna (CI), das sich in ein kompliziertes System von kleineren Bündeln aufsplittert im Gebiet des Globus pallidus (GP) und des Caudoputamen (Doppelstern), wo auch kleine Einzelbündel (Sterne) zu finden sind. Einzelne (weisse Pfeile) oder gruppierte (Doppelpfeil) markierte Nervenzellkörper sind in einem Teil des Caudoputamen zu sehn. Keine Markierung in Cortex (Cx). Starke Hintergrundsmarkierung teilweise über Blutgefässen (bv) im hinteren Teil des Bildes. Die mit C und D bezeichneten Rahmen zeigen die in C und D abgebildeten Details an.
C: Die vier mit Pfeilen bezeichneten Neurone sind auch in B sichtbar. x 270
D: Detail des Nervenzellkörper-Markierungsmusters in dem in B mit C bezeichneten Gebiet. g: unmarkiertes "Riesen-Neuron". x 270.

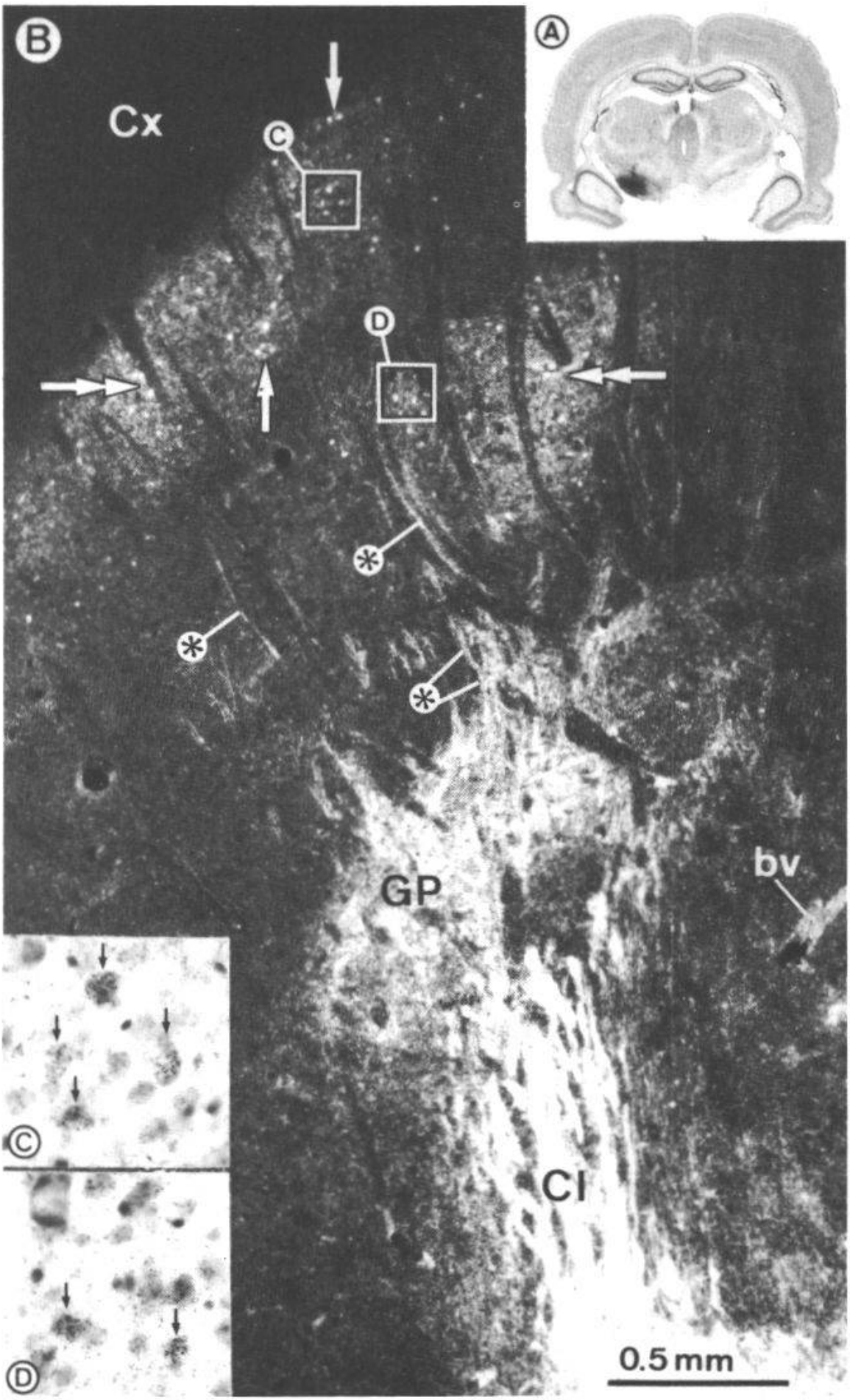

Abb. 7

noch geringere Spezifität. Da es zur Zeit keine guten histochemischen Methoden zur Darstellung von Bahnen gibt, die L-Glutamat oder L-Aspartat als Transmittor benützen, sollte nicht übersehen werden, dass eine überzeugende Nervenzellkörper-Markierung im Cortex nur mit der Anwendung von (^{3}H)-D-Aspartat zu finden war. Es könnte daher interessant und wichtig sein, Experimente durchzuführen mit dem Ziel, die Markierungsmuster auf Glutamat oder Aspartatsysteme zu beschränken. Wenn tatsächlich die Spezifität der Zellkörpermarkierung durch die Spezifität des Aufnahme-Systems bestimmt ist, dann wäre vielleicht folgende Lösung möglich: Nicht-Spezifität könnte eventuell vermindert werden, indem nicht-radioaktive Substanzen in hoher Konzentration beigemischt würden, um sie bei der Aufnahme mit dem radioaktiven D-Aspartat an Endigungen in Kompetition treten zu lassen, die nicht Glutamat oder Aspartat als Transmittor verwenden.

Mit Ueberraschung musste festgestellt werden, dass die Anwendung von (^{3}H)-DABA und (^{3}H)-D-Aspartat zu gleichen, diejenige von (^{3}H-GABA aber zu verschiedenen Nervenzellkörper-Markierungsmustern führte, obwohl DABA als Indikator für eine GABA-spezifische Aufnahme bekannt ist (SIMON und MARTIN, 1973; KELLY et al., 1974; IVERSEN et al., 1975). Die Muster, die nach Injektion von (^{3}H)-β-Alanin in die Substantia nigra zu beschreiben waren, waren vereinbar mit der Idee, dass Neurone der striato-nigralen Bahn mit GABA-vermittelter synaptischer Uebertragung markiert worden waren. Es muss aber erwähnt werden, dass β-Alanin als Marker für gliale und nicht für neuronale Aufnahme beschrieben worden war (IVERSEN et al., 1975; SCHON und KELLY, 1975).

Es soll auch die Tatsache hervorgehoben werden, dass keine retrograden Markierungsmuster zu finden waren nach Injektion von chemischen Vorstufen wie (^{3}H)-L-Glutamat (0.05 µl L-(G-^{3}H)Glutaminsäure, 14 µCi, 28 Ci/mmol, 6 h) oder (^{3}H)-Glutamin (0.05 µl L-(G-^{3}H) Glutamin, 14.5 µCi, 21 Ci/mmol, 6 h) für GABA (REUBI et al., 1978; Uebersichten: VAN DEN BERG et al., 1975; BAXTER et al., 1976; COTMAN und HAMBERGER, 1978; BRADFORD et al., 1978), (^{3}H)-Tyrosin (0.05 µl L-(3,5-^{3}H)Tyrosin 16 bzw. 19 µCi, 45 Ci/mmol, 5-6h) für Dopamin (Uebersicht: GEFFEN und JARROTT, 1977) und (^{3}H)-Tryptophan (0.05 µl bzw. 0,2 µl L-G-^{3}H)Tryptophan, 17.5 bzw. 8 µCi, 5.96 Ci/mmol, 6h) für Serotonin (Uebersicht: GERSHON, 1977). Diese negativen Befunde haben insofern ein besonderes Gewicht, als sie anzeigen, dass retrograde Zellkörper-Markierung nicht mit allen und nicht einmal mit metabolisch nahe verwandten Substanzen zu erhalten ist, was die Idee der chemischen Spezifität dieser retrograden Markierung unterstützt. Es ist aber auch möglich, dass nicht genügend neu-synthetisierter Transmittor in dasjenige Kompartiment gelangen konnte, das im Zusammenhang mit den Prozessen der retrograden Wanderung steht.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Markierungs-Muster, die nach Injektion des jeweiligen Transmittors in tritiierter Form auftraten, vereinbar sind mit der Hypothese einer retrograden, transmittor-spezifischen Zellkörper-Markierung in den getesteten Bahnen mit GABA-, dopamin- und serotonin-vermittelter synaptischer Uebertragung. Es wird sich zeigen, ob dies auch für andere Bahnen mit diesen Transmittoren zutrifft. Was Bahnen mit anderen Transmittoren betrifft, so dürfte eine transmittor-bezogene, retrograde Markierung tatsächlich nicht für alle Transmittoren möglich sein. Das sollte v.a. für jene Transmittoren gelten, für die - wie z.B. im Falle von Substanz P - kein Aufnahme-System zu bestehen scheint (IVERSEN et al., 1976).
Transmittorbezogene, retrograde Markierung könnte dennoch ein nützliches Instrument werden, mit dem der histochemisch orientierte Neuroanatome gleichzeitig die Konnektivität und die Transmittor-Spezifität von gewissen Bahnen abzuklären vermag. Radioaktiv markierte Transmittoren könnten auch zusammen mit anderen retrograden Markierungs-Substanzen (z.B. HRP) zur Darstellung von Bahnen mit kollateralen Axonverzweigungen Verwendung finden (Doppel- oder Mehrfachmarkierungsstudien).

Zellbiologische Aspekte der transmittor-spezifischen, retrograden Markierung

Man ist versucht, die Selektivität der transmittor-spezifischen, retrograden Markierung durch die Spezifität eines Aufnahme-Systems der Endigungen zu erklären. Bei allen erwähnten Tauben- und Ratten-Experimenten waren die Konzentrationen der gespritzten, transmittor-bezogenen Substanzen aber im Bereiche für eine "low affinity"-Aufnahme. Nur das "high affinity" nicht aber das "low affinity uptake"-System sollte eine Transmittor-Spezifität besitzen. Man müsste also erwarten, dass die bei retrograder Markierung beobachtete Chemospezifität im allgemeinen durch das "high affinity uptake"-System bestimmt werden sollte, das bei den verwendeten hohen Konzentrationen durchaus in Funktion ist - wenn auch unter Sättigungsbedingungen. Es scheint, dass vorzüglich Material, das vermittels des "high affinity uptake"-Systems in die Zelle eintrat, Zugang erhält zum Axon - möglicherweise zu einem Kompartiment für aktiven retrograden, axonalen Transport. Wegen relativ geringen spezifischen Aktivitäten der radioaktiv markierten Substanzen müssen aber offenbar hohe Konzentrationen angewandt werden, um die Aufnahme von genügend Radioaktivität zu sichern, von der wenigstens ein Teil ins Axon gelangen, weiter zum Zellkörper wandern und dort schliesslich in ausreichender Menge angesammelt werden muss, um überhaupt autoradiographisch erfassbar zu sein. Es bleibt allerdings experimentell abzuklären, ob das der retrograden Mar-

kierung zugrunde liegende Aufnahme-System ähnliche Eigenschaften besitzt wie das z.B. für die spezifische Aufnahme von Transmittoren in Synaptosomen bekannte "high affinity uptake"-System (Uebersichten: SNYDER et al., 1973; FAGG und LANE, 1979). Findet die Aufnahme von Radioaktivität für eine transmittor-spezifische, retrograde Markierung tatsächlich an den Nerven-Endigungen statt? Direkte experimentelle Hinweise liegen zur Zeit nicht vor. So war es z.B. nicht einmal mit elektronenmikroskopischer Autoradiographie möglich, eine Ansammlung von Radioaktivität nach tectaler (^{3}H)-Glyzin-Anwendung in Endigungen der Ipc-tectalen Bahn darzustellen (STREIT, unpublizierte Beobachtungen). Ob dabei primär technische Schwierigkeiten (Fixation) oder der sofortige, axonale Wegtransport aufgenommener Radioaktivität ausschlaggebend waren, lässt sich momentan nicht entscheiden. Neben einer Aufnahme in Nervenendigungen kommt aber theoretisch auch eine Aufnahme in intakte oder insbesondere in beschädigte Nervenfasern in Frage. Eine Läsion irgendwelcher Art kann auch tatsächlich bei keinem der beschriebenen Experimente ausgeschlossen werden. Im Falle des Ipc-tectalen Systems führt die tectale Anwendung der markierten Substanzen immer zu einer gewissen Läsion im Tectum und demgemäss auch in den selektiv markierten Fasern. Könnte ganz allgemein eine Läsion notwendig sein, um die spezifischen Aufnahme-Eigenschaften der Nervenzell-Membran aufzudecken? Es ist durchaus möglich, dass dafür die Membran vom Schutz der umhüllenden Gliazellen befreit werden muss, oder dass die Membran, die eine Verletzung z.B. im Bereiche eines durchschnittenen Axon-Endes verschliesst, besondere Aufnahme-Eigenschaften besitzt. CUÉNOD und STREIT (1979) wiesen darauf hin, dass das Konzept des "high affinity uptake" für Transmittoren auf der Untersuchung von Systemen wie Gewebe-Slices und Synaptosomen beruht, die definitionsgemäss verletzte axonale Membranen besitzen. Sollte eine Aufnahme durch eine verletzte oder gar durch eine intakte, axonale Membran für transmittor-bezogene Substanzen bei Injektionen in ein Hirngebiet von Bedeutung sein, dann hat das für anatomische Untersuchungen schwerwiegende Konsequenzen. In diesem Falle würden nämlich nicht nur Fasern, die im Injektionsgebiet endigen, sondern auch Axone, die durch das Gebiet hindurch auf dem Weg zu anderen Regionen laufen und dementsprechend deren Zellkörper markiert. Der Einbezug von "fibers of passage" ist sowohl bei den älteren Degenerationsmethoden als auch bei der moderneren, retrograden Markierung mit HRP (KRISTENSSON und OLSSON, 1974; 1976) die wichtigste Quelle für Interpretationsprobleme (s. auch Uebersicht: JONES und HARTMANN, 1978). Die Abklärung dieser Problematik in ausgesuchten experimentellen Systemen wird auch für die transmittor-spezifische, retrograde Markierung notwendig sein.

Bisher waren Markierungen von Nervenzellkörpern nach Anwendung von radioaktiven Transmittoren durch eine direkte Aufnahme in diese Perikarya interpretiert worden (Uebersichten: HÖKFELT und LJUNGDAHL, 1975; IVERSEN et al., 1975). In der folgenden Nebenbemerkung soll die Allgemeingültigkeit dieser Interpretation in Frage gestellt werden. Die erwähnte Interpretation setzt voraus, dass Neurone nicht nur im Bereiche ihrer Endigungen sondern auch ihrer Zellkörper mit einem für den eigenen Transmittor spezifischen Aufnahme-System ausgestattet wären. Bei den in der Literatur beschriebenen Fällen von transmittor-spezifischer Markierung von Neuronen mit Endigungen (und/oder Axonen) im Bereiche der Applikations-Stellen lässt sich aber keineswegs ausschliessen, dass die Aufnahme im Bereiche von Endigungen (und/oder Axonen) erfolgte und die Radioaktivität retrograd, axonal zum Zellkörper wanderte. Weitere experimentelle Untersuchungen sind also nicht nur für die retrograde transmittor-spezifische Markierung sondern auch für die direkte, transmittor-spezifische Markierung von Nervenzellkörpern notwendig.

Nach der Aufnahme im Bereiche der Injektionsstelle wandert das radioaktive Material im Axon zum Nervenzellkörper. Welche Mechanismen sind bei dieser Wanderung im Spiel? Bis jetzt wurde das Phänomen der transmittor-bezogenen, retrograden Markierung nur in relativ kurzen Nervenbahnen (mehrere Millimeter) gefunden und untersucht. Bei kurzen Distanzen kann eine passive intra-axonale Diffusion nicht völlig ausgeschlossen werden. Andererseits ist die Wanderungsgeschwindigkeit durchaus vereinbar mit aktivem, retrogradem Transport. Retrograder, axonaler Transport - z.B. von HRP - ist durch Colchicin blockierbar (KRISTENSSON und SJÖSTRAND, 1972; LAVAIL und LAVAIL, 1974). Bei den getesteten Bahnen konnte diese Art von Experiment nicht einwandfrei durchgeführt werden, denn es wäre schwierig, einen Einfluss auf die Aufnahme der transmittor-bezogenen Substanz auszuschliessen. Für Blockierungsversuche muss also wiederum zuerst ein geeignetes experimentelles System gesucht werden. Es ist auch zu erwähnen, dass das Fehlen einer Blockierung durch Colchicin nicht einen aktiven, retrograden, axoplasmatischen Transport an sich ausschliesst; das Fehlen einer Blockierung würde nur bedeuten, dass der Prozess von einer anderen Art wäre als beim Transport der untersuchten Makromoleküle (z.B. HRP). Eine sorgfältige Untersuchung des Markierungsmusters in einem dickfaserigen System könnte möglicherweise ebenfalls Hinweise geben über die Art des Prozesses. So würde die statistisch gesicherte Zuordnung von Radioaktivität z.B. zu Elementen des glatten endoplasmatischen Reticulums im Axon auch auf einen aktiven Transport hindeuten. Eine solche Lokalisation von transportiertem Material wurde z.B. auch im Falle von retrograd transportiertem, HRP-markiertem Weizenkeim-Agglutinin, Tetanus-Toxin und Nerve Growth Factor und von HRP selbst gefunden (SCHWAB et al., 1979; LAVAIL und LAVAIL, 1974).

In welcher chemischen Form liegt die als Transmittor im Endigungsgebiet injizierte radioaktive Substanz bei ihrer Wanderung im Axon und nach ihrer Ankunft im Zellkörper vor? Zurzeit fehlen chemische Analysen, denn auch für diese Problematik muss erst ein geeignetes experimentelles Modell gefunden werden. Im Falle des Ipc-tectalen Systems deuten histologische Fixations-Versuche darauf hin, dass kurze Zeit nach Injektion von (^{3}H)-Glyzin ins Tectum der grösste Teil der Radioaktivität in Axonen und Zellkörpern der markierten Ipc-tectalen Neurone in einer kleinmolekularen, löslichen Form vorliegt (CUÉNOD und STREIT, 1979; STREIT et al., 1979b). Markierung in Zellkörpern, Axonen und Dendriten dieser Neurone wurde nach Glutaraldehyd-Fixation gefunden, während Formaldehy-Fixation in Kurzzeit-Experimenten nur eine schwache Zellkörpermarkierung ergab. Dass in den formaldehyd-perfundierten Fällen Retention einer gewissen Menge von Radioaktivität überhaupt festzustellen war, könnte auf zwei verschiedene Arten erklärt werden. Radioaktives Material könnte nach retrograder Wanderung entweder lokal, in den Zellkörpern in Makromoleküle eingebaut worden sein, die durch Formaldehyd präzipitierbar sind - oder es hätte in geringer Menge durch dieses Fixationsmittel ans Gewebe gebunden worden sein. Formaldehyd vermag tatsächlich eine kleine Menge freien Glyzins zu fixieren (PRICE et al., 1978). Nur eine chemische Analyse wird allerdings abklären können, ob die lösliche Radioaktivität, die gewisse Ipc-Zellkörper erreicht, wirklich freies Glyzin oder möglicherweise einen Metaboliten darstellt. HUNT et al. (1977) beschrieben eine gute Retention von Radioaktivität sogar durch Formaldehyd, aber in jenen Fällen waren viel längere Ueberlebenszeiten gebraucht worden, so dass genügend Zeit für einen lokalen Einbau von Radioaktivität in Makromoleküle der Ipc-Perikarya verfügbar war. Nach Injektion von (^{3}H)-Dopamin (0.05 ul, 10 uCi, 6h) in das Caudoputamen wurde in der Substantia nigra nach Formaldehydfixation eine ebenso starke Zellkörper-Markierung gefunden wie nach Perfusion mit Glutaraldehyd (STREIT, 1980). Ein solches Resultat kann nun aber nicht unbedingt dahingehend interpretiert werden, dass die Radioaktivität von Dopamin oder möglicherweise eines Metaboliten in ein Makromolekül eingebaut worden war. Es ist aber denkbar, dass sich Dopamin oder Metabolit mit einer Art Träger-Substanz bindet für die retrograde Wanderung, und dass diese Bindung durch Formaldehyd stabilisiert wird, so dass die Radioaktivität bei der Gewebe-Verarbeitung nicht verloren geht.

Transmittorspezifische, retrograde Markierung mag auf dem "Irrtum" einiger Transmittor-Moleküle oder ihrer Metaboliten beruhen, die nach der Aufnahme in die Endigungen nicht in das Freisetzungs-Kompartiment gelangten, sondern in ein Kompartiment für retrograde, axonale Wanderung verschoben wurden. Eine solche künstliche Verschiebung könnte bedingt sein durch eine Ueberschwemmung des Systems wegen der Anwendung einer grossen Menge

von exogenem Transmittor. Das ganze Phänomen könnte aber auch auf einem physiologischen Vorgang beruhen. Was könnte die physiologische Bedeutung des retrograden Transportes von aufgenommenen Transmittoren oder deren Metaboliten sein? Es lassen sich zu diesem interessanten Punkt nur Spekulationen angeben. Es scheint am "sinnvollsten", das Phänomen im Rahmen einer intrazellulären Kommunikation zu sehen. In diesem Falle könnte der Transmittor oder ein Metabolit als Signal im Zellkörper und vielleicht auch in den Dendriten gebraucht werden. Was könnte dieses Signal bedeuten? Die Menge des retrograd transportierten Stoffes könnte durch die Menge des freigesetzten Transmittors, d.h. also durch die präsynaptische Aktivität festgelegt werden. Es könnte also dadurch die Intensität dieser synaptischen Aktivität und die metabolitische Maschinerie im Zellkörper des Neurons zurückgemeldet werden. Das könnte wiederum für Regulations-Prozesse z.B. im Rahmen des Energie-Haushaltes der Zelle oder auch der Transmittor-Synthese von Bedeutung sein. Sollte der retrograd transportierte Stoff aber auch zu den postsynaptischen Komplexen im Zellkörper und Dendriten gelangen, so könnte er dort z.B. die Empfindlichkeit der synaptischen Eingänge modulieren und damit wiederum die Impuls-Aktivität und letztlich die Aktivität der Nervenendigungen des betroffenen Neurons verändern. Die Regelzeiten wären im wesentlichen bestimmt durch die Geschwindigkeit der axonalen Transportvorgänge und die Länge der Axone, d.h. es wären nur längerfristige Regulationen möglich. Wie schon früher erwähnt könnte das Phänomen des transmittor-spezifischen, retrograden Transportes auf gewisse Transmittoren beschränkt sein. Das könnte eine Spezialisierung dieser Neurone bedeuten, auf die andere Neurone mit anderen Transmittoren verzichten können. Es bleibt der künftigen Forschung vorbehalten, abzuklären und zu entscheiden, ob der transmittorspezifische, retrograde Transport eine Bedeutung für Leben und Funktion von Neuronen hat.

Verdankung

Ich möchte an dieser Stelle hervorheben, dass die zitierten Arbeiten über den transmittorspezifischen, retrograden Transport an denen ich beteiligt war, ein direktes Resultat sind von anregenden Diskussionen mit Prof. M. Cuénod und einer hervorragenden Mitarbeit von E. Knecht; beiden sei herzlich gedankt. Dank gebührt auch Prof. K. Akert für seine langjährige wohlwollende Unterstützung und D. Savini, E. Schneider und M. Jäckli für die Hilfe bei der Vorbereitung dieses Manuskriptes.
Die erwähnten Arbeiten wurden unterstützt durch Beiträge vom Schweizerischen Nationalfonds (Nr. 3.636.75 und 3.744.76), von der Dr. Eric Slack-Gyr-Stiftung, von der "Jubiläumsspende für die Universität Zürich" und von der "Stiftung für wissenschaftliche Forschung an der Universität".

Andén N.E., Carlsson A., Dahlström A., Fuxe K., Hillarp N.A. und Larsson K. (1964): Demonstration and mapping out of nigro-neostriatal dopamine neurons. Life Sci., 3: 523-530.

Balcar V.J. und Johnston G.A.R. (1972): The structural specificity of the high affinity uptake of L-glutamate and L-aspartate by rat brain slices. J. Neurochem., 19: 2657-2666.

Barber M., Parry D.M., Field P.M. und Raisman G. (1978): Electron microscope autoradiographic evidence for specific transneuronal transport in the mouse accessory olfactory bulb. Brain Res., 152: 283-302.

Barth R. und Felix D. (1974): Influence of GABA and glycine and their antagonists on inhibitory mechanisms of pigeon's optic tectum. Brain Res., 80: 532-537.

Baxter C.F. (1976): Some recent advances in studies of GABA metabolism and compartmentation. In: GABA in Nervous System Function. E. Roberts, T.N. Chase und D.B. Tower, Eds. Raven, New York, pp. 61-87.

Berger B. und Glowinski J. (1978): Dopamine uptake in serotoninergic terminals in vitro: A valuable tool for the histochemical differentiation of catecholaminergic and serotoninergic terminals in rat cerebral structures. Brain Res., 147: 29-45.

Bobillier P., Petitjean F., Salvert D., Ligier M. und Seguin S. (1975): Differential projections of the nucleus raphe dorsalis and the nucleus raphe centralis as revealed by autoradiography, Brain Res., 85: 205-210.

Bobillier P., Seguin S., Petitjean F., Salvert D., Touret M. und Jouvet M. (1976): The raphe nuclei of the cat brain stem: A topographical atlas of their efferent projections as revealed by autoradiography. Brain Res., 113: 449-486.

Bradford H.F., de Belleroche J. und Ward H.K. (1978): On the metabolic and intrasynaptic origin of amino acid transmitters. In: Amino Acids as Chemical Transmitters. F. Fonnum, Ed. Plenum Press, New York, pp. 367-378.

Brodal A., Taber E. und Walberg F. (1960): The raphe nuclei of the brain stem in the cat. II. Efferent connections J. Comp. Neur., 114: 239-259.

Brownstein M.J., Mroz E.A., Kizer J.S., Palkovitz M. und Leeman S.E. (1976): Regional distribution of substance P in the brain of the rat. Brain Res., 116: 299-305.

Brownstein M.J., Mroz E.A., Tappaz M.L. und Leeman S.E. (1977): On the origin of substance P and glutamic acid decarboxylase (GAD) in the substantia nigra. Brain Res., 135: 315-324.

Bunney B.S. und Aghajanian G.K. (1976): The precise localization of nigral afferents in the rat as determined by a retrograde tracing technique. Brain Res., 117: 423-435.

Cajal S. Ramon y (1899): Adiciones a neustros trabajos sobre los centros opticos de la aves. Rev. trimest. Microgr. 4: 77-86.

Conrad L.C.A. und Pfaff D.W. (1976): Autoradiographic tracing of nucleus accumbens efferents in the rat. Brain Res., 113: 589-596.

Cotman C.W. und Hamberger A. (1978): Glutamate as a CNS neurotransmitter: Properties of release, inactivation and biosynthesis. In: Amino acids as Chemical Transmitters. F. Fonnum, Ed. Plenum Press, New York, pp. 379-412.

Cuénod M. (1974): Rôle du transport axoplasmique dans la structure et la fonction synaptiques. Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften, 30: Fasc. 1-3, S. 5-20.

Cuénod M. und Henke H. (1978): Neurotransmitters in the avian visual system. In: Amino Acids as Chemical Transmitters. F. Fonnum, Ed. New York, Plenum Press, pp. 221-239.

Cuénod M., Knecht E. und Streit P. (1979): Differential retrograde labeling of neural pathways according to their transmitter specificity. Experientia, 35: 918.

Cuénod M. und Streit P. (1979): Amino acid transmitters and local circuitry in optic tectum. In: The Neurosciences: Fourth Study Program. F.O. Schmitt und F.G. Worden, Eds. MIT Press, Cambridge, Mass. und London, pp. 989-1004.

Dahlström A. und Fuxe K. (1964): Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. I. Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain stem neurones. Acta Physiol. Scand., 62 (suppl. 232): 1-55.

Davies L.P. und Johnston G.A.R. (1976): Uptake and release of D- and L-aspartate by rat brain slices. J. Neurochem., 26: 1007-1014.

Divac I., Fonnum F. und Storm-Mathisen J. (1977): High affinity uptake of glutamate in terminals of cortico-striatal axons. Nature, 266: 377-378.

Domesick V.B., Beckstead R.M. und Nauta W.J.H. (1976): Some ascending and descending projections of the substantia nigra ventral tegmental area in the rat. Society for Neuroscience Sixth Annual Meeting, Toronto, Canada, Neurosci. Abstr. 2: 61.

Dray A., Gonye T.J., Oakley N.R. und Tanner T. (1976): Evidence for the existence of a raphe projection to the substantia nigra in rat. Brain Res., 113: 45-57.

Dray A., Davies J., Oakley N.R., Tongroach P. und Vellucci S. (1978): The dorsal and medial raphe projections to the substantia nigra in the rat: Electrophysiological, biochemical and behavioural observations. Brain Res., 151: 431-442.

Dumas M., Schwab M.E. und Thoenen H. (1979): Retrograde axonal transport of specific macromolecules as a tool for characterizing nerve terminal membranes. J. Neurobiol. 10: 179-197.

Fagg G.F. und Lane J.D. (1979): The uptake and release of putative amino acid neurotransmitters. Neuroscience 4: 1015-1036.

Fibiger H.C. und Miller J.J. (1977): An anatomical and electrophysiological investigation of the serotonergic projection from the dorsal raphe nucleus to the substantia nigra in the rat. Neuroscience, 2: 975-987.

Fonnum F., Grofova I., Rinvik E., Storm-Mathisen J. und Walberg F. (1974): Origin and distribution of glutamate decarboxylase in substantia nigra of the cat. Brain Res., 71: 77-92.

Fonnum F., Lund Karlsen R., Malthe-Sørenssen D., Skrede K.K. und Walaas I. (1979): Localization of neurotransmitters, particularly glutamate, in hippocampus, septum, nucleus accumbens and superior colliculus. In: Development and Chemical Specificity of Neurons. M. Cuénod, G. Kreutzberg and F. Bloom, Eds. Progress in Brain Res., Elsevier, Amsterdam, pp. 167-191.

Geffen L.B. und Jarrott B. (1977): Cellular aspects of catecholaminergic neurons. In: Handbook of Physiology, Section 1: The Nervous System, Volum 1: Cellular Biology of Neurons, Part 1. E.R. Kandel, Ed. American Physiological Society, Bethesda, pp. 521-571.

Gershon M.D. (1977): Biochemistry and physiology of serotonergic transmission. In: Handbook of Physiology, Section 1: The Nervous System, Volume 1: Cellular Biology of Neurons, Part 1. E.R. Kandel, Ed. American Physiological Society, Bethesda, pp. 573-623.

Grofova I. und Rinvik E. (1970): An experimental electron microscopic study on the striatonigral projection in the cat. Exp. Brain Res., 11: 249-262.

Grofova I. (1975): The identification of striatal and pallidal neurons projecting to substantia nigra. An experimental study by means of retrograde axonal transport of horseradish peroxidase. Brain Res., 91: 286-291.

Henke H., Schenker T.M. und Cuénod M. (1976): Uptake of neurotransmitter candidates by pigeon optic tectum. J. Neurochem., 26: 125-130.

Henke H. und Cuénod M. (1978): Uptake of L-alanine, glycine and L-serine in the pigeon central nervous system. Brain Res., 152: 105-119.

Hattori T., McGeer P.L., Fibiger H.C. und McGeer E.G. (1973): On the source of GABA containing terminals in the substantia nigra. Electron microscopic, autoradiographic and biochemical studies. Brain Res., 54: 103-114.

Hattori T., Fibiger H.C. und McGeer P.L. (1975): Demonstration of a pallidonigral projection innervating dopaminergic neurons. J. Comp. Neur., 162: 487-504.

Hökfelt T. und Ungerstedt U. (1973): Specificity of 6-hydroxydopamine induced degeneration of central monoamine neurons: An electron and fluorescence microscopic study with special reference to intracerebral injection on the nigro-striatal dopamine system. Brain Res., 60: 269-297.

Hökfelt T. und Ljungdahl A. (1975): Uptake mechanisms as a basis for the histochemical identification and tracing of transmitter-specific neuron populations. In: The Use of Axonal Transport for Studies of Neuronal Connectivity. W.M. Cowan and M. Cuénod, Eds. Elsevier, Amsterdam, pp. 249-305.

Hong J.S., Yang H.-Y.T., Racagni G. und Costa I. (1977): Projections of substance P containing neurons from neostriatum to substantia nigra. Brain Res., 122: 541-544.

Hunt S.P. und Künzle H. (1976a): Observations on the projections and intrinsic organization of the pigeon optic tectum: An autoradiographic study based on anterograde and retrograde, axonal and dendritic flow. J. Comp. Neurol., 170: 153-172.

Hunt S.P. und Künzle H. (1976b): Selective uptake and transport of label within three identified neuronal systems after injection of (^{3}H)-GABA into the pigeon optic tectum: An autoradiographic and Golgi study. J. Comp. Neur., 170: 173-190.

Hunt S.P., Streit P., Künzle H. und Cuénod M. (1977): Characterization of the pigeon isthmo-tectal pathway by selective uptake and retrograde movement of radioactive compounds and by Golgi-like horseradish peroxidase labelling. Brain Res., 129: 197-212.

Iversen L.L., Dick F., Kelly J.S. und Schon F. (1975): Uptake and localisation of transmitter amino acids in the nervous system. In: Metabolic Compartmentation and Neurotransmission. S. Berl, D.D. Clarke and D. Schneider, Eds. Plenum Press, New York, pp. 65-87.

Iversen L.L., Jessell T. und Kanazawa I. (1976): Release and metabolism of substance P in rat hypothalamus. Nature, 264: 81-83.

Jacobs B.L., Foote S.L. und Bloom F.E. (1978): Differential projections of neurons within the dorsal raphe nucleus of the rat: a horseradish peroxidase (HRP) study. Brain Res., 147: 149-153.

Jessell T.M., Emson P.C., Paxinos G. und Cuello A.C. (1978): Topographic projections of substance P and GABA pathways in the striato- und pallido-nigral system: A biochemical and immunohistochemical study. Brain Res., 152: 487-498.

Jones E.G. und Leavitt R.Y. (1974): Retrograde axonal transport and the demonstration of non-specific projections to the cerebral cortex and striatum from the thalamic intralaminar nuclei in the rat, cat and monkey. J. Comp. Neur., 154: 349-378.

Jones B.E. und Moore R.Y. (1977): Ascending projections of the locus coeruleus in the rat. II. Autoradiographic study. Brain Res., 127: 23-53.

Jones E.G. und Hartman B.K. (1978): Recent advances in neuroanatomical methodology. Ann. Rev. Neurosci., 1: 215-296.

Kanazawa I., Marshall G.R. und Kelly J.C. (1976): Afferents to the rat substantia nigra studied with horseradish peroxidase, with special reference to fibres from the subthalamus nucleus. Brain Res., 115: 485-491.

Kanazawa I., Emson P.C. und Cuello A.C. (1977): Evidence for the existence of substance P-containing fibres in the strio-nigral and pallido-nigral pathways in rat brain. 119: 447-453.

Kataoka K., Bak I.J., Hassler R., Kim J.G. und Wagner A. (1974): L-glutamate decarboxylase and choline acetyltransferase activity in the substantia nigra and the striatum after surgical interruption of the strio-nigral fibres of the baboon. Exp. Brain Res., 19: 217-227.

Kelly J.S., Dick F. und Schon F.E. (1975): The autoradiographic localization of the GABA-releasing nerve terminals in cerebellar glomeruli. Brain Res., 85: 255-259.

Kim J.S., Bak I.J., Hassler R. und Okada Y. (1971): Role of gamma-aminobutyric acid in the extrapyramidal motor system. 2. Some evidence for the existence of a type of GABA strio-nigral neurons. Exp. Brain Res., 14: 95-104.

Kim R., Nakano K., Jayaraman A. und Carpenter M.B. (1976): Projections of the globus pallidus and adjacent structures: an autoradiographic study. J. Comp. Neur., 169: 263-290.

Kim J.S., Hassler R., Haug P. und Paik K.S. (1977): Effect of frontal cortex ablation on striatal glutamic acid level in rat. Brain Res., 132: 370-374.

Kristensson K. und Sjöstrand J. (1972): Retrograde transport of protein tracer in the rabbit hypoglossal nerve during regeneration. Brain Res., 45: 175-181.

Kristensson K. (1975): Retrograde axonal transport of protein tracers. In: The Use of Axonal Transport for Studies of Neuronal Connectivity. W.M. Cowan and M. Cuénod, eds. Elsevier, Amsterdam, pp. 69-82.

Kristensson K. und Olsson Y. (1974): Retrograde axonal transport of horseradish peroxidase in transected axons. I. Time relationships between transport and induction of chromatolysis. Brain Res., 79: 101-109.

Kristensson K. und Olsson Y. (1976): Retrograde transport of horseradish peroxidase in transected axons. 3. Entry into injured axons and subsequent localization in perikaryon. Brain Res., 115: 201-213.

Kuhar M.J., Aghajanian G.K. und Roth R.H. (1972): Tryptophan hydroxylase activity and synaptosomal uptake of serotonin in discrete brain regions after midbrain raphe lesions: correlations with serotonin levels and histochemical fluorescence. Brain Res., 44: 165-176.

Kuypers H.G.J.M., Kievit J. und Green-Klevant A. (1974): Retrograde axonal transport of horseradish peroxidase in rat's forebrain. Brain Res., 67 : 211-218.

LaVail J.H. und LaVail M.M. (1974): The retrograde intraaxonal transport of horseradish peroxidase in the chick visual system: a light and electron microscopic study. J. Comp. Neurol., 157: 303-357.

LaVail J.H. (1975): Retrograde cell degeneration and retrograde transport techniques. In: The Use of Axonal Transport for Studies of Neuronal Connectivity. W.M. Cowan and M. Cuénod, Eds. Elsevier, Amsterdam, pp. 217-223.

LeFort D., Henke H. und Cuénod M. (1978): Glycine specific (^{3}H)-strychnine binding in the pigeon CNS. J. Neurochem., 30: 1281-1291.

Leger L., Pujol J.F., Bobillier P. und Jouvet M. (1977): Transport axoplasmique de la sérotonine par voie retrograde dans les neurones monoaminergiques centraux. C.R. Acad.Sci. (Paris), 285: 1179-1182.

Lindvall O. und Björklund A. (1974): The organization of the ascending catecholamine neuron systems in the rat brain as revealed by the glyoxylic acid fluorescence method. Acta Physiol. Scand., Suppl., 412: 1-48.

Lindvall O. und Björklund A. (1978): Organization of catecholamine neurons in the rat central nervous system. In: Handbook of Psychopharmacology, Vol. 9. L.L. Iversen, S.D. Iversen and S.H. Snyder, Eds. Plenum Publishing Corporation, pp. 139-231.

Lindvall O., Björklund A. und Divac I. (1978): Organization of catecholamine neurons projecting to the frontal cortex in the rat. Brain Res., 142: 1-24.

Ljungdahl A., Hökfelt T., Goldstein M. und Park D. (1975): Retrograde peroxidase tracing of neurons combined with transmitter histochemistry. Brain Res., 84: 313-319.

Lorens S.A. und Guldberg H.C. (1974): Regional 5-hydroxytryptamine following selective midbrain raphe lesions in the rat. Brain Res., 78: 45-56.

McGeer P.L., McGeer E.G., Scherer U. und Singh K. (1977): A glutamatergic cortico-striatal path? Brain Res., 128: 369-373.

Miller J.J., Richardson T.L., Fibiger H.C. und McLennan H. (1975): Anatomical and electrophysiological identification of a projection from the mesencephalic raphe to the caudate-putamen in the rat. Brain Res., 97: 133-138.

Moore R.Y. und Bloom F.E. (1978): Central catecholamine neuron systems: Anatomy and physiology of the dopamine systems. Ann. Rev. Neurosci., 1: 129-169.

Moore R.Y., Halaris A.E. und Jones B.E. (1978): Serotonin neurons of the midbrain raphe: Ascending projections. J. Comp. Neur., 180: 417-438.

Mroz E.A., Brownstein M.J. und Leeman S.E. (1977): Evidence for substance P in the striato-nigral tract. Brain Res., 125: 305-311.

Nagy J.I., Carter D.A. und Fibiger H.C. (1978): Anterior striatal projections to the globus pallidus, entopeduncular nucleus and substantia nigra in the rat: the GABA connection. Brain Res., 158: 15-29.

Nauta H.J.W., Pritz M.B. und Lasek R.J. (1974): Afferents to the rat caudoputamen studied with horseradish peroxidase. An evaluation of a retrograde neuroanatomical research method. Brain Res., 67: 219-238.

Nauta W.J.H., Smith G.P., Faull R.L.M. und Domesick V.B. (1978): Efferent connections and nigral afferents of the nucleus accumbens septi in the rat. Neuroscience, 3: 385-401.

Powell E.W. und Leman R.B. (1976): Connections of the nucleus accumbens. Brain Res., 105: 389-403.

Precht W. und Yoshida M. (1971): Blockade of caudate-evoked inhibition of neurons in the substantia nigra by picrotoxin, Brain Res., 32: 229-233.

Price C.H., Coggeshall R.E. und McAdoo D.J. (1978): Specific glycine uptake by identified neurons of aplasia califomia. I. Autoradiography, Brain Res., 154: 25-40.

Reubi J.C. und Cuénod M. (1976): Release of exogenous glycine in the pigeon optic tectum during stimulation of a midbrain nucleus. Brain Res., 112: 347-361.

Reubi J.C. und Emson P.C. (1978): Release and distribution of endogenous 5-HT in rat substantia nigra. Brain Res., 139: 164-168.

Reubi J.C. Van den Berg C. und Cuénod M. (1978): Glutamine as precursor for the GABA and glutamate transmitter pools. Neuroscience Letters, 10: 171-174.

Reubi J.C. und Cuénod M. (1979): Glutamate release in vitro from corticostriatal terminals. Brain Res., 176: 185-188.

Saelens J.K., Edwards-Neale S. und Simke J.P. (1978): Further evidence for cholinergic thalamo-striatal neurons. J. Neurochem., 32: 1093-1094.

Schon F. und Kelly J.S. (1975): Selective uptake of ^{3}H-β-alanine by glia: association with glial uptake system for GABA. Brain Res., 86: 243-257.

Schwab M.E. (1980): Axonaler Transport von der Nervenendigung zum Nervenzellkörper: Ein Weg für trophische Signale und Neurotoxine. Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften (gleiche Ausgabe)

Schwab M., Agid Y., Glowinski J. und Thoenen H. (1977): Retrograde axonal transport of ^{125}I-tetanus toxin as a tool for tracing fiber connections in the central nervous system; connections of the rostral part of the rat neostriatum. Brain Res., 126: 211-224.

Schwab M.E., Javoy-Agid F. und Agid Y. (1978): Labeled wheat germ agglutinin (WGA) as a new, highly sensitive retrograde tracer in the rat brain hippocampal system. Brain Res., 152: 145-150.

Schwab M.E., Suda K. und Thoenen H. (1979): Selective retrograde transsynaptic transfer of a protein, tetanus toxin, subsequent to its retrograde axonal transport. J. Cell Biol., 82: 798-810.

Shaskan E. und Snyder S.H. (1970): Kinetics of serotonin accumulation into slices from rat brain: relationship to catecholamine uptake. J. Pharmacol. exp. Ther., 175: 404-418.

Simke J.P. und Saelens J.K. (1977): Evidence for a cholinergic fiber tract connecting the thalamus with the head of the striatum of the rat. Brain Res., 126: 487-495.

Simon J.R. und Martin D.L. (1973): The effects of L-2,4-diaminobutyric acid on the uptake of gamma-aminobutyric acid by synaptosomal fraction from rat brain. Arch. Biochem. Biophys., 157: 348-355.

Snyder S.H., Kuhar M.J., Green A.I., Coyle J.T. und Shaskan E.G. (1970): Uptake and subcellular localization of neurotransmitters in the brain. In. Rev. Neurobiol., 13: 127-158.

Snyder S.H., Yamamura H.I., Pert C.B., Logan W.J. und Bennett J.P. (1973): Neuronal uptake of neurotransmitters and their precursors in studies with "transmitters" amino acids and choline. In: New Concepts in Neurotransmitter Regulation. A.J. Mandell, Ed. Plenum Press, New York, pp. 195-222.

Sotelo C. und Riche D. (1974): The smooth endoplasmic reticulum and the retrograde and fast orthograde transport of horseradish peroxidase in the nigro-striato-nigral loop. Anat. Embryol., 146: 209-218.

Spencer H.J. (1976): Antagonism of cortical excitation of striatal neurons by glutamic acid diethyl ester: Evidence for glutamic acid as an excitatory transmitter in the rat striatum. Brain Res., 102: 91-101.

Streit P. (1980): Selective retrograde labeling indicating the transmitter of neuronal pathways. J. Comp. Neurol. (im Druck)

Streit P. und Cuénod M. (1979): Transmitter specificity and connectivity revealed by differential retrograde labeling of neural pathways. Neurosc. Lett., Suppl. 3: 340.

Streit P., Knecht E. und Cuénod M. (1979a): Transmitter specific retrograde labelling in the striato-nigral and raphe-nigral pathways. Science, 205: 306-308.

Streit P., Knecht E. und Cuénod M. (1979b): Transmitter related retrograde labeling in the pigeon optic lobe; a high resolution autoradiographic study. Brain Res., im Druck.

Streit P., Reubi J.C., Wolfensberger M., Henke H. und Cuénod M. (1979c): Transmitter specific retrograde tracing of pathways? In: Development and Chemical Specificity of Neurons. M. Cuénod, G. Kreutzberg und F. Bloom, Eds. Elsevier, Amsterdam, pp. 489-496.

Swanson L.W. und Cowan W.M. (1975): A note on the connections and development of the nucleus accumbens. Brain Res., 92: 324-330.

Taber-Pierce E., Foote W.E. und Hobson J.A. (1976): The efferent connection of the nucleus raphe dorsalis. Brain Res., 107: 137-144.

Ungerstedt U. (1971): Stereotaxic mapping of the monoamine pathways in the rat brain. Acta Physiol. Scand. Suppl., 367: 1-48.

Van den Berg C.J., Matheson D.F., Ronda G., Reijnierse G.L.A., Blokhuis G.G.D., Kroon M.C., Clarke D.D. und Garfinkel D. (1975): A model of glutamate metabolism in brain: A biochemical analysis of a heterogeneous structure. In: Metabolic Compartmentation and Neurotransmission: Relation to Brain Structure and Function. S. Berl, D.D. Clarke und D. Schneider, Eds. Plenum, New York, pp. 515-543.

Vanegas H., Holländer H. und Distel H. (1978): Early stages of uptake and transport of horseradish peroxidase by cortical structures, and its use for the study of local neurons and their processes. J. Comp. Neur., 177: 193-212.

Walaas I. und Fonnum F. (1979): The effects of surgical and chemical lesions on neurotransmitter candidates in nucleus accumbens. Neuroscience, im Druck.

Webster K.E. (1961): Cortico-striate interrelations in the albino rat. J. Anat. (Lond.), 95: 532-545.

Wise S.P. und Jones E.G. (1977): Cells of origin and terminal distribution of corticofugal pathways from the rat somatic sensory cortex. J. Comp. Neur., 175: 129-158.

Wolfensberger M., Reubi J.C., Redweik U., Curtius H.Ch. und Cuénod M. (1979): Massfragmentographic identification of endogenous glycine release upon stimulation of neural pathway. Experientia, 35: 929.

Zukin S.R., Young A.B. und Snyder S.H. (1975): Development of the synaptic glycine receptor in chick embryo spinal cord. Brain Res., 83: 525-530.

Adresse des Autors: Dr. P. Streit, Institut für Hirnforschung der Universität Zürich, August Forelstrasse 1, Postfach, CH-8029 Zürich (Schweiz).