

# Organización segmentaria de las eferencias del complejo vestibular en el embrión de pollo: ¿ejemplo del caso general?

C. Díaz<sup>a</sup>, L. Puelles<sup>b</sup>

SEGMENTARY ORGANISATION OF THE EFFERENTS OF THE VESTIBULAR COMPLEX IN CHICKEN EMBRYOS: IS THIS AN EXAMPLE OF THE GENERAL CASE?

**Summary.** Introduction. *In this paper we present, from the perspective of the embryological segmentary layout of the hindbrain, the topographic layout of the vestibular projection neurons that sustain the vestibulospinal, vestibulo-ocular and vestibulocerebellous efferents, in correlation with the classic vestibular nuclei. Aims. Four vestibular nuclei are usually described –superior, lateral, medial and inferior. These originate in at least nine successive rhombomeric segments or pseudosegments, which suggests the possibility of a more precise analysis of their neuronal populations and of their respective connections and functions. It has recently been observed that the vestibular projection neurons identified for a particular target tend to appear aggregated in discrete accumulations, which have been proved to correlate either with rhombomeric units, where they apparently develop, or with internal subdivisions within them. Each projection has its own particular organisation. Comparing them with the resulting connective mosaic in different species shows that various aspects of this organisation are conserved throughout evolution in vertebrates. It is argued that certain genes that control the development of the rhombomeric units in the brain stem may determine, among other aspects, the specific properties of the different neuronal subpopulations related with their axonal navigation and synaptogenesis. Conclusions. This type of analysis furthers our understanding of how the functional circuitry of a complex system, such as the vestibular system, is generated and is a line of reasoning that in principle can be applied to the whole neural tube.* [REV NEUROL 2002; 35: 922-30]

**Key words.** Efferents. Hindbrain. Vestibular nuclei. Vestibular projection neurons.

## INTRODUCCIÓN

El sistema vestibular representa un complejo neural sensitivomotor que monitoriza la posición y el movimiento relativos de la cabeza con relación al campo gravitatorio y usa esa información para regular de forma automática la postura corporal y estabilizar la visión; también genera indirectamente una percepción de nuestro movimiento y posición en el campo gravitatorio de referencia (normalmente el terrestre). La posición estática de la cabeza y su aceleración lineal es detectada por los órganos otolíticos (máculas del utrículo y el sáculo), mientras que la aceleración angular (giro de la cabeza en cualquier plano) compete a los canales semicirculares (crestas ampulares). Ambos tipos de órganos están presentes en todos los vertebrados. Las señales de estos receptores son vehiculadas al complejo de núcleos vestibulares del rombencéfalo por el nervio vestibular, donde se distribuyen según su procedencia en un patrón ordenado topográficamente, dando con frecuencia colaterales ascendentes y descendentes que inervan subpoblaciones discretas en distintos núcleos vestibulares (distribución longitudinal de cada señal a varios núcleos; representación de todos los órganos receptores en cada núcleo). Cada población vestibular efectúa sobre su copia de la señal un algoritmo de procesamiento propio, resultante de las propiedades intrínsecas

de sus neuronas, la microcircuitaría local y los efectos superpuestos de otras aferencias, y canaliza a continuación su producto hacia los centros premotores y motores subcorticales apropiados (oculares, reticulares, espinales) para dirigir los precisos y rápidos ajustes de la postura o del movimiento en curso que sean necesarios. Se establecen así diversos circuitos reflejos para el control de la musculatura extraocular, del tronco y de los miembros. La proyección vestibulocerebelosa sirve para un procesamiento correlativo adicional y un efecto recursivo ulterior que confiere mayor precisión al sistema, mientras que el tálamo dorsal representa una estación intermedia para alcanzar el procesamiento cortical y, eventualmente, la consciencia. El sistema está profusamente interconectado bilateralmente por conexiones vestibulovestibulares y vestibulo-retículo-vestibulares.

En los análisis clásicos de los orígenes de las diversas proyecciones vestibulares, un hallazgo frecuente era la dificultad en acotar la función propia de cada núcleo, ya que todos ellos –con la salvedad del núcleo lateral– parecían participar en mayor o menor grado en todas las proyecciones, sin que se detectase tampoco una dispersión completa de los distintos tipos de neuronas, ya que éstas a veces se agrupaban en ciertas zonas, sin explicación aparente. Esta situación ha venido aclarándose como falso problema (debido a un esquema de núcleos excesivamente simplista) en los últimos años, al estudiarse la relación de tales subpoblaciones, identificadas según su diana y recorrido axonal, con el patrón segmentario del rombencéfalo.

Desde la década de los ochenta, numerosos estudios con enfoque molecular (genes del desarrollo, agentes morfogenéticos, sistemas de señalización intercelular, moléculas de adhesión celular, mutantes) revitalizaron las viejas ideas segmentarias sobre el rombencéfalo, desarrolladas primero morfológicamente en torno a la transición de los siglos XIX y XX [1]. La pared del tubo neural

Recibido: 04.11.02. Aceptado tras revisión externa sin modificaciones: 04.11.02.

<sup>a</sup> Facultad de Medicina. Centro Regional de Ciencias Biomédicas. Universidad de Castilla-La Mancha. Albacete. <sup>b</sup> Departamento de Anatomía Humana y Psicobiología. Facultad de Medicina. Universidad de Murcia. Murcia, España.

Correspondencia: Dra. Carmen Díaz Delgado. Facultad de Medicina. Campus de Albacete. E-02071 Albacete. E-mail: carmina@med-ab.uclm.es

© 2002, REVISTA DE NEUROLOGÍA

muestra en su porción romboencefálica una serie de subdivisiones transversales abombadas al exterior y separadas por constricciones, identificadas hace ya largo tiempo como neurómeros romboencefálicos o 'rombómeros'. Las constricciones obedecen a la determinación temprana de poblaciones celulares neuroepiteliales de 'límite interrombomérico' inactivos (es decir, que apenas proliferan), lo cual, a su vez, hace que las porciones intermedias de la pared que proliferan activamente abomben hacia fuera. Cada porción transversal así independizada de la pared del rombencéfalo va a producir núcleos más o menos característicos, como revelan los estudios experimentales del destino prospectivo [2], aunque existen ciertos aspectos de estructura o tipología común, particularmente en lo relativo al patrón dorsoventral desarrollado en segmentos sucesivos (más adelante veremos por qué).

Recientemente se ha observado que, aun sin aparecer las poblaciones inactivas limitantes, la pared del rombencéfalo en el bulbo genera subdivisiones transversales similares en sus propiedades histogenéticas a las de los rombómeros, y en este caso dichas unidades transversas larvadas se denominan 'pseudorrombómeros' [3]. Este hecho indica que el proceso causal del fenómeno de segmentación es probablemente molecular (especificación genética diferencial, aparentemente ligada a propiedades interactivas del neuroepitelio) y puede manifestar límites latentes o no, según los tipos de interacción por contacto entre las unidades vecinas. Los límites resultan ser así fronteras donde las células neuroepiteliales vecinas de uno y otro lado tienden a quedar inmovilizadas y no se entremezclan por intercalación, fenómeno común en el resto del neuroepitelio.

Aparte del istmo romboencefálico, existen al parecer en todos los vertebrados 11 segmentos romboencefálicos (r1-r11), de los cuales r2-r6 son típicos (con límites inactivos), r1 y r7 están delimitados sólo por un extremo (r1/r2 o r6/r7), y los restantes, r8-r11, son pseudorrombómeros sin límite visible [3,4]. La serie termina en el quinto somito, cuyo centro corresponde al espacio occipitoatloideo en el cráneo y al límite bulbomedular en el cerebro. Los rombómeros típicos se concentran en el puente y bulbo alto (hasta el núcleo del facial), mientras que los pseudorrombómeros forman el bulbo bajo (junto a los primeros somitos).

La morfología de los clones neuroepiteliales que se desarrollan en los rombómeros [5-9] muestra que los límites inactivos representan una barrera al crecimiento clonal, y la dimensión anteroposterior de los clones se va reduciendo progresivamente, sin que se coarte su extensión ventrodorsal. El crecimiento ulterior es por lo tanto principalmente ventrodorsal, en gradiente con máximo dorsal, y lleva a la aparición de poblaciones neuronales más numerosas en la placa alar (dorsal) que en la placa basal (ventral). Es en la placa alar donde se forman las neuronas de las columnas sensitivas, entre las que se encuentra la columna vestibular, intercalada entre la columna trigeminal (más ventral) y la columna coclear o acústica (la más dorsal). Rostralmente, la columna vestibular se intercala entre la columna trigeminal y el cerebelo. En su extensión longitudinal, la columna vestibular llega desde r1 a r9, quizás incluso a r10, como sugiere el alcance del tracto vestibular descendente, aunque el extremo caudal aún no se ha confirmado (las fibras aferentes vestibulares podrían proyectar terminalmente sobre otros núcleos, como los núcleos del cordón posterior y el cuneado externo). En general, el núcleo vestibular lateral se localiza en r3 y r4 (la raíz del nervio vestibular penetra por r4), dejando r1 y r2 para el vestibular superior y r5-r9 para el inferior y el medial [2,3].

Diversas evidencias sugieren que la expresión diferenciada espacial y temporalmente de ciertos genes reguladores que codifican

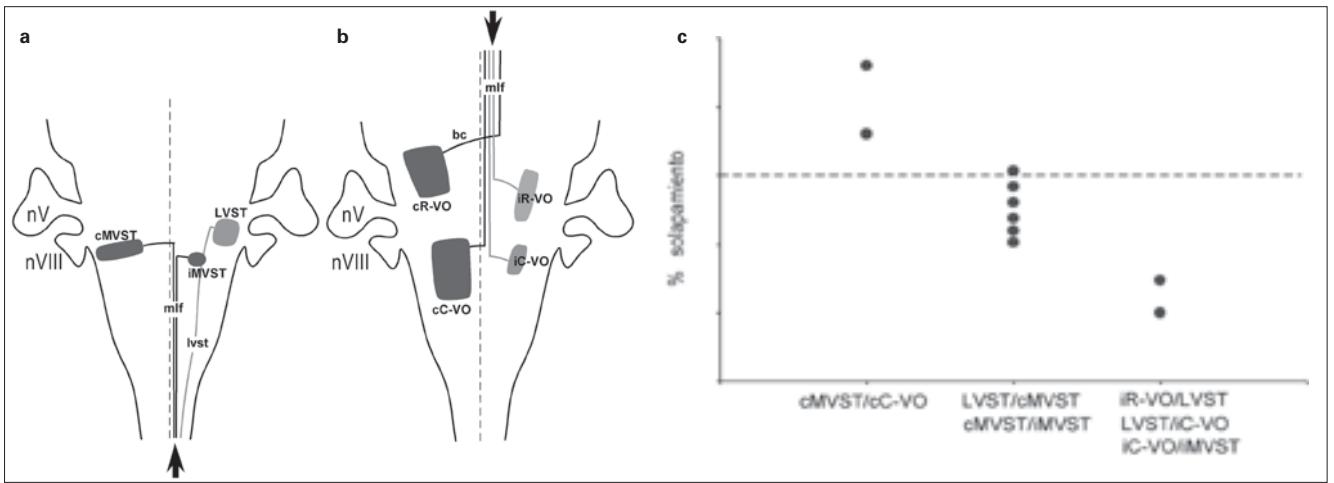
factores de transcripción y moléculas de señalización intercelular confieren una identidad específica a cada rombómero y pseudorrombómero [10-13]. Estos patrones diferenciales son la base para comprender por qué sectores del rombencéfalo en distintos planos anteroposteriores producen estructuras diferentes o exclusivas. Por otra parte, otros genes reguladores se expresan de forma continua a cierto nivel dorsoventral de una serie de rombómeros [14-18]. Tales patrones compartidos en la especificación génica se supone que subyacen a la aparición de aspectos repetitivos o similares a diferentes niveles del rombencéfalo. Por ejemplo, la propiedad de recibir proyecciones de los aferentes vestibulares es una característica común de todos los rombómeros, pero está restringida al dominio dorsoventral típico ocupado por la columna vestibular en todos ellos. En cambio, cabe esperar que las posibles diferencias observables entre unos núcleos vestibulares y otros obedezcan a la identidad genética diferencial de los rombómeros donde se originaron sus neuronas. Este juego de repetición con variación confiere gran interés al análisis embriológico de la estructura neural.

Por lo tanto, es un hecho establecido que las columnas funcionales del rombencéfalo, como la columna vestibular, se originan como reflejo de un patrón histogenético dorsoventral repetido en sucesivos rombómeros, de tal forma que los núcleos vestibulares clásicos resultan ser plurisegmentarios en su origen. Era preciso mostrar que la diversidad de orígenes segmentarios se traduce realmente en diferencias estructurales o funcionales. Nosotros hemos realizado estudios de trazado de conexiones *in vitro* en embriones de pollo, y hemos analizado la distribución segmental de las neuronas vestibulares con diferente proyección (vestibuloespinales, oculomotrices y vestibulocerebelosas), llegando a las conclusiones siguientes: 1. Tales neuronas se agrupan de forma característica según su posición, la vía de proyección (ipsi- o contralateral, ascendente o descendente) y lugar de terminación (médula espinal, complejo oculomotor y cerebelo); 2. Estos grupos neuronales definidos hodológicamente están correlacionados fuertemente con los dominios segmentarios o sus subdivisiones internas; 3. Ciertos tipos neuronales tienen una distribución plurisegmental, pero otros se relacionan con un único segmento [7,9,18,39], y 4. No existe una correspondencia simple uno a uno de los grupos vestibulares hodológicos y los núcleos clásicos definidos citoarquitectónicamente. Estos resultados revelan la existencia de un 'mosaico conectivo' en la columna vestibular, que está asociado a los orígenes segmentarios de las diversas subpoblaciones neuronales [19-21].

A continuación describiremos someramente los grupos de proyección vestibuloespinal, vestibulocular y vestibulocerebeloso observados en embriones de pollo avanzados (estadios HH36/37= 10-11 días *in ovo*) [22], así como sus relaciones mutuas. A continuación veremos la correspondencia entre estos grupos y los núcleos clásicos, y compararemos el patrón segmentario observado con el descrito en otras especies. Finalmente, discutiremos la idea del complejo vestibular entendido como un mosaico hodológico y la significación funcional de su posible regulación genética a través de los mecanismos de regionalización activos en el tubo neural temprano.

## RELACIÓN ENTRE LA TOPOGRAFÍA NEURONAL Y LAS VÍAS AXONALES. SEGREGACIÓN Y ENTREMEZCLAMIENTO ENTRE LAS POBLACIONES VESTIBULOESPINAL Y VESTIBULOCULAR

La localización de neuronas vestibulares marcadas retrógradamente desde diversas dianas fue estudiada en embriones de pollo de 10-11 días de incubación, utilizando dextranaminas como trazadores, apli-



**Figura 1.** Grupos vestibuloespinales y vestiboloculares y solapamiento de los mismos en el embrión de pollo de 11 días. a y b) Ilustración esquemática de la localización de los grupos vestibulares definidos hodológicamente y sus proyecciones axónicas en una visión dorsal del rombencéfalo. La zona rostral del rombencéfalo está en la parte superior. Los grupos vestibuloespinales se muestran en a y los vestiboloculares en b. Nótese que cada grupo proyecta de forma específica, ipsi- o contralateralmente, siguiendo una trayectoria ascendente o descendente en el fascículo longitudinal medial (mlf). Las excepciones son el grupo LVST, cuyos axones descienden en el tracto vestibuloespinal lateral (lvst) y el grupo cR-VO, que proyecta en el *brachium conjunctivum* (bc) cruzando la línea media y ascendiendo en un tracto longitudinal subyacente al mlf. Las flechas indican el lugar de aplicación del trazador (dextranamina conjugada con biotina, fluoresceína o rodamina); c) La gráfica muestra los índices de solapamiento entre distintos grupos vestibuloespinales y vestiboloculares. Los índices de solapamiento se calcularon a partir del solapamiento entre dos, tres o cuatro grupos hodológicos diferentes marcados en la misma preparación. Cada punto representa un índice promedio por solapamiento y obtenido de una única preparación (se analizaron ocho preparaciones pero en dos de ellas el número de solapamientos analizados fue el doble debido al marcaje simétrico bilateral). El promedio se obtuvo dividiendo el índice total de solapamiento por el número de solapamientos implicados (1 en la primera categoría mostrada a partir de la izquierda, 2 en la segunda y 3 en la tercera, indicados específicamente a lo largo del eje X). Para estandarizar los índices de solapamiento aplicamos el mismo análisis de solapamiento a las agrupaciones de motoneuronas espinales. Para ello utilizamos los esquemas de la distribución y posición de la motoneuronas publicados por Landmesser [55]. Las motoneuronas son un ejemplo de subpoblaciones neuronales segregadas. El índice de solapamiento para los grupos de motoneuronas espinales fue del 15%, dentro de margen obtenido para los grupos vestibulares definidos hodológicamente. nV: ganglio del nervio trigémino; nVIII: nervio vestibulococlear.

cados sobre el cerebro diseccionado mantenido *in vitro* durante 36 horas [19,23-26]. Las poblaciones vestibuloespinales se marcaron aplicando cristales de dextranamina (conjugada con biotina, fluoresceína o rodamina) a una hemisección del primer segmento de la médula cervical (Fig. 1a). Las poblaciones vestiboloculares se obtuvieron marcando similarmente el fascículo longitudinal medial cortado detrás del núcleo troclear (Fig. 1b) (esto incluye fibras del *brachium conjunctivum* [27]). Las neuronas vestibulocerebelosas fueron trazadas marcando toda la base del cerebelo, o bien su mitad caudal, donde pasa el pedúnculo cerebeloso inferior (Fig. 2).

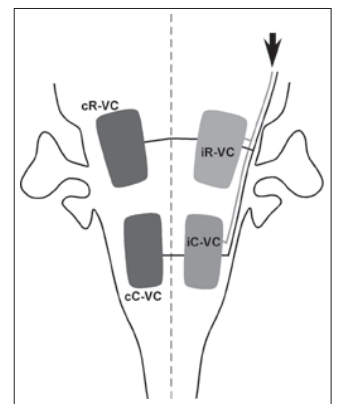
De acuerdo con la posición relativa en el rombencéfalo y las vías de proyección utilizadas se pueden distinguir tres grupos vestibuloespinales, cuatro vestiboloculares y cuatro vestibulocerebelosos. Los nombres aplicados a estos grupos reflejan su posición y carácter hodológico, según el sistema de Glover [19], ligeramente modificado por Díaz et al [28].

Los grupos vestibuloespinales están bien segregados de los otros, y ocupan dominios topográficos exclusivos. Uno de estos grupos proyecta ipsilateralmente por el tracto vestibuloespinal lateral (grupo LVST) y los otros dos proyectan, ya sea ipsi- o contralateralmente, por el fascículo longitudinal medial (grupos iMVST y cMVST; Fig. 1a) [25].

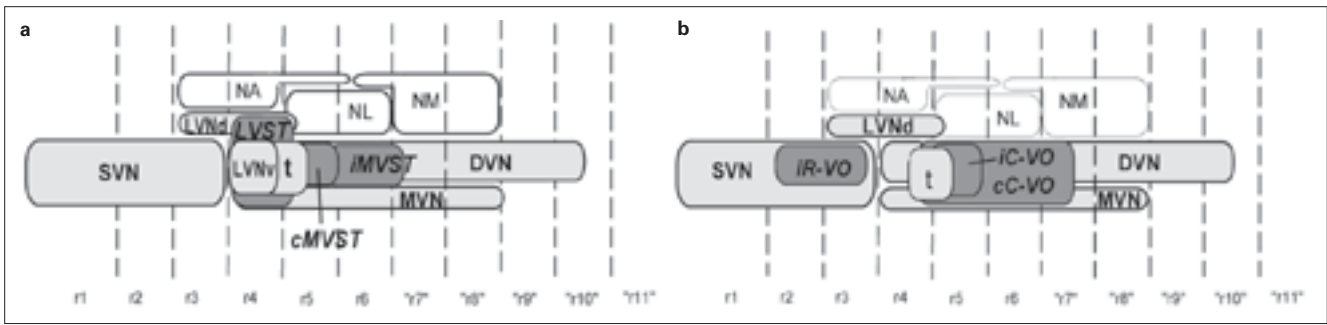
Los cuatro grupos vestiboloculares que proyectan a los núcleos oculomotor y troclear también están segregados espacialmente. Se distinguen como grupos rostrales y caudales, ya sea ipsi- o contralaterales (iR-VO, cR-VO, iC-VO, cC-VO; Fig. 1b) [26]. La relación topográfica entre los grupos vestibuloespinales y los vestiboloculares es tal que: a) los grupos iR-VO y cR-VO se encuentran rostrales a los vestibuloespinales, b) el LVST es en gran medida rostral a los grupos iC-VO y cC-VO, mientras que c) cMVST e iMVST coinciden con éstos en posición rostrocau-

dal, pero no se superponen o entremezclan excesivamente, circunstancia que indica que ocupan subdivisiones propias de la columna vestibular a estos niveles.

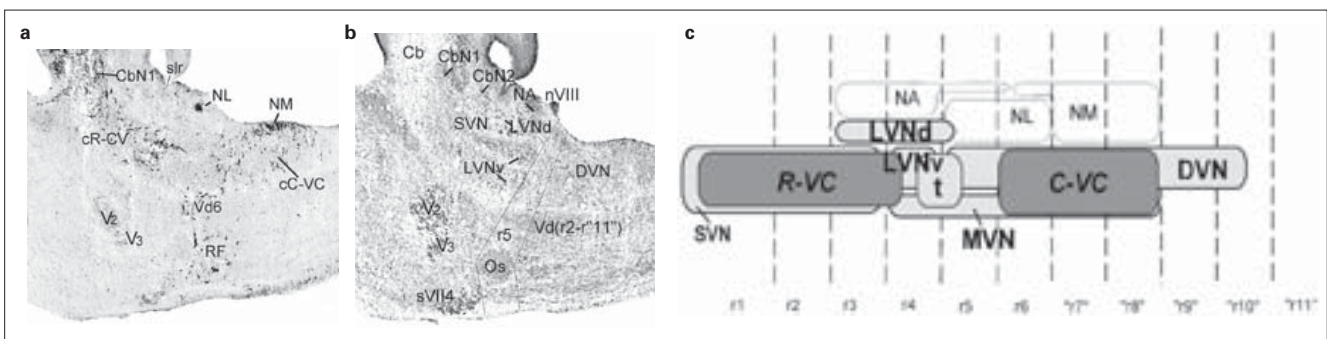
La cuestión del posible solapamiento es difícil de evaluar por simple inspección, aun con dobles marcajes fluorescentes. Con objeto de precisar este aspecto, realizamos dobles marcajes vestibuloespinal y vestibolocular, registrando luego electrónicamente las neuronas de uno y otro tipo y generando así modelos digitales tridimensionales de su distribución relativa. La figura 1c muestra los índices de solapamiento obtenidos en diferentes casos. Los índices más altos caracterizaron a los grupos cMVST y cC-VO, y los más bajos a las parejas [iR-VO y LVST], [iC-VO y LVST] e [iC-VO e iMVST]. La comparación de cMVST con LVST o iMVST presentó índices intermedios de entremezclamiento. Estos datos pueden ser explicados por una cierta dispersión de algunos grupos alrededor de su localización principal, así como por la existencia de subgrupos especiales (véase más adelante [24]). Por ejemplo, entre las neuronas de proyección contralateral en la zona de superposición de los grupos cC-VO y



**Figura 2.** Ilustración esquemática de la localización de los grupos vestibulocerebelosos y sus proyecciones axónicas en una visión dorsal del rombencéfalo del pollo de 11 días. La zona rostral del rombencéfalo está en la parte superior. La flecha indica el lugar de aplicación del trazador dextranamina biotinada.



**Figura 3.** Representación esquemática de la relación entre los grupos vestibulares eferentes definidos hodológicamente (a, vestibuloespinales; b, vestibulococlear, ambos en gris oscuro) y los núcleos vestibulares definidos citoarquitectónicamente (en gris claro), así como su relación con los núcleos cocleares (en blanco). Las líneas de trazado intermitente indican los límites romboméricos (r1-r6) y pseudoromboméricos (r7'-r11'). La visión es lateral, con la parte rostral a la izquierda y la dorsal en la parte superior. Las relaciones dorsoventrales son sólo aproximadas y exageradas para proporcionar una visión más clara. Nótese la carencia de un alineamiento perfecto entre los diferentes tipos de grupos tanto en el eje rostrocaudal como en el dorsoventral. DVN: núcleo vestibular descendente; LVNd,v: porciones dorsal y ventral del núcleo vestibular lateral; MVN: núcleo vestibular medial; NA: núcleo coclear angular; NL: núcleo coclear laminar; NM: núcleo coclear magnocelular; SVN: núcleo vestibular superior; t: núcleo vestibular tangencial.



**Figura 4.** Relación entre los grupos vestibulocerebelosos y los núcleos vestibulares citoarquitectónicos. a) Sección sagital a través del rombencéfalo de un pollo de 11 días que muestra el marcaje contralateral retrógrado y anterógrado tras una aplicación de dextranamina biotinada en la base caudal del cerebelo. Se observa el marcaje en los grupos vestibulocerebelosos contralaterales rostral (cR-VC) y caudal (cC-VC), así como en otras agrupaciones (en la porción r1 de los núcleos profundos del cerebelo -CbN1, en una porción r6 de la columna descendente del trigémino, Vd6, y en una porción de r6 de la formación reticular, RF-); b) Sección adyacente con tinción Nissl utilizada como referencia. Nótese que la zona pobre en células entre los grupos cR-VC y cC-VC coincide con el rombómero r5, identificable por contener la oliva superior (Os); c) Representación esquemática de la relación entre los grupos vestibulocerebelosos (en gris oscuro) y los núcleos vestibulares definidos citoarquitectónicamente (en gris claro), así como su relación con los núcleos cocleares (en blanco). Las líneas de trazado intermitente indican los límites romboméricos (r1-r6) y pseudoromboméricos (r7'-r11'). La visión es lateral, con la parte rostral a la izquierda y la dorsal en la parte superior. Cb: cerebelo; DVN: núcleo vestibular descendente; LVNd,v: porciones dorsal y ventral del núcleo vestibular lateral; MVN: núcleo vestibular medial; NA: núcleo coclear angular; NL: núcleo coclear laminar; NM: núcleo coclear magnocelular; nVIII: raíz del nervio vestibulococlear; SVN: núcleo vestibular superior; sVII4: núcleo motor superficial del facial; t: núcleo vestibular tangencial; V: núcleo motor principal del trigémino.

cMVST, hay células que proyectan a ambas dianas (ramas ascendentes y descendentes). Estas células se agregan lateralmente en un subgrupo coherente (cC-VO+MVST), y probablemente funcionan en relación con movimientos combinados de los ojos y la cabeza (o el cuerpo); de hecho, clásicamente se han identificado como un núcleo característico en aves, el núcleo tangencial. El índice de solapamiento de cC-VO y cMVST desciende drásticamente si separamos estas neuronas y las consideramos un grupo por sí solo. Curiosamente, Straka et al [29] presentaron un grupo similar en larvas de rana, y en mamíferos se han descrito asimismo neuronas vestibulares cuyo axón alcanza tanto el complejo oculomotor como la médula espinal [30-34].

En un estudio ulterior pudimos analizar las neuronas vestibulocerebelosas [24,35]. Aunque éstas aparecen distribuidas extensamente en la columna vestibular, la existencia de una región intermedia prácticamente carente de ellas nos permitió agruparlas ipsi- y contralateralmente en dominios rostral y caudal (iR-VC, cR-VC, iC-VO y cC-VC; Figs. 2 y 4a). Los grupos ipsilaterales están menos poblados que los contralaterales.

Parte del grupo R-VC aparece de forma rostral al grupo iR-VO y ventral al grupo cR-VO, superponiéndose en cierta medi-

da con el grupo iR-VO, aunque con neuronas de tipología diversa, de gran tamaño. El grupo C-VC es predominantemente caudal al grupo cC-VO [28] (comparar las figuras 1a, 1b y 2). Llegamos así a la conclusión de que los grupos vestibulocerebelosos están también segregados de los vestibulococleares y de los vestibuloespinales. Queda pendiente aún el análisis cuantitativo de este aspecto.

**RELACIÓN ENTRE GRUPOS VESTIBULARES EFERENTES HODOLÓGICAMENTE DEFINIDOS Y LOS NÚCLEOS VESTIBULARES DESCRITOS CITOARQUITECTÓNICAMENTE**

En mamíferos y otros vertebrados es costumbre distinguir cuatro núcleos vestibulares: lateral, medial, superior e inferior (o descendente) [36,37]. En aves, se identifica además por separado el núcleo tangencial, situado a la entrada de la raíz vestibular [38,39]. Recientemente, comparamos la relación de los grupos hodológicos vestibuloespinal y vestibulococlear con los núcleos clásicos [2,3,39,40], usando las reconstrucciones tridimensionales desarrolladas en las instalaciones del Laboratorio de Sistemas Neura-

les y Computación Gráfica de la universidad de Oslo [28]. Este análisis sugiere que no hay una correspondencia directa entre la organización hodológica y los núcleos convencionales (Fig. 3; Tabla).

El cR-VO se encuentra casi totalmente fuera del complejo vestibular, localizado en la parte ventral del cerebelo. Coincide en posición con el cúmulo neuronal denominado por Cajal núcleo cerebeloso lateral inferior [41]. Sólo una pequeña parte del grupo cR-VO se localiza en la parte dorsal del núcleo vestibular superior. Por otra parte, el grupo cC-VO se extiende medialmente con más del 40% de sus neuronas fuera del complejo vestibular, alcanzando las inmediaciones del núcleo abducente (Tabla). Todos los demás grupos se restringen a la columna vestibular, perteneciendo el iR-VO predominantemente al núcleo superior y el iC-VO al descendente (Fig. 1b). Otros grupos se distribuyen más ampliamente (Tabla). Algunas veces, los grupos hodológicos coinciden con cúmulos distinguibles citoarquitectónicamente (p. ej., gran parte del iR-VO, formando dos subcolumnas alargadas en el núcleo superior, o el iMVST, en la parte rostral del núcleo descendente, debido a la particular basofilia de sus neuronas; no mostrado).

Desde esta perspectiva, los núcleos lateral (de Deiter), descendente y tangencial, contienen cada uno porciones más o menos diferenciadas citoarquitectónicamente de 3-5 grupos hodológicos, mientras que los núcleos superior y medial son menos heterogéneos.

Sorprendentemente, el núcleo tangencial, que parece citoarquitectónicamente homogéneo, contiene partes significativas de los grupos cC-VO, LVST y cMVST, y unas pocas neuronas de los grupos iR-VO e iC-VO. Hay que tener en cuenta en este caso la sugerencia de Levi-Montalcini [42] acerca de que las neuronas llegan a este núcleo por migración, fenómeno en el cual podría haber incluidos componentes de migración tangencial desde segmentos vecinos (¿atracción por parte de la raíz del nervio?), posibilidad sugerida también por los mapeos prospectivos [2,24].

Nuestro análisis preliminar de las poblaciones vestibuloce-rebelosas indica que los grupos i/c R-VC están dispersos principalmente dentro del núcleo vestibular superior. Los elementos caudales i/c C-VC están dispersos en los núcleos descendente y medial, hallazgos que han confirmado datos previos de Arends y Zeigler [43] (Fig. 4).

**GRUPOS HODOLÓGICOS Y DOMINIOS SEGMENTARIOS**

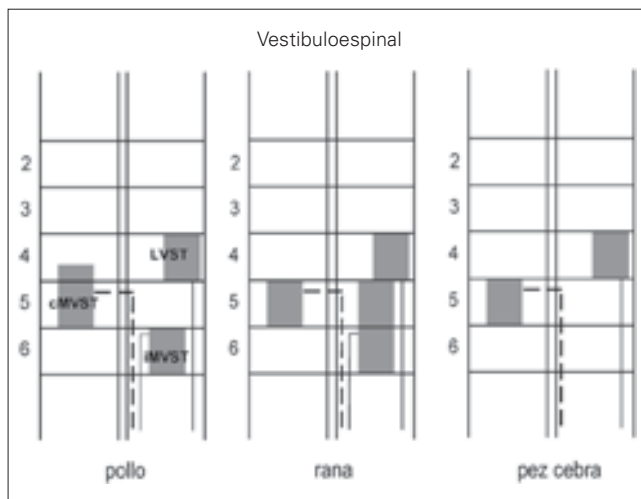
*Proyecciones vestibuloespinales y vestiboloculares*

Para comprobar la topografía segmentaria de las neuronas vestibuloespinales y vestiboloculares, realizamos experimentos de marcaje usando quimeras codorniz-pollo en las que se trasplantó r3, r4 o r5 de un embrión de codorniz a otro de pollo huésped del mismo estadio, antes del comienzo de la neurogénesis [24]. Aparte del rombómero trasplantado, marcado con un anticuerpo anti-

**Tabla.** Porcentaje de neuronas en cada grupo hodológico que se distribuye entre los núcleos vestibulares definidos citoarquitectónicamente. Las proporciones mostradas para los grupos vestiboloculares se tomaron de una preparación seccionada sagitalmente. Las proporciones mostradas para los grupos vestibuloespinales se tomaron de dos preparaciones, la primera cortada sagitalmente y la segunda transversalmente. La metodología empleada se explica en Díaz et al [28].

	Superior	Lateral (de Deiters)	Tangencial	Medial	Descendente	Abducente	No contadas
<b>Vestibuloespinal (n= 2)</b>							
LVST + iMVST <sup>a</sup>	4,5	39,46	14,10	0,3	19,18	0,0	24,18
cMVST	0,35	19,22	36,7	1,6	20,35	0,0	24,25
<b>Vestibolocular (n= 1)</b>							
cR-VO	7	0	0	0	0	0	93
iR-VO <sup>b</sup>	73	13	2	2	0	0	10
cC-VO	4	12	10	12	15	3	44
iC-VO <sup>b</sup>	0	9	2	2	67	0	20

<sup>a</sup> Los grupos LVST y iMVST también aparecen marcados en la misma sección pero están localizados más próximos entre ellos. Para marcarlos de forma independiente hay que lesionar específicamente los fascículos que llevan las proyecciones de ambos grupos (tracto vestibuloespinal lateral y fascículo longitudinal medial, respectivamente) [25]. Aunque las neuronas en los dos grupos son bastante diferentes en tamaño y morfología, no fueron separadas en las representaciones digitales para evitar introducir cualquier sesgo. No obstante, por simple inspección determinamos que las neuronas del grupo iMVST y unas pocas del grupo se localizan en el núcleo vestibular descendente. <sup>b</sup> Los grupos iR-VO e iC-VO aparecen marcados en la misma sección pero están localizados suficientemente alejados uno del otro para ser distinguidos fácilmente.

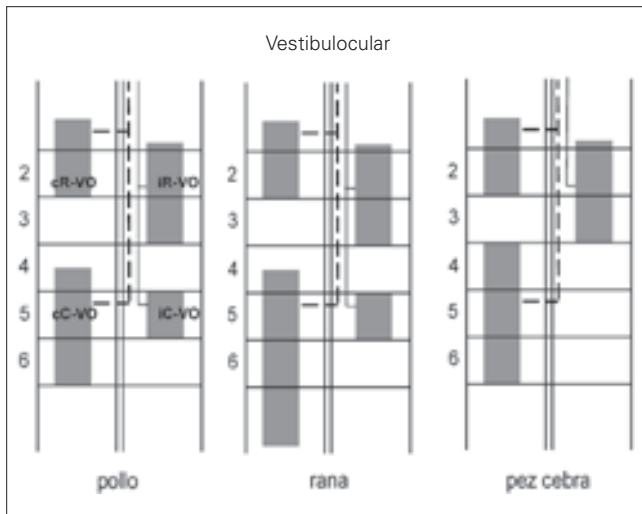


**Figura 5.** Comparación esquemática entre los dominios romboméricos ocupados por los grupos vestibuloespinales en el pollo, larvas de rana y el pez cebra. Se muestran también sus vías específicas ipsilaterales y contralaterales.

codorniz, otros caracteres morfológicos característicos de cada segmento, identificados previamente por Marín y Puelles [2], sirvieron para establecer las oportunas correlaciones topográficas.

Comprobamos que a los 10-11 días de incubación los grupos de neuronas vestibuloespinales están en gran medida restringidos a un único rombómero: el LVST está en r4, el cMVST principalmente aparece en r5, mientras que iMVST está en una zona discreta de posición intermedia mediolateral en r6 (Fig. 5).

En lo que respecta a los grupos vestiboloculares, el grupo iC-VO también está restringido a r5, mientras que el cC-VO se extiende desde r4 a r7, aunque en realidad cada componente segmentario sucesivo es distinguible por ciertas peculiaridades topo-



**Figura 6.** Comparación esquemática entre los dominios romboméricos ocupados por los grupos vestibulares en el pollo, larvas de rana y el pez cebra, así como sus vías específicas ipsilaterales y contralaterales.

gráficas. El grupo cR-VO está centrado en r2, extendiéndose ligeramente a r1, y el iR-VO tiene partes en r2 y r3 (Fig. 6).

En resumen, los grupos vestibuloespirales y el iC-VO están restringidos mayoritariamente cada uno a un segmento en el tramo r4-r6, mientras que los otros grupos tienen un carácter plurisegmental (Figs. 5 y 6). En embriones de ratón y rata, el LVST se origina también predominantemente en r4 [44]. Se está estudiando el caso de los otros grupos en mamíferos. En larvas de rana existen tres grupos de neuronas vestibuloespirales que presentan una localización rombomérica equivalente, con alguna variación [29,45] (Fig. 5). En teleosteos también se han descrito neuronas vestibuloespirales similares en posición, aunque no se han encontrado células que proyecten ipsilateralmente desde r6 [46] (Fig. 5).

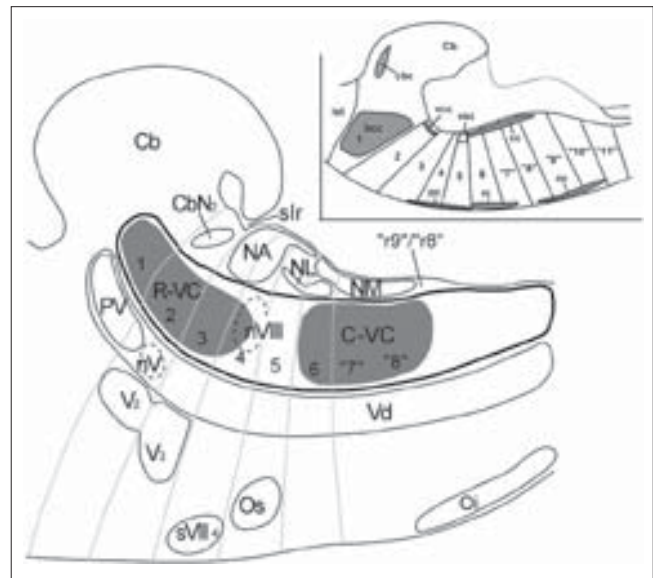
Por otra parte, en larvas de rana se ha descubierto asimismo una organización rombomérica de las neuronas vestibuloespirales comparable a la del pollo. La única diferencia es que el grupo cC-VO se extiende aún más caudalmente a r8 [29,45] (Fig. 6). En contraste, el grupo comparable a cC-VO en teleosteos se extiende más rostralmente ocupando todo r4, y no se ha localizado un grupo comparable al iC-VO [46].

#### Proyecciones vestibulocerebelosas

La correlación segmentaria de las neuronas vestibulocerebelosas se estudió [23] mediante comparación con los caracteres característicos de determinados segmentos [2,3,24].

Los grupos iR-VC y cR-VC se extienden de r1-r4, aunque la mayoría de estas células se agrupan en r2 y r3 y hay diferencias citoarquitectónicas entre los componentes de cada rombómero. En r3, las neuronas en cuestión se disponen en dos subcolumnas superpuestas, mientras que las de r2 están homogéneamente dispersas, y en r4 las neuronas vestibulocerebelosas son menos numerosas y de mayor tamaño. Por su parte, los grupos iC-VC y cC-VC se distribuyen desde r6 a r8. Existe un claro hueco carente de tales neuronas en r5, fácilmente identificable por la presencia de los elementos del complejo olivar superior [2] (Figs. 4, 7 y 8).

Curiosamente, los axones de cR-VC se reúnen para cruzar la línea media en r2, mientras que los axones de cC-VC al parecer cruzan en la comisura coclear (r6-r8) (recuadro de la figura 7). En resumen, los cuatro grupos vestibulocerebelosos son pluriseg-



**Figura 7.** Esquema de una representación sagital de los grupos vestibulo-cerebelosos contralaterales (R-VC y C-VC) y su relación con marcas anatómicas específicas relacionadas con determinados rombómeros. Los números indican los rombómeros (p. ej., r1) y los pseudorombómeros (p. ej., 'r8') de acuerdo con mapas de destino publicados [2,3]. El recuadro de arriba, en la esquina izquierda, muestra esquemáticamente la topografía rombomérica de determinadas comisuras. Se trata de una representación sagital a nivel de la línea media. bcc: comisura del *brachium conjunctivum*; cbc: comisura cerebelosa; cc: comisura coclear; lst: istmo; nV: raíz del nervio trigémino; oc: comisura olivar; Oi: oliva inferior; pc: comisura pontina; PV: núcleo sensitivo principal del trigémino; slr: receso del surco lateral; rc: comisura reticular; vcc: comisura vestibulocerebelosa; vsc: comisura vestibuloespiral.

mentarios, pero presentan peculiaridades asociadas a rombómeros específicos, particularmente los grupos rostrales. La mayoría de los rombómeros típicos (r1-r6, con la excepción de r5), al igual que los pseudorombómeros 7 y 8, tienen neuronas vestibulocerebelosas ipsi- y contralaterales (Fig. 8).

En las larvas de rana, la distribución rombomérica de las neuronas vestibulocerebelosas es aparentemente menos extensa que en el pollo de 10-11 días de incubación. Falta totalmente el grupo ipsilateral rostral y el cR-VC está prácticamente restringido a r1. Los elementos caudales están sobre todo en r6 y r7 (de nuevo el hueco en r5), pero se observan menos células en r8 [29,45] (Fig. 8).

#### EL MOSAICO HODOLÓGICO EN EL COMPLEJO VESTIBULAR

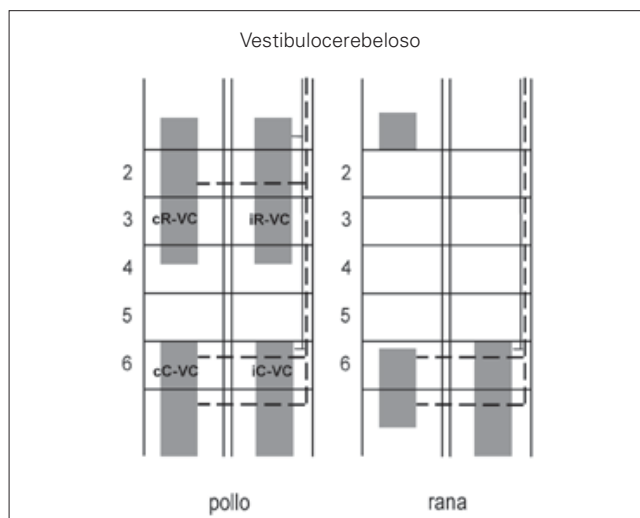
El conjunto de datos aquí resumidos revelan lo que se ha venido en llamar un 'patrón en mosaico hodológico' [19-21], ya que cada fragmento del conjunto parece seguir propiedades conectivas independientes respecto a sus vecinos inmediatos, aunque las propiedades en parte son repetitivas, al igual que ocurre con los colores en un mosaico de cerámica. Según su posición segmentaria e intracolumnar, cada grupo de neuronas envía axones ipsi- o contralaterales, ascendentes o descendentes, a diferentes dianas. Cabe la posibilidad de que cada segmento genere alguna peculiaridad morfológica o funcional, contribuyendo así a compartimentar todavía más los grupos hodológicos que aún nos parecen plurisegmentarios. Téngase en cuenta que podrían variar otras propiedades aún no estudiadas, como la diana específica (subpoblaciones oculomotoras que regulan cada músculo

periocular, columnas de motoneuronas medulares, niveles de la médula, etc.).

Desde el punto de vista de la segmentación, casi cada segmento típico o atípico del rombencéfalo desarrolla en su parte correspondiente de la columna vestibular varios subgrupos hodológicamente diferenciados. Los rombómeros r1, r2 y r3 comparten fenotipos neuronales vestibuloculares y vestibulocerebelosos, y el r5 contiene fenotipos vestibuloespinales y vestibulocerebelosos. Sólo dos rombómeros comparten los tres fenotipos estudiados. Éstos son r4 (grupos iR-VC, cR-VC, cMVST, LVST y cC-VO) y r6 (grupos iC-VC, cC-VC, iMVST, iC-VO y cC-VO) (comparar Figs. 5, 6 y 8). Resulta interesante que estos rombómeros son los que se adelantan primero en la diferenciación [10,47], ya que sugiere que la heterocromía en la diferenciación puede ser un factor a tener en cuenta para comprender esta diversidad de fenotipos, aparte, naturalmente, de las constelaciones génicas particulares que diferencian a estos segmentos entre sí.

Mientras que las neuronas vestibulocerebelosas están bastante extendidas longitudinalmente y apenas forman grupos compactos, las vías que utilizan para cruzar la línea media y alcanzar el cerebelo son bastante restringidas espacialmente (recuadro de la figura 4). Todos los axones de cR-VC cruzan la placa del suelo en r2 y luego siguen un curso transversal dentro de r2 hasta el pedúnculo cerebeloso inferior, a su entrada en el cerebelo. En cambio, la placa del suelo de r1 está reservada al *brachium conjunctivum*, el tracto que continúa al pedúnculo cerebeloso superior y cruza la línea media antes de ascender al mesencéfalo y diencéfalo. Las fibras de cC-VC cruzan en r6-r8, junto con las cocleares, y continúan transversalmente hacia el cuerpo restiforme (pedúnculo cerebeloso inferior), antes de que éste atravesase longitudinalmente r5-r2 para llegar al cerebelo. La placa del suelo de r5 está a su vez reservada aparentemente para los axones de cMVST [24], mientras que las neuronas vestibulares eferentes quedan cruzadas contralateralmente por traslocación somática a través de la placa del suelo de r4 [48-50]. Hasta el momento no se ha identificado ninguna decusación vestibular asociada a r3. Estos datos sugieren un estricto control de las propiedades navegacionales de los axones de los diferentes grupos, que tienen que adoptar decisiones en su crecimiento respecto a orientarse o no hacia la línea media (y, en ese caso, buscar el lugar apropiado para cruzar), crecer longitudinalmente en posición lateral (placa alar, probablemente) o medial (placa basal), ya sea en sentido ascendente o descendente. En gran medida, células de un mismo agregado tienden a comportarse idénticamente, aunque ciertas poblaciones, como la vestibulocerebelosa, presentan una distribución dispersa. Es preciso recordar que todavía no hemos podido visualizar el conjunto del mosaico vestibular, ya que existen otras proyecciones pendientes de estudio (p. ej., la vestibulorreticular, de difícil tratamiento experimental, o la vestibulotalámica, aunque ésta posiblemente se halle camuflada dentro de la vestibulocular, dada la trayectoria común de los axones en el fascículo longitudinal medial). La discriminación de estos elementos adicionales probablemente sería muy clarificadora.

Según vimos, muchos aspectos de esta organización segmental y hodológica están conservados en otros vertebrados, aunque aparecen ciertas variantes. Algunos grupos parecen faltar, o son más extensivos, en los anamniotas (anfibios, peces). Estos cambios pueden reflejar diferencias de especie reales o resultar simplemente de aspectos heterocromáticos en el crecimiento axonal, un factor a tener en cuenta en animales con un



**Figura 8.** Comparación esquemática entre los dominios romboméricos ocupados por los grupos vestibulocerebelosos en el pollo y larvas, así como sus vías específicas ipsi- y contralaterales.

crecimiento más lento. Las diferencias de especie y las heterocromías (cambio del patrón temporal de un proceso embriológico) pueden originarse por modulación diferencial de determinados genes reguladores del desarrollo. Se ha postulado que el patrón en mosaico emerge de las diferentes especificaciones regionales obtenidas por las neuronas vestibulares o sus precursores neuroepiteliales, como consecuencia de fenómenos entrecruzados de tipo dorsoventral y anteroposterior en el rombencéfalo [19-21,51]. Existen datos que apoyan tanto la similitud (homología) como la diferencia parcial en dominios de expresión génica como los de los genes Hox [52,53].

## EL MOSAICO HODOLÓGICO VESTIBULAR Y LOS REFLEJOS VESTIBULARES

Un aspecto destacable del mosaico hodológico es que está más íntimamente relacionado con la conectividad, y por lo tanto con la función, que con las subdivisiones citoarquitectónicas que se habían distinguido hasta el momento. Ciertas trayectorias axonales están asociadas a patrones de terminación igualmente específicos sobre motoneuronas y existen perfiles de neurotransmisores predominantes. El grupo iR-VO se marca con GABA tritiado, y el grupo cR-VO, así como las interneuronas del abducente, se marcan con aspartato tritiado [19]. Estos resultados son consecuentes con el hallazgo electrofisiológico de que las proyecciones ipsilaterales vestibuloculares son principalmente inhibitorias, mientras que las contralaterales son excitadoras [54].

El grupo cR-VO inerva a las motoneuronas que sirven al oblicuo inferior contralateral y al recto superior, el grupo cC-VO inerva a las motoneuronas del oblicuo superior contralateral y del recto inferior, mientras que las interneuronas del abducente controlan las motoneuronas del recto interno contralateral. El grupo inhibitorio iR-VO actúa sobre las motoneuronas del recto inferior y oblicuo superior ipsilaterales y el iC-VO inerva las del oblicuo superior, oblicuo inferior, recto superior y recto interno ipsilaterales.

Todo ello sugiere que los grupos vestibuloculares regulan combinaciones específicas de movimientos oculares (horizontal, vertical, rotatorio), para equilibrar la mirada durante los movi-

mientos de la cabeza [19]. La distribución segmentaria y subsegmentaria de los diferentes fenotipos funcionales vestibulares en partes separadas de la columna vestibular, así como las propiedades de navegación axonal ligadas a instrucciones posicionales segmentarias (obedeciendo asimismo a la especificación génica diferencial) abren grandes perspectivas de futuro para entender cómo el sistema vestibular interactúa con otros sistemas superpuestos (formación reticular, techo mesencefálico, cerebelo, corteza cerebral). En efecto, se pueden concebir primero aferencias variadas en función de la estructura en mosaico, que permitirían

posiblemente activaciones discretas en diferente combinatoria de los elementos hodológicos aquí analizados, generándose subcircuitos transitorios o permanentes apropiados a muy diversos tipos de circunstancias funcionales.

Este tipo de escenario parece sugestivo, ya que abre nuevas puertas a la fisiología de sistemas, particularmente si, como parece probable, las propiedades de mosaico hodológico y funcional no son exclusivas del sistema vestibular, sino que reflejan una propiedad general del sistema nervioso central, igualmente estudiable en otros sistemas.

## BIBLIOGRAFÍA

- Gilland E, Baker R. Conservation of neuroepithelial and mesodermal segments in the embryonic vertebrate head. *Acta Anat* 1993; 148: 110-23.
- Marín F, Puelles L. Morphological fate of rhombomeres in quail/chick chimeras: A segmental analysis of hindbrain nuclei. *Eur J Neurosci* 1995; 7: 1714-38.
- Cambronero F, Puelles L. Rostrocaudal nuclear relationship in the avian medulla oblongata: a fate map with quail chick chimeras. *J Comp Neurol* 2000; 427: 522-45.
- Puelles L. Brain segmentation and forebrain development in amniotes. *Brain Res Bull* 2001; 55: 695-710.
- Fraser S, Keynes R, Lumsden A. Segmentation in the chick embryo hindbrain is defined by cell lineage restrictions. *Nature* 1990; 344: 431-5.
- Hemond SG, Glover JC. Clonal pattern of cell proliferation and dispersal in the brainstem of the chicken embryo. *J Neurosci* 1993; 13: 1387-402.
- Martínez S, Geijo E, Sánchez-Vives MV, Puelles L, Gallego R. Reduced junctional permeability at interrhombomeric boundaries. *Development* 1992; 116: 1069-76.
- Mathis L, Nicolas JF. Clonal organization in the postnatal mouse central nervous system is prefigured in the embryonic neuroepithelium. *Dev Dyn* 2000; 219: 277-81.
- Mathis L, Sieur J, Voiculescu O, Charnay P, Nicolas JF. Subdiverse patterns of clonal cell dispersion in relation to neuromeric subdivision in the mouse neuroepithelium. *Development* 1999; 126: 4095-106.
- Lumsden A, Keynes R. Segmental patterns of neuronal development in the chick hindbrain. *Nature* 1989; 337: 424-8.
- Lumsden A, Krumlauf R. Patterning the vertebrate neuroaxis. *Science* 1996; 274: 1109-15.
- Trainor PA, Manzanares M, Krumlauf R. Genetic interactions during hindbrain segmentation in the mouse embryo. *Results Probl Cell Differ* 2000; 30: 51-89.
- Wilkinson DG, Bhatt S, Chavrier P, Bravo R, Charnay P. Segment-specific expression of a zinc finger gene in the developing nervous system of the mouse. *Nature* 1989; 337: 461-4.
- Logan C, Wingate RJ, McKay IJ, Lumsden A. Tlx-1 and Tlx-3 homeobox gene expression in cranial sensory ganglia and hindbrain of the chick embryo: markers of patterned connectivity. *J Neurosci* 1998; 18: 5389-402.
- Marquardt T, Pfaff SL. Cracking the transcriptional code for cell specification in the neural tube. *Cell* 2001; 106: 651-4.
- Puelles L, Rubenstein JLR. Expression patterns of homeobox and other putative regulatory genes in the embryonic mouse forebrain suggest a neuromeric organization. *TINS* 1993; 16: 472-9.
- Qian Y, Fritsch B, Shirasawa S, Chen C-L, Choi Y, Ma Q. Formation of brainstem (nor)adrenergic centers and first-order relay visceral sensory neurons is dependent on homeodomain protein Rnx/Tlx3. *Gen Dev* 2001; 15: 2533-45.
- Shimamura K, Hartigan DJ, Martínez S, Puelles L, Rubenstein JLR. Longitudinal organization of the anterior neural plate and neural tube. *Development* 1995; 121: 3923-33.
- Glover JC. The organization of vestibulo-ocular and vestibulospinal projections in the chicken embryo. *Eur J Morphol* 1994; 32: 193-200.
- Glover JC. Development of second-order vestibular projections in the chicken embryo. *Ann N Y Acad Sci* 1996; 781: 13-20.
- Glover JC. Neuroepithelial 'compartments' and the specification of vestibular projections. *Prog Brain Res* 2000; 124: 3-21.
- Hamburger V, Hamilton H. A series of normal stages in the development of the chick embryo. *J Morphol* 1951; 88: 49-92.
- Díaz C, Puelles L. Plurisegmental vestibulocerebellar projections and other hindbrain cerebellar afferents in midterm chick embryos: biotinylated dextranamine experiments in vitro. *Neuroscience* [in press].
- Díaz C, Puelles L, Marín F, Glover JC. The relationship between rhombomeres and vestibular neuron populations as assessed in quail-chick chimeras. *Dev Biol* 1998; 202: 14-28.
- Glover JC, Petursdottir G. Pathway specificity of reticulospinal and vestibulospinal projections in the 11-day chicken embryo. *J Comp Neurol* 1988; 270: 25-38.
- Petursdottir G. Vestibulo-ocular projections in the 11-day chicken embryo: pathway specificity. *J Comp Neurol* 1990; 297: 283-97.
- Jansen JKS. A note on the development of the vestibulo-ocular pathway in the chicken. *Anat Embryol* 1991; 184: 305-11.
- Díaz C, Glover JC, Puelles L, Bjaalie J. The relationship between hodological and cytoarchitectonic organization in the vestibular complex of the 11-day chicken embryo. *J Comp Neurol* [in press].
- Straka H, Baker R, Gilland E. Rhombomeric organization of vestibular pathways in larval frogs. *J Comp Neurol* 2001; 437: 42-55.
- Graf W, McCrea RA, Baker R. Morphology of posterior canal related secondary vestibular neurons in rabbit and cat. *Exp Brain Res* 1983; 52: 125-38.
- Graf W, Ezure K. Morphology of vertical canal related second order vestibular neurons in the cat. *Exp Brain Res* 1986; 63: 35-48.
- Isu N, Uchino H, Nakashima H, Satoh T, Ichikawa T, Watanabe S. Axonal trajectories of posterior canal-activated secondary vestibular neurons and their coactivation of extraocular and neck flexor motoneurons in the cat. *Exp Brain Res* 1988; 70: 181-91.
- Iwamoto Y, Kitama T, Yoshida K. Vertical eye movement-related secondary vestibular neurons ascending in medial longitudinal fasciculus in cat. I. Firing properties and projection pathways. *J Neurophysiol* 1990; 63: 902-17.
- Uchino Y, Sasaki M, Isu N, Hirai N, Imagawa M, Endo K, Graf W. Second-order vestibular neuron morphology of the extra-MLF anterior canal pathway in the cat. *Exp Brain Res* 1994; 97: 387-96.
- Díaz C, Glover JC. Comparative aspects of the hodological organization of the vestibular nuclear complex and related neuron populations. *Brain Res Bull* 2002; 57: 307-12.
- Brodal A, Pompeiano O. The vestibular nuclei in the cat. *J Anat (Lond)* 1957; 91: 438-55.
- Sadjadpour K, Brodal A. The vestibular nuclei in man. A morphological study in the light of experimental findings in the cat. *J Hirnforsch* 1968; 10: 299-323.
- Peusner KD, Morest DK. The neuronal architecture and topography of the nucleus vestibularis tangentialis in the late chick embryo. *Neuroscience* 1977; 2: 189-207.
- Wold JE. The vestibular nuclei in the domestic hen (*Gallus domesticus*). I. Normal anatomy. *Anat Embryol* 1976; 149: 29-46.
- Labandeira-García JL, Guerra-Seijas MJ, Labandeira García JA, Jorge-Barreiro FJ. Afferent connections of the oculomotor nucleus in the chick. *J Comp Neurol* 1989; 282: 523-34.
- Ramón y Cajal S. Los ganglios cerebrales del cerebelo de las aves. *Trab Inst Cajal Invest Biol* 1908; 6: 179-94.
- Levi-Montalcini R. The development of the acoustic-vestibular centers in the chick embryo in the absence of the afferent root fibres and of the descending fibre tracts. *J Comp Neurol* 1949; 91: 209-41.
- Arends JJA, Zeigler HP. Organization of the cerebellum in the pigeon (*Columba livia*): I. Corticonuclear and corticovestibular connections. *J Comp Neurol* 1991; 306: 221-44.
- Auclair F, Marchand R, Glover JC. Regional patterning of reticulospinal and vestibulospinal neurons in the hindbrain of mouse and rat embryos. *J Comp Neurol* 1999; 411: 288-300.
- Straka H, Baker R, Gilland E. The frog as a unique vertebrate model for studying the rhombomeric organization of functionally identified hindbrain neurons. *Brain Res Bull* 2002; 57: 301-5.
- Suwa H, Gilland E, Baker R. Segmental organization of vestibular and reticular projections to spinal and oculomotor nuclei in the zebrafish and goldfish. *Biol Bull* 1996; 191: 257-9.
- Amat JA. Compartimentación y dinámica neurogenética del tubo neural del embrión de pollo. Manifestación heterocronica del plan estructural del neuroeje. Tesis Doctoral, Universidad de Murcia. Murcia, 1987.



48. Fritsch B, Christensen MA, Nichols DH. Fiber pathways and positional changes in efferent perikarya of 2.5- to 7-day chick embryos as revealed with DiI and dextran amines. *J Neurobiol* 1993; 24: 1481-99.
49. Marsh E, Uchino K, Baker R. Cranial efferent neurons extend processes through the floor plate in the developing hindbrain. *Biol Bull* 1992; 183: 354-6.
50. Simon H, Lumsden A. Rhombomere-specific origin of the contralateral vestibulo-acoustic efferent neurons and their migration across the embryonic midline. *Neuron* 1993; 11: 209-20.
51. Kawakami A, Glover JC. Pax7 expression domains discriminates com-

- missural from no-commissural vestibulo-ocular neurons in specific rhombomeres. *Soc Neurosci Abstr* 1998; 23: 534.
52. Fritsch B. Of mice and genes: Evolution of vertebrate brain development. *Brain Behav Evol* 1998; 52: 207-17.
53. Glover JC. Correlated patterns of neuron differentiation and Hox gene expression in the hindbrain: a comparative study. *Brain Res Bull* 2001; 6: 683-93.
54. Precht W. Vestibular mechanisms. *Annu Rev Neurosci* 1979; 2: 265-89.
55. Landmesser L. The development of motor projection patterns in the chick hind limb. *J Physiol* 1978; 284: 391-414.

#### ORGANIZACIÓN SEGMENTARIA DE LAS EFERENCIAS DEL COMPLEJO VESTIBULAR EN EL EMBRIÓN DE POLLO: ¿EJEMPLO DEL CASO GENERAL?

**Resumen.** Introducción. Presentamos, bajo la perspectiva de la organización embriológica segmentaria del rombencéfalo, la distribución topográfica de las neuronas de proyección vestibulares que sustentan las eferencias vestibuloespinales, vestibulooculares y vestibulocerebelosas, en correlación con los clásicos núcleos vestibulares. Objetivos. Generalmente se describen cuatro núcleos vestibulares (superior, lateral, medial e inferior); éstos se originan en al menos nueve segmentos o pseudosegmentos romboméricos sucesivos, lo que sugiere la posibilidad de un análisis más preciso de sus poblaciones neuronales y de sus respectivas conexiones y funciones. Recientemente se ha observado que las neuronas de proyección vestibulares identificadas por una diana particular tienden a aparecer agregadas en acúmulos leves, que se ha comprobado que se correlacionan con las unidades romboméricas donde aparentemente se desarrollaron, o con subdivisiones internas dentro de las mismas. Cada proyección tiene su organización particular. Una comparación del mosaico conectivo resultante en diferentes especies indica que varios aspectos de esta organización se conservan evolutivamente en los vertebrados. Se arguye que determinados genes que controlan el desarrollo de las unidades romboméricas del tronco encefálico pueden determinar causalmente, al margen de otros aspectos, las propiedades específicas de las diversas subpoblaciones neuronales en lo tocante a su navegación axonal y sinaptogénesis. Conclusiones. Este tipo de análisis profundiza nuestra comprensión de cómo se genera la circuitería funcional de un sistema complejo como el vestibular, y es una línea de razonamiento en principio aplicable a todo el tubo neural. [REV NEUROL 2002; 35: 922-30]

**Palabras clave.** Eferencias. Neuronas de proyección vestibulares. Núcleos vestibulares. Rombencéfalo.

#### ORGANIZAÇÃO SEGMENTAR DAS CONEXÕES EFERENTES DO COMPLEXO VESTIBULAR NO EMBRIÃO DE FRANGO: EXEMPLO DO CASO GERAL?

**Resumo.** Introdução. Apresentamos aqui, sob a perspectiva da organização embriológica segmentar do rombencéfalo, a distribuição topográfica dos neurónios vestibulares que sustentam as conexões eferentes vestibulo-espinais, vestibulo-oculares e vestibulocerebelares, em correlação com os núcleos vestibulares clássicos. Objectivos. Geralmente descrevem-se quatro núcleos vestibulares: superior, lateral, médio e inferior; estes têm origem em, pelo menos, nove segmentos, ou pseudosegmentos romboméricos sucessivos, o que sugere a possibilidade de uma análise mais precisa das suas populações neuronais e das suas respectivas conexões e funções. Recentemente, observou-se que os neurónios vestibulares identificados por um alvo particular têm a tendência de aparecer agregados em grupos discretos, que se comprovou estarem correlacionados, quer com as unidades romboméricas, onde aparentemente se desenvolvem, quer com subdivisões internas dentro das mesmas. Cada projecção tem a sua organização particular. Uma comparação do mosaico conectivo que resulta em diferentes espécies indica que vários aspectos desta organização estão conservados evolutivamente nos vertebrados. Deduz-se que determinados genes que controlam o desenvolvimento das unidades romboméricas do tronco cerebral podem determinar por vezes, à margem de outros aspectos, as propriedades específicas das diversas subpopulações neuronais no que toca à sua navegação axonal e sinaptogénese. Conclusões. Este tipo de análise aprofunda a nossa compreensão de como se gera o circuito funcional de um sistema complexo como o vestibular, e é uma linha de raciocínio em princípio aplicável a todo o tubo neural. [REV NEUROL 2002; 35: 922-30]

**Palavras chave.** Conexões eferentes. Neurónios vestibulares. Núcleos vestibulares. Rombencéfalo.