

**PHD ÉRTEKEZÉS TÉZISEI**

**A HUMÁN BÉLIDEGRENDSZER ÉS  
SZÖVETI KÖRNYEZETÉNEK EMBRIONÁLIS FEJLŐDÉSE**

**BAGYÁNSZKI MÁRIA**

**TÉMAVEZETŐ:  
DR. FEKETE ÉVA  
HABILITÁLT EGYETEMI DOCENS**

**SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM  
TERMÉSZETTUDOMÁNYI KAR  
ÁLLATTANI ÉS SEJTBiolÓGIAI TANSZÉK**

**SZEGED  
2002**

## Bevezetés

Az enteralis vagy bélidegrendszer a perifériás idegrendszer minden más struktúrájánál komplexebb, saját reflexekkel rendelkezik, neuronjainak száma a gerincvelőt felépítő idegsejtek számához hasonló. Ezen tulajdonságai, valamint a központi idegrendszertől való nagyfokú függetlensége miatt a bélidegrendszert a perifériás idegrendszer harmadik divíziójának tekintik.

A bélcsatorna falában levő neuronok és gliasejtek plexusokat alkotnak. A nagyobb plexusok ganglionáltak, ezekben a sejtek ganglionokba tömörülnek, a ganglionokat internodalis szegmentek kötik össze. A humán enteralis idegrendszert két nagyobb ganglionált plexus, a plexus myentericus (PM) és a plexus submucosus (PS), valamint több kisebb, nem ganglionált plexus alkotja. A bélfal körkörös és hosszanti izomrétege között elhelyezkedő PM a bélcsatorna motoros működéséért felelős. A bélfal submucosa és körkörös izomrétege között elhelyezkedő PS a bélcsatorna szekretomotoros működését szabályozza.

Az entericus neuronok lehetnek szenzoros, motoros és interneuronok, melyek saját reflexköröket alakítanak ki a bélcsatorna falában. Ezek a reflexkörök szabályozzák a simaizom kontrakcióját, a nyálkahártya váladéktermelését, a víz- és iontranszportot, valamint a bélcsatorna vérátáramlását. A bélidegrendszer neuronjai változatos morfológiával rendelkeznek. Az enteralis idegrendszerben, a központi idegrendszerhez hasonlóan, a klasszikus ingerületátvivő anyagok mellett számos peptid természetű és egyéb neurotranszmitter (pl.: nitrogén-monoxid; NO) tölt be szabályozó szerepet.

A bélidegrendszert felépítő neuronok és gliasejtek a dúclécből származnak, az egyedfejlődés korai szakaszában vándorolnak az emésztőrendszerbe. A dúcléc eredetű sejtek vándorlását és differenciációját a mesodermából és az endodermából származó jelmolekulák befolyásolják, ezért az enteralis szöveti környezet struktúráinak morfogenezise szoros összefüggést mutat az idegelemek fejlődésével. A ganglionált plexusok kialakulása során az entericus neuronok száma és területi megoszlása jelentősen változik. A ganglionok eltávolodnak egymástól, a ganglionokat összekötő szegmentumok hossza megnő, a sejtek és a ganglionok denzitása csökken.

## Célkitűzés

Az elmúlt években számos közlemény jelent meg különböző modellállatok bélidegrendszerének fejlődéséről. A bélidegrendszert felépítő plexusok morfológiai és neurokémiai sajátosságai a különböző fajokban alapvető eltéréseket mutatnak, ezért a humán bélcsatorna fejlődése nem ismerhető meg teljes mértékben humán minták vizsgálata nélkül. Ezen ismeretek diagnosztikai és terápiai szempontból is elengedhetetlenek, hiszen számos megbetegedés, mint pl. a Hirschprung-betegség, szorosan összefügg a bélidegrendszer fejlődésével.

Vizsgálatainkat a 12-22. hétig tartó foetalis periódusra koncentráltuk, mivel a 12. gesztációs hétre az organogenezis főbb lépései befejeződnek, kialakul a bélcső és

megkezdődik a bél funkcionális érése. A 22 hetes magzat bélcsatornájának szöveti szerkezete pedig már a felnőttéhez hasonló, ugyanakkor több funkció továbbra is fejletlen marad.

A bélidegrendszer embrionális fejlődését három szempontból közelítettük meg.

*1. A bélfalat felépítő szöveti rétegek morfológiai és elektronmikroszkópos vizsgálata*

Ezen vizsgálatok során a következő főbb kérdésekre kerestük a választ:

I.1. Milyen morfológiai változások játszódnak le a bélfal szöveti rétegeiben a vizsgált időszak alatt?

I.2. Találhatók-e bélszakasztól függő különbségek a bélcsatorna szöveti rétegeinek fejlődésében?

I.3. Mutatnak-e korrelációt a különböző szövettani rétegekben történt változások?

*2. A nitrerg neuronok térbeli mintázatának változása a plexus myentericusban az egyedfejlődés során*

A randomizációs analízisek során az alábbi kérdésekre kerestük a választ:

II.1. A nitrerg neuronok véletlenszerűen helyezkednek-e el a plexus területén illetve az egyes ganglionokban?

II.2. Változik-e a nitrerg neuronok térbeli eloszlása az egyedfejlődés során?

II.3. Megfigyelhetők-e az egyes bélszakaszokon specifikus változások?

*3. Az entericus neuronok transzmittereinek és NMDA-receptorainak immunhisztokémiai vizsgálata*

Az immunhisztokémiai munkáink során a következő kérdésekre kerestük a választ:

III.1. Milyen neurokémiai sajátosságú neuronok jelennek meg az egyedfejlődés során a humán bélcsatornában?

III.2. Vannak-e glutamaterg célsejtek a fejlődő humán bélcsatornában?

III.3. Mely neuroaktív molekulák koegzisztenciája figyelhető meg az entericus nitrerg neuronokban, és ennek alapján a nitrerg neuronoknak milyen alcsoportjai különíthetők el a fejlődő humán bélidegrendszerben?

III.4. Milyen NMDA-receptor alegységek mutathatók ki a fejlődő humán bélidegrendszerben?

III.5. Milyen neurokémiai sajátosságú neuronokon jelennek meg az NMDA-receptorok?

Munkánk során kihasználtuk azt a lehetőséget, hogy a bél különböző szövettani rétegeiből, pl. a hosszanti izomrétegből és a hozzá tapadó PM-ből ún. wholemount preparátum készíthető. Vizsgálataink nagyobb részét ilyen preparátumokon végeztük, így az egyes sejteken vagy ganglionokon kívül a bélidegrendszert jellemző kiterjedt plexusokat is vizsgálhattuk.

A különböző neurokémiai tulajdonsággal rendelkező neuronokat a különböző korú magzatok különböző bélszakaszaiban vizsgáltuk, hogy képet kapjunk a neuronok neurokémiai jellegének tér és időbeli változásairól.

## **Anyagok és módszerek**

A kísérleteinkben használt humán mintákat a SZTE Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikával kialakított kooperációban, a Helsinki Deklarációban rögzített etikai szabályoknak megfelelően kaptuk (Medical Word Federation, Helsinki, 1964).

### *1. A bélfalat felépítő szöveti rétegek morfológiai és elektronmikroszkópos vizsgálata*

A 12 és 18 hetes humán foetusok belének különböző szakaszaiból félvékony és vékony metszeteket készítettünk, amelyeken a bélfal struktúráját fény- és elektronmikroszkóppal vizsgáltuk. A félvékony metszetek morfológiai vizsgálata Image-Pro Plus 3.0 szoftver segítségével történt. Az epithelium, a submucosa, a körkörös és a hosszanti izomréteg vastagságát, valamint a myentericus ganglionok átmérőjét mértük. Az adatok statisztikai analizését kétfaktoros varianciaanalízissel és Pearson-féle korrelációval végeztük.

### *2. A nitrerg neuronok térbeli mintázatának változása a plexus myentericusban az egyedfejlődés során*

A PM térbeli mintázatának változását az enterikus neuronoknak egy csoportján, a nitrerg neuronokon vizsgáltuk. Azért választottuk ezt a neuroncsoportot, mert ez a transzmitterként NO-t használó, gátló működésű sejtpopuláció jelentős irodalommal rendelkezik és laboratóriumunkban is vannak tapasztalatok a fejlődő humán bél nitrerg neuronális rendszerével kapcsolatban.

14, 19 és 22 hetes humán foetusok belének 7 különböző szakaszából wholemount preparátumot készítettünk, majd NADPH-diaforáz enzimhisztokémiai módszerrel festettük meg a nitrerg neuronokat. Minden preparátumról 5 digitális fotót készítettünk. A plexus területének és a nitrerg neuronok sejtmagjának koordinátáit digitalizáltuk. Az adatokon az általunk kifejlesztett Plexus Pattern Analysis (PPA) nevű programmal randomizációs analiziseket készítettünk. A program megszámlálta a nitrerg neuronok sejtmagját és kiszámította a plexus által lefedett terület arányát a látótérhez viszonyítva.

A tényleges mintáztatanalízishez randomizációt alkalmaztunk a 19 hetes foetusokból származó minták felhasználásával. A program a Monte Carlo-szimuláció alkalmazásával a plexus területén random módon elosztotta az eredetivel megegyező számú sejtmagot, minden esetben 99 randomizációt generálva. Az eredeti és a random mintáztaton is elvégezte a program a széli hatás súlyozásos korrigálása mellett a statisztikai analizist. Ez magába foglalta a legközelebbi szomszéd módszer, az egyváltozós Riplay-féle K-függvény és az abból transzformált L-függvény alkalmazását. Az L-függvény adatainak statisztikai analizését varianciaanalízissel és SNK-teszttel végeztük.

### *3. Az entericus neuronok transzmittereinek és NMDA-receptorainak immunhisztokémiai vizsgálata*

A 12, 14, 15, 18, 19 és 22 hetes humán foetusok beléből wholemount preparátumot, paraffin- és kriosztátmetszeteket készítettünk. NOS, VIP, GABA, glutamát és az NMDA-receptor különböző alegységei ellen készített ellenanyagok

felhasználásával egyszeres és többszörös jelöléseket alkalmaztunk. A vizsgálatokhoz Cy3-, TRITC-, AMCA-, FITC-konjugált és biotinilált fajspecifikus másodlagos antitesteket használtunk. A fluoreszcensen jelölt mintákat a megfelelő szűrők alkalmazásával, AxioCam digitális kamerával felszerelt Zeiss Axioskop fénymikroszkóppal és Zeiss konfokális mikroszkóppal vizsgáltuk.

## **Eredmények**

Munkánk során a humán bélidegrendszerben és annak szöveti környezetében az egyedfejlődés során bekövetkező változásokat három különböző szempontból vizsgáltuk.

### *1. A bélfalat felépítő szöveti rétegek morfológiai és elektronmikroszkópos vizsgálata*

I.1. A humán bélcsatorna szövettani rétegeiben a 12. és a 18. gesztációs hét között jelentős morfológiai és ultrastrukturális változások történtek. A különböző szövetek fejlődése a vizsgált bélszakaszokban eltérő tendenciát mutatott.

A vizsgált foetalis periódus alatt a submucosa réteg, a körkörös és a hosszanti izomréteg vastagsága, valamint a myentericus ganglionok átmérője szignifikáns mértékben megnövekedett. A 18. gesztációs hétre kialakult a bélcsatorna lumenét borító jellegzetes egyrétegű hengerhám, amelyet a felnőtt bélre jellemző polarizált, mikrobolyhos epitheliumsejtek alkottak, fejlett sejtkapcsoló struktúrákkal.

I.2. A submucosa réteg vastagsága és a myentericus ganglionok átmérője a 12. héten a különböző bélszakaszokban szignifikánsan különbözött. A myentericus ganglionok átmérőjének regionális különbsége a 18. gesztációs hétre kiegyenlítődött, a submucosa réteg azonban a 18. héten is jelentősen vastagabb volt a vékonybél proximális részén, mint a distalis részén és a vastagbélben.

Az epithelium és az izomrétegek vastagsága az egyik vizsgált időpontban sem különbözött jelentősen az egyes bélszakaszokban.

I.3. A körkörös izomréteg és a PM fejlődése a 12. és a 18. gesztációs hét között szorosan összefüggött, a bélfal többi rétegének fejlődése azonban a vizsgált időszakban nem mutatott korrelációt.

### *2. A nitrerg neuronok térbeli mintázatának változása a plexus myentericusban az egyedfejlődés során*

II.1. Randomizációs vizsgálataink azt mutatták, hogy a PM ganglionjaiban a nitrerg neuronok az egyedfejlődés 19. hetében nem véletlenszerűen, hanem aggregált módon helyezkedtek el.

II.2. A PM-ban a nitrerg neuronok elrendeződése a 14. és a 22. gesztációs hét között jelentősen megváltozott. A neuronok denzitása az életkor előrehaladtával számottevően csökkent. A PM a bélfal területének egyre kisebb részét fedte le. Az egységnyi területre eső üres területek száma jelentősen csökkent, ugyanakkor az üres területek átlagos mérete növekedett.

Az általunk kidolgozott PPA programmal elsőként nyílt lehetőség a fejlődő humán bél PM-ában elhelyezkedő neuronok mintázatának vizsgálatára.

A nitrerg neuronok elrendeződése a kor előrehaladtával egyre inkább eltért a random mintázattól, a neuronok a ganglionokon belül is csoportokat alkottak.

II.3. A nitrerg neuronok mintázatának változása a vékonybélben időben megelőzte a vastagbélben lejátszódó változásokat. A nitrerg neuronok vastagbélben megfigyelt elrendeződése még a 22. héten is jelentősen különbözött a vékonybélben megfigyelt mintázattól.

### *3. Az entericus neuronok transzmittereinek és NMDA-receptorainak immunhisztokémiai vizsgálata*

III.1. Immunhisztokémiai vizsgálataink során a két ganglionált plexusban számos NOS-, NPY-, VIP- és GABA-immunreaktív idegelemet találtunk.

III.2. A humán bélcsatornában elsőként figyeltünk meg glutamát-immunpozitív neuronokat, valamint ezen neuronoknak a feltételezett célsejtjeit, az NMDA-receptor-pozitív sejteket.

III.3. A duplán jelölt mintákban NOS-NPY, NOS-VIP és NOS-GABA kolokalizációját figyeltük meg.

A kettős jelölések alapján a nitrerg neuronokat öt alcsoportra osztottuk. Találtunk csak NOS-immunpozitivitást mutató neuronokat, ezeknek egy részét NPY-immunpozitív rostok innerválták. Megfigyeltünk továbbá NOS-VIP duplán jelölt, NOS-NPY duplán jelölt és NOS-GABA duplán jelölt sejteket.

III.4. Az NMDA-receptor alegységek közül az NR1 alegységgel jelzett neuronok száma volt a legnagyobb, azonban számos NR2 alegységgel jelzett idegsejtet is láttunk.

III.5. A duplán jelölt mintákban NMDA-receptor különböző alegységei és VIP, valamint NMDA-receptor és NOS koegzisztenciáját figyeltük meg. Az NMDA-receptor-pozitív sejtek egyes csoportjai körül a VIP-immunreaktív varikózus rostok pericelluláris kosarakat alkottak.

## **Összefoglalás**

Eredményeink azt mutatták, hogy a humán bélidegrendszer és szöveti környezetének fejlődésében a 12. és a 22. gesztációs hét közötti időszak meghatározó jelentőségű.

Ebben az időszakban ugyanis mind a bélfalat felépítő szövettani rétegek jellemzőiben, mind a PM nitrerg neuronjainak mintázatában, mind az entericus neuronok neurokémiai tulajdonságaiban jelentős változásokat figyeltünk meg.

Ezek a változások, így a bélfal egyes szöveti rétegeinek sajátos fejlődése, a PM nitrerg neuronjainak aggregált elrendeződése és a különböző neurokémiai sajátosságú neuronok megjelenése a humán bélcsatorna falában, létfontosságú a postnatalis élet során az emésztőcsatorna fiziológiás működéséhez.

## **Embryonic development of the human enteric nervous system and the enteric microenvironment**

The enteric nervous system (ENS) is large, complex and independent of the central nervous system. Its neural-crest-derived precursors migrate along defined pathways to colonize the bowel. During embryonic development, the number, distribution and spatiotemporal pattern of the enteric neurons undergo considerable changes. It has been established that signalling molecules produced by the developing neurons and the mesenchyma of the gut wall play a critical role in the development of the mammalian ENS.

Since the morphological and neurochemical properties of the enteric plexuses are various in different species, the investigation of human fetal material is necessary in order to establish the basic rules of the development of the human ENS. All experiments with human fetal material were performed in accordance with the declaration of the Medical World Federation proclaimed in Helsinki in 1964.

Our investigation concentrated on the weeks 12-22 of gestation, because by week 12 of gestation the principal changes of organ formation in the gut is completed and the functional maturation is started.

The embryonic development of the ENS was approached by the next three view-points.

### **1. Morphometric and electronmicroscopic analysis of the tissue layers of human gut wall**

The ENS develop in close correspondence with the enteric microenvironment.

Throughout present investigation, the qualitative and quantitative changes in the tissue layers around the intestinal lumen were investigated in the different segments of the developing human fetal gut at weeks 12 and 18 of gestation using light and electron microscopic techniques. Three main questions were raised during fetal development: What morphometric changes take place in the developing human gut? Is there any regional difference between the development of tissue layers in the gut wall under the observed period? Is there any correlation between the development of the tissue layers forming the gut wall?

Thin and ultrathin sections were prepared from different parts of the human fetal gut. The thin sections were analysed with Image-Pro Plus 3.0 software. Analysis of the data was made by two-way ANOVA and Pearson's-correlation.

The development of the different layers showed various tendencies. The thickness of the epithelia did not change significantly, but the ultrastructural features exhibited remarkable changes.

Pearson's correlation revealed correlative development between the change in the thickness of the circular muscle layer and the thickness of the myenteric plexus, but not between the other tissue layers.

## **2. Changing pattern of the nitrergic myenteric neurons in the developing human intestine**

The aim of this study was to find a method with which to follow the changes in the developing myenteric plexus. Nitrergic neurons were chosen to elaborate the new method, because this is a well-characterized cell population in the ENS. Four main questions were considered: Are there any changes in the spatial pattern between week 14 and 22 of gestation? Are there any regional differences between the dynamics of the developmental processes in the small and in the large intestine? Is the pattern of myenteric nitrergic neurons in week 19 of gestation random or aggregated? Is there any spatiotemporal order of the nitrergic neurons within the individual ganglia?

Whole-mount preparations were made from 7 different selected segments of the small and large intestines of 14, 19 and 22-week-old human fetuses. NADPH-diaphorase was used as a marker for nitric oxide synthase in order to investigate the nitrergic neurons of the developing myenteric plexus. 5 digital photos were made from each preparation. The border of the myenteric ganglia and the nuclei of the nitrergic neurons were digitalized. Data were analysed by means of Plexus Pattern Analysis software developed in our laboratory. The software counted the nuclei of the nitrergic neurons, and calculated the ratio of the area of the plexus and the area of the gutwall. The software randomly arranged the same number of nuclei as counted in the area of the myenteric plexus. 99 randomizations were prepared in each case, applying the nearest neighbour method, the univariate Ripley's K function, the L function (the transformed Ripley's K), edge correction by weighting and Monte Carlo simulation.



The pattern of the nitrergic neurons between weeks 14 and 22 of gestation changed notably. The density decreased and the spatiotemporal order of the nitrergic neurons changed significantly. Regional differences in the dynamics of the changes were revealed. Significant changes in the pattern of the nitrergic cells appeared earlier in the small intestine than in the large intestine. The nitrergic neurons were practically randomly distributed week 14 of gestation, but aggregated in week 19. The nitrergic neurons formed small distinct groups within the ganglia. Our results suggest that not only the pattern of the myenteric plexus, but other constituents too may, influence the distribution of the nitrergic neurons. Further investigations are necessary to clarify which effects modify the pattern of the nitrergic neurons in a ganglion.

The software is useful to observe simultaneously more than one population of neurons. In the future we would like to investigate the spatiotemporal patterns of a number of neurochemically different enteric neuron types.

### 3. Neurotransmitters and NMDA receptors of enteric neurons in the developing human fetal ENS

The first aim of our work was to determine the individual distribution and colocalization of VIP, NPY, NOS, GABA and glutamate in the developing human intestine and on the basis of these observations distinguish the different population of the nitrergic neurons. Since the presence of the glutamatergic neurons in the human ENS was not investigated before, our second aim was to find neurons expressing NMDA receptors and serving as targets of glutamatergic excitatory input.

Wholemounds were prepared from the human fetal gut. Single- and double-labelling immunofluorescence histochemistry were used with antibodies raised against NOS, VIP, NPY, GABA, glutamate and different subunit of NMDA receptors. The species-specific secondary antibodies used for visualizing immunopositivity were conjugated to biotin, Cy3, TRITC, AMCA and FITC.

Under immunohistochemical investigation numerous NOS-, VIP-, NPY- and GABA-immunopositive neural elements were detected. Our results give the first

immunocytochemical evidence that glutamate and different subunits of NMDA-receptors are present in the developing human gastrointestinal tract.

Double-labelling experiments revealed NOS-NPY, NOS-VIP and NOS-GABA coexistence and in numerous neurons was only NOS-immunoreactivity. In addition, these experiments demonstrated NPY-immunopositive pericellular baskets around a given population of NOS-immunopositive neurons. On the basis of these data five population of the nitrergic neurons were distinguished.

The weeks 12-22 of gestation is a significant period in the development of the human ENS and the enteric microenvironment, because under this period the layers of the gutwall, the pattern of the nitrergic myenteric neurons and the neurochemical feature of the enteric neurons underwent considerable changes.

## Teljes közlemények

É. Fekete, **M. Bagyánszki**, B.Á. Resch (2000) Prenatal development of the myenteric plexus in the human fetal small intestine. *Acta Biologica Szegediensis* 44(1-4):3-19.

**M. Bagyánszki**, V. Román, É. Fekete (2000) Quantitative distribution of NADPH-diaphorase-positive myenteric neurons in different segments of the developing chicken small intestine and colon. *Histochem. J.* 32(11):679-684. IF: 1.169

V. Román, M. Krecsmarik, **M. Bagyánszki**, É. Fekete (2001) Evaluation of the total number of myenteric neurons in the developing chicken gut using cuproinic blue histochemical staining and neurofilament immunocytochemistry. *Histochem. Cell Biol.* 116(3):241-246. IF: 2.477

**M. Bagyánszki**, É.G. Kovács, B.Á. Resch, V. Román, B.E. Resch, É. Fekete (2002) Computer-aided morphometric analysis of the developing concentric structure of the human fetal intestinal tube. *Histol. Histopathol.* 17(3):731-737. IF: 1.859

**M. Bagyánszki**, V. Román, M. Krecsmarik, B.Á. Resch, É. Fekete (2002) Individual distribution and colocalization of nitric oxide synthase with vasoactive intestinal polypeptide and neuropeptide Y in the developing human fetal small intestine. *Acta Biologica Szegediensis* 46(1-2):17-23.

**M. Bagyánszki**, M. Krecsmarik, B.E. Resch, B.Á. Resch, J. Szabó, É. Fekete (2002) Distribution of the 200 kDa neurofilament subunit and S100 protein in the small intestine of a human fetus with trisomy 21. *Prenat. Diagn. közlésre elküldve*

## Nyomtatásban megjelent előadás kivonatok

B.Á. Resch, É. Fekete, **M. Bagyánszki** (1999) Different distribution of S100-protein and glial fibrillary acidic protein (GFAP) immunoreactive cells and their relations with nitrergic neurons in the human fetal small intestine. 16th World Congress on Fertility and Sterility, San Fransisco

Z. Markovics, É. Fekete, **M. Bagyánszki**, B.Á. Resch (1999) Ultrastructural features of non-neuronal cells associated with the myenteric plexus of human fetal small intestine. 4th Multinational Congress on Electron Microscopy, Veszprém

V. Román, M. Krecsmarik, **M. Bagyánszki**, É. Fekete (2001) Regional changes in the total numbers of neurons in the myenteric plexus of the developing chicken gut. A Magyar Idegtudományi Társaság VIII. Konferenciája, Szeged

É.G. Kovács, **M. Bagyánszki**, B.Á. Resch, Fekete Éva (2001) Quantitative differences in the distribution of myenteric nitrenergic neurons along the longitudinal axis of the developing human fetal intestine. A Magyar Idegtudományi Társaság VIII. Konferenciája, Szeged

**M. Bagyánszki**, V. Román, M. Krecsmarik, É. Fekete (2001) Total number of neurons in the myenteric plexus of the developing chicken small intestine and colon. Tavaszi Szél, Fiala Magyar Tudományos Kutatók és Doktoranduszok Ötödik Találkozója, Gödöllő

V. Román, **M. Bagyánszki**, B.E. Resch, É. Fekete (2002) Individual distribution and colocalization of VIP, nitric oxide synthase, GABA, glutamate and NMDA receptors in the developing human enteric nervous system. IBRO International Workshop, Debrecen

**M. Bagyánszki**, M. Krecsmarik, Z. Katarova, G. Szabó, É. Fekete (2002) Impaired mucin secretion and abnormal epithelial growth in the gastrointestinal tract of GAD-67 transgenic mice. IBRO International Workshop, Debrecen

**M. Bagyánszki** (2002) Embryonic development of the human enteric nervous system and the enteric microenvironment. *Acta Biologica Szegediensis* 46(1-2):49.

V. Román, **M. Bagyánszki**, B.E. Resch, É. Fekete (2002) Individual distribution and colocalization of VIP, nitric oxide synthase, GABA, glutamate and NMDA receptors in the developing human enteric nervous system. *Cytometry 2002* (nyomdában) IF: 2.220

**M. Bagyánszki**, V. Román, B.Á. Resch, É. Fekete (2002) A new computational model to study the spatiotemporal pattern of the myenteric neurons in the developing human fetal intestine. FENS Winter School