

Aus dem Institut für Integrative Neuroanatomie,  
Abteilung Elektronenmikroskopie und Molekulare Neuroanatomie der  
Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Die laterale Habenula -  
komplexe Funktionen erfordern eine komplexe Verschaltung

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité -  
Universitätsmedizin Berlin

von

Alexander B. Kowski

aus Berlin

Gutachter: 1. Prof. Dr. R . W. Veh  
2. Prof. Dr. H. Schwegler  
3. Dr. U. Drenhaus, MER

Datum der Disputation: 01.09.2008

Datum der Zeugnisübergabe: 19.09.2008

*„There are two ways only of coming to know a machine: one is that the master who made it should show us its artifice; the other is to dismantle it and examine its most minute parts separately and as a combined unit.“*

Nicolaus Steno in „A Lecture on the Anatomy of the Brain“ 1669

Im Gedenken meinen lieben Großeltern.

<b>1. EINLEITUNG</b>	<b>7</b>
1.1 DIE HABENULA IST EIN PHYLOGENETISCH ALTES KERNGEBIET	7
1.2 DER LATERALE HABENULAR-KOMPLEX IST EINE WICHTIGE SCHALTSTATION IM DORSALEN DIENZEPHALEN LEITUNGSSYSTEM	9
1.3 DIE FUNKTIONEN DES LATERALEN HABENULARKOMPLEXES	11
1.4 IN DER LATERALEN HABENULA IST DAS PRINZIP DER INFORMATIONS-VERARBEITUNG BISHER UNGEKLÄRT	14
1.5 DER HYPOTHALAMUS – DAS WICHTIGSTE STEUERZENTRUM DES VEGETATIVEN SYSTEMS	15
1.6 DER NUCLEUS ENTOPEDUNCULARIS PROJIZIERT ZUM LATERALEN HABENULARKOMPLEX	17
1.7 BIDIREKTIONALE VERBINDUNGEN ZWISCHEN DER HABENULA UND DEN CHOLINERGEN UND GLUTAMATERGE ZELLEN IM NUCLEUS TEGMENTALIS LATERODORSALIS	18
1.8 IM ZENTRUM DIESER ARBEIT STEHEN DREI FRAGESTELLUNGEN	18
<b>2. MATERIAL UND METHODIK</b>	<b>20</b>
2.1 CHEMIKALIEN UND SUBSTANZEN	20
2.2 TRACING-EXPERIMENTE	20
2.2.1 <i>Anästhesie des Versuchstieres</i>	20
2.2.2 <i>Stereotaktischer Eingriff</i>	21
2.2.3 <i>Iontophoretische Applikation der Tracer</i>	22
2.2.3.1 <i>Die retrograden Tracer</i>	22
2.2.3.2 <i>Die anterograden Tracer</i>	23
2.2.4 <i>Gewebefixierung</i>	23
2.2.5 <i>Herstellung von Schnittserien am Gefriermikrotom</i>	24
2.3 IMMUNZYTOCHEMISCHE AUFARBEITUNG DER HIRNSCHNITTE	25
2.3.1 <i>Vorbehandlung</i>	25
2.3.2 <i>Erstantikörperreaktion</i>	26
2.3.3 <i>Zweitantikörperreaktion</i>	26
2.3.4 <i>Visualisierung des Sekundärantikörpers</i>	27
2.3.5 <i>Beschreibung verwendeter Antikörper</i>	27
2.4 HERSTELLUNG GELATINE-BESCHICHTETER OBJEKTTRÄGER	28
2.5 KRESYLIOLETT-FÄRBUNG	28
2.6 FÄRBUNG NACH KLÜVER-BARRERA	29
2.7 HISTOCHEMISCHER NACHWEIS DER AZETYLCHOLINESTERASE	29
2.8 DOKUMENTATION UND FOTOGRAFIEN	30
2.9 HISTOLOGISCHE ANALYSE	30
2.10 HODOLOGISCHE ANALYSE	31
<b>3. ERGEBNISSE</b>	<b>33</b>
3.1 DIE SUBSTRUKTUR DER LATERALEN PRÄOPTISCH-HYPOTHALAMISCHEN REGION (LPOA/LHA)	33
3.1.1 <i>Die laterale präoptische Region (LPOA) dehnt sich von der vorderen Kommissur bis zum Foramen interventriculare (Monroi) aus</i>	44

3.1.1.1	<i>Im rostralen Anteil der lateralen präoptischen Region werden sechs Zellgruppen unterschieden</i>	45
3.1.1.2	<i>Die kaudale LPOA besteht aus einer Zellgruppe</i>	47
3.1.2	<i>Die laterale hypothalamische Region (LHA) erstreckt sich von der LPOA bis zum Mittelhirn</i>	49
3.1.2.1	<i>In der lateralen Zone der LHA sind insgesamt neun verschiedene Subareale differenzierbar</i>	50
3.1.2.2	<i>In der medialen Zone der LHA werden sechs Zellgruppen unterschieden</i>	53
3.2	<b>DIE TRACING-EXPERIMENTE WURDEN UNTER OPTIMIERTEN BEDINGUNGEN DURCHGEFÜHRT</b>	57
3.2.1	<i>Mit Variation von Spitzendurchmesser und Applikationsdauer lassen sich unterschiedlich große Injektionsstellen erzielen</i>	57
3.2.2	<i>Die Tracing-Versuche wurden in Bezug auf das Phänomen des „Fibers of Passage“ methodentechnisch evaluiert</i>	58
3.3	<b>DIE AFFERENTEN VERBINDUNGEN ZUM LATERALEN HABENULARKOMPLEXES SIND KOMPLEX ORGANISIERT</b>	60
3.3.1	<i>Die zum lateralen Habenularkomplex projizierenden Zellen liegen vorwiegend in der lateralen präoptisch-hypothalamischen Region und im Nucleus entopeduncularis</i>	60
3.3.2	<i>Die Verteilung der anterograd markierten Terminalen im lateralen Habenularkomplex zeigt ein komplexes Muster</i>	66
3.3.2.1	<i>Die Verbindungen der einzelnen Zellgruppen der lateralen präoptischen Region zu den verschiedenen Unterkernen des LHb</i>	66
3.3.2.1.1	<i>Die rostralen Zellgruppen der LPOA projizieren vorwiegend zum ipsilateralen magnozellularen und basalen Unterkern des LHbL</i>	66
3.3.2.1.2	<i>Die Afferenzen aus dem kaudalen Anteil der LPOA terminieren hauptsächlich im zentralen Unterkern des LHbM</i>	72
3.3.2.1.3	<i>Zwischen den Projektionen der rostralen und kaudalen LPOA zum lateralen Habenularkomplex bestehen deutliche Unterschiede</i>	74
3.3.2.2	<i>Auch andere dienzephalie Kerngebiete projizieren individuell zu den Unterkernen des lateralen Habenularkomplex</i>	77
3.3.2.3	<i>Die Projektionen der medialen und lateralen Zone der lateralen hypothalamischen Region zum LHb</i>	79
3.3.2.3.1	<i>Die Zellgruppen in der medialen Zone der LHA projizieren individuell zu den Unterkernen im medialen und lateralen Anteil des LHb</i>	79
3.3.2.3.2	<i>Nervenzellen in der lateralen Zone der LHA innervieren vorwiegend den magnozellularen und basalen Unterkern des LHb</i>	83
3.3.2.3.3	<i>Auch die laterale hypothalamische Region projiziert spezifisch zu den Unterkernen des LHb</i>	87
3.3.2.4	<i>Die Projektionen des Nucleus entopeduncularis enden hauptsächlich im ovalen Unterkern des lateralen Habenularkomplexes</i>	88
3.3.2.5	<i>Der Nucleus tegmentalis laterodorsalis innerviert die Unterkerne im medialen Anteil des lateralen Habenularkomplexes</i>	90
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>92</b>
4.1	<b>DIE ROLLE METHODISCHER ASPEKTE BEI DER ANALYSE NEURONALER VERBINDUNGEN</b>	92
4.1.1	<i>Das Phänomen des „Fibers of Passage“, ein Problem?</i>	93

4.1.1.1	„Fibers of Passage“ und retrogrades Tracing	94
4.1.1.2	„Fibers of Passage“ und anterograder Transport	94
4.1.2	Die Ergebnisse der anterograden Tracing-Experimente sind mit den Daten aus retrograden Untersuchungen kongruent	94
4.1.3	Markierte Terminalen in einem Unterkern = Innervation?	95
4.2	DIE KENNNTNIS DER MORPHOLOGIE DER LPOA/LHA IST EINE VORAUSSETZUNG FÜR DIE UNTERSUCHUNG DER PROJEKTIONEN ZUM LHB	96
4.2.1	Gibt es in der Literatur Hinweise für die Heterogenität der LPOA/LHA?	98
4.3	DER LATERALE HABENULARKOMPLEX, FUNKTIONELLE VIELFALT UND KOMPLEXE ORGANISATION SEINER AFFERENZEN UND EFFERENZEN	100
4.3.1	Die Projektionen der präoptischen Region	100
4.3.2	Die hypothalamischen Projektionen	102
4.3.3	Die Axone des Nucleus entopeduncularis enden vorwiegend im LHbLO	103
4.3.4	Die Projektionen des Nucleus tegmentalis laterodorsalis	104
4.3.5	Die Efferenzen der habenulären Unterkerne zu den Mittelhirnkernen sind individuell organisiert	105
4.4	DIE HODOLOGISCHEN DATEN SPRECHEN FÜR EINE FUNKTIONELLE BEDEUTUNG DER UNTERKERNE DES LHB	106
4.5	ZUSAMMENFASSUNG	107
<b>5.</b>	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>109</b>
<b>6.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>115</b>
	Publikationen	126
	Danksagung	127
	Curriculum vitae	128
	Eidesstattliche Erklärung	129

## **Danksagung**

Für die Möglichkeit der Durchführung und die langjährige Betreuung meiner Arbeit am Institut für Anatomie möchte ich mich herzlich bei Herrn Professor Dr. med. Dipl. chem. R. W. Veh bedanken. Mein Dank für die Betreuung meiner Promotion gebührt auch Frau Dr. med. S. Geisler.

Ich danke unserer Sekretärin Annett Kaphahn, die immer mit Rat und Tat zur Seite stand.

Ebenso gilt mein aufrichtiger Dank den Herren Drs. G. Laube und T. Weiß für ihre Anteilnahme und die zahlreichen Gespräche, die mein Interesse an der Wissenschaft erweitert und dabei Impulse gegeben haben, die weit über die Arbeit am Institut hinausgingen.

Ferner möchte ich Ina Wolter und Heike Meyer danken, durch deren Hilfe so manche Hürde der Laborarbeit genommen wurde.

Darüber hinaus fühle ich mich meiner Familie und allen Freunden verbunden, die mich auf diesem Weg begleitet haben und mir durch Motivation und Rückhalt den nötigen Raum für meine Arbeit gaben.

Liebe Jae-Yun, ich danke Dir für die Geduld, die Du in den letzten Jahren, die vordergründig durch die Entstehung dieser Arbeit geprägt waren, aufgebracht hast und dafür, dass du mich durch alle Höhen und Tiefen, die das Leben zu bieten hatte, begleitet hast.

## Curriculum vitae

***Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.***

Alexander Kowski

Berlin, den 08. März 2008



## **Eidesstattliche Erklärung**

„Ich Alexander Kowski, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Die laterale Habenula - komplexe Funktionen erfordern eine komplexe Verschaltung“ ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter selbst verfasst, keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Alexander Kowski

Berlin, den 08. März 2008