

1. Einleitung

Die primären biologischen Steuermechanismen eines Organismus sollen sein Überleben garantieren und den Bestand der Art sichern. Um diesen Anforderungen gerecht zu werden, muss ein Lebewesen komplexe physiologische Prozesse bei unterschiedlichsten Umweltbedingungen koordinieren. Diese Aufgabe haben im Verlauf der Evolution vor allem die Strukturen des ventralen Vorderhirns übernommen, im Besonderen das Dienzephalon mit seinen vier Bereichen, dorsaler und ventraler Thalamus, Hypothalamus und Epithalamus. Unser Wissen über das Dienzephalon basiert auf den Erkenntnissen der letzten 130 Jahre. Die ursprünglichen Beschreibungen befassen sich hauptsächlich mit der Entwicklung des als „Zwischenhirn“ bezeichneten Dienzephalons (His, 1880; Koelliker, 1861). Der Hypothalamus und der Epithalamus waren als eigenständige neuroanatomische Entitäten bereits identifiziert, bevor die entsprechenden Begriffe selbst geprägt wurden. So bezeichnete Wernicke in Bezug auf die Arbeiten von Kölliker den Hypothalamus noch als „Zwischenschicht“ (Wernicke, 1881). Der Begriff „Hypothalamus“ wurde erst zehn Jahre später zunächst von His und folgend auch von Kölliker und Etinger als eigenständiger Terminus gebraucht (Etinger, 1896; His, 1895; Koelliker, 1896).

Der „Epithalamus“ wurde erstmalig von Serres als graue Substanz des Pinealorgan und der Habenula¹ beschrieben und später von Stieda und Meynert charakterisiert detaillierter (Meynert, 1870; Serres, 1827; Stieda, 1868).

1.1 Die Habenula ist ein phylogenetisch altes Kerngebiet

Die Habenula liegt im Zwischenhirn, bei Nagetieren dorsal (*Abb 1.1*), bei Raubtieren (wie Felidae, Canidae) und Primaten dorsomedial des Thalamus. In ihrer Grundstruktur blieb sie von archaischen Fischen wie den Rundmäulern (Yanez und Anadon, 1994) bis zum Menschen nahezu unverändert. Ungeachtet dessen bildeten sich in der Phylogenese zu eine Reihe von sekundären Unterschieden heraus. Die Habenula bei Fischen und Amphibien beispielsweise erhält eine asymmetrische Projektion vom Corpus pineale. Dementsprechend besteht sie auf der linken Seite

¹Der Begriff der *Habenula* leitet sich aus dem lateinischen Diminutivum von „*Habena*“ her und bedeutet Zügelchen. Dieser Begriff beschreibt die längliche bilaterale Form der Habenula rostral des Pinealkörperchens als „...Zügel des Corpus pineale...“.

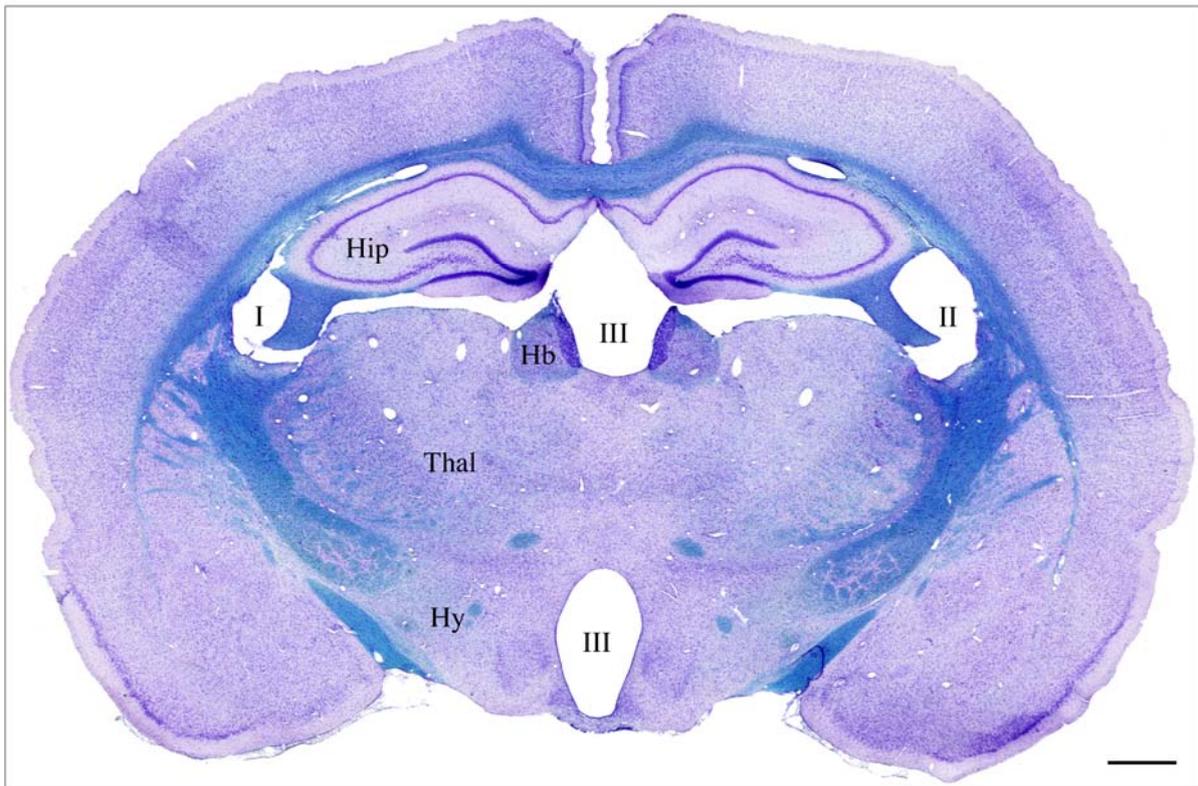


Abbildung 1.1: Auf einem Frontalschnitt (ungefähr bei Bregma -3,0 mm) durch das Gehirn einer weiblichen Ratte ist der Habenularkomplex (Hb) in der kombinierten Zell- und Markscheidenfärbung nach Klüver-Barrera deutlich zu erkennen. Er liegt im Dienzephalon dorsal des Thalamus (*Thal*) und unterhalb des Hippocampus (Hip). Schon in der Lupenvergrößerung kann der zellreiche mediale vom zellarmen lateralen Habenularkomplex unterschieden werden. Der Skalierstrich entspricht 1000 µm. Abkürzungen: I, II Seitenventrikel; III dritter Ventrikel; Hy Hypothalamus.

aus einer medialen und einer lateralen Komponente, während es auf der rechten Seite nur einen Komplex gibt (Concha und Wilson, 2001; Morgan et al., 1973; Yanez und Anadon, 1996). Bei Vögel und Säugetiere hingegen zeigt die Habenula eine bilaterale Symmetrie mit einem medialen (MHb) und einem lateralen (LHb) Kernkomplex auf jeder Seite (*siehe auch Abb. 1.1*).

Diese Zweiteilung der Habenula (Beccari, 1943; Nissl, 1913) wurde durch eine weitere Differenzierung des lateralen Komplexes in einen medialen (LHbM) und lateralen (LHbL) Anteil (Herkenham und Nauta, 1977), die auch funktionell bedeutsam zu sein scheint, ergänzt. Bereits frühe autoradiographische Untersuchungen konnten zeigen, dass LHbM und LHbL zu unterschiedlichen Zielgebieten projizieren (Herkenham und Nauta, 1977). In der Ratte wurden schließlich anhand morphologischer Kriterien im lateralen Habenularkomplex jeweils fünf Unterkerne im LHbM und LHbL (*Abb. 1.2*) identifiziert (Andres et al., 1999). Die

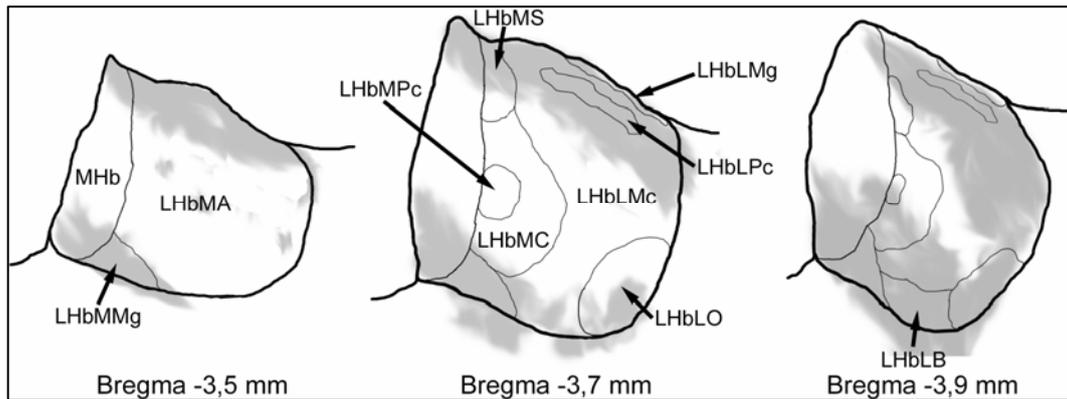


Abbildung 1.2: Schematische Übersicht über die Lagebeziehung der einzelnen Unterkerne des lateralen Habenularkomplexes. Abkürzungen siehe Anhang.

Abbildung modifiziert nach Kowski et. Al „Dopaminergic activation excites rat lateral habenula neurons in vivo“, Publikation in Vorbereitung.

einzelnen Projektionen dieser Unterkerne und die daraus resultierenden individuellen Funktionen sind nicht bekannt.

1.2 Der laterale Habenular-komplex ist eine wichtige Schaltstation im dorsalen diencephalen Leitungssystem

Aus dem Vorderhirn gelangen Informationen auf zwei verschiedenen Wegen zu den regulatorischen Kerngebieten im Mittelhirn (Sutherland, 1982). Ein Großteil der Efferenzen aus den Septumkernen, der Amygdala sowie aus der lateralen präoptisch-hypothalamischen Regionen zieht im medialen Vorderhirnbündel nach kaudal und endet direkt im mesenzephalen Tegmentum und im periaquäduktalen Grau. Der zweite Weg verläuft über die Habenula und besteht aus den Fasersystemen (*Abb. 1.3*), Stria medullaris (*Tsai*) und Fasciculus retroflexus (*Meynert*). Über die Stria medullaris erreicht der größte Teil der Afferenzen den lateralen Habenularkomplex. Diese stammen vorwiegend aus dem medialen präfrontalen Kortex, dem Nucleus accumbens, den verschiedenen Unterkernen der Amygdala und den Bettkernen der Stria terminalis, dem „Kern des horizontalen Schenkels des Diagonales Bandes von Broca“ und insbesondere aus einem historisch als Zellkontinuum bezeichneten Areal, das sich vom ventralen Pallidum über die laterale präoptisch-hypothalamische Region bis zur Area tegmentalis ventralis erstreckt (Conrad und Pfaff, 1976; Conrad und Pfaff, 1976; Herkenham und Nauta, 1977; Kha et al., 2000; McBride, 1981; Parent, 1979; Parent et al., 1981; Parent et al., 2001; Rajakumar et al., 1993; Rajakumar et al., 1994).

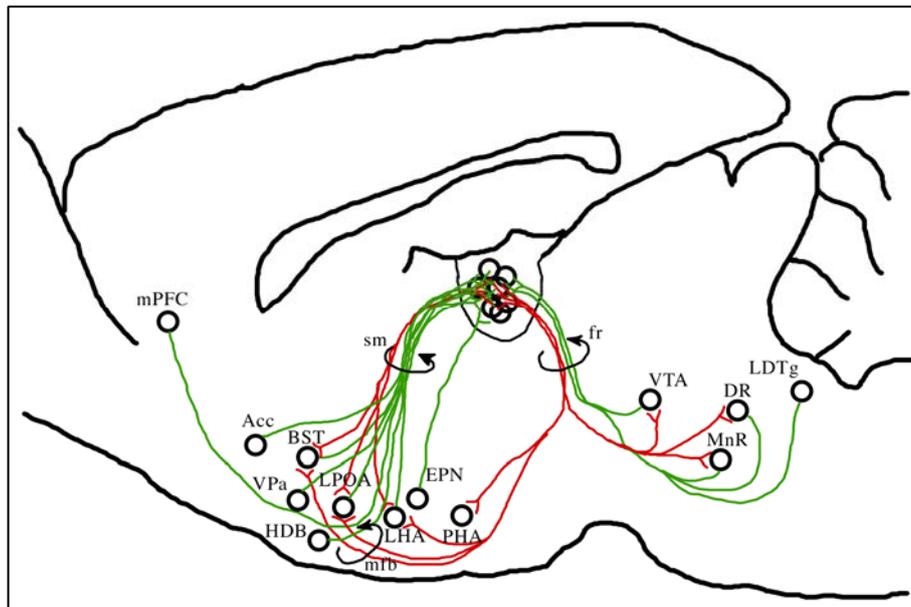


Abbildung 1.3: Die schematische Darstellung des Rattenhirns in der Sagittalebene zeigt die wichtigsten Afferenzen (grün) und Efferenzen (rot) des lateralen Habenularkomplexes. Abkürzungen siehe Anhang. (Modifiziert nach Klemm, 2004)

Eine weitere wichtige Projektion stammt aus den Basalganglien, genauer aus dem Nucleus entopeduncularis (EPN), dem Nagetier-Äquivalent des Globus pallidus internus (Herkenham und Nauta, 1977; Kim et al., 1976; Larsen und Sutin, 1978; Nauta, 1974; Parent, 1979; Parent et al., 2001; Rajakumar et al., 1993; Rajakumar et al., 1994).

Afferenzen aus dem mesenzephalen Tegmentum und der Pons erreichen die Habenula über den Fasciculus retroflexus (Behzadi et al., 1990; Cornwall et al., 1990; Herkenham und Nauta, 1977; Kalen et al., 1985; Skagerberg et al., 1984).

Auch die Efferenzen der lateralen Habenula verlaufen mehrheitlich in diesen beiden Fasersystemen. Die kaudalen Projektionen der Habenula zu den tegmentalen Kerngebieten im Mesenzephalon und der Pons verlaufen im Fasciculus retroflexus. Dabei sind die dopaminerge Area tegmentalis ventralis (VTA), die serotoninerge dorsale und mediane Raphe (DR und MnR), sowie die cholinergen Strukturen Nucleus tegmentalis pedunculopontinus und Nucleus tegmentalis laterodorsalis (PPTg und LDTg) die wichtigsten Zielgebiete (Araki et al., 1988; Cornwall et al., 1990; Herkenham und Nauta, 1979; Semba und Fibiger, 1992). Die habenularen Efferenzen zu rostral gelegenen Strukturen verlaufen hingegen zunächst im Fasciculus retroflexus, schließen sich dann jedoch auf Höhe des Nucleus interpeduncularis dem medialen Vorderhirnbündel an. Die Fasern ziehen von dort

rostralwärts und enden vorwiegend im Bereich der lateralen präoptisch-hypothalamischen Region, in den Bettkernen der Stria terminalis, aber auch im Septum. In der Stria medullaris verläuft nur ein geringer Anteil der Efferenzen. Die wenigen Projektionen zum Thalamus verlassen die Habenula dorsoventral und enden im dorsomedialen, ventromedialen und zentromedialen Kern (Herkenham und Nauta, 1979).

1.3 Die Funktionen des lateralen Habenularkomplexes

Aufgrund seiner vielfältigen Verbindungen ist der LHb prinzipiell in einer strategischen Position, um Informationen aus den verschiedenen limbischen Gebieten zu integrieren und das Ergebnis an regulatorische Kerne im Mittelhirn, hervorzuheben wären hier insbesondere die dopaminergen und serotoninergen Zellgruppen, weiterzuleiten. Insgesamt erscheint der LHb nicht nur in eine Vielzahl unterschiedlichster Funktionen involviert zu sein, sondern auch eine bedeutende Rolle bei der Entwicklung psychiatrischer Erkrankungen zu spielen (Übersicht in *Tab. 1.1*). Ob der LHb jede einzelne dieser Aufgaben steuert oder ob den verschiedenen Funktionen ein gemeinsames, durch den LHb modifizierbares Grundprinzip zugrunde liegt, ist unbekannt.

Table 1.1: Zusammenstellung von Funktionen des lateralen Habenularkomplexes (LHb) und seine potentielle Bedeutung bei psychiatrischen Erkrankungen.

Putative Funktionen / Erkrankungen	Referenzen
Belohnungsverhalten ("reward")	
Erhöhte metabolische Aktivität im LHb(MC) bei Selbststimulation im medialen Vorderhirnbündel (mfb). ^T	(Bielajew, 1991; Gallistel et al., 1985; Gomita and Gallistel, 1982; Hunt and McGregor, 1998)
Vermehrte LHb-Selbststimulation nach Läsionen im mfb. ^T	(Blander and Wise, 1989; Sutherland and Nakajima, 1981; Vachon and Miliareisis, 1992)
Negativer Feedback nach Fehlern oder fehlende Rückkopplung bei richtiger Antwort erhöht die LHb-Aktivität, dargestellt mit funktioneller Bildgebung. ^H	(Ullsperger and von Cramon, 2003)
Lernen	
Die klassische Konditionierung mit Geruchsreizen führt zu einer gesteigerten LHb(MA)-Aktivität. ^T	(Tronel and Sara, 2002)
Mittelhirnstimulation in Kombination mit 4kHz-Tonapplikation führt nach Konditionierung zur Aktivierung des LHb. ^T	(Gonzalez-Lima and Scheich, 1986)
Bilaterale LHb-Läsionen führen zu Defiziten bei zuvor erlernten Vermeidungsreaktionen. ^T	(Wilcox et al., 1986)
Adulte Ratten zeigen im Vergleich zu Jungtieren einen erhöhten Metabolismus im LHb(LO) nach Testung im „Morris-Water-Maze“. ^T	(Villarreal et al., 2002)
Mütterlichkeitsverhalten ("maternal behavior")	
Nachweis von Östrogenrezeptoren im LHb(LMc), Einfluss auf die Schwangerschaft. ^T	(Wagner et al., 1998)
Vermehrte cFos-Expression im LHb(MPc) bei Mütterlichkeitsverhalten. ^T	(Kalinichev et al., 2000)
LHb-Läsionen haben bei weiblichen Ratten negativen Einfluss auf Jungtiersuche, Nestbau und postpartalen Östrus. ^T	(Corodimas et al., 1993; Corodimas et al., 1992; Felton et al., 1998; Matthews-Felton et al., 1995)
Nutrition	
Die Rolle des LHb bei aversivem Verhalten. ^T	(Donovick et al., 1970)
Erhöhte cFos-Expression im LHb(MC/MPc) nach intraventrikulärer Orphanin FQ-Gabe. ^T	(Olszewski et al., 2000a; Olszewski et al., 2000b)
Vermehrte LHb-Aktivität bei trinkenden Ratten. ^T	(Gonzalez-Lima et al., 1993)
Zirkadiane Rhythmik / Schlaf	
LHb-Läsionen hemmen den Vasotocin-induzierbaren nREM-Schlaf. ^T	(Goldstein, 1983; Pavel and Eisner, 1984)
Schlafentzug führt zur vermehrten Expression von Egr-1 im LHb(M). ^T	(Landis et al., 1993)
Erhöhte cFOS-Aktivität in der Aktivitätsphase im Sch und im kontralateralen LHb(MPc) in „behaviourally split“ Hamstern. ^T	(Tavakoli-Nezhad and Schwartz, 2005)
Schmerzverarbeitung	
Erhöhte Aktivität im LHb nach peripheren Schmerzreizen. ^T	(Benabid and Jeaugey, 1989; Bon et al., 1997; Matsumoto et al., 1994; Nagao et al., 1993)
Elektrische und chemische Stimulation im LHb haben analgetische Effekte. ^T	(Cohen and Melzack, 1985; Cohen and Melzack, 1986; Cohen and Melzack, 1993; Ma et al., 1992; Terenzi et al., 1990; Terenzi and Prado, 1990; Yu and Han, 1990)

Die Effekte des Lhb auf die Schmerzschwelle unter akupunkturbedingter Analgesie. ^T	(Liu and Wang, 1988; Pain et al., 1992; Wang et al., 1987)
Projektionen der schmerzsensiblen cholinergen viszerale Zone der Medulla zum Lhb. ^T	(Li et al., 1998)
Schmerzreize führen zur Aktivierung des Lhb und bedingen die Hemmung dopaminerger Neurone in der Substantia nigra. ^T	(Gao et al., 1996; Gao et al., 1990)
Stressreaktion	
(Immobilisations-)Stress während der Nachtphase, weniger auch in der Tagesphase, führt zu einer gesteigerten Aktivität (cFos) im Lhb(MC/MPc). ^T	(Chastrette et al., 1991)
Unbekannte Umgebung und Immobilisation erhöhen die cFos-Expression im Lhb. ^T	(Wirtshafter, 2005; Wirtshafter et al., 1994)
Vermehrter Bewegungsdrang nach bilateralen Läsionen der Lhb. ^T	(Lee and Huang, 1988)
Läsionen der Habenula verändern die Serotonin-Ausschüttung in der dorsalen Raphe und die Reaktion auf unkontrollierbaren Stress. ^T	(Amat et al., 2001)
Psychiatrische Erkrankungen	
<u>Depression</u>	
Vorübergehende Tryptophanmangeldiät führt zum zeitweiligen Rückfall bei depressiven Patienten. Die Intensität der Depression (Hamilton-Score) korreliert mit der Aktivität des Lhb. ^H	(Morris et al., 1999)
Erhöhte metabolische Aktivität (14C-2-Deoxyglucose) im Lhb der Ratte bei verschiedenen Tiermodellen zur Depression. ^T	(Caldecott-Hazard et al., 1988)
<u>Schizophrenie</u>	
Störungen der vasotocinabhängigen Inhibition von Erinnerungen an Traumereignissen. ^T	(Ellison, 1994)
Erhöhte Prävalenz von Verkalkungen der Habenula bei schizophrenen Patienten. ^H	(Kelly, 1998)
Bilaterale Lhb-Läsionen beeinflussen Aufmerksamkeit und kognitive Leistung. ^H	(Sandyk, 1992)
<u>Sucht</u>	
Applikation von Kokain erhöht die Lhb-Aktivität. ^T	(Lecourtier and Kelly, 2005; Lecourtier et al., 2004)
Degeneration von Neuronen in der Lhb bei Amphetamin- und Kokainmissbrauch ^T	(Dougherty et al., 1990)
Vermehrte cFOS Expression im Lhb(LMc) nach Injektion von Amphetamin, Apomorphine oder Quinpirole in Kombination mit A-77636 (selektiver D1-Rezeptoragonist). ^T	(Ellison, 1992; Ellison et al., 1996; Meshul et al., 1998; Murphy et al., 1999)
	(Wirtshafter and Krebs, 1997)

Die in der Literatur verfügbaren Daten (Tierversuch^l / freiwillige Probanden oder Patienten^H) wurden, so weit dies möglich war, auf einen Bezug zu den Unterkernen des Lhb (*in Klammern*) hin bewertet. Abkürzungen siehe Anhang.

1.4 In der lateralen Habenula ist das Prinzip der Informationsverarbeitung bisher ungeklärt

Wenn die komplexe Struktur des LHb funktionell relevant ist, wäre zu erwarten, dass die Unterkerne in unterschiedliche Neuronenkreise integriert sind. Dabei sind folgende Prinzipien vorstellbar:

Modell A: Die verschiedene Projektionen ziehen parallel durch den lateralen Habenularkomplex (*Abb. 1.4, A*). Sie können untereinander interagieren, die unterschiedlichen Systeme bleiben jedoch prinzipiell voneinander getrennt. Dieses Modell wird durch die topographische Organisation der Afferenzen aus den rostralen Anteilen des ventralen Dienzephalons mit einem mediolateralen Gradienten gestützt (Conrad und Pfaff, 1976; Conrad und Pfaff, 1976; Herkenham und Nauta, 1977). Dabei sollen medial gelegene Strukturen zu medialen Gebieten innerhalb des lateralen Habenularkomplexes projizieren. Die morphologisch identifizierten Unterkerne des LHb hätten bei diesem Modell kein hodologisches Korrelat.

Modell B: Einzelne Neurone innerhalb des lateralen Habenularkomplexes gehören zu unterschiedlichen Funktionssystemen die spezifische Informationen aus verschiedenen Hirnregionen erhalten (*Abb. 1.4, B*). Ihre Efferenzen projizieren dann individuell auf nachgeschaltete Kerne. Bei diesem Modell wäre die funktionelle Bedeutung der morphologisch identifizierten Unterkerne des LHb unklar.

Modell C: Auch hier gehören die Neurone innerhalb des lateralen Habenularkomplexes zu unterschiedlichen Funktionssystemen (*Abb. 1.4, C*), die Informationen aus verschiedenen Hirnbereichen erhalten. Sie sind aber räumlich so assoziiert, dass sie Unterkerne mit jeweils eigener Funktionszuordnung bilden. Dabei können die Efferenzen aus einer Hirnregion auf einen individuellen Unterkern beschränkt sein aber auch mehreren Unterkernen zugeleitet werden. Dendriten eines Unterkerns könnten auch bis in einen anderen reichen, durch dessen Afferenzen er dann mit beeinflusst würde. Dieses Modell interpretiert den lateralen Habenularkomplex als die Schaltstelle im dienzeptalen Konduktionssystem.

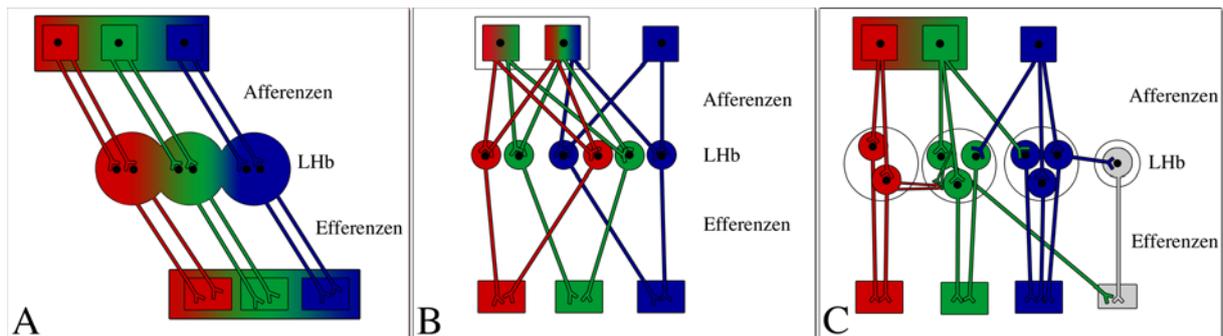


Abbildung 1.3: Die zahlreichen Verbindungen des lateralen Habenularkomplexes (LHb) sind im Prinzip bekannt. Dennoch gibt es keine genaue Vorstellung wie die Informationsverarbeitung im LHb organisiert ist. Verschiedene Modelle sind denkbar: **A**, Neuronenverbindungen aus rostralen Hirnarealen ziehen von einander unabhängig und topographisch medio-lateral orientiert durch den LHb. **B**, die Neurone erhalten individuelle Informationen aus verschiedenen Hirnregionen. Sie liegen im LHb verstreut, können aber unterschiedlichen Funktionssystemen zugeordnet werden. **C**, In diesem Modell sind Efferenzen aus einer Hirnregion auf einen individuellen Unterkerne beschränkt (*rot*), können aber auch in mehreren Unterkerne zugleich enden (*grün* und *blau*). Dendriten eines Unterkerne reichen möglicherweise in einen anderen und werden durch dessen Projektionsgebiet beeinflusst („rote“ Dendriten im „grünen“ Unterkerne). Es ist aber auch denkbar, dass einzelne Unterkerne nur intern von anderen Unterkerne innerviert werden (*grau*).

Welche dieser hypothetischen Organisationsformen am besten als Grundlage für das Verständnis der Funktionen des LHb eignet ist, kann derzeit nicht beurteilt werden. Dazu ist zunächst eine detaillierte Untersuchung der Afferenzen zum lateralen Habenularkomplex erforderlich. Die Analyse der Eingänge in den LHb aus der lateralen präoptisch-hypothalamischen Region, dem Nucleus entopeduncularis und dem cholinergen Mittelhirn (Nucleus tegmentalis laterodorsalis) schien aufgrund einiger gemeinsamer funktioneller Aspekte besonders geeignet.

1.5 Der Hypothalamus – das wichtigste Steuerzentrum des vegetativen Systems

Der Hypothalamus liegt im ventralen Diencephalon beidseits des dritten Ventrikels. Die Bedeutung dieses relativ kleinen Areals wird ersichtlich, wenn man bedenkt, dass selbst geringste Störungen gravierende Auswirkungen auf die Lebensfähigkeit eines Individuums haben können.

Zu den entscheidenden Aufgaben des Hypothalamus gehört die Regulation von Homöostase-Systemen wie Respiration, Blutzirkulation, Temperatur, Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme, zirkadiane Rhythmik und Schlaf, sowie die Steuerung von

Sexual- und Fortpflanzungsfunktion und die Kontrolle des Endokriniums über „Releasing Hormone“. Um diese Aufgaben zu erfüllen, hat der Hypothalamus zahlreiche neuronale Verbindungen zu anderen Hirnzentren, insbesondere zu limbischen Vorderhirnstrukturen. Er ist so in der Lage unterschiedliche Informationen zu sinnvollen Verhaltensweisen wie Aufmerksamkeit, Flucht- und Abwehrreaktionen oder Reproduktionsverhalten zu integrieren.

Der Hypothalamus wird entlang seiner rostrokaudalen Ausdehnung in einen anterioren (oder präoptischen), intermediären (oder tuberalen), und posterioren (oder mamillären) Abschnitt unterteilt. In der mediolateralen Ebene werden nochmals drei Bereiche unterschieden, ein schmales periventriculäres Areal sowie eine breitere mediale und laterale Zone. Die mediale Zone besteht aus verschiedenen gut charakterisierten Kerngebieten (Cajal, 1904; Ziehen, 1901), während die laterale weitgehend als homogen angesehen wird (Bleier et al., 1979; Broadwell und Bleier, 1976; Gurdjian, 1927; Krieg, 1932). Ergänzend wurde noch eine dorsale Zone beschrieben (Gurdjian, 1927; Nissl, 1913). Die Übergänge zwischen den einzelnen Zonen erscheinen fließend. Grundsätzlich enthalten die periventriculäre und mediale mehr Neurone als die laterale Zone. Da durch letztere viele Fasern ziehen, bezeichnet man diese auch als retikuläre Zone.

Dieser laterale Abschnitt des Hypothalamus wurde ursprünglich als „laterale hypothalamische Region“ (Nissl, 1913) und erst ein viertel Jahrhundert später als „Nucleus hypothalamicus lateralis“ detailliert beschrieben (Gurdjian, 1927). Die Neurone liegen hier entlang des medialen Vorderhirnbündels, sodass dieses Areal auch als „nucleus of the medial forebrain bundle“ (Ganser, 1881) bezeichnet und 100 Jahre später „bed nucleus of the medial forebrain bundle“ genannt wurde (Geeraedts et al., 1990a; Geeraedts et al., 1990b; Nieuwenhuys et al., 1982; Veening et al., 1982). Heute haben sich die Begriffe „laterale präoptisch-hypothalamische Region“ (LPOA/LHA) oder „lateraler Hypothalamus“ durchgesetzt, die meist äquivalent benutzt werden.

Frühe Ergebnisse aus Golgi-Imprägnationsstudien führten zu der Annahme, die LPOA/LHA sei ein homogenes Zellkontinuum mit nur geringer morphologischer Differenzierung (McMullen und Almlı, 1981; Palkovits und Van Cuc, 1980; Sipe und Moore, 1977). In einer umfangreichen Untersuchung über die Anatomie des medialen Vorderhirnbündels konnte die LPOA/LHA anhand morphologischer Kriterien in eine beträchtliche Anzahl verschiedener, vermutlich auch funktionell

relevanter Zellgruppen unterteilt werden (Geeraedts et al., 1990a; Geeraedts et al., 1990b; Nieuwenhuys et al., 1982; Veening et al., 1982). Diese Einteilung hat sich allerdings bisher nicht durchgesetzt, so dass der Aufbau der LPOA/LHA weiterhin kontrovers bewertet wird.

Ein genaues Verständnis des Aufbaus der LPOA/LHA ist jedoch für die Untersuchung ihrer Verbindungen zum LHb unerlässlich, daher war für die vorliegende Arbeit eine erneute detaillierte Analyse ihrer Zytoarchitektur erforderlich.

1.6 Der Nucleus entopeduncularis projiziert zum lateralen Habenularkomplex

Ein bedeutender Eingang für den LHb ist der Nucleus entopeduncularis (EPN). Es wird vermutet, dass der EPN sich aus der dorsalen hypothalamischen Zone entwickelt hat. Er wird jedoch prinzipiell nicht dem Hypothalamus zugeordnet. Das primordiale Gebiet des EPN besteht bei Fischen und Amphibien aus wenigen, isoliert liegenden Zellen innerhalb des lateralen Vorderhirnbündels. Dieses laterale Fasersystem entwickelte sich bei den Säugetieren weiter zur Capsula interna, in der schließlich auch die Zellen des EPN zu liegen kommen (Kuhlenbeck, 1977). Der EPN bildet zusammen mit der Substantia nigra pars reticulata und pars lateralis eine wesentliche Ausgangsstation der Basalganglien (Heimer et al., 1985; Parent, 1986). Als Transmitter verwenden die Nervenzellen im EPN vorwiegend GABA. Das synthetisierende Enzym Glutamatdecarboxylase (GAD), welches in zwei Isoformen (GAD-65 und GAD-67) vorliegt, ist in dieser Region weit verbreitet. Die für phasisch-aktive Zellen typische Form (GAD-65) wurde mittels in situ Hybridisierung vorwiegend rostral im EPN, die für tonisch-aktive Neurone charakteristische Variante (GAD-67) kaudal im EPN nachgewiesen (Yuan et al., 1997).

Auch durch hodologische Untersuchungen konnte innerhalb des EPN zwei verschiedene Areale unterschieden werden. Im rostralen EPN (rEPN) enden vorwiegend Fasern aus dem Patch-Kompartiment des Striatums (Elisevich et al., 1993; Rajakumar et al., 1993; Rajakumar et al., 1994). Die Neurone koexprimieren hier typischerweise Somatostatin-28 und GAD-65 (Rajakumar et al., 1993; Rajakumar et al., 1994; Vincent und Brown, 1986; Vincent et al., 1982) und projizieren vorwiegend zum LHb (van der Kooy und Carter, 1981).

Die Zellen im kaudalen EPN erhalten hingegen Afferenzen aus dem Matrix-Kompartiment des Striatums (Elisevich et al., 1993; Rajakumar et al., 1993;

Rajakumar et al., 1994), enthalten neben GAD-67 das kalziumbindende Protein Parvalbumin und projizieren vorwiegend zu den motorischen Thalamuskernen (Rajakumar et al., 1994), hingegen nicht zum LHb.

Das entopedunkulo-habenulare Projektionssystem scheint daher Bestandteil des limbischen, der kaudale EPN Teil der motorischen Basalganglienschleifen zu sein. Der kaudale EPN spielt somit eine wichtige Rolle in der Kontrolle der Bewegungskoordination (Albin et al., 1989; Crossman, 1987; DeLong, 1990).

Darüber hinaus enthält der EPN auch cholinerge Neurone (Kha et al., 2000), von denen ein Teil ebenfalls in die Habenula projizieren soll.

1.7 Bidirektionale Verbindungen zwischen der Habenula und den cholinergen und glutamaterge Zellen im Nucleus tegmentalis laterodorsalis

Die Nuclei tegmentalis laterodorsalis (LDTg) und tegmentalis pedunculopontinus (PPTg) enthalten eine erhebliche Anzahl cholinerger Neurone. Die Zuordnung beider Strukturen zum aufsteigenden retikulären aktivierenden System (ARAS) ist umstritten.

Der LDTg moduliert über cholinerge und glutamaterge Projektionen das mesokortikolimbische und nigrostriatale Dopaminsystem (Forster et al., 2002; Yeomans, 1995). Insbesondere die cholinergen Projektionen aus dem LDTg erhöhen über nikotinerge Azetylcholinrezeptoren in der Area tegmentalis ventralis (VTA) die Dopaminfreisetzung im Nucleus accumbens (Alderson et al., 2005; Blaha et al., 1996; Forster und Blaha, 2000).

Zwischen dem LDTg und dem lateralen Habenularkomplex (Cornwall et al., 1990; Satoh und Fibiger, 1986), aber auch zwischen der VTA und dem LHb (Herkenham und Nauta, 1979; Phillipson und Pycock, 1982) bestehen bidirektionale Verbindungen. Informationen über die Projektionen in Bezug auf die Unterkern des LHb sind bisher nicht verfügbar. Ebenso wenig ist bekannt, inwieweit Projektionen des LDTg zum lateralen Habenularkomplex auch an der Steuerung dopaminerger Neurone in der VTA beteiligt sind.

1.8 Im Zentrum dieser Arbeit stehen drei Fragestellungen

Die Existenz von zehn Unterkernen im lateralen Habenularkomplex lässt eine komplexe funktionelle Differenzierung vermuten. Aus dieser Annahme wurde die

Hypothese abgeleitet, dass die habenulären Unterkerne sich nicht nur in ihrer Morphologie (Andres et al., 1999) und Chemoarchitektur (Geisler et al., 2003) unterscheiden, sondern auch spezifische Verbindungen mit anderen Gehirnregionen aufweisen.

In der vorliegenden Arbeit sollte daher im Einzelnen geklärt werden,

- 1) wo die Projektionen aus der lateralen präoptisch-hypothalamischen Region, dem Nucleus entopeduncularis und dem Nucleus tegmentalis laterodorsalis innerhalb des lateralen Habenularkomplexes enden,
- 2) ob die Afferenzen im lateralen Habenularkomplex topographisch verteilt sind, oder
- 3) ob die entsprechenden Terminationsareale mit den morphologisch identifizierten Unterkernen des LHb übereinstimmen.

Die Interpretation der in der Literatur verfügbaren Daten gestaltet sich schwierig, da Läsionsstudien ebenso wie elektrophysiologischen Untersuchungen bisher keinen Bezug auf die Komplexität der Verbindungen des Habenularkomplexes nehmen, sodass zum Teil widersprüchliche Ergebnisse vorliegen. Die vorliegende Arbeit soll daher zum einem zum besseren Verständnis der Organisation der Verbindungen zwischen Habenula und Hypothalamus beitragen, andererseits es ermöglichen, die Interpretation zukünftigen Ergebnissen zu vereinfachen.