

## FUNKCIONALNI I ANATOMSKI ASPEKTI HABENULARNOG KOMPLEKSA EPITALAMUSA

Nenad Marković, Neda Ognjanović

Katedra za anatomiju i sudsku medicinu, Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu, Kragujevac

## FUNCTIONAL AND ANATOMICAL ASPECTS OF THE HABENULAR COMPLEX OF EPITHALAMUS

Nenad Markovic, Neda Ognjanovic

Department of Anatomy and Forensic Medicine, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

### SAŽETAK

Habenularni kompleks predstavlja parnu strukturu epitalamusa sastavljenu iz dva jedra – medijalnog (*nc. habenularis medialis* – MHb) i lateralnog (*nc. habenularis lateralis* – LHb). Po svojoj anatomskoj poziciji, ali i neuronskim vezama predstavlja „raskršnicu“ na kojoj se ukrštaju putevi limbičkog sistema i bazalnih ganglija. Habenularni kompleks čoveka učestvuje u kontroli moždanog sistema zadovoljstva i ima veoma važnu ulogu u emocionalnim procesima. On reguliše aktivnosti dopaminergičkih, serotoninergičkih, noradrenergičkih i holinergičkih neurona moždanog stabla i njihovu transmisiju u strukturama uključenim u kognitivne procese, a učestvuje i u oblikovanju motornih odgovora, delujući kroz motivacione procese. Disfunkcija ovog kompleksa može biti značajna za nastanak različitih neuroloških i mentalnih poremećaja. Lezije na habenulama dovode do kognitivnih i motornih disfunkcija, promene ponašanja, promene u odgovoru na bol, stres, poremećaja sna, raspoloženja, pažnje, neadekvatnog donošenja odluka zasnovanih na nagradi. Poslednjih godina uočava se porast interesovanja naučnika za ovu moždanu strukturu, s obzirom na to da predstavlja ciljno područje novih terapijskih metoda lečenja psihijatrijskih i neuroloških oboljenja.

**Ključne reči:** epitalamus; habenula; mentalni poremećaji.

### UVOD

Epitalamus (epithalamus) predstavlja deo međumozga, smešten na dorzokaudalnom delu talamusa i po svojoj anatomskoj poziciji, ali i neuronskim vezama predstavlja „raskršnicu“ na kojoj se ukrštaju putevi limbičkog sistema, bazalnih ganglija, ali i mnogi drugi neuronski krugovi. Morfološki gledano sastoji se iz epifize (*gl. pinealis*), habenularnih jedara (*nuclei habenulae*), međuhabenularne spojnice (*commisura habenularum*) i striae medularis. Habenularni kompleks je parna struktura epitalamusa, sastavljena iz dva jedra – medijalnog (*nc. habenularis medialis* – MHb) i lateralnog (*nc. habenularis lateralis* – LHb). To je filogenetski stara moždana struktura sa kod većine kičmenjaka jasno uočljivom asimetrijom u veličini kompleksa desne i leve strane (1). Medijalno jedro habenule izgrađeno je od gusto pakovanih

### ABSTRACT

The habenular nuclear complex presents bilateral part of epithalamus, consisting of medial (*nc. habenularis medialis* - MHb) and lateral (*nc. habenularis lateralis* - LHb) habenular nucleus. According to its anatomical position and neuronal connections it is a “crossroads” of pathways of the limbic system and basal ganglia. The human habenular complex is involved in control of brain reward system and it is considered to play a very important role in emotional processes. It is involved in the regulation of the activity of dopaminergic, serotonergic, noradrenergic and cholinergic neurons of the brainstem and their transmission in structures involved in cognitive processes. It participates in determination of behavior and motor responses, acting through motivational processes. The dysfunction of the complex may be important for the development of a variety of neurological and mental disorders. Lesions of habenular complex lead to cognitive and motor dysfunction, behavioral changes, changes in response to pain, stress, sleep disorders, mood and attention disorders and inadequate value-based decision-making. In recent years, there is a growing interest of scientists in this brain structure, as it represents the target area of new therapeutic methods of treatment of psychiatric and neurological disorders.

**Key words:** epithalamus; habenula; mental disorders.

nervnih ćelija koje su na osnovu svojih citoarhitektonskih karakteristika svrstane u pet subnukleusa (2), dok se u okviru lateralnog habenularnog jedra opisuje 10 subnukleusa (3). Anatomaska lokalizacija i veze omogućavaju jedrima habenule ulogu u regulaciji mnoštva fizioloških mehanizama, ali i u patogenezi pojedinih bolesti, kao što su depresija, shizofrenija, Parkinsonova bolest, bolesti zavisnosti i dr. (4). U ovom radu prikazuju se nova saznanja o ulozi habenularnog kompleksa u normalnim, fiziološkim procesima, kao i patogenezi psihijatrijskih oboljenja.

### NEURONSKE VEZE HABENULARNOG KOMPLEKSA

Habenularni kompleks predstavlja glavnu vezu između bazalnih ganglija i limbičkih delova telencefalona, s jedne

strane, i mezencefalona, s druge strane. Lateralno jedro habenule ima poseban značaj u ovoj vezi, s obzirom na direktni uticaj koji vrši na serotonergičku, dopaminergičku i noradrenergičku transmisiju. Ovo jedro se može podeliti na medijalni „limbički“ i lateralni „palidalni“ deo, s obzirom na njihove aferentne veze, i smatra se čvorom preko kojeg limbičke i striatne strukture modulišu rad monoaminergičkih neurona moždanog stabla ka kojima šalju i iz kojih primaju projekcije (5). Medijalni deo LHb prima vlakna uglavnom iz delova limbičkog sistema koji su direktno ili indirektno inervisani cerebralnim korteksom: lateralnog hipotalamusa i lateralnog preoptičkog područja, jedara bazalnog telencefalona, uključujući ventralni palidum, *substantiae innominatae* i *nc. tractus diagonalis*, produženih amigdala, uključujući *bed nucleus striae terminalis* (6,7). Lateralni deo LHb prima vlakna uglavnom iz bazalnih ganglija, posebno globus palidus internusa, do kojeg stižu kortikalne informacije preko striatuma. Eferentna vlakna iz LHb uglavnom odlaze do monoaminergičkih neurona moždanog stabla: dopaminergičkih neurona ventralnog tegmentalnog područja (VTA) i *substantia nigra pars compacta* (SNc), serotonergičkih neurona *nuclei raphe* i holinergičkih neurona laterodorzalnog tegmentuma. Neki od dopaminergičkih neurona recipročno su povezani sa LHb. Projekcijama ka *substantia nigra* zatvara se neuronski krug kojim je limbički sistem, preko habenula, uključen u motorne funkcije (*substantia nigra – striatum – pallidum – habenula – substantia nigra*). Jedan deo projekcija usmeren je ka telencefalonu (7–10).

U MHb uglavnom dolaze vlakna iz dva jedra posteriornog septuma (*nucleus fimbrialis septi* i *nucleus triangularis septi*), ali i dopaminergička vlakna iz ventralnog tegmentalnog područja, serotonergička vlakna iz *nuclei raphe* mezencefalona (11), kao i noradrenergička vlakna iz *locus ceruleusa* i gornjeg vratnog ganglion (12). MHb prima i GABAergičke projekcije iz *nc. tractus diagonalis* bazalnog telencefalona i iz medijalnog septalnog jedra (13). Iz MHb preko *fasciculus retroflexusa* odlaze vlakna do *nucleus interpeduncularis*, smeštenog u tegmentumu mezencefalona, koje projektuje do *nuclei raphe* i dopaminergičkih neurona ventralnog tegmentalnog područja. Može se pretpostaviti da na taj način medijalno habenularno jedro ima indirektni uticaj na regulaciju monoaminergičke transmisije (5, 14). Pokazano je da MHb projektuje i do epifize i drugih delova mezencefalona (15). Takođe, opisane su projekcije medijalnog habenularnog jedra, koje odlaze u lateralno habenularno jedro, preko kojih MHb može da kontroliše rad LHb. Ove projekcije nisu recipročne (16, 17).

Oba habenularna jedra primaju aferentna vlakna preko *striae medullaris*, dok svoja vlakna šalju preko *fasciculus retroflexus* čineći tom prilikom dorzalni diencefalični sprovedni sistem (16).

## FUNKCIJA HABENULARNOG KOMPLEKSA

Lateralno jedro habenula predstavlja mesto konvergencije neuralnih informacija iz bazalnih ganglija i limbičkog dela telencefalona. Aferentne veze LHb, koje prima iz limbičkog sistema, omogućavaju da emocije i motivacija modulišu motorni odgovor, preko eferentnih veza lateralnog jedra koje odlaze u palidum (18). Svoju ulogu vrši toničkom inhibicijom monoaminergičke aktivnosti dopaminergičkih neurona ventralnog tegmentalnog područja i serotonergičkih neurona *nuclei raphe* (19–21). Prema navedenim monoaminergičkim neuronima mezencefalona šalje glutamatergičke projekcije koje prave sinapse pretežno sa GABAergičkim neuronima ventralnog tegmentalnog područja, *substantiae nigrae* i rostromedijalnog tegmentalnog jedra (6, 22), koje inhibitorno deluju na dopaminergičke i serotonergičke neurone čiju aktivnost smanjuju. Međutim, opisan je i manji broj direktnih, ekscitatornih, glutamatergičkih projekcija LHb koje stižu do dopaminergičkih neurona mezencefalona (22–24).

Lezije jedara habenula ili *fasciculus retroflexusa* izazivaju porast metabolizma serotonina i dopamina u centralnom nervnom sistemu, dok električna stimulacija izaziva smanjenje aktivnosti serotonergičkih i dopaminergičkih neurona (24–26). Disfunkcija ovog mehanizma može biti u osnovi poremećaja raspoloženja, kao što je depresija (10).

Zajedno sa ventralnim tegmentalnim područjem i *nuclei raphe*, habenularni kompleks ima ulogu releja kompleksne i koordinirane moždane mreže uključene u obradu informacija koje učestvuju u emocionalnim i motivacionim procesima (27). Pored ove uloge, lateralno jedro habenule uključeno je i u kognitivne procese, regulaciju sna i budnog stanja, pažnje, obradu bola i stresni odgovor (5, 28), za koje je veoma značajna monoaminergička neurotransmisija (21).

Lezije na habenulama izazivaju kognitivne i motorne disfunkcije, promene ponašanja, promene u odgovoru na bol, stres, poremećaj sna, raspoloženja, pažnje, neadekvatno donošenje odluka zasnovanih na nagradi (5).

## KONTROLA SISTEMA ZADOVOLJSTVA I MOTORNOG ODGOVORA

Habenularni kompleks čoveka učestvuje u kontroli moždanog sistema zadovoljstva i ima veoma važnu ulogu u emocionalnim procesima (29, 30). Lateralno jedro habenule je jedan od veoma malog broja moždanih regiona koji su inhibirani prijatnim, hedonističkim stimulusima (31), a aktivirano je stimulusom koji predstavlja manju nagradu od očekivane, ponašanjem koje vodi ka neuspehu i nezadovoljstvu, kao i neprijatnim stimulusom i hroničnim stresom (18, 32). Povećanje

aktivnosti neurona LHb prouzrokuje prolaznu inhibiciju serotonergičkih neurona *nuclei raphe* (21, 25) i dopaminergičkih neurona ventralnog tegmentalnog područja, kao važne karike moždanog sistema zadovoljstva (26), kao i smanjenje nivoa dopamina, posebno u dorzalnom i ventralnom striatumu, što dovodi do supresije motornih i kognitivnih odgovora (33–36). S druge strane, neuroni LHb inhibirani su stimulusom koji nagoveštava nagradu (ili nagradu veću od očekivane) (32), što dovodi do dezinhibicije dopaminergičkih neurona i prolaznog povećanja koncentracije dopamina u striatumu (20). Posledica toga je aktivacija motornih i kognitivnih odgovora (10).

Rezultati istraživanja vršenih na pacijentima, uz korišćenje funkcionalne magnetne rezonance, pokazala su da se neuroni habenule aktiviraju u odgovoru na negativnu reakciju, odnosno kritiku nakon napravljene greške, kao i ukoliko pozitivna reakcija, odnosno pohvala nakon pravilno izabranog odgovora izostane (18, 29). Mnogi pacijenti sa poremećajima dopaminergičke neurotransmisije, kao što su Parkinsonova bolest i shizofrenija čine pogrešan izbor ponašanja i odgovora pri rešavanju problema (10), što može da bude posledica prekida habenulo-mezencefalnog kruga, kao dela moždanog centra zadovoljstva. Sprovedena istraživanja pokazala su da ukoliko postoji morfološka promena ili disfunkcija lateralnog jedra habenule, dolazi do pogrešnog izbora odgovora na stimulus – bihevioralni odgovor nastaje i ukoliko su pretpostavljene posledice ponašanja neželjene. Ovo se može ispoljiti kao impulsivnost, poremećaj pažnje (37), stereotipni pokreti (38). Takođe, teško je ponoviti ponašanje koje je za posledicu imalo povoljan ishod, tj. nagradu. Ovo se može ispoljiti kao deficit motornog ili kognitivnog učenja (10, 39, 40).

#### ULOGA U PATOGENEZI DEPRESIJE

Depresija je mentalni poremećaj koji se dovodi u vezu sa stanjima stresa (41) u čijoj se osnovi nalaze poremećaji moždanih krugova zadovoljstva i motivacije, mehanizama regulacije raspoloženja, sna, kognicije i apetita. Velike depresivne epizode karakterišu epizode depresivnog raspoloženja, uz smanjenje motivacije za ostvarivanjem hedonističkih ciljeva (42). Smatra se posledicom poremećene regulacije neurotransmisije monoamina, odnosno dopamina, serotonina i norepinefrina, dok se poboljšanje postiže povećanjem i normalizovanjem nivoa ovih neurotransmitera u mozgu (41).

Nedavna istraživanja potvrdila su pretpostavke da patološki izmenjena aktivnost neurona LHb utiče na razvoj simptoma depresije, kao što su pad raspoloženja (43, 44), nemogućnost uživanja (45) i poremećaj sna (46). Smatra se da stresna stanja povećavaju nivo bazalne aktivnosti neurona LHb, što dovodi do kontinuirane inhibicije aktivnosti dopaminergičkih neurona mezencefalona i posledično, do smanjenja motorne

aktivnosti i motivacije (27, 47), kao i do inhibicije serotonergičkih neurona *nc. dorsalis raphe* (25). Takođe, kod pacijenata sa prolaznim depresivnim epizodama izazvanim redukcijom triptofana (prekursora serotonina) u ishrani, uočen je povećan protok krvi u predelu habenule, koji je u direktnoj korelaciji sa stepenom depresivnog raspoloženja, a obrnuto proporcionalan nivou triptofana u plazmi (4).

U istraživanjima vršenim na životinjama, u kojima je izazivano depresivno ponašanje, uočen je povećan metabolizam LHb i smanjen nivo serotonina u mozgu, efekti koji se mogu poništiti antidepresivima ili lezijama lateralnog jedra habenule (10, 43, 48). Takođe, uočeno je povećanje metabolizma u MHB i interpedunkularnom jedru, kao njegovom glavnom ciljnom području, kao i smanjenje metaboličke aktivnosti u ventralnom tegmentalnom području, bazalnim ganglijama i amigdalama (49). Promene u MHB mogu biti posledica smanjene ekspresije interleukina-18, proinflatornog citokina u gornjem subnukleusu ovog jedra (17, 50). Pokazano je da su kod pacijenata obolelih od depresije u poređenju s kontrolnom grupom, zapremina i broj ćelija habenule smanjeni, kao i ćelijska površina medijalnog habenularnog jedra (51).

Poznato je da pacijenti s bipolarnim poremećajima i velikim depresivnim epizodama pate od poremećaja sna i dnevnih varijacija raspoloženja (52). Postojanje sezonskih afektivnih poremećaja, kod kojih se epizode poremećaja raspoloženja javljaju sezonski, takođe ukazuje na vezu između na svetlost osetljivih patoloških promena raspoloženja i na svetlost osetljivih moždanih struktura cirkadijalnog sata (43, 53, 54). Dopaminergički sistem mezencefalona je ciljno područje dejstva struktura cirkadijalnog sata i njihovog uticaja na promenu raspoloženja. Iako efekat svetlosti na raspoloženje može biti posredovan suprahijazmatskim jedrom hipotalamusa, pokazano je da pored projekcija koje šalju u ovo jedro, ganglijske ćelije retine projektuju i do lateralnog jedra habenule, medijalnog jedra amigdala i periakveduktalne sive mase, područja važnih za regulaciju raspoloženja (55, 56). Cirkadijalna aktivnost neurona habenule postoji i u lateralnom i u medijalnom jedru habenularnog kompleksa (57, 58, 59), čak i kada su prekinute njihove veze sa suprahijazmatskim jedrom (42, 57).

Depresija, kao oboljenje, i metode njenog lečenja i njene prevencije predstavljaju važnu temu s obzirom na visoku incidencu, nesposobnost obolelih za rad i smrtnost, bilo od mogućih suicida bilo od povreda (60). Prevalanca depresije kao pratećeg poremećaja hroničnih bolesti raste (61). Adekvatnom terapijom antidepresivima postiže se poboljšanje kod većine pacijenata (62). Međutim, 20–30% pacijenata obolelih od depresije rezistentno je na standardnu terapiju koja obuhvata antidepresive, psihoterapiju i elektrokonvulziju (63). Duboka moždana



stimulacija, koja se postiže stereotaksičkim postavljanjem elektroda, pokazala se kao bezbedna i efikasna metoda u lečenju pacijenata sa Parkinsonovom bolešću, esencijalnim tremorom, distonijom, klaster glavoboljama i hroničnim bolnim stanjima (64–67), kao i u lečenju depresije (68). Ciljna područja za primenu duboke moždane stimulacije u lečenju depresije kod pacijenta rezistentnih na terapiju predložena su na osnovu istraživanja i uključuju lateralno jedro habenule (44, 68), prednji krak *capsulae internae nucleus accumbens* (NAc) i *pedunculi thalami* (41).

Duboka moždana stimulacija habenule, postavljanjem elektroda u *stria medullaris*, glavni limbički aferentni snop habenule, rezultirala je otklanjanjem simptoma depresije, odnosno remisijom kod pacijenata rezistentnih na sve ostale oblike terapije (69). Potvrđena je funkcionalna modulacija *striae medullaris*, kao i porast koncentracije norepinefrina u hipokampusu i medijalnom prefrontalnom korteksu, kao i serotonina u striatumu (70–72). Pretpostavlja se da visokofrekventna duboka moždana stimulacija povećava oslobađanje inhibitornih neurotransmitera iz presinaptičkih neurona (73), što smanjuje aktivnost jedara habenule i njihov inhibitoryni uticaj na monoaminergičke neurone (41). Pokazano je i da na taj način smanjena aktivnost lateralne habenule povećava serumsku koncentraciju moždanog neurotrofnog faktora (BDNF), koja se povećava i posle primene antidepresiva (74). Stimulacija habenula je nova tehnika lečenja i smatra se prilagodljivom, reverzibilnom i nedestruktivnom neurohirurškom intervencijom pogodnom za lečenje depresija, opsesivno-kompulsivnog poremećaja i Turetovog sindroma (75). Duboka moždana stimulacija habenule ili *striae medullaris* predstavlja izazov za neurohirurge (76, 77). Posebna pažnja pridaje se prevenciji intrakranijalnog krvavljenja, koje se može javiti tokom postavljanja elektroda, što zahteva precizno anatomsko planiranje (37).

### ULOGA U PATOGENEZI SHIZOFRENIJE

Patološki procesi koji se odvijaju u jedrima habenule mogu imati ulogu u nastanku kognitivnih poremećaja karakterističnih za shizofreniju (30, 40). Istraživanje Sheparda i saradnika (2006) pokazalo je da disfunkcija lateralnog jedra habenule ograničava sposobnost osobe da uči na greškama, što je jedan od karakterističnih kognitivnih poremećaja u vezi sa shizofrenijom (30). Poremećaj pažnje, takođe je uočljiv u shizofreniji, a eksperimenti na životinjama pokazali su da se to uočava i nakon lezije habenule (37). Opisana je uloga habenule u memoričkim procesima, kao i da disfunkcija ovog kompleksa ima ulogu u poremećajima memorije (40). Kognitivni deficiti, poremećaj pamćenja i pažnje mogu biti rezultat smanjenog inhibitornog delovanja LHb na dopaminergičke neurone mezencefalona i povećanu

koncentraciju dopamina u *nc. acumbensu* (33), kao i na serotonenergičke i noradrenergičke i holinergičke neurone (27).

Posebno je zanimljiva činjenica da je pokazana i veća učestalost habenularnih i pinealnih kalcifikata kod obolelih od shizofrenije u poređenju s kontrolnom grupom (78, 79). Snimci funkcionalne magnetne rezonance kod ovih pacijenata ukazuju na poremećenu aktivnost habenule, kao i na posledičnu disfunkciju dopaminergičke transmisije ventralnog tegmentalnog područja i *substantiae nigrae*. U eksperimentima na miševima pokazano je da virus influence tipa A, ukoliko se javi prenatalno, povećava rizik od shizofrenije, selektivno napada habenule, kao i monoaminergička moždana područja (18, 80). Takođe, pokazano je da je shizofrenija u vezi sa genetskim varijacijama neuregulin 1 (NRG1) gena, kao i da te varijacije dovode do poremećaja funkcije habenula, s obzirom da medijalno jedro habenule predstavlja moždani region sa najvećom ekspresijom erbB4, receptora za NRG1 (37).

### ULOGA U PATOGENEZI BOLESTI ZAVISNOSTI

Habenularni kompleks predstavlja moždani region izuzetno osetljiv na dejstvo narkotika, i to lateralno jedro na dejstvo psihostimulanasa, a medijalno na dejstvo nikotina (14, 40, 81–83). Kontinuirana upotreba narkotika koji pojačavaju dopaminergičku transmisiju, uključujući kokain, D-amfetamin i metamfetamin dovodi do degeneracije aksona u sklopu *fasciculus retroflexusa* koji potiču od neurona lateralnog jedra habenule, dok kontinuirana upotreba nikotina dovodi do specifične degeneracije aksona medijalnog habenularnog jedra (koji prolaze središnjim delom *fasciculus retroflexusa*) (18).

Jedna od glavnih karakteristika medijalnog habenularnog jedra jeste visok nivo nikotinskih holinergičkih receptora (nAChR) (84). Procenjeno je da 90–100% neurona MHb sadrži  $\alpha 3$ ,  $\alpha 4$ ,  $\alpha 5$ ,  $\beta 2$  i/ili  $\beta 4$  nAChR subjedinice (85). Sprovedena istraživanja, u kojima je analizirana uloga  $\alpha 2$ ,  $\alpha 5$ , i  $\beta 4$  nAChR subjedinice u MHb i *nc. interpeduncularis* (IPN) tokom odvikavanja od nikotina (86, 87) pokazala su da postoji visoka ekspresija  $\alpha 5$  subjedinice nAChR u MHb, kao i da visoke doze nikotina stimulišu aktivnost neurona MHb koji projektuju do IPN i smanjuju potrebu za nikotinom. S druge strane, averzija prema nikotinu smanjuje se povećanjem ekspresije  $\alpha 5$  subjedinice nAChR u MHb, dok povećanje ekspresije  $\beta 4$  subjedinice dovodi do povećanja averzije prema nikotinu (88). Zaključeno je da je balans između ekspresije  $\alpha 5$  i  $\beta 4$  subjedinice nAChR od ključnog značaja za aktivnost habenule i potrebu za nikotinom. Poremećaj ovog balansa kod pušača vodi ka većoj konzumaciji nikotina, koja može da izazove

selektivno oštećenje *fasciculus retroflexus*, kao glavnog eferentnog puta habenule. Ovi rezultati ukazuju na to da su nAChR receptori medijalnog habenularnog jedra uključeni u nastanak raznih oblika nikotinske zavisnosti (17)

Ekscesivni unos amfetamina i kokaina dovodi do poremećene dopaminske centralne regulacije i može dovesti do paranoje, deluzija, halucinacija i razvoja slike tzv. paranoidne shiofrenije. Ovi simptomi delimično su posledica oštećenja habenule i degeneracije *fasciculus retroflexus* (81). Takođe, hronično konzumiranje kokaina dovodi do poremećaja u GABA transmisiji, naročito u *area tegmentalis ventralis* i *nc. rostromedialis tegmentalis*, ciljnim područjima lateralnog habenularnog jedra (89).

### ZAKLJUČAK

Budući da se nalazi na raskrsnici između prednjeg i srednjeg mozga i s obzirom na neuronske krugove u koje je uključen habenularni kompleks ima udela u mnoštvu funkcija. Naročito se ističe uloga u regulisanju emotivnog ponašanja. Pod uticajem informacija koje prima iz limbičkog sistema i bazalnih ganglija habenularni kompleks reguliše aktivnosti dopaminergičkih, serotonergičkih, noradrenergičkih i holinergičkih neurona moždanog stabla. On reguliše transmisiju ovih neurotransmitera u strukturama uključenim u kognitivne procese i učestvuje u oblikovanju motornih odgovara, delujući kroz motivacione procese. Disfunkcija ovog kompleksa može biti značajna za nastanak različitih neuroloških i mentalnih poremećaja. Poslednjih godina uočava se porast interesovanja naučnika za ovu moždanu strukturu, s obzirom na to da predstavlja ciljno područje novih terapijskih metoda lečenja depresije i opsesivno-kompulsivnih poremećaja, kao što je duboka moždana stimulacija. Uspeh ovih procedura otvara pitanja o mogućnosti terapijskog delovanja na habenule i u lečenju drugih oboljenja u čijoj patogenezi je dokazana uloga habenularnih jedara.

### SKRAĆENICE

IPN - *nucleus interpeduncularis* (interpedunkularno jedro)

LHb - *nucleus habenularis lateralis* (lateralno habenularno jedro)

MHb - *nucleus habenularis medialis* (medijalno habenularno jedro)

nAChR

nc. - *nucleus*

NRG1 - neuregulin 1

SNC - *substantia nigra*

VTA - ventralno tegmentalno područje

### LITERATURA

1. Concha ML, Wilson SW. Asymmetry in the epithalamus of vertebrates. *J Anat* 2001; 199: 63–84.
2. Andres KH, von Düring M, Veh RW. Subnuclear organization of the rat habenular complexes. *J Comp Neurol* 1999; 407: 130–50.
3. Geisler S, Andres KH, Veh RW. Morphologic and cytochemical criteria for the identification and delineation of individual subnuclei within the lateral habenular complex of the rat. *J Comp Neurol* 2003; 458: 78–97.
4. Morris JS, Smith KA, Cowen PJ, Friston KJ, Dolan RJ. Covariation of activity in habenula and dorsal raphe nuclei following tryptophan depletion. *Neuroimage* 1999; 10: 163–72.
5. Lecourtier L and Kelly PH. A conductor hidden in the orchestra? Role of the habenular complex in monoamine transmission and cognition. *Neurosci Biobehav Rev* 2007; 31: 658–72.
6. Herkenham M, Nauta WJ. Afferent connections of the habenular nuclei in the rat. A horseradish peroxidase study, with a note on the fiber-of-passage problem. *J Comp Neurol* 1977; 173: 123–46.
7. Geisler S, Trimble M. The lateral habenula: no longer neglected. *CNS Spectrums* 2008; 13: 484–9.
8. Herkenham M, Nauta WJ. Efferent connections of the habenular nuclei in the rat. *J Comp Neurol* 1979; 187: 19–47.
9. Araki M, McGeer PL, Kimura H. The efferent projections of the rat lateral habenular nucleus revealed by the PHA-L anterograde tracing method. *Brain Research* 1988; 441: 319–30.
10. Hikosaka O, Sesack SR, Lecourtier L, Shepard PD. Habenula – crossroad between the basal ganglia and the limbic System. *J Neurosci* 2008; 28: 11825–9.
11. Phillipson O, Pycocock C. Dopamine neurons of the ventral tegmentum project to both medial and lateral habenula. *Exp Brain Res* 1982; 45: 89–94.
12. Gottesfeld Z. Origin and distribution of noradrenergic innervation in the habenula: a neurochemical study. *Brain Res* 1983; 275: 299–304.
13. Aizawa H, Kobayashi M, Tanaka S, Fukai T, Okamoto H. Molecular characterization of the subnuclei in rat habenula. *J Comp Neurol* 2012; 520: 4051–66.
14. Ellison G. Neural degeneration following chronic stimulant abuse reveals a weak link in brain, *fasciculus retroflexus*, implying the loss of forebrain control circuitry. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002; 12: 287–97.
15. Rønnekleiv O, Moller M. Brain-pineal nervous connections in the rat: An ultrastructure study following habenular lesion. *Exp Brain Res* 1979; 37: 551–62.

16. Kim U, Chang S. Dendritic morphology, local circuitry, and intrinsic electrophysiology of neurons in the rat medial and lateral habenular nuclei of the epithalamus. *J Comp Neurol* 2005; 483: 236–50.
17. Viswanath H, Carter AQ, Baldwin PR, Molfese DL, Salas R. The medial habenula: still neglected. *Front Hum Neurosci* 2014; 7: 931.
18. Bianco IH, Wilson SW. The habenular nuclei: a conserved asymmetric relay station in the vertebrate brain. *Phil Trans R Soc B* 2009; 364: 1005–20.
19. Poller WC, Bernard R, Derst C, Weiss T, Madai VI, Veh RW. Lateral habenular neurons projecting to reward-processing monoaminergic nuclei express hyperpolarization activated cation (HCN) channels. *Neuroscience* 2011; 193: 205–16.
20. Lecourtier L, Defrancesco A, Moghaddam B. Differential tonic influence of lateral habenula on prefrontal cortex and nucleus accumbens dopamine release. *Eur J Neurosci* 2008; 27: 1755–62.
21. Bernard R, Veh RW. Individual neurons in the rat lateral habenular complex project mostly to the dopaminergic ventral tegmental area or to the serotonergic raphe nuclei. *J Comp Neurol* 2012; 520: 2545–58.
22. Brinschwitz K, Dittgen A, Madai VI, Lommel R, Geisler S, Veh RW. Glutamatergic axons from the lateral habenula mainly terminate on GABAergic neurons of the ventral midbrain. *Neuroscience* 2010; 168: 463–76.
23. Omelchenko N, Bell R, Sesack SR. Lateral habenula projections to dopamine and GABA neurons in the rat ventral tegmental area. *Eur J Neurosci* 2009; 30: 1239–50.
24. Nair SG, Strand NS, Neumaier JF. DREADDING the lateral habenula: A review of methodological approaches for studying lateral ha habenula function. *Brain Res* 2013; 1511: 93–101.
25. Wang RY, Aghajanian GK. Physiological evidence for habenula as major link between forebrain and midbrain raphe. *Science* 1977; 197: 89–91.
26. Ji H, Shepard PD. Lateral habenula stimulation inhibits rat midbrain dopamine neurons through a GABA(A) receptor-mediated mechanism. *J Neurosci* 2007; 27: 6923–30.
27. Hikosaka O. The habenula: from stress evasion to value based decision-making. *Nat Rev Neurosci* 2010; 11: 503–13.
28. Sutherland RJ. The dorsal diencephalic conduction system: a review of the anatomy and functions of the habenular complex. *Neurosci Biobehav Rev* 1982; 6: 1–13.
29. Ullsperger M, von Cramon DY. Error monitoring using external feedback: specific roles of the habenular complex, the reward system, and the cingulate motor area revealed by functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 2003; 23: 4308–14.
30. Shepard PD, Holcomb HH, Gold JM. Schizophrenia in translation: the presence of absence: habenular regulation of dopamine neurons and the encoding of negative outcomes. *Schizophr Bull* 2006; 32: 417–21.
31. Gallistel CR, Gomita Y, Yadin E, Campbell KA. Forebrain origins and terminations of the medial forebrain bundle metabolically activated by rewarding stimulation or by reward-blocking doses of pimozide. *J Neurosci* 1985; 5: 1246–61.
32. Matsumoto M, Hikosaka O. Lateral habenula as a source of negative reward signals in dopamine neurons. *Nature* 2007; 447: 1111–5.
33. Lecourtier L, Deschaux O, Arnaud C, Chessel A, Kelly PH, Garcia R. Habenula lesions alter synaptic plasticity within the fimbria-accumbens pathway in the rat. *Neuroscience* 2006; 141: 1025–32.
34. Nakamura K, Hikosaka O. Role of dopamine in the primate caudate nucleus in reward modulation of saccades. *J Neurosci* 2006; 26: 5360–9.
35. Hikosaka O. Basal ganglia mechanisms of reward-oriented eye movement. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1104: 229–49.
36. Kreitzer AC, Malenka RC. Endocannabinoid-mediated rescue of striatal LTD and motor deficits in Parkinson's disease models. *Nature* 2007; 445: 643–7.
37. Lecourtier L, Kelly PH. Bilateral lesions of the habenula induce attentional disturbances in rats. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30: 484–96.
38. Carvey PM, Kao LC, Klawans HL. The effect of bilateral kainic acid-induced lateral habenula lesions on dopamine-mediated behaviors. *Brain Res* 1987; 409: 193–6.
39. Tronel S, Sara SJ. Mapping of olfactory memory circuits: region-specific c-fos activation after odor-reward associative learning or after its retrieval. *Learn Mem* 2002; 9: 105–11.
40. Lecourtier L, Neijt HC, Kelly PH. Habenula lesions cause impaired cognitive performance in rats: implications for schizophrenia. *Eur J Neurosci* 2004; 19: 2551–60.
41. Meng H, Wang Y, Huang M, Lin W, Wang S, Zhang B. Chronic deep brain stimulation of the lateral habenula nucleus in a rat model of depression. *Brain Res* 2011; 1422: 32–8.
42. McCarthy MJ, Welsh DW. Cellular circadian clocks in mood disorders. *J Biol Rhythms* 2012; 27: 339–52.



43. Yang LM, Hu B, Xia YH, Zhang BL, Zhao H. Lateral habenula lesions improve the behavioral response in depressed rats via increasing the serotonin level in dorsal raphe nucleus. *Behav Brain Res* 2008; 188: 84–90.
44. Li B, Piriz J, Mirrione M, et al. Synaptic potentiation onto habenula neurons in the learned helplessness model of depression. *Nature* 2011; 470: 535–9.
45. Li K, Zhou T, Liao L, et al.  $\beta$ CaMKII in lateral habenula mediate core symptoms of depression. *Science* 2013; 341: 1016–20.
46. Aizawa H, Yanagihara S, Kobayashi M, et al. The synchronous activity of lateral habenular neurons is essential for regulating hippocampal theta oscillation. *J Neurosci* 2013; 33: 8909–21.
47. Aizawa H, Cui W, Tanaka K and Okamoto H. Hyperactivation of the habenula as a link between depression and sleep disturbance. *Front Hum Neurosci* 2013; 7: 826.
48. Caldecott-Hazard S, Mazziotta J, Phelps M. Cerebral correlates of depressed behavior in rats, visualized using  $^{14}\text{C}$ -2-deoxyglucose autoradiography. *J Neurosci* 1988; 8: 1951–61.
49. Shumake J, Gonzalez-Lima F. Brain systems underlying susceptibility to helplessness and depression. *Behav Cogn Neurosci Rev* 2003; 2: 198–221.
50. Sugama S, Cho BP, Baker H, Joh TH, Lucero J, Conti B. Neurons of the superior nucleus of the medial habenula and ependymal cells express IL-18 in rat CNS. *Brain Res* 2002; 958: 1–9.
51. Ranft K, Dobrowolny H, Krell D, Bielau H, Bogerts B, Bernstein HG. Evidence for structural abnormalities of the human habenula complex in affective disorders but not in schizophrenia. *Psychol Med* 2010; 40: 557–67.
52. Hall P, Spear FG, Stirland D. Diurnal variation of subjective mood in depressive states. *Psychiatr Q* 1964; 38: 529–36.
53. Savitz JB, Nugent AC, Bogers W, et al. Habenula volume in bipolar disorder and major depressive disorders. A high resolution magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 2011; 69: 336–43.
54. Rosenthal NE, Sack DA, Gillin JC, et al. Seasonal affective disorder. A description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41: 72–80.
55. Hattar S, Kumar M, Park A, et al. Central projections of melanopsin expressing retinal ganglion cells in the mouse. *J Comp Neurol* 2006; 497: 326–49.
56. Ecker JL, Dumitrescu ON, Wong KY, et al. Melanopsin-expressing retinal ganglion-cell photoreceptors: cellular diversity and role in pattern vision. *Neuron* 2010; 67: 49–60.
57. Zhao H, Rusak B. Circadian firing-rate rhythms and light responses of rat habenular nucleus neurons in vivo and in vitro. *Neuroscience* 2005; 132: 519–28.
58. Guilding C, Hughes AT, Piggins HD. Circadian oscillators in the epithalamus. *Neuroscience* 2010; 169: 1630–9.
59. Tavakoli-Nezhad M, Schwartz WJ. Hamsters running on time: is the lateral habenula a part of the clock? *Chronobiol Int* 2006; 23: 217–24.
60. Paykel ES. Depression: major problem for public health. *Epidemiol Psychiatr Soc* 2006; 15: 4–10.
61. Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, Tandon A, Patel V, Ustun B. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet* 2007; 370: 851–8.
62. Rakofsky JJ, Holtzheimer PE, Nemeroff CB. Emerging targets for antidepressant therapies. *Curr Opin Chem Biol* 2009; 13: 291–302.
63. Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron* 2005; 45: 651–60.
64. Benabid AL. Deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Curr Opin Neurobiol* 2003; 13: 696–706.
65. Leone M, Franzini A, Felisati G, et al. Deep brain stimulation and cluster headache. *Neurol Sci* 2005; 26(Suppl 2): S138–S139.
66. Morrell M. Brain stimulation for epilepsy: can scheduled or responsive neurostimulation stop seizures? *Curr Opin Neurol* 2006; 19: 164–8.
67. Wallace BA, Ashkan K, Benabid AL. Deep brain stimulation for the treatment of chronic, intractable pain. *Neurosurg Clin N Am* 2004; 15: 343–57.
68. Sartorius A, Henn FA. Deep brain stimulation of the lateral habenula in treatment resistant major depression. *Med Hypotheses* 2007; 69: 1305–8.
69. Sartorius A, Kiening KL, Kirsch P, et al. Remission of major depression under deep brain stimulation of the lateral habenula in a therapy-refractory patient. *Biol Psychiatry* 2010; 67: e9–e11.
70. Cenci MA, Kalen P, Mandel RJ, Bjorklund A. Regional differences in the regulation of dopamine and noradrenaline release in medial frontal cortex, nucleus accumbens and caudate-putamen: a microdialysis study in the rat. *Brain Res* 1992; 581: 217–28.
71. Kalen P, Lindvall O, Bjorklund A. Electrical stimulation of the lateral habenula increases hippocampal noradrenalin release as monitored by in vivo microdialysis. *Exp Brain Res* 1989; 76: 239–45.

72. Kalen P, Strecker RE, Rosengren E, Bjorklund A. Regulation of striatal serotonin release by the lateral habenula-dorsal raphe pathway in the rat as demonstrated by in vivo microdialysis: role of excitatory amino acids and GABA. *Brain Res* 1989; 492: 187–202.
73. Li T, Qadri F, Moser A. Neuronal electrical high frequency stimulation modulates presynaptic GABAergic physiology. *Neurosci Lett* 2004; 371: 117–21.
74. Hoyer C, Kranaster L, Sartorius A, Hellweg R, Gass P. Long-term course of brain-derived neurotrophic factor serum levels in a patient treated with deep brain stimulation of the lateral habenula. *Neuropsychobiology* 2012; 65: 147–52.
75. Oral E, Aydin MD, Aydin N, et al. How olfaction disorders can cause depression? The role of habenular degeneration. *Neuroscience* 2013; 240: 63–9.
76. Schneider TM, Beynon C, Sartorius A, Unterberg AW, Kiening KL. Deep brain stimulation of the lateral habenular complex in treatment resistant depression: traps and pitfalls of trajectory choice. *Neurosurgery* 2013; 72(2 Suppl Operative): 184–93.
77. Kiening K, Sartorius A. A new translational target for deep brain stimulation to treat depression. *EMBO Mol Med* 2013; 5: 1151–1153.
78. Sandyk R. Pineal and habenula calcification in schizophrenia. *Int J Neurosci* 1992; 67: 19–30.
79. Caputo A, Ghiringhelli L, Dieci M, et al. Epithalamus calcifications in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1998; 248: 272–6.
80. Mori I, Diehl AD, Chauhan A, Ljunggren HG, Kristensson K. Selective targeting of habenular, thalamic midline and monoaminergic brainstem neurons by neurotropic influenza A virus in mice. *J Neurovirol* 1999; 5: 355–62.
81. Ellison G. Stimulant-induced psychosis, the dopamine theory of schizophrenia, and the habenula. *Brain Res Brain Res Rev* 1994; 19: 223–39.
82. Carlson J, Armstrong B, Switzer RC III, Ellison G. Selective neurotoxic effects of nicotine on axons in fasciculus retroflexus further support evidence that this is a weak link in brain across multiple drugs of abuse. *Neuropharmacology* 2000; 39: 2792–8.
83. Carlson J, Noguchi K, Ellison G. Nicotine produces selective degeneration in the medial habenula and fasciculus retroflexus. *Brain Res* 2001; 906: 127–34.
84. Quick MW, Ceballos RM, Kasten M, McIntosh JM, Lester RA.  $\alpha 3\beta 4$  subunit – containing nicotinic receptors dominate function in rat medial habenula neurons. *Neuropharmacology* 1999; 38: 769–83.
85. Sheffield EB, Quick MW, Lester RA. Nicotinic acetylcholine receptor subunit mRNA expression and channel function in medial habenula neurons. *Neuropharmacology* 2000; 39: 2591–603.
86. Salas R, Sturm R, Boulter J, De Biasi M. Nicotinic receptors in the habenulo-interpeduncular system are necessary for nicotine withdrawal in mice. *The Journal of Neuroscience*. 2009; 29: 3014–308.
87. Salas R, Pieri F, De Biasi M. Decreased signs of nicotine withdrawal in mice null for the  $\beta 4$  nicotinic acetylcholine receptor subunit. *J Neurosci* 2004; 24: 10035–9.
88. Frahm S, Šlimak MA, Ferrarese L, et al. Aversion to nicotine is regulated by the balanced activity of  $\beta 4$  and  $\alpha 5$  nicotinic receptor subunits in the medial habenula. *Neuron* 2011; 70: 522–35.
89. Geisler S, Geisler S, Marinelli M, et al. Prominent activation of brainstem and pallidal afferents of the ventral tegmental area by cocaine. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 2688–700.