

Ustrojstvo i funkcije limbičkog sustava

Neka područja telencefalona, međumozga i tegmentuma moždanog debla tijesno su povezana i oblikuju jedinstven funkcionalni sustav. Najuočljiviji dio tog sustava je rubni režanj moždane polutke (*lobus limbicus*), pa stoga i cijeli sustav nazivamo limbički sustav. Slika 38-1 prikazuje mali shematski atlas mediobazalnog telencefalona, septalno-preoptičkog područja, amigdala i prednjeg dijela hipotalamusa, a dio limbičkih struktura već je spominjan u ranijim poglavljima. Kao uvod u razmatranje složenih funkcija limbičkih i pridruženih struktura, u ovom poglavlju razmatramo 4 glavne teme:

- 1) Kako je retrokomisurni hipokampus povezan s ostatkom moždane kore (trisinaptički put) te s hipotalamusom i ostalim subkortikalnim strukturama (Papezov krug).
- 2) Kako skup povezanih subkortikalnih struktura, što se protežu od moždanog debla do mediobazalnog telencefalona, oblikuje funkcionalni središnji limbički kontinuum.
- 3) Kako su amigdala povezana s mediobazalnim telencefalonom, hipotalamusom i brojnim područjima moždane kore.
- 4) Kakva je uloga limbičkih i paralimbičkih polja moždane kore u održavanju homeostaze i usklađivanju unutarnjih stanja organizma s realnostima vanjskog svijeta.

Hippocampus retrocommissuralis je troslojni archicortex

I cornu ammonis (CA) i *fascia dentata* (FD) su primjeri troslojne stare moždane kore (*archicortex*). CA i FD imaju vrlo debeli površinski, molekularni sloj (*stratum moleculare*), što se u CA dijeli u četiri podsloja (sl. 38-2). No, dok se drugi sloj CA sastoji od piramidnih neurona (*stratum pyramidale*), drugi sloj FD izgrađen je od zrnatih neurona (*stratum granulare*). Treći, najdublji sloj (*stratum multiforme*) u CA je izgrađen od interneurona i bazalnih dendrita piramidnih neurona i to je *stratum oriens*. Treći sloj FD osim interneurona sadrži i brojne piramidne neurone, a na malom povećanju se čini da je to završni raspršeni dio CA, uronjen u otvor FD, *hilus fasciae dentatae* (sl. 38-3). U Amonovom rogu razlikujemo tri citoarhitektna polja: CA1, CA2 i CA3.

Piramidni neuroni polja CA1 su vitkiji i manji, a oni u polju CA3 su krupniji i tamnije obojeni; no, glavna razlika ta dva polja je u tome što aksoni zrnatih stanica FD (mahovinasta vlakna) sinaptički završavaju jedino u polju CA3, na proksimalnim dendritima piramidnih neurona (sl. 38-2), pa stoga samo CA3 polje ima posebni podsloj u prvom sloju (*substratum lucidum*). Nadalje, kolaterale piramidnih neurona polja CA3 oblikuju značajan sustav intrakortikalnih veza, Schafferove kolaterale. I piramidni neuroni CA i zrnati neuroni FD imaju dendritičke trnove, a svi su ti neuroni ekscitacijski i njihov je neurotransmiter glutamat. Neuropatolozi polje CA1 obično označavaju kao Sommerov sektor, tj. područje Amonovog roga posebno osjetljivo na hipoksiju i ishemiju, u kojem npr. tijekom kronične epilepsije propada velik dio piramidnih neurona. S

druge strane, polja CA2/CA3 patolozi označavaju kao rezistentni sektor, jer su tu navedene promjene mnogo slabije izražene.

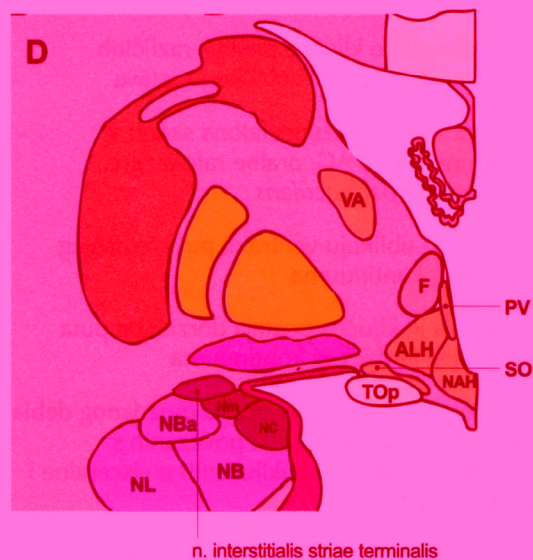
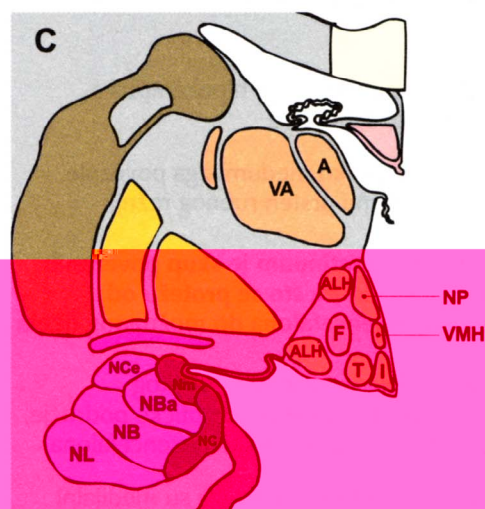
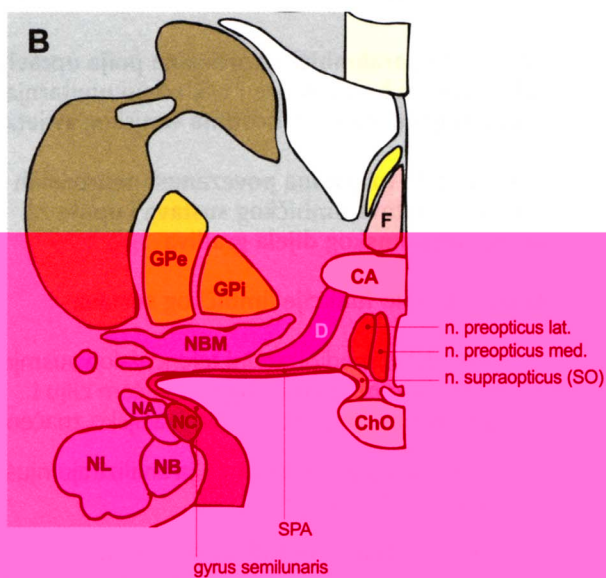
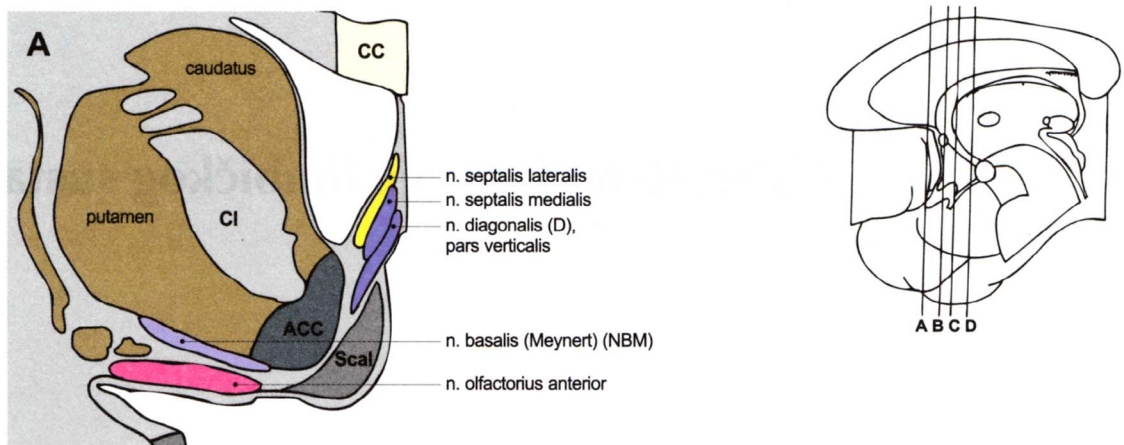
Trisinaptički put povezuje hipokampus s ostatkom moždane kore

Amonov rog i fascija dentata su posežno povezani s drugim limbičkim, paralimbičkim i heteromodalnim poljima moždane kore. Međutim, vrlo je malo tih veza izravno – CA i FD aferentna kortikokortikalna vlakna primaju poglavito iz dva susjedna paralimbička polja parahipokampalne vijuge: peririnalnog polja (Brodmannova polja 35 i 36) i entorinalnog polja (Brodmannovo polje 28). S druge strane, aksoni piramidnih neurona CA uglavnom završavaju u subikulumu (tek manji dio ulazi u forniks), a aksoni piramidnih neurona subikuluma (osim što čine glavninu postkomisurnog forniksa) moćno se projiciraju u entorinalno i peririnalno polje, a manjim dijelom i u neka druga paralimbička polja. Napokon, entorinalno i peririnalno polje su vrlo opsežno i dvosmjerno povezana s najvećim dijelom preostale moždane kore. Prema tome (ako zanemarimo neke iznimke), može se kazati da je entorinalno polje glavno ulazno, a subiculum glavno izlazno područje za veze retrokomisurnog hipokampusa s ostatkom moždane kore.

Sam tijek neuralnih signala kroz hipokampus se odvija kroz trisinaptički put (sl. 38-4). Prvi neuron tog puta su piramidni neuroni II. i III. sloja entorinalnog polja (*lamina principalis externa*). Aksoni tih neurona se probijaju kroz subikulum, oblikujući *fasciculus perforans*, a sinaptički završavaju na dendritima zrnatih neurona u prvom sloju FD. Zrnati neuroni FD su drugi neuron tog puta, a njihovi aksoni (mahovinasta vlakna) prolaze kroz *hilus fasciae dentatae* i sinaptički završavaju na proksimalnom dijelu apikalnih dendrita piramidnih neurona polja CA3 (oblikujući posebni podsloj prvog sloja, *stratum lucidum*). Treći neuron trisinaptičkog puta su piramidni neuroni polja CA3, čiji aksoni daju Schafferove kolaterale. Te kolaterale sinaptički završavaju na apikalnim dendritima piramidnih neurona polja CA1. Aksoni piramidnih neurona polja CA1 manjim dijelom ulaze u sastav forniksa (oblikuju tanki bijeli sloj, *alveus*, na ventrikularnoj površini retrokomisurnog hipokampusa), no uglavnom se projiciraju u *subiculum*. Aksoni piramidnih neurona subikuluma oblikuju glavninu postkomisurnog forniksa, a također se moćno projiciraju u entorinalno i peririnalno polje i tako zatvaraju neuronski krug trisinaptičkog puta. Trisinaptički put je glavni unutarnji neuronski krug retrokomisurnog hipokampusa, koji svojim ulazno-izlaznim vezama s entorinalnim poljem i subikulomom ujedno prestavlja glavna vrata za protok informacija između retrokomisurnog hipokampusa i ostatka moždane kore.

Papezov krug preko međumozga povezuje vanjski i unutarnji prsten rubnog režnja

Američki neurolog James Papez je 1937. opisao neuronski krug (Papezov krug) koji je bitan za povezivanje svjesnih vidova emocionalnog ponašanja i pridruženih podsvesnih



- CC = corpus callosum
- CA = commissura anterior
- CI = capsula interna
- F = fornix
- SPA = substantia perforata anterior
- ChO = chiasma opticum
- TOp = tractus opticus
- ACC = nucleus accumbens septi
- VA = n. ventralis anterior thalami
- A = n. anterior thalami
- ALH = area lateralis hypothalami
- T = n. tuberalis
- I = n. infundibularis
- VMH = n. ventromedialis hypothalami
- NAH = n. anterior hypothalami
- PV = n. paraventricularis
- NC = n. centralis amygdalae
- Nm = n. medialis amygdalae
- NB = n. basalis amygdalae
- NBa = n. basalis accessorius amygdalae
- NL = n. lateralis amygdalae
- Scal = area subcallosa

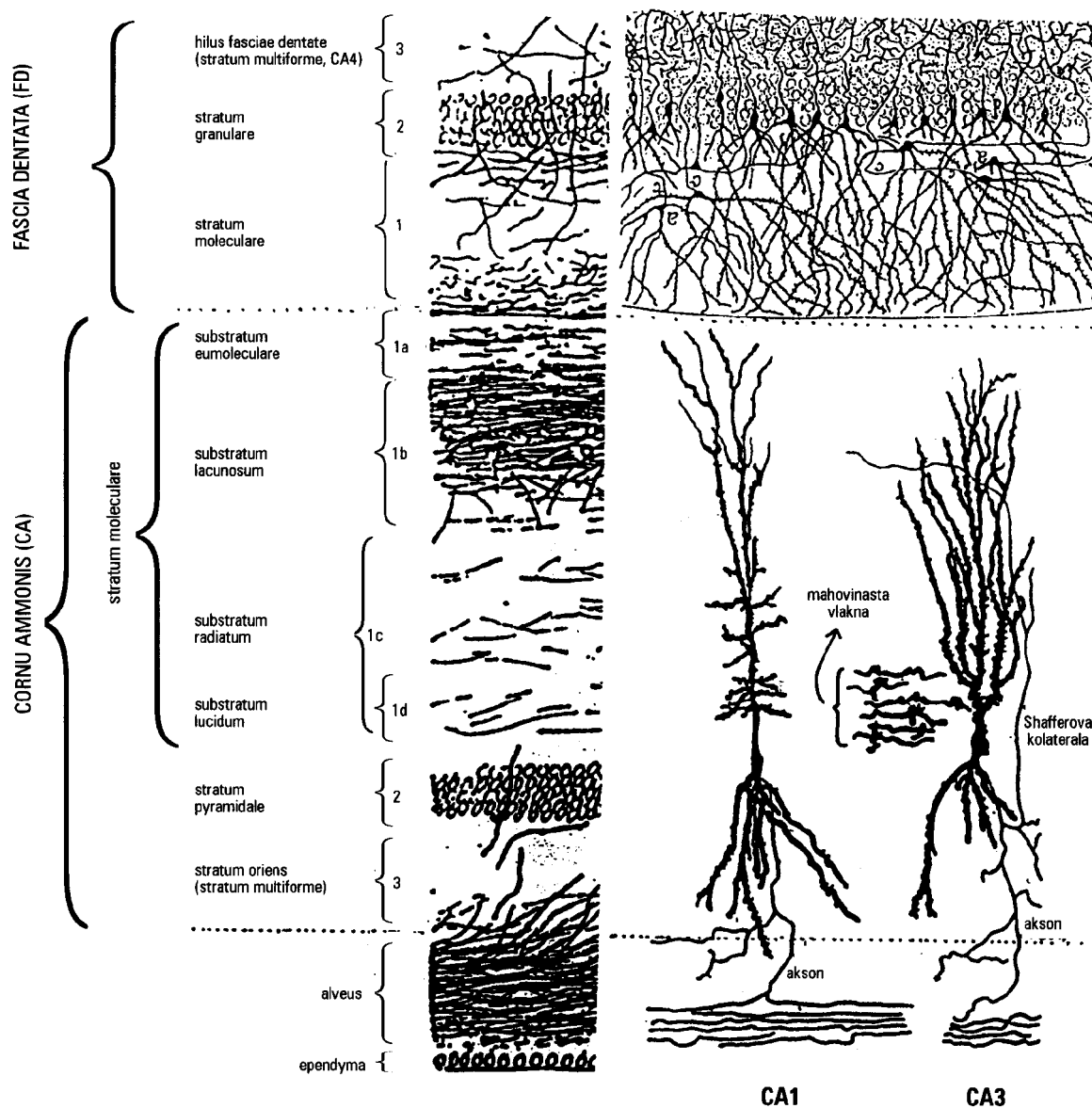
Slika 38-1. Mali atlas mediobazalnog telencefalona, septalno-preoptičkog područja, amigdala i prednjeg dijela hipotalamusa. Za pojedinosti vidi tekst. Pojednostavljeni dijagrami prema crtežima preparata u Nieuwenhuys i sur. (1988).

autonomnih reakcija (sl. 38-5). *Fornix* je veliki snop što se iz retrokomisurnog hipokampusa projicira u mamilarna tijela hipotalamusa. Mamilarna tijela šalju *fasciculus mamillothalamicus* u prednji, limbički teritorij talamusa, a taj se projicira u moždanu koru vanjskog prstena rubnog režnja. Kako hipotalamus ima ključnu ulogu u autonomnim reakcijama što prate emocionalno ponašanje, a ozljede cingularne vijuge ili temporopolarna epilepsija u ljudi poremete emocionalno ponašanje, neuronski krug što povezuje sva ta kortikalna i subkortikalna limbička područja omogućuje usklađeno pojavljivanje svjesnih i autonomnih vidova emocija.

U Papezovo doba i dugo nakon toga, vjerovalo se da je fornix sastavljen od aksona piramidnih neurona Amonovog roga, što se okupe u tanki sloj (*alveus*) bijele tvari na ventrikularnoj površini postkomisurnog hipokampusa, potom oblikuju tanku bijelu pločicu (*fimbria hippocampi*) i pristignu pod *splenium corporis callosi*, gdje lijevi i desni forniks

razmijene velik broj aksona (*commissura hippocampi* s. *commissura fornicis*). Odatle trup oba forniksa (*corpus fornicis*) teče ispod kalozuma u krovu III. komore prema rostralno, a između forniksa i ventralne strane kalozuma je razapet *septum pellucidum*. Kad dospiju blizu prednje komisure (*commissura anterior*), lijevi i desni forniks se razidu i zaoble poput stupića (*columnae fornicis*), zaviju naglo nadolje i unazad i urone u hipotalamus (*pars tecta columnae fornicis*), pa sinaptički završe u mamilarnim tijelima.

Tijekom sekcije mozga možemo se lako uvjeriti u ispravnost tog opisa, no danas znamo i da su neke pojedinosti Papezovog tumačenja pogrešne. Kao prvo, glavninu forniksa ne izgrađuju aksoni piramidnih neurona Amonovog roga, nego aksoni piramidnih neurona subikuluma. Nadalje, forniks ne završava samo u mamilarnim tijelima, nego i u septalno-preoptičkom području i u prednjem (limbičkom) teritoriju talamusa. Drugim riječima, retrokomisurni hipokampus na limbički



Slika 38-2. *Cornu Ammonis* (CA) i *fascia dentata* (FD) su troslojni *archicortex*. Prvi (molekularni) sloj posebno je debeo u oba područja, a u Amonovom rogu dijeli se u četiri podslatke – pritom samo polje CA3 ima *substratum lucidum* (što ga izgrađuju mahovinasta vlakna). Nadalje, treći (multiformni) sloj FD neki autori nazivaju *hilus fasciae dentatae*, a neki smatraju poljem CA4, tj. završnim dijelom Amonovog roga. Drugi sloj FD izgrađuju zrnate stanice (*stratum granulare*), a drugi sloj Amonovog roga izgrađuju piramidni neuroni (*stratum pyramidale*). Uočite da aksoni piramidnih neurona oblikuju *alveus*, tik ispod ependima moždane komore. Za ostale pojedinosti vidi tekst. Nacrtno, spajanjem elemenata nekoliko slika, prema Cajal (1911).

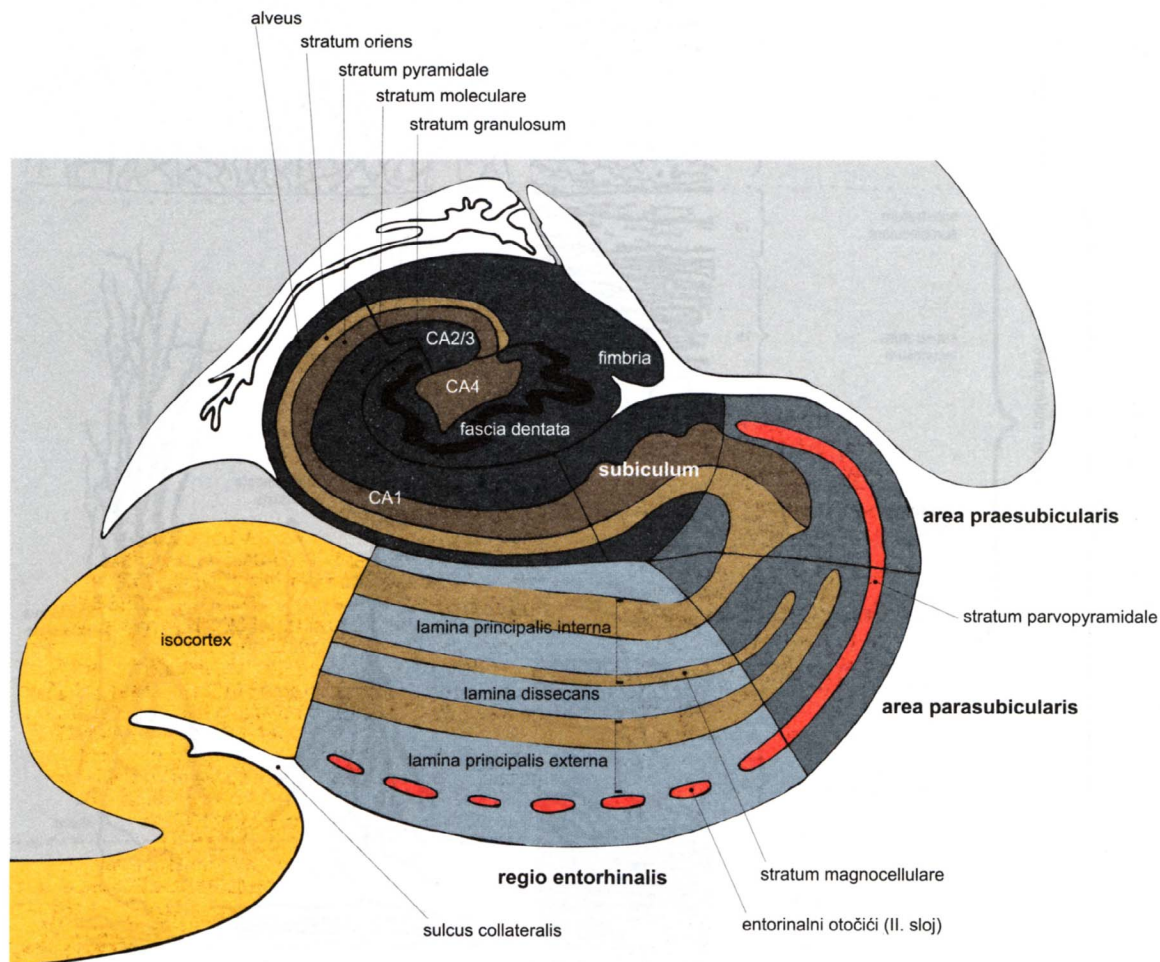
dio talamusa ne djeluje samo neizravno (preko mamilotalamičkog puta), nego i izravno. Štoviše, ako hipokampus zbilja ima ulogu u emocionalnom ponašanju, onda prema današnjim shvaćanjima svakako treba uzeti u obzir i projekciju u septalno-preoptičko područje. Uz hipotalamus, upravo amigdala i septalno-preoptičko područje imaju ključnu ulogu u emocionalnom ponašanju. Osim toga, mamilotegmentalni put završava u limbičkom polju mezencefalona, pa i to valja uzeti u obzir. Nadalje, prednji teritorij talamusa najslabije se projicira u prednji dio cingularne vijuge – glavni ciljevi tih talamokortikalnih aksona su stražnji dio cingularne vijuge, retrosplenijalno područje, te entorinalno polje i *praesubiculum* i *parasubiculum*. Drugim riječima, talamokortikalni aksoni kroz *cingulum* (snop bijele tvari u unutrašnjosti cingularne i parahipokampalne vijuge) izravno dopijevaju u paralingbička polja u susjedstvu retrokomisurnog hipokampusa.

Stoga, na temelju tih novih podataka, Papezov krug ima sljedeće elemente: *subiculum* – *fornix postcommissuralis* – *nucleus mamillaris medialis* – *fasciculus mamilothalamicus* – AV, AD, AM i LD jezgra talamusa – talamokortikalni aksoni cingulum – *praesubiculum*, *parasubiculum* i entorinalno polje – *fasciculus*

perforans – *fascia dentata*.

Fornix se sastoji od nekoliko komponenti:

- 1) *Fornix praecommissuralis A*: to su aksoni piramidnih neurona Amonovog roga što završavaju isključivo u lateralnoj septalnoj jezgri (ta se jezgra potom moćno projicira u medijalni septalni sklop, što šalje izravnu povratnu projekciju u retrokomisurni hipokampus kroz ventralni amigdalofugalni put).
- 2) *Fornix praecommissuralis B*: to su aksoni piramidnih neurona subikuluma što također odlaze u lateralnu septalnu jezgru, ali sinaptički završavaju i u *nucleus accumbens septi*, *nucleus olfactorius anterior*, *hippocampus praecommissuralis*, medijalnom frontalnom korteksu i moždanoj kori što prekriva *gyrus rectus*. Tu valja istaknuti projekciju u *nucleus accumbens* – naime, aksoni forniksa izravno sinaptički završavaju na neuronima što se projiciraju u bazalni telencefalon i lokomocijsko polje mezencefalona. Stoga se vjeruje da je to važna veza limbičkog sustava i somatskih motoričkih mehanizama.
- 3) *Fornix postcommissuralis*: to su skoro isključivo aksoni piramidnih neurona subikuluma, što uglavnom završavaju u mamilarnom tijelu. No, dio tih aksona



Slika 38-3. Shema retrokomisurnog hipokampusa i susjednog dijela parahipokampalne vijuge. Uočite da se cornu Ammonis (CA) sastoji od tri arhitektonska polja (CA1, CA2 i CA3) – polje CA4 po nekim autorima je završni dio Amonovog roga, no većina autora danas vjeruje da je to zapravo duboki treći sloj fascije dentate (CA4 = *hilus fasciae dentatae*). Ponekad se prijelazno područje između CA1 i subikuluma naziva *prosubiculum* (nije ucrtano!). Uočite da je ono što skraćeno nazivamo *subiculum* zapravo subikularni sklop (*subiculum* + *praesubiculum* s. *area praesubicularis* + *parasubiculum* s. *area parasubicularis*), a na taj dio parahipokampalne vijuge ventralno se izravno nastavlja entorinalno polje (*area* s. *regio entorhinalis*). U retrokomisurni hipokampus spada samo *subiculum* u užem smislu, dok su *prosubiculum*, *parasubiculum* i entorinalno polje dijelovi paralingbičke (mezikortikalne) zone. Za pojedinosti vidi tekst. Nacrtno, uz manje izmjene, prema Rauber-Kopsch (1987).

izravno završi u limbičkim jezgrama talamusa, ventromedijalnom dijelu hipotalamusa i intersticijskoj jezgri strije terminalis.

Uz te eferentne projekcije retrokomisurnog hipokampusa (za subkortikalne strukture), bitne su već spomenute moćne projekcije subikuluma u entorinalno i peririnalno polje (kortikokortikalne eferentne veze).

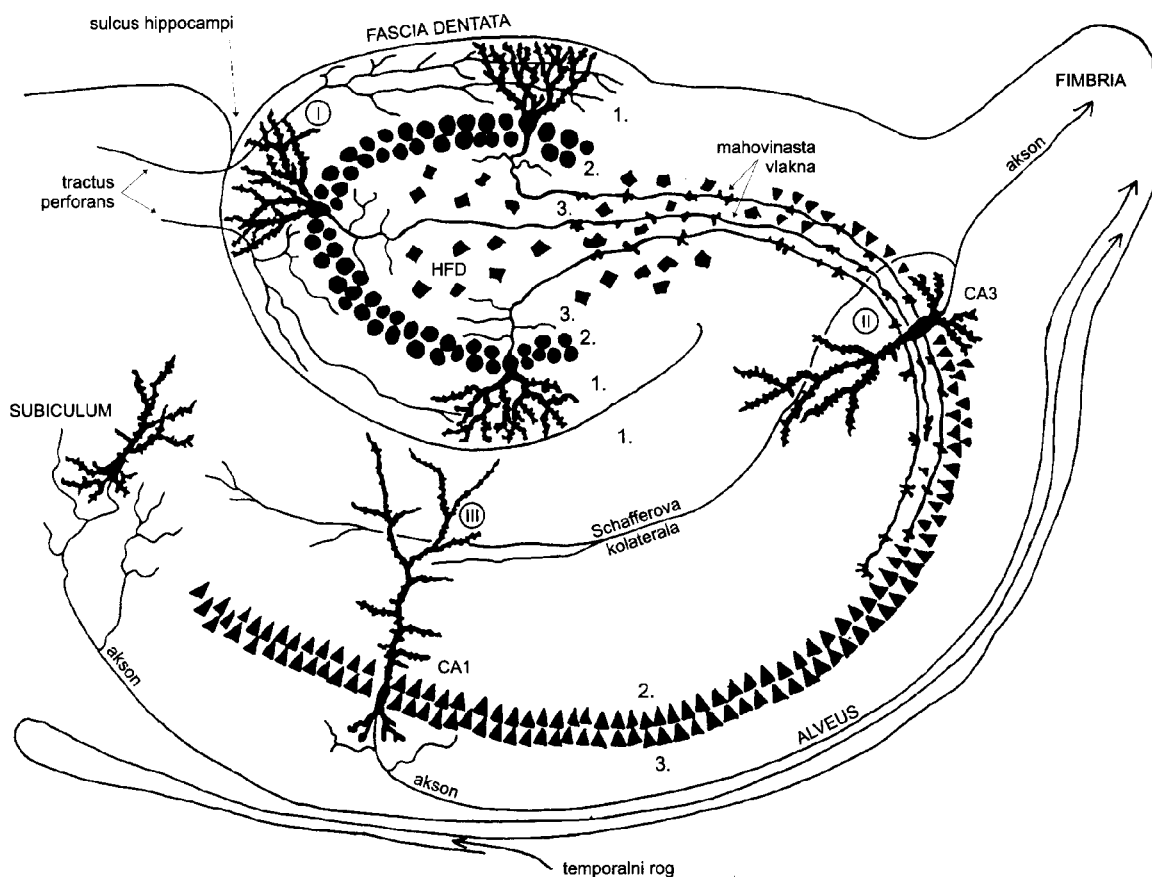
Središnji limbički kontinuum je skup povezanih subkortikalnih struktura što se protežu od mediobazalnog telencefalona do moždanog debla

Tri glavna dijela središnjeg limbičkog kontinuum su: septalno-preoptičko područje, hipotalamus i limbičko polje mezencefalona

Neke strukture telencefalona, diencefalona i tegmentuma mezencefalona oblikuju kontinuiran rostrokaudalni niz sive i bijele tvari uz središnju crtu, a funkcionalno su tijesno povezane i među sobom i s ostalim dijelovima limbičkog sustava. Cijeli taj sustav nazivamo središnji limbički kontinuum. Središnji dio tog sustava je hipotalamus, prednji kraj sustava je septalno-preoptičko područje (što je opsežno povezano s amigdalama, hipokampusom, mediobazalnim telencefalonom i njušnim sustavom), a kaudalni kraj sustava su različite strukture što oblikuju limbičko polje mezencefalona. Središnji limbički kontinuum (sl. 38-6) čini srž limbičkog sustava zbog

sljedećih razloga:

- 1) Tuda prolaze uzlazne projekcije što povezuju autonomne i osjetno-motoričke visceralne strukture rombencefalona s hipotalamusom.
 - 2) Tuda prolaze silazne projekcije preko kojih hipotalamus djeluje na somatske i visceralne izvršne strukture moždanog debla i kralježnične moždine.
 - 3) Tuda prolaze i svi monoaminski i acetilkolinški uzlazni sustavi iz moždanog debla na putu do diencefalona i telencefalona.
 - 4) *Corpus mamillare* povezuje taj sustav s Papezovim krugom.
 - 5) Hipotalamo-hipofizni sustav ima središnju ulogu u nadzoru nad neuroendokrinim funkcijama.
 - 6) Amigdala, hipokampalna formacija, limbička moždana kora i isocortex s tim su kontinuumom povezani brojnim dodatnim i dvosmjernim neuronskim vezama.
- Većinu struktura središnjeg limbičkog kontinuum povezuju tri uzdužna (rostrokaudalna) snopa aksona: *fasciculus telencephalicus medialis* (= MFB snop, engl. medial forebrain bundle), *fasciculus longitudinalis dorsalis* (FLD = Schützov snop) i *stria medullaris thalami*.



Slika 38-4. Trisinaptički put retrokomisurnog hipokampusa (vrlo pojednostavljen i ponešto izmijenjen crtež prema izvornom Cajalovom preparatu, načinjenom u kunića – Cajal, 1911). Prvi neuron puta su aksoni piramidnih neurona II. i III. sloja entorinalnog polja što oblikuju **tractus perforans** i sinaptički završe na dendritima zrnatih stanica FD. Aksoni zrnatih stanica (**mahovinasta vlakna**) prolaze kroz **hilus fasciae dentatae** (HFD) i sinaptički završe na piramidnim neuronima polja CA3. Aksoni tih neurona šalju **Schafferove kolaterale** na piramidne neurone polja CA1. Aksoni piramidnih neurona polja CA1 odlaze manjim dijelom u **alveus**, a većim dijelom u **subiculum**. Za ostale pojedinosti vidi tekst.

Septalno i preoptičko područje su medijalni nastavak mediobazalnog telencefalona

Septalno područje (*regio septalis*) je malo područje telencefalona što sudjeluje u velikom broju funkcija (hranjenje, pijenje, mokrenje, defekacija, spolno ponašanje i razmnožavanje, agresivnost). Septum je čvrsto mjesto brojnih neuronskih krugova što povezuju hipokampalnu formaciju, preoptičko područje, hipotalamus i monoaminske jezgre moždanog debla. Glavne jezgre tog područja su: *nucleus septalis lateralis*, *nucleus septalis medialis* i *nucleus diagonalis verticalis*. Obično medijalnu septalnu jezgru (= Ch1 skupina acetilkolinskih neurona) i okomitu dijagonalnu jezgru (Ch2 skupina) označavamo kao medijalni septalni sklop.

Od aferentnih neuronskih veza septalnog područja ističemo moćnu projekciju iz retrokomisurnog hipokampusa za lateralnu septalnu jezgru (ti aksoni dolaze kao *fornix praecommissuralis*), te brojna aferentna vlakna što dolaze iz preoptičkog područja, hipotalamusa i moždanog debla (posebice iz parabrachijalnih jezgara i dorzalne jezgre vagusa).

Od eferentnih neuronskih veza septalnog područja ističemo acetilkolinsku projekciju skupina Ch1 i Ch2 u retrokomisurni hipokampus i entorinalno polje. Od lateralne septalne jezgre polaze tri glavna snopa eferentnih aksona: a) masivna projekcija u Ch1 i Ch2, b) aksoni što kroz MFB snop odlaze u preoptičko područje, hipotalamus i tegmentum moždanog debla i c) aksone što kao *stria medullaris thalami* odlaze u intralaminarne jezgre talamusa i medijalnu habenularnu jezgru epitalamusa.

Preoptičko područje (*regio preoptica*) oblikuje dio prednje stijenke III. moždane komore. To je uski tračak neurona što se pružaju od prednje komisure do rostralnog ruba hijazme (sl. 38-1B). Glavne jezgre tog područja su *nucleus preopticus medialis* i *nucleus preopticus lateralis* (što se bez oštih granica nastavlja u područje bazalnog telencefalona). U ljudskom mozgu u tom je području opisana i spolno dimorfna jezgra, što je mnogo veća (i ima više neurona) u muškaraca nego u žena, a ima promijenjen izgled i građu u homoseksualaca. Nadalje, na granici preoptičkog područja i prednjeg dijela hipotalamusa nalazi se još jedna važna jezgra – *nucleus supraiasmaticus*, tj. predvodnik svih cirkadijanih bioritmovu u sisavaca.

Lateralna i medijalna preoptička jezgra su opsežno povezane s ostalim limbičkim strukturama. Medijalna preoptička jezgra je uključena u brojne značajne funkcije: termoregulaciju, hranjenje, razmnožavanje, hipovolemijsku žeđ, modulaciju lučenja gonadotropina, muško spolno ponašanje, neke oblike ponašanja karakteristične za odnos majke i dojenčeta.

Hipotalamus je ključna postaja različitih neuronskih krugova limbičkog sustava

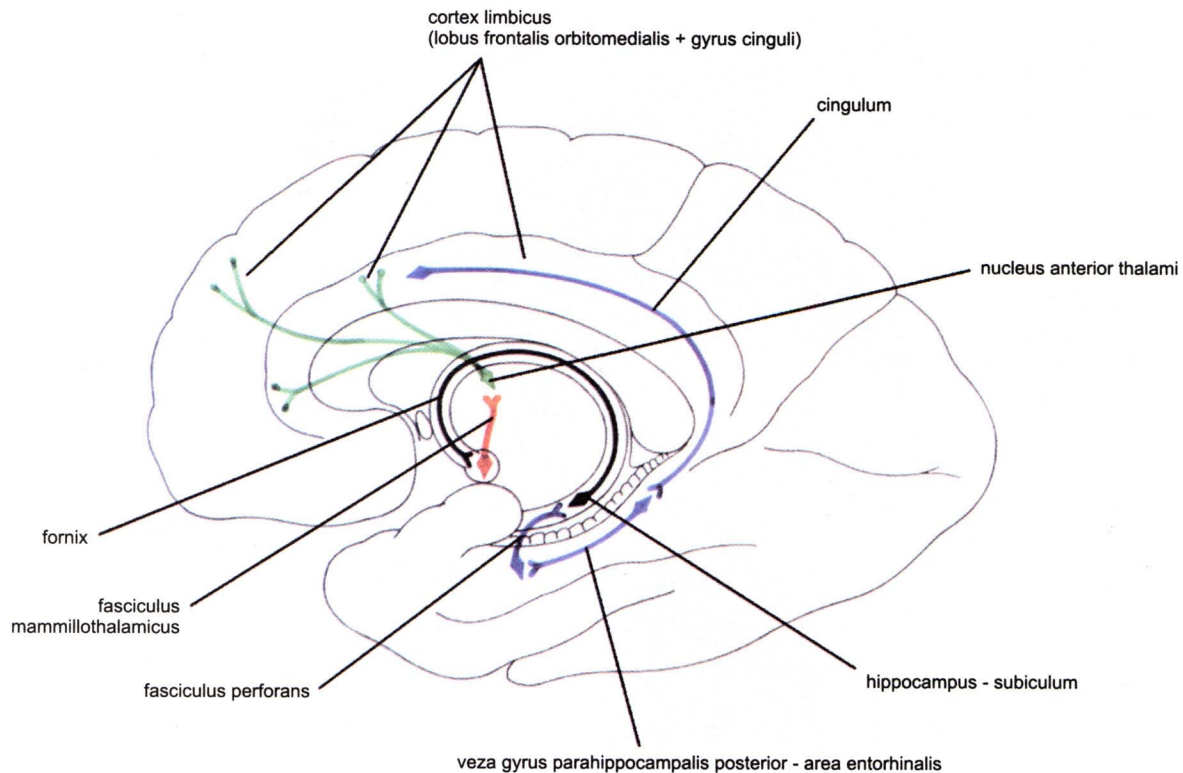
Hipotalamus je jedino područje međumozga vidljivo na bazi mozga (tri strukture na bazi mozga što su dijelovi hipotalamusa su: *chiasma opticum*, *infundibulum* i *corpora mamillaria*). U rostrokaudalnom smjeru hipotalamus dijelimo u tri područja (smještena iznad tri vidljive strukture na bazi mozga): supraoptičko (iznad hijazme), tuberoinfundibularno (iznad drška hipofize) i mamilarno. Hipotalamus dijelimo i u tri uzdužne zone (u smjeru od III. komore prema lateralno): periventrikularnu (vrlo tanki sloj

ispod endodima III. komore), medijalnu (u njoj je većina neurosekrecijskih neurona) i lateralnu (njezin je glavni sadržaj MFB snop). Granicu medijalnog i lateralnog područja označava *fornix postcommissuralis* što kroz hipotalamus prolazi na putu do mamilarnog sklopa jezgara u kojima završava.

Hipotalamus je dio Papezovog kruga, dio središnjeg limbičkog kontinuuma, sadrži histaminske neurone što se projiciraju u moždanu koru, MFB snop je glavni sadržaj lateralnog hipotalamusa, sve druge limbičke strukture opsežno su povezane s hipotalamusom, hipotalamus također nadzire aktivnost cijelog autonomnog živčanog sustava, a djelujući na hipofizu nadzire i aktivnost cijelog endokrinog sustava. Zbog svega toga, hipotalamus je ključna postaja različitih neuronskih krugova limbičkog sustava.

Limbičko polje mezencefalona sadrži 4 strukture: VTA, PAG, oralne rafe-jezgre i nucleus interpeduncularis

Limbičko polje mezencefalona obuhvaća najveći dio tegmentuma. Središnji dio tog polja je *substantia grisea centralis*, tj. velika srcasta nakupina malih neurona što okružuju *aqueductus mesencephali*. Stoga je danas vrlo proširen naziv periakveduktalna griseja (PAG) (sl. 36-1). PAG ima važnu ulogu u različitim funkcijama i vidovima ponašanja: glasovnom izražavanju emocija (npr. plakanju, kricima, jaucima, smijehu – PAG je veza između limbičkih struktura i *nucleus ambiguus* što inervira mišiće ždrijela i glasnica!), ženskom spolnom ponašanju (barem u štakora), regulaciji lučenja inzulina iz gušterače i regulaciji lučenja hormona nadbubrežne žlijezde. Ovdje ističemo dvije uloge PAG: ulogu u nocicepciji i ulogu u afektivnoj obrambenoj reakciji. PAG je ključna postaja u silaznom sustavu za nadzor nad prijenosom osjeta boli: PAG se moćno projicira u *nucleus raphe magnus* (u produljenoj moždini) od koje u dorzalni rog kralježnične moždine silazi rafespinalni put. Posebno je zanimljiva uloga PAG u afektivnoj obrambenoj reakciji. Prijeteći i stresni podražaji mogu izazvati karakteristični slijed autonomnih reakcija i postupaka, što su posebno dobro proučeni u mačke. Somatomotoričke komponente te reakcije uključuju sljedeće: mačka uši polegne unazad, sikće i reži, a prednjom šapom nastoji ogrepsti i udariti stvarnog ili zamišljenog protivnika. Autonomne reakcije što prate takvo ponašanje su ove: proširenje zjenica, piloerekcija (nakostriješene dlake), ubrzanje srčanog bila i povišenje krvnog tlaka, pojačano i produbljeno disanje, sužavanje krvnih žila kože, bubrega i probavnog sustava, uz istodobno proširenje krvnih žila skeletnih mišića. Ukratko, uz znake pojačane napetosti, uzbuđenosti i simpatičke aktivacije, mačka pokazuje jasnu spremnost da se bori (ili da pobjegne, ako je neprijatelj odveć opasan) – to se često slikovito opisuje kao reakcija “udari ili bježi” (engl. fight or flight response), tj. agonističko ponašanje. Bitno je da takav “lažni bijes” (engl. sham rage) možemo izazvati i u odsutnosti stvarnih podražaja električnim podraživanjem PAG (kronično ugrađena mikroelektroda). Slični se učinci mogu izazvati i električnim podraživanjem susjednog, kaudalnog područja hipotalamusa. Čini se da u tom ponašanju ključnu ulogu ima neuronski krug što povezuje prednje područje hipotalamusa, ventromedijalnu jezgru hipotalamusa i PAG. Pritom je taj sustav pod znatnim utjecajem septalnog područja i amigdala.



Slika 38-5. Papezov krug. Za pojediniosti vidi tekst.

Nadalje, ventralni dio tegmentuma (što čini dno interpedunkularne udubine) sadrži nekoliko važnih limbičkih struktura: *nucleus interpeduncularis* i skup od 5 dopaminskih jezgrića za koje rabimo skupni naziv *area tegmentalis ventralis* (VTA). Ventralna tegmentalna areja (VTA) je zapravo kaudalni produljak lateralnog područja hipotalamusa (*area hypothalamica lateralis* – skupine neurona raštrkanih između aksona MFB snopa). Uzlazni dopaminski aksoni VTA ulaze u sastav MFB snopa. Ti aksoni posebno gusto inerviraju limbički dio strijatuma (*nucleus accumbens septi*), centralnu jezgru amigdala, motoričku i premotoričku moždanu koru, prefrontalnu asocijacijsku moždanu koru i paralimbička područja moždane kore (*gyrus cinguli* – polje 24, *area entorhinalis* – polje 8, prelimbički frontalni korteks – polje 32). Dopaminska projekcija iz VTA je uključena u regulaciju motoričkih, motivacijskih i afektivnih procesa i spoznajnih funkcija, a poremećaj tog dopaminskog sustava smatra se posebno značajnim za patofiziologiju shizofrenije i bolesti ovisnosti.

Pored toga, dvije serotoninske rafe jezgre smještene u mezencefalonu (*nucleus raphe dorsalis* = B7 te *nucleus centralis superior* = B6+B8) tijesno su vezane uz limbički sustav. Dorzalna rafe jezgra je krupna i smještena ventralno uz PAG u središnjoj crti, a *nucleus centralis superior* je smještena u središnjoj crti na prijelazu iz ponsa u mezencefalon. Serotoninski aksoni rafe jezgara također ulaze u sastav MFB snopa i inerviraju sva glavna područja diencefalona i telencefalona. Stoga se čini da imaju opću modulacijsku ulogu u regulaciji ponašanja i moždanih funkcija. Te dvije rafe jezgre primaju izravnu i neizravnu (preko *nucleus interpeduncularis*) projekciju iz habenula. To se smatra završnim dijelom polisinaptičkog puta kojim retrokomisurni hipokampus djeluje na rafe jezgre: *hippocampus – fornix praecommissuralis – septum – stria medullaris thalami – nucleus habenulae medialis et lateralis – tractus habenulointerpeduncularis*. U

rezus majmuna je prefrontalna moždana kora (polja 6, 9 i 10) jedini dio neokorteksa što se izravno projicira u rafe mezencefalona.

U sažetku, limbičko polje mezencefalona s ostalim (posebice limbičkim) područjima povezuju ovi snopovi: *tractus habenulointerpeduncularis*, *tractus mamillo-tegmentalis*, FLD i MFB (pritom je osobito bitna dopaminska i serotoninska projekcija unutar MFB snopa).

MFB i FLD oblikuju ventralni put središnjeg limbičkog kontinuuma

MFB snop (MFB = medial forebrain bundle = *fasciculus telencephalicus medialis*) je središnji uzdužni (rostrokaudalni) put što dvosmjerno povezuje sve strukture središnjeg limbičkog kontinuuma. Taj snop seže od septalnog područja do lateralnog tegmentuma mosta i produljene moždine, a ujedno oblikuje glavni sadržaj lateralnog dijela hipotalamusa. MFB je vrlo složen snop, sastavljen od niza kratkih i dugih uzlaznih i silaznih aksona. Najvažnija komponenta MFB snopa su uzlazni monoaminski aksoni što tuda prolaze na putu do međumozga, bazalnih ganglija i moždane kore: noradrenalinski aksoni (iz *nucleus locus coeruleus*), serotoninski aksoni (iz rafe jezgara mezencefalona) te dopaminski aksoni (iz VTA i SNc). Tuda prolaze i acetilkolinski aksoni skupina Ch5 i Ch6 (za talamus). Nadalje, kroz MFB snop aksoni iz centralne jezgre amigdala, septalno-preoptičkog područja i hipotalamusa silaze u moždano deblo, a istim putem uzlaze brojni drugi aksoni iz moždanog deblo, što inerviraju limbička područja diencefalona i telencefalona.

Fasciculus longitudinalis dorsalis (FLD = Schützov snop) je također složen snop sastavljen od tankih uzlaznih i silaznih aksona, a seže od stražnjeg dijela hipotalamusa do kaudalnog dijela produljene moždine. Cijelom duljinom FLD je smješten periventrikularno (uz stijenku III. komore i

uz *aquaeductus mesencephali*, odnosno blizu središnje crte ispod dna IV. komore).

Habenula je ključna postaja dorzalnog puta središnjeg limbičkog kontinuuma

Zaseban snop dvosmjerno povezuje septalno-preoptičko područje s habenulama (jezgre epitalamusa) – to je *stria medullaris thalami*, što se vidi na granici medijalne i dorzalne površine talamusa (sl. 38-6 i 38-7). Habenula se sastoji od dvije jezgre: *nucleus habenulae medialis* i *nucleus habenulae lateralis*. Od obje jezgre odlazi jedinstven snop u tegmentum mezencefalona: *tractus habenulointerpeduncularis* (= *fasciculus retroflexus Meynerti*). No, iako te projekcije teku kao jedinstven snop, aferentno-eferentne veze medijalne i lateralne habenularne jezgre su različite.

Medijalna habenularna jezgra prima aferentna vlakna (kroz *stria medullaris thalami*) iz septalnih skupina Ch1 i Ch2, te aferentna vlakna iz rafe jezgara i PAG mezencefalona (ta vlakna uzlaze kroz *tractus habenulointerpeduncularis*). Eferentni aksoni iz medijalne habenularne jezgre odlaze kroz *tractus habenulointerpeduncularis* isključivo u *nucleus interpeduncularis* (neparnu jezgru smještenu u središnjoj crti u ventralnom tegmentumu mezencefalona).

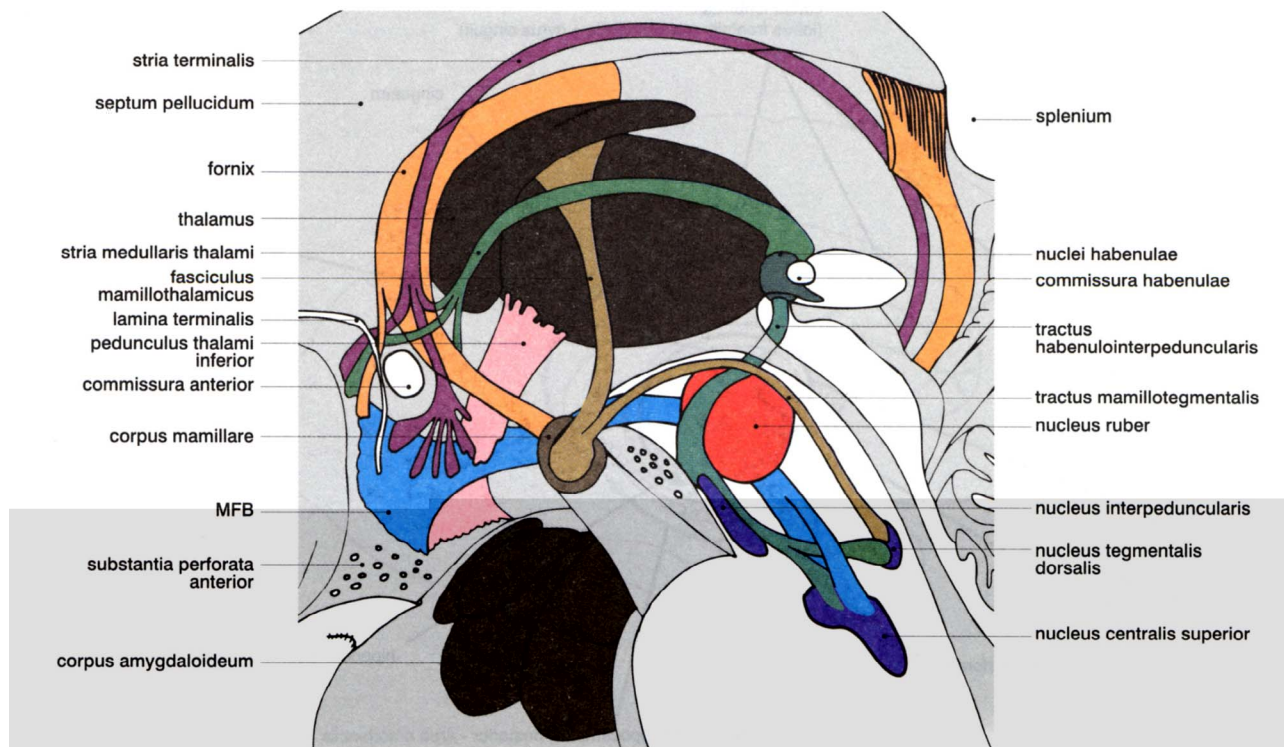
Lateralna habenularna jezgra prima aferentna vlakna iz septuma (*nucleus diagonalis verticalis* = Ch2), bazalnog telencefalona (*nucleus diagonalis horizontalis* = Ch3 te *nucleus basalis Meynerti* = Ch4), medijalnog odsjeka paliduma (GPI), te limbičkog polja mezencefalona (VTA, PAG i rafe jezgre). No, njezini eferentni aksoni mimoilaze interpedunkularnu jezgru i završavaju u rafe jezgrama (*nucleus raphe dorsalis* i *nucleus centralis superior*), PAG i zbijenom dijelu supstancije nigre (SNc). Ta projekcija za SNc zatvara neuronski krug kojim limbički sustav može djelovati na motoričko ponašanje: SNc – striatum – pallidum – habenula – SNc.

Opisane projekcije oblikuju dorzalni put središnjeg limbičkog kontinuuma. No, iako su te veze lako uočljive i odavno poznate, njihove funkcije još uvijek slabo poznajemo.

Lateralna retikularna formacija moždanog debla sadrži 4 skupine struktura povezanih s limbičkim sustavom i uključenih u visceralne i autonomne funkcije

Lateralni, parvocelularni dio retikularne formacije je dobro razvijen jedino u rombencefalonu (*medulla oblongata* + *pons*) i vrlo je složene citoarhitektonske građe. Ovdje ističemo 4 skupine struktura tog područja (vidi sl. 17-3) što su uključene u visceralne i autonomne funkcije i tijesno vezane uz limbički sustav, a uz to sadrže noradrenalinke i acetilkolinke jezgre.

- 1) **Nucleus reticularis parvocellularis**: to je glavni izvor aferentnih neurona za motoričke jezgre moždanih živaca rombencefalona (neke od tih jezgara su i smještene u tom dijelu retikularne formacije) i ima ključnu ulogu u refleksima posredovanim tim živcima (npr. gutanju, kašljanju, povraćanju, kihanju). U tom je području i noradrenalinke skupina A5.
- 2) **Area reticularis superficialis ventrolateralis (ARSVL)**: to je citoarhitektonski heterogena ali funkcionalno jedinstvena zona uključena u regulaciju srčano-krvožilnog sustava i disanja te supresiju boli, a posebno je dobro povezana s PAG, parabrahijalnim jezgrama, Kölliker-Fuseovom jezgrom, solitarnom jezgrom i hipotalamusom, te respiracijskim motoneuronima (*nucleus phrenicus* u C2-C4) i preganglijskim simpatičkim neuronima. Uz ARSVL su vezane i noradrenalinke skupina A1 i adrenalinska skupina C1.
- 3) **Tegmentum pontis laterale**: to je prošireni rostralni



Slika 38-6. Strukture i neuronske veze središnjeg limbičkog kontinuuma. Za pojedinosti vidi tekst. Pojednostavljeni crtež prema Nieuwenhuys i sur. (1988).

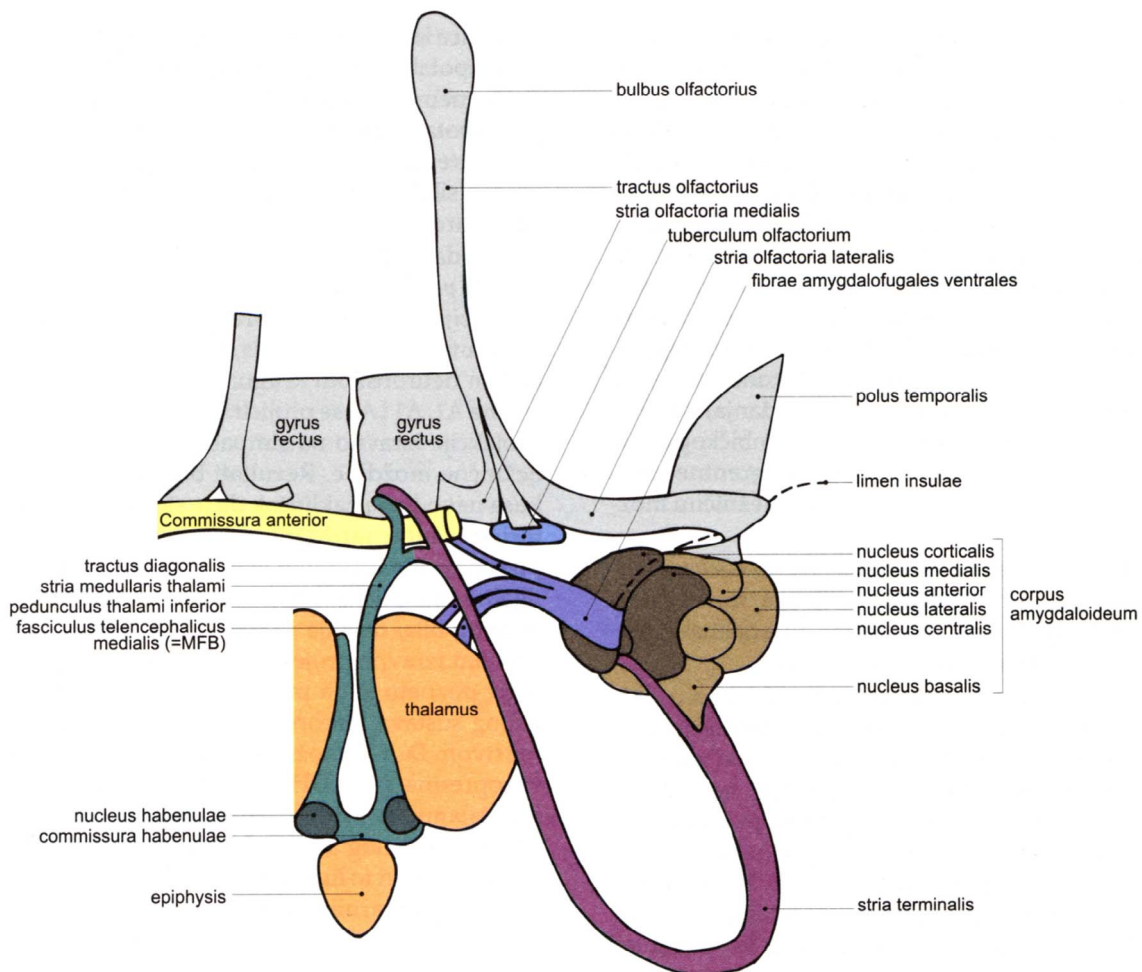
kraj lateralne retikularne formacije, u kojem su dvije važne skupine neurona: a) *nuclei parabrachiales* (*nucleus parabrachialis lateralis* + *nucleus parabrachialis medialis*) i b) *nucleus Kölliker-Fuse*. Te dvije skupine neurona oblikuju parabrahijalno polje (*area parabrachialis*). Naime, jezgre su smještene s obje strane polaznog dijela gornjih krakova malog mozga, a stariji naziv za gornje krakove je *brachia conjunctiva*. Nadalje, u tom su području i noradrenalinska jezgra *nucleus locus coerulei* (A6+A4) te acetilkolinske skupine Ch5 (*nucleus tegmenti pedunculopontinus* = NTP) i Ch6 (*nucleus tegmenti dorsolateralis* = NTD). To je područje (posebice parabrahijalno polje) tijesno povezano s ARSVL, solitarnom jezgrom i dorzalnom jezgrom vagusa, centralnom jezgrom amigdala, intersticijskom jezgrom strije terminalis (*nucleus interstitialis striae terminalis* = NIST) i inzulom, a bitno je za regulaciju rada srčano-krvožilnog, respiracijskog i probavnog sustava. Zbijeni dio (*pars compacta*) pedunkulopontine jezgre (NTPc) je zapravo lokomocijsko područje mezencefalona. Naime, električnim podraživanjem tog područja u decerebrirane mačke ili štakora izazivamo koordiniranu lokomociju (pokrete hodanja) na pokretnoj traci. NTPc prima projekcije iz limbičkog dijela strijatuma (*nucleus accumbens septi*), a eferentne aksone šalje u retikularnu formaciju i u kralježničnu moždinu.

- 4) Glavna osjetna visceralna jezgra, *nucleus solitarius*, te glavna parasimpatička jezgra, *nucleus dorsalis nervi vagi*.

Uz njih su vezane adrenalinska skupina C2 i noradrenalinska skupina A2.

U štakora i mačke, medijalna parabrahijalna jezgra je ključna struktura za obradu i prijenos (prema inzulim) okusnih informacija. Stoga je neki nazivaju okusnim poljem mosta (engl. pontine taste area). Jezgra prima moćnu aferentnu projekciju iz okusnog pola (*polus gustatorius*) solitarne jezgre (u kojem završe primarna okusna vlakna VII., IX. i X. živca), a šalje eferentnu projekciju u VPM jezgru talamusa (odatle projekcija odlazi u okusnu moždanu koru inzule i frontalnog operkuluma). No, nije sigurno da istu ulogu ta jezgra ima i u ljudskom mozgu. Naime, dosad je u majmuna opisana jedino izravna projekcija okusnog pola solitarne jezgre u VPM jezgru talamusa. No, medijalna parabrahijalna jezgra prima i visceralne osjetne informacije iz kaudalnog dijela solitarne jezgre, a projicira se i u centralnu jezgru amigdala i bazalni telencefalona te izravno u moždanu koru inzule. Stoga se općenito smatra da su okusne i visceralne informacije na razini moždane kore predstavljene u inzulim i frontoparijetalnom operkulumu, te da sustav solitarne jezgre – parabrahijalno polje – ARSVL – centralna jezgra amigdala – lateralni hipotalamus – NIST – inzula ima ključnu ulogu u visceralnim (srčano-krvožilnim, respiracijskim i probavnim) refleksima, regulaciji visceralnih funkcija i autonomnim reakcijama što prate emocionalno ponašanje.

Nucleus Kölliker-Fuse bar djelomice odgovara fiziološki definiranom pneumotaksijskom centru, a također je moćno povezana uz solitarnu jezgru, ARSVL, preoptičko-



Slika 38-7. Shema odnosa amigdala, ventralnog amigdalo-fugalnog puta, strije terminalis, strije medularis, MFB snopa i njušnog sustava. Za pojedinosti vidi tekst. Pojednostavljeni crteži prema Nieuwenhuys i sur. (1988).

hipotalamičko lateralno područje i centralnu jezgru amigdala, dok moćne silazne projekcije šalje u kaudalni dio produljene moždine i kralježničnu moždinu (za respiracijske motoneurone u *nucleus phrenicus* i za simpatičke preganglijske neurone).

ARSVL glavne aferentne informacije prima iz kaudalnog dijela solitarne jezgre (opće viscerosenzibilno područje), a potom te visceralne informacije (posebice kardiovaskularne i baroreceptivne) dostavlja u hipotalamus. Taj uzlazni sustav aktivira vazopresinske neurone supraoptičke i paraventricularne jezgre hipotalamusa i time pojača lučenje vazopresina (= antidiuretski hormon, ADH). Nadalje, ARSVL šalje moćne silazne projekcije na autonomne i respiracijske neurone kralježnične moždine.

Čini se da su noradrenalinске skupine A1, A2 i A5 posebno uključene u kontrolu kardiovaskularnog i respiracijskog sustava. Osim što inerviraju brojne strukture moždanog debla, te jezgre sudjeluju u sljedećem neuronskom krugu: solitarna jezgra se projicira na A1, A1 i A2 se projiciraju u A5, a A5 šalje silazne projekcije izravno na simpatičke motoneurone kralježnične moždine. Rezultati brojnih fizioloških pokusa navode na zaključak da je skupina A5 vazomotorički centar moždanog debla. Štoviše, električno podraživanje centralne jezgre amigdala, NIST i medijalne preoptičke jezgre može uzrokovati promjene srčanog bila, disanja i krvnog tlaka, a sve te jezgre primaju izravne projekcije iz skupina A1 i A2. Osim toga, poznato je da periferni receptori srčano-krvožilnog sustava (baroreceptori i kemoreceptori) posredstvom IX. i X. moždanog živca djeluju na lučenje vazopresina u paraventricularnoj jezgri hipotalamusa. Pritom baroreceptori i receptori za istezanje srčanog atrija inhibiraju lučenje ADH, dok kemoreceptori to lučenje vjerojatno potiču. Centralni nastavci primarnih osjetnih neurona IX. i X. živca završavaju u solitarnoj jezgri, ona se projicira u A1/A2, a A1 i A2 šalju eferentne aksone izravno u paraventricularnu i supraoptičku jezgru hipotalamusa.

Corpus amygdaloideum je bazalni ganglij limbičkog sustava smješten u vrhu sljepoočnog režnja

Corpus amygdaloideum (= *amygdala*) je velik sklop jezgara smješten u dorzomedijalnom dijelu vrha sljepoočnog režnja (gdje oblikuje dio rostromedijalne i rostrodorzalne stijenke donjeg roga lateralne moždane komore – sl. 28-1B,C,D). Amigdala su glavni bazalni ganglij limbičkog sustava (nastaju od slične razvojne osnove kao neostriatum). U odraslom mozgu, dokaz njihove izvorne povezanosti s neostrijatomom je činjenica da rep kaudatusa (smješten u krovu donjeg roga) završi tako što se stopi s amigdalama. Jezgre amigdala dijelimo u dvije glavne skupine, kortikomedijalnu i mnogo veću bazolateralnu. Glavne jezgre kortikomedijalnog područja su: *nucleus corticalis amygdalae* i *nucleus medialis amygdalae*. Glavne jezgre bazolateralnog područja su: *nucleus lateralis amygdalae*, *nucleus basalis amygdalae* i *nucleus basalis accessorius amygdalae*. Pored toga, *nucleus centralis amygdalae* ima posebnu funkcionalnu ulogu i neuronske veze, pa ju je najpogodnije razmatrati kao zasebni dio amigdala (inače se obično svrstava u kortikomedijalnu skupinu). Ta centralna jezgra tijesno je povezana s repom kaudatusa i s intersticijskom jezgrom strije terminalis (*nucleus interstitialis striae terminalis* = NIST). Tri velika snopa aksona povezuju amigdala s ostalim moždanim područjima. To su: *stria olfactoria lateralis*,

stria terminalis i ventralni amigdalofugalni put. *Stria olfactoria lateralis* je dio njušnog sustava.

Eferentni aksoni iz amigdala odlaze u brojna moždana područja: a) septalno-preoptičko područje i hipotalamus, b) talamus, c) brojna područja moždanog debla, d) corpus striatum i e) brojna područja moždane kore. Aferentna vlakna za amigdala uglavnom dolaze iz onih područja u koja se amigdala projiciraju.

Ventralni amigdalofugalni put i stria terminalis povezuju amigdala i septalno-preoptičko područje

Ventralni amigdalofugalni put zapravo je dvosmjerni put, sastavljen od velike mase aksona što se lepezasto šire od amigdala kroz bazalni telencefal (*substantia innominata*) do diencefalona i septalno-preoptičkog područja (sl. 38-7). Dio aksona se odvoji i inervira medijalni frontalni korteks, drugi dio završava u septalnom i lateralnom preoptičkom području, a treći dio kroz donji pedunkul talamusa ulazi u magnocelularni dio mediodorzalne jezgre talamusa (MDmc). Iz centralne jezgre amigdala polaze brojni aksoni što kroz ventralni amigdalofugalni put dopijaju u MFB snop i potom u moždano deblo – to je amigdalotegmentalna projekcija). Aksoni tog puta inerviraju acetilkolinске skupine Ch3 i Ch4, NIST, kaudalni dio lateralnog hipotalamusa, a kad dopijaju u moždano deblo inerviraju brojne strukture, npr. *nucleus peripeduncularis*, SNC, VTA, *nucleus cuneiformis*, *nuclei raphe*, PAG, *nucleus locus coerulei*, retikularnu formaciju rombencefalona, *nucleus dorsalis nervi vagi*, *nucleus solitarius*, *nuclei parabrachiales*, pa i gornje segmente vratnog dijela kralježnične moždine.

Tim putem do amigdala također dopijevaju aksoni što polaze iz acetilkolinских skupina Ch3 i Ch4, vlakna iz hipotalamusa (no dio aksona iz hipotalamusa do amigdala dopijeva i kroz striju terminalis), vlakna iz intralaminarnih jezgara talamusa, CGM, vlakna iz parabrachijalnih jezgara moždanog debla, te glavna monoaminskih (DA, NA, 5HT) aksona što prethodno prolaze kroz MFB snop do septalnog područja. Dio acetilkolinских i monoaminskih aksona do amigdala dopijeva i kroz striju terminalis. *Stria terminalis* polazi od kaudalno-medijalnog dijela amigdala, u luku teče duž medijalnog ruba repa kaudatusa u krovu donjeg roga, potom leži u završnom žlijebu (*sulcus terminalis*) između kaudatusa i dorzalne površine talamusa, dopijeva iznad prednje komisure i tu se podijeli u tri dijela (sl. 38-6 i 38-7):

- 1) Prekomisurni (= suprakomisurni) dio što silazi ispred prednje komisure i inervira septalno područje, a znatan dio tih aksona zavije oko prednje komisure prema kaudalno i potom inervira medijalno preoptičko i prednje hipotalamičko područje;
- 2) Komisurni dio što ulazi u sastav prednje komisure i tako povezuje lijevu i desnu amigdala;
- 3) Postkomisurni dio što silazi kaudalno od prednje komisure i inervira intersticijsku jezgru strije terminalis (NIST) i rostralni dio hipotalamusa.

Stria terminalis zapravo je dvosmjerni snop, što povezuje amigdala i septalno-preoptičko područje. Tim snopom također prolaze aksoni iz amigdala za *neostriatum* i *nucleus accumbens septi*. Cijelom duljinom strije terminalis, između njezinih aksona raštrkani su brojni neuroni, što su posebno brojni u njezinom rostralnom dijelu (u području prednje komisure). Sve te neurone nazivamo skupnim nazivom *nucleus interstitialis striae terminalis* (NIST – engl. BNST od bed

nucleus of the stria terminalis). NIST je zapravo izmješteni dio sustava kortikomedijalnih jezgara amigdala i centralne jezgre amigdala, iako je rostralno praktički srasla s jezgrama septalnog, preoptičkog i prednjeg hipotalamičkog područja. Stoga danas mnogi autori zapravo govore o NIST kao strukturi što povezuje amigdala i septalno-preoptičko područje, tj. o septo-amigdaloidnom kontinuumu. U nekih glodavaca (zamorac), ta jezgra ima izražen spolni dimorfizam – naime, u mužjaka je NIST dvostruko veća nego u ženki.

NIST prima aferentna vlakna iz moždane kore (inzula i subikulum), amigdala (poglavito medijalne i centralne jezgre), hipotalamusa i moždanog debla (posebice iz PAG, VTA, parabrahijalnih jezgara i dorzalne jezgre vagusa). Te projekcije iz moždanog debla posebno su značajne stoga što prenose interoceptijske informacije (iz solitarne jezgre) u amigdala.

NIST šalje eferentna vlakna u amigdala (kroz ventralni amigdalofugalni put, poglavito u medijalnu i centralnu jezru), u mediobazalni telencefalon i *nucleus accumbens septi*, te (kroz MFB snop) u preoptičko područje i hipotalamus. Nadalje, velik broj aksona iz NIST kroz MFB snop silazi u moždano deblo u lateralni tegmentum ponsa i oblongate (za monoaminske jezgre i jezgre uključene u visceralne i autonomne funkcije) – posebice su gusto inervirane solitarna jezgra i dorzalna jezgra vagusa. Zapravo, NIST se u moždanom deblu projicira u ista ona područja u koja se projicira i centralna jezgra amigdala. Napokon, putem *stria medullaris thalami*, NIST se projicira u lateralnu habenularnu jezgru, a putem daje ogranke za intralaminarne jezgre talamusa.



Slika 38-8. Dijagram odnosa glavnih neuronskih putova i krugova limbičkog sustava. Ova slika je sažetak anatomskog dijela gradiva ovog poglavlja, pa stoga prikazane putove i krugove trebate naučiti za ispit. Prema Nieuwenhuys i sur. (1988), uz dopuštenje. 1. cingulum; 2. fornix; 3. stria terminalis; 4. stria medullaris thalami; 5. nucleus anterior thalami; 6. nucleus medialis thalami; 7. nuclei habenulae; 8. tractus mamillothalamicus; 9. fasciculus longitudinalis dorsalis; 10. commissura anterior; 11. tractus mamillopeduncularis; 12. tractus habenulointerpeduncularis; 13. fasciculus telencephalicus medialis (= MFB snop); 14. pedunculus corporis mamillaris; 15. corpus mamillare; 16. ansa peduncularis (= ventralni amigdalofugalni put); 17. bulbus olfactorius; 18. stria olfactoria lateralis; 19. corpus amygdaloideum; 20. hippocampus.

Amigdala su dvosmjerno povezana s brojnim područjima moždane kore

Amigdala šalju eferentne aksone u limbička polja (prepiriformno i periamigdaloidno polje, *subiculum*), paralimbička polja (entorinalno i peririnalno polje, parasubiculum, temporalni pol, prednji dio cingularne vijuge, orbitofrontalna kora, inzula) i brojna izokortikalna polja moždane kore: heteromodalna asocijacijska (prefrontalna kora i donji tjemeni režnjić), unimodalna asocijacijska, pa čak i primarna osjetna polja. Aferentne aksone amigdala također primaju iz svih tih polja. Dakle, aferentno-eferentne veze amigdala su vrlo složene, pa ćemo istaknuti samo one koje jasno ukazuju na funkcionalni položaj amigdala unutar limbičkog sustava.

Limbička i paralimbička kortikalna polja upravljaju održavanjem homeostaze i usklađuju unutarnja stanja organizma s realnostima vanjskog svijeta

Pri podjeli kortikalnih polja limbičkog sustava u limbička i paralimbička polja (za detaljan opis vidjeti 18. poglavlje!), bitno je uočiti da su limbička polja zapravo dijelovi unutarnjeg prstena limbičkog režnja, kojem su pridruženi mediobazalni telencefalon, *rhinencephalon* i amigdala. Paralimbička polja su zapravo vanjski prsten limbičkog režnja, kojem su pridodani neki dijelovi izokorteksa. Orbitofrontalna kora, inzula i temporalni pol okružuju paleokortikalna limbička polja (*cortex praepyriiformis i substantia perforata anterior*), a paralimbička polja cingularne i parahipokampalne vijuge su smještene uz arhikortikalni hipokampus. *Cortex praepyriiformis* je ujedno i primarno njušno polje moždane kore.

Limbička polja su dio moždane kore najtjesnije povezan s hipotalamusom. Kako hipotalamus nadzire autonomni i endokrini živčani sustav i ima ključnu ulogu u održavanju homeostaze, cirkadijanih bioritmova i upravljanju instinktivnim i nagonskim oblicima ponašanja što su usmjereni na razmnožavanje i preživljavanje jedinke i vrste, limbička polja moždane kore imaju važnu ulogu u četiri skupine fizioloških funkcija i oblika ponašanja: 1) upravljanje hormonskom ravnotežom i tonusom simpatičkog i parasimpatičkog sustava, 2) modulaciji nagona i motivacijskih stanja, 3) doživljavanju i izražavanju emocija te 4) učenju i pamćenju.

Paralimbička i heteromodalna asocijacijska polja moždane kore povezuju limbička polja s primarnim osjetno-motoričkim i unimodalnim asocijacijskim poljima. Paralimbička i heteromodalna polja povezuju i usklađuju unutarnja stanja i potrebe organizma s njegovim djelovanjem u okolnom svijetu.

Uzajamna povezanost neuronskih krugova i putova limbičkog sustava

Zbog goleme složenosti i brojnosti neuronskih veza limbičkog sustava, pogodno je još jednom sažeto istaknuti neka njihova ključna obilježja.

Najmoćnije kortikalne projekcije za amigdala dolaze iz inzule, za retrokomisurni hipokampus iz entorinalnog i peririnalnog korteksa, a za prepiriformni korteks i mediobazalni telencefalon iz kaudalnog orbitofrontalnog korteksa i temporalnog pola. Hipotalamus se oskudno projicira u cijelu moždanu koru (histaminski sustav!), no

moćne projekcije šalje jedino u limbička polja te u mediobazalni telencefalon i amigdala.

Heteromodalna asocijacijska polja su poglavito povezana s paralimbičkim i unimodalnim asocijacijskim poljima, a unimodalna polja su poglavito povezana s primarnim osjetno-motoričkim poljima. U ljudi i majmuna ne postoje izravne projekcije iz limbičkih ili paralimbičkih polja u primarna osjetna polja (drugi niži sisavci, npr. glodavci, imaju takve projekcije!). Moguće je da takvo ustrojstvo kortiko-kortikalnih veza ima evolucijsko (adaptivno) značenje u primata – tako se možda osigurava da početna faza kortikalne obrade osjetnih informacija bude “objektivna” i neovisna o nagonima i motivacijskim stanjima. Vjerojatno zbog toga emocionalna stanja ne utječu na percepciju visine tona ili oblika gledanog predmeta. Tzv. “vodoravne” veze (veze funkcionalno srodnih kortikalnih polja) su posebno dobro razvijene upravo u limbičkim, paralimbičkim i heteromodalnim poljima. Primjerice, inzula i cingularni korteks su opsežno povezani i međusobno i sa svim ostalim paralimbičkim poljima. Takve vodoravne veze su mnogo slabije razvijene u unimodalnim i primarnim osjetno-motoričkim poljima. Primjerice, primarna osjetna polja (vidno, slušno, somatosenzibilno) međusobno uopće nisu izravno povezana – jedina iznimka je tijesna povezanost primarnog somatosenzibilnog i primarnog motoričkog korteksa. Isto tako, lijevo i desno primarno vidno polje uopće nisu povezani kalozalnim (komisurnim) projekcijama.

Čini se da je glavna zadaća primarnih i unimodalnih polja “vjerni” prijenos osjetnih informacija (ili motoričkih zapovjedi), dok heteromodalna, limbička i paralimbička polja imaju izrazito “integracijske” funkcije.

Nadalje, i amigdala i hipokampus primaju opsežne projekcije iz istih paralimbičkih i heteromodalnih polja. No, jedino amigdala primaju projekcije i iz nekih unimodalnih asocijacijskih polja (npr. vidnog inferotemporalnog korteksa). Štoviše, dok hipokampus eferentne veze šalje poglavito u susjedni paralimbički (entorinalni i peririnalni) korteks te oskudnu projekciju u orbitofrontalni korteks, amigdala šalju moćne eferentne projekcije ne samo u druga paralimbička polja, nego i u heteromodalna polja, unimodalna asocijacijska polja, pa čak i oskudnu projekciju u primarnu osjetnu koru.

Osim toga, i hipokampus i amigdala šalju eferentne aksone u limbički strijatum (*nucleus accumbens septi*), no jedino amigdala se projiciraju i u neostrijatum (kaudatus i putamen) – ta je projekcija jednosmjerna (nema povratnih projekcija iz strijatumu u amigdala).

I veze amigdala i hipokampusu s mediobazalnim telencefalonom su bitno različite: hipokampus prima moćnu projekciju iz medijalne septalne i okomite dijagonalne jezgre, a šalje eferentnu projekciju u lateralnu septalnu jezgru. Amigdala nemaju izravnih veza sa septalnim područjem, nego su dvosmjerno povezana s bazalnim telencefalonom (*nucleus basalis Meynerti* – Ch4, *nucleus diagonalis horizontalis* – Ch3).

Limbičke jezgre talamusa (AV, AD, AM i LD) su dvosmjerno povezane s hipokampusom, ali ne i s amigdalama. Amigdala se projiciraju u MDmc jezgru talamusa, ali ne primaju povratnu projekciju iz te jezgre, nego iz intralaminarnih jezgara talamusa. Limbičke jezgre talamusa su glavni izvor talamokortikalnih aksona za stražnji cingularni korteks, retrosplenijalni korteks i paralimbička polja parahipokampalne vijuge. Te jezgre su i važna postaja

Papezovog kruga, jer u njima sinaptički završava *fasciculus mamillothalamicus*.

Napokon, hipokampus je dvosmjerno povezan s mamilarnim jezgrama hipotalamusa, dok amigdala s tim sklopom nemaju skoro nikakvih veza. Umjesto toga, amigdala su moćno povezana s ventromedijalnom jezgrom hipotalamusa i neuronima lateralnog područja hipotalamusa. Pored toga, za razliku od hipokampusa, amigdala su moćno i dvosmjerno povezana s brojnim strukturama moždanog debla. Jedine strukture moždanog debla koje se (osim u amigdala) projiciraju i u hipokampus su *nucleus locus coerulei* i rafe jezgre (oskudnu dopaminsku projekciju za hipokampus vjerojatno daje i VTA, što inače gusto inervira amigdala). Zaključno, ako su anatomske veze pokazatelj uloge u ponašanju, onda amigdala i hipokampus imaju vrlo različite uloge u ponašanju.

U limbički sustav ubrajamo: vanjski prsten limbičkog režnja (*gyrus cinguli* i *gyrus parahippocampalis*), unutarnji prsten limbičkog režnja (*hippocampus retrocommissuralis*), mediobazalni telencefalon (skupine Ch1-Ch4), amigdala i središnji limbički kontinuum (septalno-preoptičko područje, hipotalamus, limbičko polje mezencefalona).

Glavni snopovi limbičkog sustava su: *fornix*, MFB, FLD, *stria medullaris thalami*, *stria terminalis*, ventralni amigdalofugalni put, *fasciculus mamillothalamicus*, *fasciculus mamillotegmentalis*, *fasciculus habenulointerpeduncularis*.

Glavni neuronski krugovi limbičkog sustava su: Papezov krug, trisinaptički krug retrokomisurnog hipokampusa (*fasciculus perforans* – mahovinasta vlakna – Schafferove kolaterale).

Glavne autonomne i visceralne strukture moždanog debla su: PAG u mezencefalonu; parabrahijalno polje u lateralnom tegmentumu ponsa; ARSVL sklop, solitarna jezgra i dorzalna jezgra vagusa u produljenoj moždini; retikularna formacija cijelog moždanog debla.

Strukture telencefalona i diencefalona koje izravno nadziru autonomne i visceralne strukture moždanog debla i kralježnične moždine su: hipotalamus, centralna jezgra amigdala, septalno-preoptičko područje i *nucleus interstitialis striae terminalis* (NIST).

Temeljne citoarhitektonske vrste moždane kore su: dvoslojni *palaeocortex*, troslojni *archicortex*, obično petoslojni *mesocortex* i šestoslojni *isocortex*.

Temeljne funkcionalne skupine kortikalnih polja su: primarna osjetno-motorička polja, unimodalna i heteromodalna asocijacijska polja, limbička i paralimbička polja.

Funkcije limbičkog sustava

Koliko god je učenje građe i funkcije limbičkog sustava složeno i mukotržno, nema razumijevanja moždanih funkcija bez barem načelnog poznavanja ustrojstva i funkcija limbičkog sustava. U sljedećim odlomcima ćemo, uz namjerno izostavljanje mnogih značajnih pojedinosti, pružiti vrlo pojednostavljen prikaz glavnih funkcija limbičkog sustava (koje su obrađene i u narednim poglavljima!).

Amigdala i mediobazalni telencefalon "usmjeravaju" nagone prema odgovarajućem cilju i opaženom pridaju motivacijsko značenje

Amigdala su dvosmjerno povezana i s limbičkim i paralimbičkim poljima i s heteromodalnim i unimodalnim

poljima moždane kore te s mediobazalnim telencefalom, hipotalamusom i moždanim deblom. Stoga *amigdala sudjeluju u regulaciji nagona, afektivnih i motivacijskih stanja, autonomnih i endokrinih funkcija*.

Klüver-Bucy sindrom nastaje kad se prekinu veze amigdala i moždane kore, tj. kad se amigdala operativnim zahvatom na majmunu odstrane. Prirodno je obilježje majmunovog ponašanja iskazivanje odbojnosti, nepovjerljivosti i određenog stupnja agresivnosti u susretu s neznancima ili neželjenim bićima (npr. znanstvenikom koji majmuna drži zatvorenog u kavezu), ali i razvijanje suptilnih socijalnih i hijerarhijskih odnosa s drugim članovima čopora (osobito ženka). Upravo ti vidovi ponašanja su poremećeni u Klüver-Bucyjevom sindromu, što ima tri bitna obilježja:

- 1) Majmun nastoji spolno općiti sa svakim (i ženka i mužjacima – bez obzira na posljedice, npr. da ga dominantni mužjak potom istuče), pa čak i sa svacim (okolnim predmetima što mu se zbog nečega učine pogodnim objektima);
- 2) Majmun više ne iskazuje uobičajenu odbojnost i agresivnost prema drugom članu čopora (ili čuvaru kaveza);
- 3) Majmun više gledanjem ne razlikuje jestivo od nejestivog, pa sve trpa u usta i nejestive predmete ispljune tek kad ga okusni receptori pouče o tome.

Zajedničko obilježje sva tri poremećaja je pogrešno usmjeravanje nagona na vidljive ciljeve u okolini. Naime, nije poremećen sam nagon, nego njegovo usmjeravanje na odgovarajući cilj. Primjerice, iako sve trpaju u usta, ti se majmuni ne prežderavaju niti postaju gojazni.

Ulogu amigdala u nagonima i emocijama otkrivaju nam i drugačiji pokusi. Na primjer, snimanjem aktivnosti amigdaloidnih neurona u slobodno pokretnih majmuna (kronično usađene mikroelektrode + telekomunikacijski sustav!) otkriveno je da se aktivnost tih neurona bitno povećava kad se majmun uključi u socijalni odnos s drugim članovima čopora (posebno ako je riječ o spolnom odnosu ili agresiji, tj. napadu ili obrani). Nadalje, odstranjenje amigdala uzrokuje izrazite promjene agresivnosti (majmun postaje abnormalno pitom i neagresivan), a zbog toga majmun pada na dno hijerarhijske ljestvice majmunске zajednice (nije u stanju odbraniti svoj status i prava i uz to čini kašnjenje pogreške u socijalnim odnosima). Štoviše, glasovno izražavanje emocija i afektivnih stanja je poremećeno u majmuna bez amigdala. Isto tako, majmun bez amigdala (i pridruženih paralimbičkih polja) nije u stanju prepoznati značenje glasom ili pokretima izraženih emocija drugih majmuna.

Kliničko-patološki nalazi u ljudi navode na slične zaključke o ulozi amigdala. Primjerice, u bolesnika što pate od temporolimbičke epilepsije, epileptički napad je često praćen napadima besmislenog bijesa, snažnim osjećajima i neobičnim promjenama raspoloženja. Štoviše, takvi pacijenti imaju učestalije hormonske poremećaje, npr. nepravilne menstruacije, impotenciju, neplodnost, policističnu bolest jajnika. Do takvih promjena dovode i lezije ili električna stimulacija amigdala u pokusnih životinja.

Na temelju svega iznesenog, vjeruje se da su amigdala ključna izvršna struktura za svrhovito, adaptivno usmjeravanje nagona prema odgovarajućem cilju, te za izražavanje emocija što je primjereno situaciji. Nadalje, amigdala nedvojbeno sudjeluju u regulaciji autonomnih i endokrinih funkcija, a imaju posebnu ulogu i u "učenju

straha” te afektivnom povezivanju dvaju upamćenih podataka.

U štakora, lezija septalnog područja uzrokuje patološki pretjeranu emocionalnu reakciju na nove ili prijeteće podražaje, prekomjerno pijenje vode (*hyperdipsia*), privremeno prežderavanje (*hyperphagia*) i promjene sklonosti prema hrani određenog okusa. S druge strane, električno podraživanje septalnog područja izaziva osjećaj ugone.

U majmuna je elektrofiziološkim pokusima pokazano da je aktivnost neurona skupine Ch4 (*nucleus basalis Meynerti*) vezana uz motivacijska stanja i nagrađivanje ili kažnjavanje. Primjerice, kad majmun spazi nešto jestivo (a posebno ako je gladan i ako spazi omiljeni zalogaj), pojača se aktivnost neurona Ch4. Stoga se vjeruje da *bazalni telencefalon sudjeluje u uspostavljanju psihičkih asocijacija između opaženih predmeta i njihove motivacijske vrijednosti*.

Limbička i paralimbička polja analiziraju njušne i okusne informacije

Nasuprot sluhu, vidu i somatskoj osjetilnosti (funkcije primarnih osjetnih polja izokorteksa), njuh i okus su vezani uz limbička i paralimbička polja moždane kore. To je vjerojatno stoga što su to kemijski osjeti, pa su se tijekom evolucije razvili od drugih kemorepcijskih sustava uključenih u održavanje homeostaze.

Primarno njušno polje je limbičko prepiriformno polje, što je tijesno povezano s okolnim paralimbičkim poljima (posebice entorinalnim i peririnalnim poljem) i amigdalama, a u analizu njušnih informacija je uključen i orbitofrontalni korteks. Primarno okusno polje je smješteno u frontalnom operkulumu tik uz prednji dio inzule te u samoj inzuli. Nakon ozljede temporalnog pola, prednje inzule ili kaudalnog orbitofrontalnog korteksa u majmuna, dolazi do poremećaja sposobnosti razlikovanja njušnih i okusnih podražaja. Takve ozljede i u ljudi uzrokuju poremećaje razlikovanja njušnih podražaja te poremećaje “njušnog” pamćenja, npr. upamćivanja ili prisjećanja/prepoznavanja određenih mirisa. Vjeruje se da su baš zbog navedenih razloga njušne i okusne halucinacije često obilježje temporolimbičke epilepsije. Napokon, njušne i okusne informacije imaju posebno važnu ulogu u hranjenju i spolnom ponašanju (posebice u životinja).

Paralimbička polja nadziru aktivnost hipotalamusa i autonomnog živčanog sustava i imaju ključnu ulogu u višim oblicima emocionalnog ponašanja

Glavni predvodnici i izvršitelji autonomne regulacije su hipotalamus, retikularna formacija, dorzalna jezgra vagusa i solitarna jezgra, te s njima povezana subkortikalna područja (centralna jezgra amigdala i NIST, parabrahijalno polje, ARSVL sklop). Međutim, aktivnost tih struktura nadziru paralimbička polja i po svemu sudeći usklađuju autonomnu aktivnost s trenutno prevladavajućim duhovnim i motivacijskim stanjima.

Odavno je poznato da su emocionalna stanja, raspoloženja, ali i spoznajni procesi, praćeni specifičnim vidovima aktivnosti autonomnog živčanog sustava. Npr. čovjek pocrveni od stida, probljedi od bijesa, a dok iščekuje ispit, srce mu lupa i znoje se dlanovi. Također je dobro poznata veza između mentalnog stresa i aktivnosti autonomnog živčanog sustava – stres može povisiti krvni tlak, potaknuti nastanak želučanog vrieda (*ulcus*) i drugih psihosomatskih

bolesti, pa čak i izazvati smrtonosne srčane aritmije u inače zdravom srcu.

I u majmuna i u ljudi, električno podraživanje prednjeg dijela inzule ili cingularne vijuge, temporalnog pola ili kaudalnog orbitofrontalnog korteksa, dovodi do pojave izraženih i postojećih reakcija autonomnog sustava. Podraživanje inzule obično uzrokuje promjene želučano-crijevne aktivnosti, dok podraživanje ostalih navedenih područja uglavnom izaziva promjene disanja i aktivnosti srčano-krvožilnog sustava. Neke od tih posljedica mogu biti upravo dramatične: prekid disanja, promjene krvnog tlaka za vrijednost veću od 100 mm Hg, a u zdravih majmuna je nakon trajnijeg podraživanja orbitofrontalnog korteksa uočena čak i pojava brojnih žarišta nekroze u srčanom mišiću!

Na temelju takvih nalaza, općenito se smatra da paralimbička polja integriraju mentalna stanja s obrascima aktivnosti autonomnog sustava, pa stoga vjerojatno imaju značajnu ulogu u patofiziologiji psihosomatskih bolesti, esencijalne hipertenzije (povišenje krvnog tlaka nepoznatog uzroka – jedna od glavnih kroničnih bolesti današnjice), a možda i nekih drugih srčanih bolesti. Stoga je Paul MacLean još 1949. godine paralimbička polja slikovito nazvao visceralnim mozgom. Naravno, paralimbička polja na te funkcije gotovo sigurno djeluju posredstvom polisinaptičkih putova – poglavito preko svojih projekcija u amigdala. Potom se amigdala (poglavito centralna jezgra i NIST) projiciraju i u hipotalamus i u strukture moždanog debla. U viših sisavaca i čovjeka, paralimbička polja sve više preuzimaju ključnu ulogu u regulaciji viših oblika emocionalnog ponašanja, raspoloženja i motivacijskih stanja, te upravljaju aktivnošću funkcionalno srodnih subkortikalnih struktura (primjerice, amigdala i hipotalamusa). Primjerice, ozljede kaudalnog orbitofrontalnog korteksa majmuna uzrokuju dramatičnu promjenu majmunove emocionalne reakcije na nove ili prijeteće podražaje. Takvi majmuni pri susretu s novim predmetima ili osobama iskazuju pojačanu odbojnost i nepovjerenje, ali smanjenu agresivnost. Uočite razliku u odnosu na amigdala: majmun bez amigdala u takvoj situaciji iskazuje ne samo smanjenu agresivnost, nego i smanjenu nepovjerljivost i odbojnost (postaje pitom i čuvar kaveza s njim može lako i sigurno postupati). Isto tako, majmuni s obostranim ozljedama prednje cingularne vijuge mnogo se jače preplaše iznenadnog podražaja, npr. gromoglasne buke, i mnogo dulje ostaju uzrujani nakon toga nego što je slučaj s normalnim majmunima.

Nadalje, ozljede orbitofrontalnog korteksa i temporalnog pola u majmuna ozbiljno poremete njihovu sposobnost uspješnog i prilagođenog odnošenja s ostalim članovima majmunске zajednice: uspostavljanja socijalnih veza, spolnih odnosa, prepoznavanja vlastitog i tuđeg mjesta u socijalnoj hijerarhiji, prepoznavanja komunikacijskog značenja glasanja, pokreta, stava tijela i izraza lica. Posljedica toga je progresivna i sve jača socijalna izolacija takvih majmuna. I kliničko-patološki nalazi u ljudi ukazuju da su paralimbička polja važna za usmjeravanje nagona prema odgovarajućem cilju i za afektivno bojanje iskustva. Primjerice, električno podraživanje prednjeg dijela cingularne vijuge, inzule i parahipokampalne vijuge izaziva promjene raspoloženja i stanja nalik sanjarenju i polusnu (no, takve su pojave još izraženije nakon podraživanja amigdala). Obostrane ozljede prednjeg dijela cingularne vijuge mogu uzrokovati tešku apatiju i promjene osobnosti, trajne poremećaje

emocionalne intonacije govora (prozodije), a ponekad mogu imati i pozitivni učinak – ublažiti inače neizlječivu depresiju ili opsesivno-kompulzivne psihijatrijske poremećaje. Taj dio cingularne vijuge također ima bitnu ulogu u odabirnom usmjeravanju pozornosti.