

Viljem Pohorec¹, Marjan Slak Rupnik²

Funkcija in disfunkcija bazalnih ganglijev

Function and Dysfunction of Basal Ganglia

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: bazalni gangliji, Parkinsonova bolezen, striatum, globus pallidus, subtalamično jedro, tremor

Bazalni gangliji so kortiko-subkortikalno živčno omrežje v prednjih in srednjih možganih. Osrednjo strukturo predstavljajo jedra živčnih celic, združena v striatum, globus pallidus, črno snov in subtalamično jedro. Jedra bazalnih ganglijev so povezana s specifičnimi področji korteksa in talamusa v kompleksna vezja, katerih funkcije in delovanja za zdaj še ne razumemo v celoti. Do neke mere lahko trenutno funkcijo in disfunkcijo opišemo s petimi vezji oz. povratnimi zankami, ki potekajo skozi bazalne ganglije: motorično, okulomotorično, dorzolateralno prefrontalno, lateralno orbitofrontalno in anteriorno cingulatno vezje. Med temi vezji sta najpodrobneje opisani funkcija in disfunkcija motoričnega vezja, okvare katerega vodijo v različne hiper- in hipokinetične motnje in distonije. Daleč najboljše raziskana motnja v delovanju bazalnih ganglijev je Parkinsonova bolezen, ki jo zaznamujeta predvsem tremor v mirovanju, akinezija in mišična rigidnost. Namen članka je funkcionalni pregled fiziološkega, in na primerih Parkinsonove in Huntingtonove bolezni tudi patofiziološkega, delovanja povezav bazalnih ganglijev.

ABSTRACT

KEY WORDS: basal ganglia, Parkinson's disease, striatum, globus pallidus, subthalamic nucleus, tremor

The basal ganglia are a cortico-subcortical neural network in the midbrain and the forebrain. The main components are the nuclei associated with the striatum, globus pallidus, substantia nigra and the subthalamic nucleus. The basal ganglia are connected with specific areas of the cortex and thalamus, forming complex circuits, the function and activity of which is not yet fully understood. At this point we can, to some extent, describe the function and dysfunction of five neural circuits: the motor circuit, the oculomotor circuit, the dorsolateral prefrontal circuit, the lateral orbitofrontal circuit, and the anterior cingulate circuit. Among these, the best described is the motor circuit, the pathology of which causes various hyper- and hypokinetic disturbances and dystonias. The dysfunction of the basal ganglia that has received the most attention is Parkinson's disease, which is best characterized by tremor at rest, akinesia and muscle rigidity. The purpose of the article is to provide a functional overview of the motor circuit of the basal ganglia in physiological and pathophysiological circumstances, based on the examples of Parkinson's and Huntington's disease.

¹ Viljem Pohorec, Inštitut za fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor; viljem.pohorec@gmail.com

² prof. dr. Marjan Slak Rupnik, univ. dipl. biol., Inštitut za fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor

UVOD

Bazalne ganglije (BG) sestavlja več možganskih jeder. Dovodni signali, ki jih BG prejemajo iz možganske skorje – korteksa, se stekajo v striatum. Od tod potekajo projekcije med notranjimi jedri BG v funkcionalno enoto, ki jo tvorita notranji segment paliduma (lat. *globus pallidus internus*, GPi) in retikularni del črne snovi (lat. *substantia nigra pars reticularis*, SNpr). Iz te funkcionalne enote BG oživčujejo zgolj tri strukture – talamus, zgornji kolikulus (lat. *colliculus superior*) in pedunkulopontinsko jedro (lat. *nucleus pedunculopontinus*, PPN) (1).

BG sodelujejo pri motoričnih, kognitivnih, motivacijskih in čustvenih funkcijah. Motnje na različnih ravneh BG pa prizadevajo različne funkcije teh jeder. Te motnje se kažejo s klinično sliko bolezni, kot sta Parkinsonova bolezen (PB) in Huntingtonova bolezen (HB) (1).

STRUKTURA BAZALNIH GANGLIJEV

BG skupaj z jedri, v katera projicirajo, tvorijo veliko subkortikalno živčno omrežje v prednjih in srednjih možganih. Pretok živčne informacije skozi BG je takšen, da lahko določimo vhodna in izhodna jedra. BG prejemajo informacijo iz obsežnih predelov korteksa, posredujejo pa jo relativno majhnemu številu tarčnih enot. BG vplivajo na funkcijo številnih živčnih poti in sistemov, ki procesirajo informacije, zato je njihovo vlogo težko v celoti opredeliti. Omenjena kompleksnost je tudi vzrok za široko paleto različnih simptomov, ki so posledica motenj BG (1, 2).

Striatum je poglavito vhodno jedro BG, medtem ko sta GPi in SNpr izhodni jedri BG (1, 2). Med vhodna jedra BG lahko štejemo tudi subtalamično jedro (lat. *nucleus subthalamicus*, STN) saj, prav tako kot striatum, prejema neposredne informacije iz korteksa (1). Prek izhodnih jeder BG oživčujejo tri strukture – talamus, zgornji kolikulus in PPN, prek teh treh struktur pa vplivajo še

na številna druga možganska področja. Povratne zanke BG pa se (preko talamusa) zaključujejo predvsem v prefrontalnem in premotoričnem delu korteksa (3). Vhodna in izhodna jedra ter notranje povezave BG so prikazane na sliki 1.

Striatum

Striatum, največja vhodna enota BG, je sestavljen iz dveh funkcionalno podobnih jeder, kavdatnega jedra in putamna. Kranialno sta videti kot enovita velika struktura, kavdalno pa ju ločuje kapsula interna (1). Funkcijsko je putamen naravnan bolj skeletno-motorično (ekscitatorni prilivi prihajajo iz somatosenzoričnih, motoričnih in premotoričnih predelov korteksa), medtem ko je kavdatno jedro bolj vpleteno pri kognitivnih in okulomotoričnih dejavnostih (ekscitatorni prilivi prihajajo iz asociacijskih predelov korteksa). V ventralni del striatuma, ki je vključen v procesiranje afektivnih informacij, pa priliv prihaja iz limbičnih predelov korteksa, amigdaloidnih jeder ter iz hipokampusa (4, 5). Z živčnimi projekcijami v različne regije striatuma tako nastane pet vzporednih vezij, ki procesirajo informacije: motorično, okulomotorično, dorzolateralno prefrontalno, lateralno orbitofrontalno in anteriorno cingulatno vezje (1). V nadaljevanju se bomo omejili na motorično vezje.

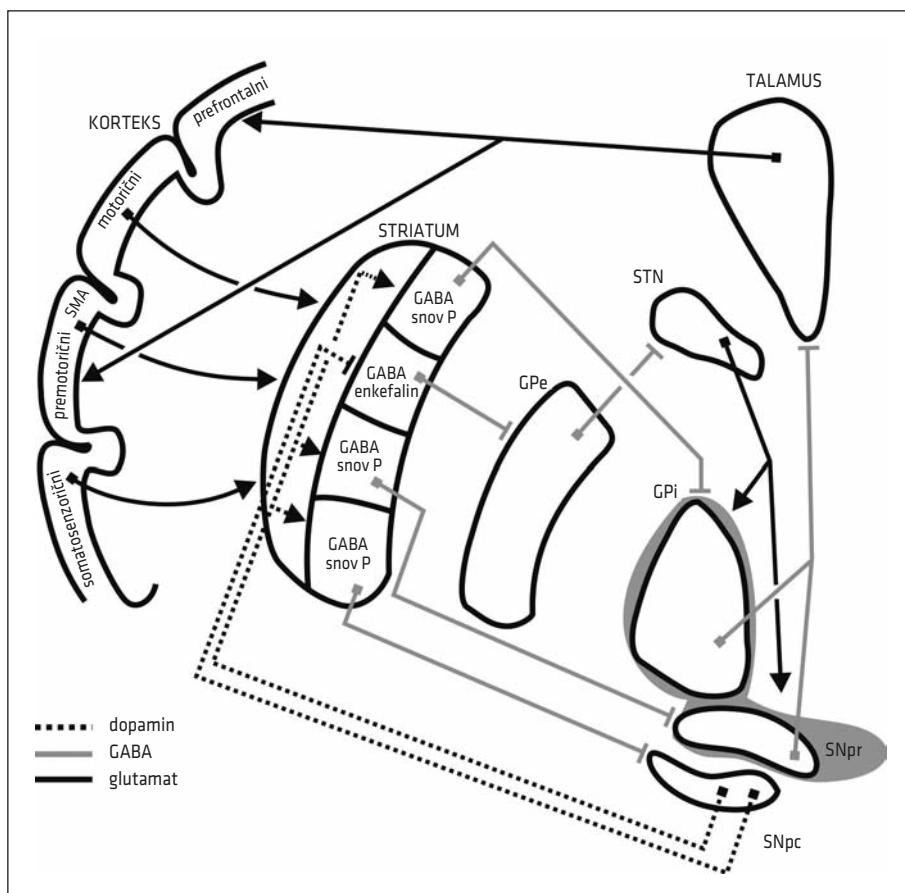
Različna vezja BG so deloma zaprte (povratne) zanke, saj so nekatere (ne pa vse) regije korteksa, ki prispevajo vhodne informacije, tudi povratna tarčna mesta teh vezij. Motorično vezje je primer take zaprte zanke. Vstopna vlakna iz korteksa izhajajo iz primarnega motoričnega korteksa, premotoričnega korteksa, somatosenzoričnega korteksa in suplementarnega motoričnega področja (angl. *supplementary motor area*, SMA). Primarno tarčno mesto BG preko talamusa je po povratni zvezi SMA (1, 6, 7).

Kortikalna motorična polja (Brodmanovi področji 4 in 6 ter SMA) in primarno somatosenzorično polje somatotopično projici-

rajo v striatum in ohranjajo somatotopično ureditev skozi celotno motorično vezje BG. Kavdalna področja telesa predstavlja posterodorsalna regija striatuma, obraz

leži ventralno. Roke ležijo med tema regijama (6, 7).

Striatum prejema velik del signalov tudi iz dopaminergičnih nevronov ventralnega



dela srednjih možganov, in sicer dorzalni striatum iz kompaktnega dela črne snovi (lat. *substantia nigra pars compacta*, SNpc) ventralni striatum (lat. *nucl. accumbens*) pa iz ventralnega tegmentalnega področja (angl. *ventral tegmental area*) (1). Zanimivo je, da v striatumu ne najdemo glutamatergičnih nevronov (8, 9). Večina nevronov je GABA-ergičnih, vključno s srednje velikimi internevrone, pet odstotkov nevronov striatuma pa predstavljajo veliki internevrone, ki kot živčni prenašalec uporabljajo acetilholin (4).

Prevladujoč tip nevronov striatuma so srednje veliki trnasti nevrone (angl. *medium spiny neurons*, MSN). Normalna frekvenca sproženja akcijskih potencialov teh nevronov je manj kot ena na sekundo (7, 8). Na podlagi genske ekspresije in aksonalnih projekcij te nevrone naknadno delimo v dve podskupini (4, 9):

- Striatonigralni MSN izražajo dopaminske receptorje D_1 , vezane na beljakovinsko signalizacijo G_s , in muskarinske receptorje M_4 . Te živčne celice projicirajo neposredno v izhodni jedri BG – GPi in SNpr. Soprenašalec (angl. *co-transmitter*) je snov P.
- Striatopalidalni MSN pa izražajo dopaminske receptorje D_2 , vezane na beljakovinsko signalizacijo G_i , in adenoinske receptorje A_{2A} , njihovi aksoni pa segajo v zunanji del globusa pallidusa (lat. *globus pallidus externus*, GPe). Soprenašalec teh nevronov je enkefalin.

Slednji podskupini nevronov modificirata striatalni izhod signalov (10). Razlika v izražanju D_1 - oz. D_2 -podtipa dopaminskih receptorjev med nevrone striatuma je bila podlaga za klasično predstavo o neposredni in posredni poti (1). Novejše raziskave so pokazale, da posredna in neposredna pot nista povsem ločeni. Nekatere raziskave pa so pokazale večjo pojavnost koekspresije genov za receptorje D_1 in D_2 v striatalnih projekcijskih nevronih, kot pa je bilo prvotno domnevano (11). To pa postavlja hipotezo, ki zagovarja zgoraj opisano organiza-

cijo in delovanje BG pod vprašaj, saj podcenjuje zapletenost in številnost notranjih in zunanjih povezav, ki obidejo posredno in neposredno pot.

Palidum

Tanka prehodna vlakna in palidalne mejne celice delijo palidum na dva dela. S tem ustvarijo lateralno ležeči zunanji (GPe) in medialno ležeči notranji (GPi) segment. Oba prejemata GABA-ergično oživčenje iz striatuma, razlika je le v vrsti trnastih striatalnih nevronov (1). Neposredna pot (striatum-GPi) se prične z nevrone, ki izločajo GABA in snov P, medtem ko se posredna pot (striatum-GPe) začne z nevrone, ki izločajo GABA in enkefalin (1, 2). GPi projicira v centromediano jedro talamusa in v zgornji kolikulus. Slednja pot je pomembna predvsem pri nadzoru očesnih mišic (3). GPe preko STN projicira v GPi, po zadnjih dokazih pa pošilja informacije tudi povratno v striatum in tudi neposredno v GPi. To govori v prid temu, da GPe ni zgolj relejno, ampak, gledano s stališča funkcije, potencialno celo osrednje jedro BG (1, 8).

Subtalamično jedro

STN leži ventralno od talamusa, ima recipročno povezavo z GPe in s centromedianim-parafascikularnim kompleksom talamusa (angl. *centromedian-parafascicular complex*) in projicira tudi v GPi, SNpr in SNpc (1, 7). Projicirajoči nevrone iz STN so znotraj BG edini, ki izločajo glutamat kot glavni prenašalec in imajo spodbujajoč vpliv na tarčne nevrone. STN lahko štejemo tudi med vhodna jedra, saj prejema neposredne signale iz korteksa (1). Delimo ga na motorično, asociativno in limbično področje. Motorično področje se nahaja v dorzolateralnem delu STN (6).

Črna snov

Črna snov sestoji iz kompaktne in difuzne skupine nevronov. Obe skupini ležita dorzalno od cerebralnega pedunkula v ventral-

nih srednjih možganih. SNpc vsebuje velike dopaminergične celice, ki oskrbujejo striatum dopaminom (nigro-striatalni dopaminergični sistem), striatum pa je obratno povezan s SNpc. SNpr vsebuje GABA-ergične nevrone in je skupaj z GPi izhodno jedro BG. SNpr, prav tako kot GPi, prejema aferentno nitje iz striatuma preko posredne in neposredne poti (1). GPi in SNpr poleg talamusa preko posrednih descendntnih poti oživčujeta tudi možgansko deblo in hrbtenjačo. Na tej točki je vredno omeniti še PPN in ekstrapiramidalno področje srednjih možganov (angl. *midbrain extrapyramidal area*). Ti dve področji namreč preko ekscitatornih holinergičnih in glutamatergičnih povezav uravnavata delovanje GPi/SNpr (2).

Talamus

Talamus, anatomsko gledano, ni sestavni del BG, je pa pomemben člen motoričnega živčnega omrežja. Relejni jedri (lat. *nucleus anterior* (VA) in *nucleus ventralis anterior* (VLa)) talamusa prejemata vhodne informacije iz ventrolateralnega dela GPi in kavdo-lateralnega dela SNpr. Delitev teh dveh izhodnih struktur BG morebiti predstavlja specializacijo funkcije zaradi večinskega projiciranja GPi v VLa-jedro, ki je vključeno v nizanje in izvedbo gibov, in pretežnega projiciranja SNpr v VA-jedro, ki je vpleteno v načrtovanje gibov (2). V mirovanju so izhodna jedra BG zelo aktivna in s tem ustvarjajo močno tonično inhibicijo talamusa. Talamokortikalni prenos informacij se uravnava preko aktivacije neposredne poti, ki talamus dezinhibira in s tem omogoči kortikalno aktivacijo in posredne poti, ki talamus inhibira in s tem zmanjšuje kortikalno aktivacijo. povzroči ojačano aktivacijo izhodnih jeder BG in s tem inhibicijo talamusa ter osiromašen prenos talamokortikalnih informacij (3).

FUNKCIJA BAZALNIH GANGLIJEV

BG imajo pomembno vlogo pri začenjanju in zaključevanju zapletenih gibov, predvsem

pa pri prilagajanju gibov, da le-ti ustrezajo določeni situaciji ali nalogi. Sodelujejo pri izbiri in procesiranju hotenih motoričnih in nemotoričnih opravičnih vzorcev (nem. *Handlungsmuster*), kot tudi pri inhibiciji neželenih aktivacijskih vzorcev (nem. *Aktivierungsmuster*) (4).

Na področju razumevanja funkcije BG prevladujejo tri hipoteze: hipoteza vzporednih poti (angl. *parallel pathway hypothesis*) in hipoteza središče-okolica (angl. *center-surround hypothesis*), ki zagovarjata frekvenčni model (angl. *rate model*), ter hipoteza časovne obdelave informacij (angl. *temporal information processing hypothesis*), ki spada v model vzorcev (angl. *pattern model*) (1, 2).

Hipoteza vzporednih poti

Hipoteza vzporednih poti je bila zasnovana pred dvema desetletjema za razlago hipokinetičnih (PB) in hiperkinetičnih (HB) motenj, ki so posledica okvare BG. Osnovna predpostavka te hipoteze je, da povečana aktivnost GPi povzroči hipokinetične motnje, zmanjšana aktivnost pa hiperkinetične motnje. BG preko delovanja posredne in neposredne poti uravnavajo delovanje izhodnih jeder GPi/SNpr in talamusa znotraj meja normale (1). Ta osnovni model je ključen za razumevanje motenj gibanja, ki se izrazijo med razvojem sporadične oblike PB, dal pa je tudi teoretično podlago za kirurške in druge terapevtske posege, kot je globoka stimulacija nekaterih bazalnih jeder, npr. STN pri PB (angl. *deep brain stimulation*) (12).

Neposredna pot

Neposredna pot je disinaptična inhibitorna pot, ki vodi iz korteksa skozi striatum v GPi (13). GABA-ergični MSN striatuma projicirajo na nevrone GPi in SNpr, ki nato pošiljajo aksone v motorična jedra talamusa. V tem modelu, kjer se informacije procesirajo izključno s frekvenco proženja, je končni učinek dezinhibicija ekscitatornih talamičnih nevronov. To pa nato vodi v ak-

tivacijo kortikalnih premotoričnih področij in v izbor motoričnega vzorca oz. vzbujanje gibanja (9).

Posredna pot

Posredna pot je polisinaptična dezinhibitorna pot iz korteksa v GPI skozi striatum, GPe in STN (13). Striatopalidalni MSN prejemajo informacije iz korteksa in sestavljajo inhibitorne sinapse na GABA-ergičnih nevronih paliduma (GPe). Slednji projicirajo v STN, ki ga sestavljajo ekscitatorni glutamatergični nevroni, le-ti pa oživčujejo izhodni GABA-ergični jedri BG – GPI in SNpr, ki sta inhibitorni. Učinek posredne poti je inhibicija talamokortikalnih nevronov, kar zmanjša premotorično aktivnost in posledično zavira gibanje (9). Shematski pregled posredne in neposredne poti s preklopi med jedri in končnim vplivom na talamokortikalni prenos informacij prikazuje slika 2.

Zgoraj omenjeni poti sta dopolnjeni s tako imenovano notranjo potjo (nem. *inneren Weg*), katero sestavljajo GABA-ergični nevroni, ki vodijo iz striatuma v SNpc, in povratna projekcija dopaminergičnih nevronov (4).

Vloga dopamina

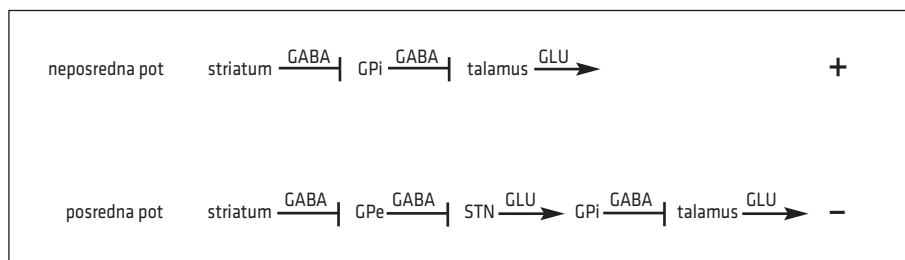
Pomembno vlogo v tem modelu ima dopamin, ki uravnava aktivnost posredne in nepo-

sredne poti z modulacijo proženja MSN v striatumu. Dopamin facilitira proženje akcijskih potencialov MSN, ki izražajo dopaminske receptorje D_1 , in zavira proženje akcijskih potencialov MSN, ki izražajo dopaminske receptorje D_2 . Tako ima dopamin obratne učinke na posredno in neposredno pot, v obeh primerih pa je njegov končni učinek facilitacija gibov, kot je ponazorjeno na sliki 3 (9).

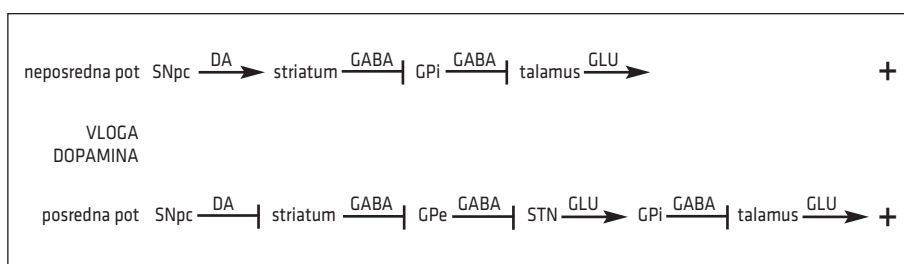
Razumevanje, kako neravnovesja aktivnosti med posredno in neposredno potjo sovpadajo z motnjami gibanja, je koristno izhodišče za podrobnejše modele delovanja BG in zdravljenja njihovih motenj. Vendar ta model premalo upošteva kompleksnost funkcije BG v celoti, saj ne razloži ne vloge interakcij različnih regij BG ne mehanizma nastanka in kodirnega pomena vzorcev proženja (ne le frekvence) ne sinhronizacije ter oscilacij znotraj skupkov nevronov in med njimi (10).

Hipoteza središče-okolica

Hipoteza središče-okolica nadgrajuje predhodno opisano hipotezo z vključitvijo hitre monosinaptične projekcije – hiperneposredne poti (angl. *hyperdirect pathway*) iz korteksa v STN (1). Takšna organizacija je podobna tisti v vidnem sistemu. V vidnem



Slika 2. Poenostavljen prikaz posredne in neposredne poti. Neposredna pot se prične v striatumu z GABA-ergičnimi nevroni, ki z inhibicijo GABA-ergičnih nevronov notranjega dela globusa pallidusa (lat. *globus pallidus internus*, GPI) in retikularnega dela črne snovi (lat. *substantia nigra pars reticularis*, SNpr) omogočajo nemoteno proženje (dezinhibicijo) ekscitatornih talamokortikalnih povezav. Posredna pot se prav tako prične s striatalnimi GABA-ergičnimi nevroni, ki inhibirajo GABA-ergične nevrone zunanjega dela globusa pallidusa (lat. *globus pallidus externus*, GPe). S tem pride do dezinhibicije glutamatergičnih nevronov v subtalamičnem jedru (lat. *nucleus subthalamicus*, STN), ki spodbudijo delovanje inhibitornih nevronov GPI in SNpr, s tem pa zavrejo delovanje talamokortikalnih nevronov. GABA – gamaaminomaslena kislina, GLU – glutamat.



Slika 3. Poenostavljen prikaz posredne in neposredne poti in učinek dopamina. Dopamin učinkuje stimulatorno na neposredno pot preko dopaminskih receptorjev D_1 . S tem okrepi dezinhibicijo talamokortikalnih povezav, ki facilitirajo gibanje. Dopamin z delovanjem na dopaminske receptorje D_2 v striatumu inhibira delovanje inhibitornih srednje velikih trnastih nevronov, ki projicirajo v zunanji del globusa pallidusa (lat. *globus pallidus externus*, GPe), kar povzroči inhibicijo ekscitatornih povezav, ki iz subtalamičnega jedra (lat. *nucleus subthalamicus*, STN) vodijo v notranji segment globusa pallidusa (lat. *globus pallidus internus*, GPi) in retikularni del črne snovi (lat. *substantia nigra pars reticularis*, SNpr). Dopamin na ta način olajšuje dezinhibicijo talamokortikalnih projekcij in s tem vzpodbuja gibanje. GABA – gamaaminomaslena kislina, GLU – glutamat, DA – dopamin, SNpc – kompaktni del črne snovi.

sistemu je organizacija središče-okolica odgovorna za izboljšanje kontrasta (npr. zaznavanje robov). V motoričnem sistemu bi to lahko prevedli v večjo specifičnost izvedenih gibov. Ta hipoteza BG pripisuje vlogo izbiranja želenih in zaviranja neželenih (14). Projekcije nevronov, ki sestavljajo neposredno pot iz striatuma, povzročajo osredotočeno inhibicijo subpopulacije nevronov v GPi, medtem ko projekcije nevronov iz STN in GPe (preko hiperneposredne poti in posredne poti) povzročajo difuzno ekscitacijo GPi. Združen učinek teh poti je osredotočena inhibicija središča GPi in difuzna ekscitacija okolice GPi. Končni učinek v talamusu in kasneje v korteksu je spodbujanje želenih gibov in zaviranje ostalih motoričnih vzorcev, ki tekmujejo z želenim gibom (15).

S tem modelom se da razložiti distonijo in tike – dve hiperkinetični motnji, ki ju je težko razložiti s hipotezo vzporednih poti (1). Treba pa je izpostaviti, da ima ta hipoteza pomanjkljivosti. Prva pomanjkljivost je relativno počasno prevajanje po posredni poti v primerjavi z neposredno. Posledica tega bi bila prezgodnja aktivacija centra napram zaviranju ostalih gibov. Velik protargument tej hipotezi pa je, da so spremembe aktivnosti nevronov (tudi tiste v STN) v primerjavi z začetkom gibov pre-

pozne, da bi lahko delovale kot facilitator želenih gibov (16).

Hipoteza časovne obdelave informacij

Obe zgoraj opisani hipotezi sta enotni v domnevi, da BG kodirajo informacije s frekvenco proženja nevronov. Takšno izhodišče je razumljivo, saj se izkaže, da povprečna stopnja aktivnosti v nekem časovnem obdobju korelira s parametri gibanja (začetek, hitrost). Postaja pa razvidno, da se informacije lahko procesirajo tudi z relativnim časovnim usklajevanjem nastanka akcijskih potencialov med nevroni in med različnimi področji možganov. Hipoteza časovne obdelave informacij poudarja prav pomen časovnega usklajevanja za način prenašanja informacij (1). Kodirni sistem, ki temelji na časovnem usklajevanju (angl. *temporal coding*), lahko posreduje informacije, ki jih iz gole frekvenca proženja ne moremo razbrati. Tak način kodiranja se da preučevati na dva komplementarna načina. Spremlja se lahko aktivnost nekaj deset nevronov in vivo, kar daje informacijo o vzorcu akcijskih potencialov in časovnem usklajevanju med temi nevroni. Snemanje jakosti lokalnega potenciala polja (angl. *local field potential*), ki prikazuje sinhrono presinaptično in

postsinaptično aktivnost večje populacije nevronov, pa omogoča prikaz oscilatornih vzorcev, ki se jih ne da zaznati z opazovanjem posameznih nevronov (17).

Že zgodnje raziskave na temo disfunkcije BG so pokazale, da nevroni BG pri PB kažejo značilne spremembe v vzorcih proženja akcijskih potencialov. Ena izmed ključnih sprememb je tendenca nevronov v GPe, STN GPI, SNpr in nekaterih področjih talamusa, da akcijske potenciale prožijo v salvah. V normalnih okoliščinah večina nevronov proži akcijske potenciale precej neodvisno, proženje nevronov BG pri PB pa postane tudi bolj sinhrono. Razvijejo se nenormalni oscilatorni vzorci proženja, predvsem v alfa- in betafrekvencah. Zdravljenje z levodopo zmanjša pojavljanje oscilacij v betaobmočju, poveča pa pojavljanje v gamaobmočju (18).

Tendenca BG pri bolnikih s PB, da oscilirajo v območju frekvenc beta, naj bi bila odgovorna za motnje v izvedbi gibanja in vodila v akinezijo ter bradikinezijo. V skladu s to hipotezo lahko vsaka oblika terapije, ki zmanjša takšno hiperoscilatorno aktivnost (lezije, globoka možganska stimulacija visokih frekvenc, dopaminergična terapija), ublaži akinetične simptome bolezni (19).

Po tem modelu dopamin vzdržuje segregacijo aktivnosti nevronov, ki se v njegovi odsotnosti poruši, kar privede do oscilatornega vzorca proženja (18). Te oscilacije korelirajo s frekvenco tremorja pri bolnikih s PB. Torej se je časovno procesiranje informacij izkazalo za dejavnik, pomemben pri razlagi mehanizmov delovanja BG. Nobena izmed zgoraj opisanih hipotez pa ne razlaga vseh simptomov motenj BG, zato je verjetno najnatančnejši model tisti, ki vsebuje elemente mehanizmov vseh treh (1).

DISFUNKCIJA BAZALNIH GANGLIJEV

Motnje motorične funkcije delimo v tri skupine (3, 4):

- hiperkinetične motnje gibanja, ki se kažejo z nenadzorovanimi, prekomernimi, sunkovitimi gibi rok, nog in trupa; najbolj poznana bolezen tega tipa je HB,
- hipokinetične motnje gibanja, za katere je značilno upočasnjeno in oteženo izvajanje gibov, mednje spada PB, in
- distonije.

Huntingtonova bolezen

Pri Huntingtonovi bolezni (HB) so prizadete posredne povezave, ki vodijo iz striatuma v palidum. Pojavijo se sunkoviti nenadzorovani gibi. Izguba nevronov, ki izločajo GABA in enkefalin, vodi v povečano zaviranje STN. Posledično je zmanjšana tonična stimulacija izhodnih jeder BG, talamus pa je dezinhibiran. S tem se prehodnost informacij čez talamokortikalne povezave poveča, kar povezuje s pojavom diskinezij – horea (slika 4). Z napredovanjem bolezni pride tudi do izgube nevronov neposredne poti in izgube sposobnosti gibanja – akinezija in togost – rigor (4).

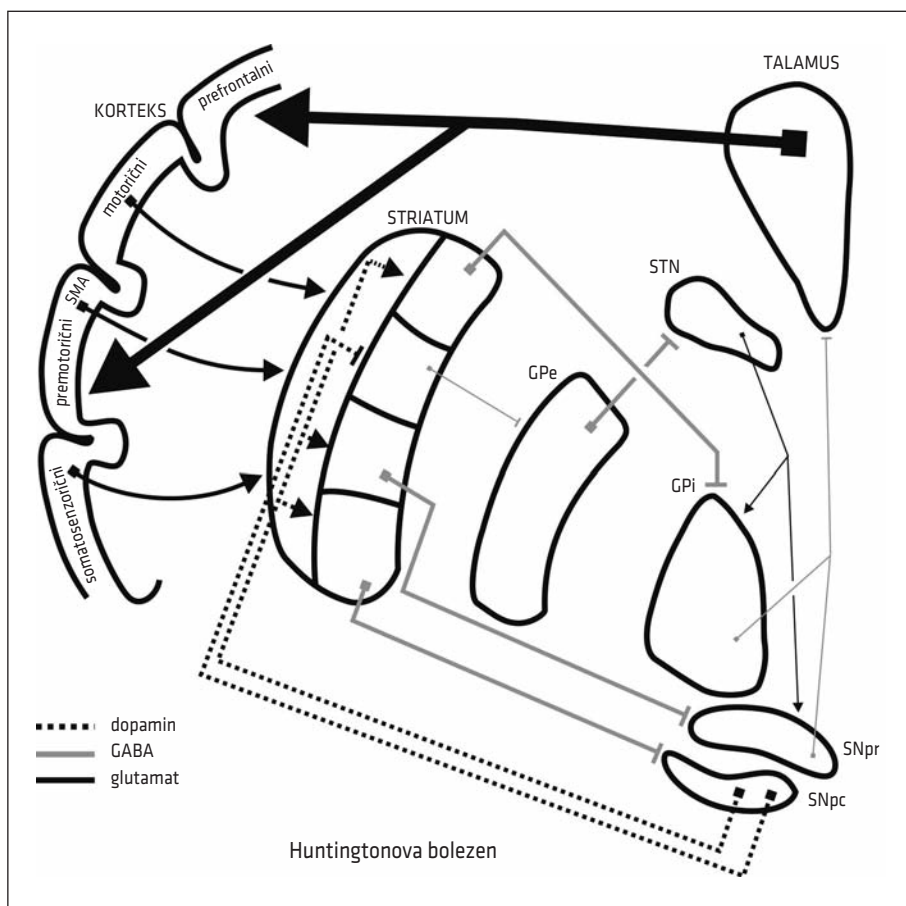
Parkinsonova bolezen

Parkinsonova bolezen (PB) je progresivna, s starostjo povezana nevrodegenerativna motnja, ki po pogostosti zaostaja samo za Alzheimerjevo boleznijo. Osnovna, vendar ne edina, patološka sprememba je degeneracija dopaminergičnih nevronov v SNpc, ki projicirajo v striatum (20). Okvaro SNpc in funkcijske posledice le-te prikazuje slika 5. Leta 1817 je angleški zdravnik James Parkinson v delu *An Essay on the Shaking Palsy* na vzorcu šestih bolnikov (od katerih je dva spoznal na ulici in enega zgolj opazoval z razdalje) opisal dva najpomembnejša simptoma PB: tresenje (zdaj opredeljeno kot tremor nizkih frekvenc 4–7 Hz v mirovanju) in navidezna ohromelost (akinezija). Ostali glavni simptomi PB so bradikinezija (počasnost zelenih gibov), rigidnost (zvišan mišični tonus) in popačena drža (8).

Zgolj s spremembo frekvence ni mogoče pojasniti kliničnih najdb PB. Treba je upo-

števati tudi patološke spremembe vzorcev aktivnosti skupkov nevronov v STN, GPi in VLa talamusa. Te sovpadajo z večjo tendenco sunkovitega proženja nevronov in z višjo stopnjo sinhronizirane oscilacijske aktivnosti med sosednjimi nevroni, kar se pri zdravem človeku le redko dogaja (2, 21). Predlagano je, da je za normalno delovanje BG pomembno neodvisno delovanje funkcio-

nalnih podomrežij znotraj BG. Ob nastanku znakov PB pa BG izgubijo sposobnost, da bi ohranili neodvisno aktivnost palidarnih nevronov in pride do večjega (pri zdravem človeku inhibiranega) delovanja prečnih povezav med »vzporednimi« podomrežji. Ta izguba neodvisne aktivnosti palidarnih nevronov naj bi bila izvor oscilacij (22). Leta 1999 je bil predlagan kon-

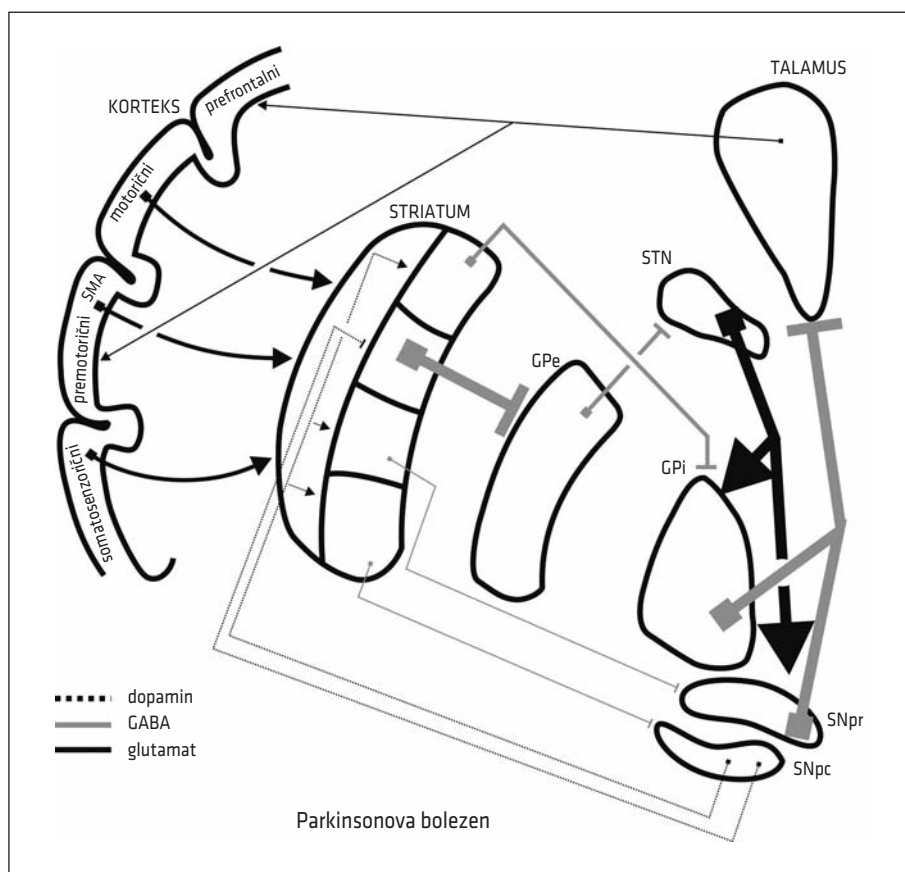


Slika 4. Okvara bazalnih ganglijev pri Huntingtonovi bolezni. Motnje v povezavi GABA-ergičnih nevronov (s pomožnim prenašalcem enkefalinom), ki vodijo iz striatuma v zunanji del globusa pallidusa (lat. *globus pallidus externus*, GPe), imajo za posledico močno inhibicijo glutamatergičnih nevronov subtalamičnega jedra (lat. *nucleus subthalamicus*, STN). Posledica je zmanjšana ekscitacija inhibitornih nevronov notranjega dela globusa pallidusa (lat. *globus pallidus internus*, GPi) in retikularnega dela črne snovi (lat. *substantia nigra pars reticularis*, SNpr) s pretirano dezinhibicijo talamokortikalnih povezav, kar vodi v pretirano vzdraženost prefrontalnega in motoričnega korteksa. Klinično se odraža s klinično sliko značilnih sunkovitih gibov telesa in zgbikov, kar imenujemo horea. GABA – gamaaminomaslena kislina, SNpc – kompaktni del črne snovi, SMA – suplementarno motorično področje.

cept talamokortikalne disritmije, ki pravi, da je osnovna patofiziološka sprememba pri PB povečana moč talamokortikalnih oscilacij v območju valov teta (4–8 Hz) (2). Verjetno pa je, da se oscilatorna aktivnost ne pojavlja zgolj kot patološki fenomen.

Novejše raziskave nakazujejo na prisotnost dveh osnovnih sinhroniziranih aktivnosti znotraj subtalamo-palidalnega-talamo-kortikalnega živčnega omrežja: tistih s frekvenco pod 30 Hz, ki delujejo antiki-

netično narave, in tistih s frekvenco nad 60 Hz, ki delujejo prokinetično (23). Pri bolnikih s PB v času »izklopa« (angl. *off-state*) so v STN, GPI in korteksu izmerili frekvence lokalnega področnega potenciala (angl. *local field potential*) v območju 11–30 Hz (betaobmočje), ob pridruženem tremorju pa 4–6 Hz. V času »vklopa« (angl. *on-state*) so se meritve vrnile na 60–80 Hz (2, 6, 21, 22). Izrazita spontana sinhronizacija aktivnosti nevronov v STN pri 20 Hz naj



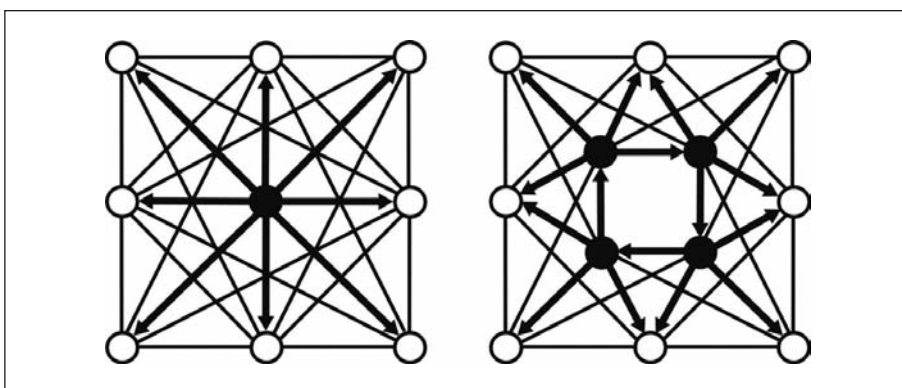
Slika 5. Okvara bazalnih ganglijev pri Parkinsonovi bolezni. Propad dopaminergičnih nevronov v kompaktnem delu črne snovi (lat. *substantia nigra pars compacta*, SNpc) okrepi inhibicijo, posredovano preko srednje velikih trnastih nevronov v striatumu. Posledica je zmanjšana inhibicija subtalamičnega jedra (lat. *nucleus subthalamicus*, STN) s prekomerno ekscitacijo GABA-ergičnih nevronov, ki vodijo iz notranjega dela globusa pallidusa (lat. *globus pallidus internus*, GPi) in retikularnega dela črne snovi (lat. *substantia nigra pars reticularis*, SNpr) v talamus. Klinično se kaže z osiromašeno zmožnostjo gibanja, kot jo vidimo pri Parkinsonovi bolezni. GABA – gamaaminomaslena kislina, GPe – zunanji del globusa pallidusa, SMA – suplementarno motorično področje.

bi prispevala k počasnejšem gibanju bolnikov z nezdravljeno PB (24).

Enega izmed glavnih znakov PB, akinezijo, razlagajo s pomanjkanjem dopamina, kar vodi v oslabitev delovanja neposredne poti (zaradi manjše ekscitacije D_1) in v okrepitev delovanja posredne poti (zaradi manjše inhibicije D_2). Posledično je delovanje GPI okrepljeno po posredni poti (zaradi večje aktivnosti STN) in dezinhibirano preko neposredne poti. Močno delovanje GPI vodi v inhibicijo talamusa in posledično korteksa, kar se klinično kaže kot akinezija (9, 12, 13). Rigidnost je v bistvu povečan upor pasivnemu gibanju. Mogoče je, da gre pri tem za ojačitev nateznega refleksa, ki je pri bolnikih s PB dodatno facilitiran. Na kakšen način BG spremenijo vzdražljivost tega refleksa, pa ni znano (6). BG imajo pomembno vlogo tudi pri vzdrževanju normalne drža. Velik prispevek k normalni telesni drža ima prilagodljivost in nadzor nad popravljanjem gibov, povezanih z držo, kar normalno omogoča spremembo načrtovanih gibov, ki so v določeni situaciji primerni, saj je potrebno nenehno prilagajanje na spremembe v okolju. Pri bolnikih s PB pa je natančen nadzor otežen, kar se kaže tudi

v tem, da je pri teh bolnikih število padcev večje (21). Znižana koncentracija dopamina vodi v zmanjšano stimulacijo motoričnega korteksa in inhibicijo nižje ležečih internervonov, kar dokaj dobro razlaga rigidnost, bradikinezijo in motnje drža, vendar ne daje razlage patogeneze tremorja v mirovanju (25). To je razumljivo, saj je tremor oscilirajoč fenomen, ki za razliko od akinezije in rigidnosti ne kaže povezave s toničnostjo ali frekvenco proženja nevronov (22).

Predlagani so trije modeli za opis tremorja. Po prvem modelu centralni oscilatorji sestojijo iz avtomatičnih nevronov, ki avtonomno proizvajajo impulze določene frekvence in so sinhroni zaradi medsebojnih povezav. Drugi model zagovarja obstoj skupine nevronov, ki predstavljajo osrednji oscilator, med njimi pa kroži val depolarizacije, kar ustvarja signal z določeno frekvenco. Slikovna predstavitev obeh modelov je prikazana na sliki 6. Bartolić in sodelavci so nedavno opisali model, ki združuje oba zgornja, in predlaga, da je tremor posledica tako patološko okrepljene avtonomne aktivnosti kot tudi okrepljene sinhronizacije centralnih oscilatorjev v BG. Oba mehanizma sta torej enako pomembna, tremor



Slika 6. Modeli oscilacije (25). Za opis tremorja so predlagani trije modeli. Prvi model (levo) zagovarja obstoj centralnih oscilatorjev, ki sestojijo iz avtomatičnih nevronov, ki avtonomno proizvajajo impulze določene frekvence in so medsebojno povezani. Drugi model (desno) zagovarja obstoj skupine nevronov, ki predstavljajo osrednji oscilator. Signal z določeno frekvenco ustvarja val depolarizacije, ki kroži med njimi. Tretji model združuje oba zgornja in predlaga, da je tremor posledica patološko ojačane avtonomne aktivnosti in ojačane sinhronizacije centralnih oscilatorjev v bazalnih ganglijah.

pa se klinično izrazi, šele ko sta hkrati prisotna oba patološka mehanizma. Tako je blaženje tremorja možno ali z manjšanjem števila aktivnih oscilatorjev ali pa z manjšanjem sinhronizacije centralnih oscilatorjev (25).

ZAKLJUČEK

Naše znanje o BG se neprestano širi, s tem pa se približujemo tudi izboljšanju razume-

vanja njihovega delovanja. Z novimi raziskavami, ki se ukvarjajo z anatomijo in organizacijo struktur BG, pa postaja zapletenost njihovega delovanja vse bolj očitna. Za celovito razlago vseh kliničnih znakov PB, ki bi temeljila tako na frekvencah kot na vzorcih nevronske aktivnosti in bi upoštevala tudi tiste strukture, ki jih osnovni model izpušča, bomo v prihodnosti potrebovali nov, celovitejši model.

LITERATURA

1. Utter AA, Basso MA. The basal ganglia: an overview of circuits and function. *Neurosci Biobehav Rev.* 2008; 32 (3): 333–42.
2. Kopell BH, Rezai AR, Chang JW, et al. Anatomy and physiology of the basal ganglia: implications for deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2006; 21 Suppl 14: S238–46.
3. Illert M. Basalganglien. In: Deetjen P, Speckmann EJ, Hescheler J, eds. *Physiologie*. 4th ed. München: Elsevier; 2005. p. 260–9.
4. Luhmann HJ. Basalganglien. In: Klinker R, Pape HC, Kurtz A, et al., eds. *Physiologie*. 6th ed. Stuttgart: Georg-Thieme-Verlag KG; 2010. p. 786–92.
5. Živin M. Parkinsonski sindrom. In: Ribarič S, ed. *Temelji patološke fiziologije*. Ljubljana: Inštitut za patološko fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani; 2009. p. 330–6.
6. Obeso JA, Marin C, Rodríguez-Oroz C, et al. The basal ganglia in Parkinson's disease: current concepts and unexplained observations. *Ann Neurol.* 2008; 64 Suppl 2: S30–46.
7. Obeso JA, Rodríguez-Oroz MC, Benítez-Temino B, et al. Functional organization of the basal ganglia: therapeutic implications for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008; 23 Suppl 3: S548–59.
8. Rivlin-Etzion M, Marmor O, Heimer G, et al. Basal ganglia oscillations and pathophysiology of movement disorders. *Curr Opin Neurobiol.* 2006; 16 (6): 629–37.
9. Kreitzer AC, Malenka RC. Striatal plasticity and basal ganglia circuit function. *Neuron.* 2008; 60 (4): 543–54.
10. Koprich JB, Johnston TH, Huot P, et al. New insights into the organization of the basal ganglia. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2009; 9 (4): 298–304.
11. Smith Y, Villalba R. Striatal and extrastriatal dopamine in the basal ganglia: an overview of its anatomical organization in normal and Parkinsonian brains. *Mov Disord.* 2008; 23 Suppl 3: S534–47.
12. Braak H, Del Tredici K. Cortico-basal ganglia-cortical circuitry in Parkinson's disease reconsidered. *Exp Neurol.* 2008; 212 (1): 226–9.
13. Israel Z, Bergman H. Pathophysiology of the basal ganglia and movement disorders: from animal models to human clinical applications. *Neurosci Biobehav Rev.* 2008; 32 (3): 367–77.
14. Gale JT, Amirnovin R, Williams ZM, et al. From symphony to cacophony: šafathophysiology of the human basal ganglia in Parkinson disease. *Neurosci Biobehav Rev.* 2008; 32 (3): 378–87.
15. Bronfeld M, Bar-Gad I. Loss of specificity in basal ganglia related movement disorders. *Front Syst Neurosci.* 2011; 5: 38.
16. DeLong M, Wichmann T. Update on models of basal ganglia function and dysfunction. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009; 15 Suppl 3: S237–40.
17. Foffani G. *Neural strategies of temporal coding for sensorimotor processing [doktorsko delo]*. Philadelphia (PA): Drexel University, Philadelphia; 2004.

18. Wichmann T, DeLong MR, Guridi J, et al. Milestones in research on the pathophysiology of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011; 26 (6): 1032–41.
19. Dostrovsky J, Bergman H. Oscillatory activity in the basal ganglia—relationship to normal physiology and pathophysiology. *Brain.* 2004; 127: 721–2.
20. Hammond C, Bergman H, Brown P. Pathological synchronization in Parkinson's disease: networks, models and treatments. *Trends Neurosci.* 2007; 30: 357–64.
21. DeLong MR, Wichmann T. Circuits and circuit disorders of the basal ganglia. *Arch Neurol.* 2007; 64 (1): 20–4.
22. Bergman H, Feingold A, Nini A, et al. Physiological aspects of information processing in the basal ganglia of normal and parkinsonian primates. *Trends Neurosci.* 1998; 21 (1): 32–8.
23. Brown P. Oscillatory nature of human basal ganglia activity: relationship to the pathophysiology of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2003; 18 (4): 357–63.
24. Chen CC, Litvak V, Gilbertson T, et al. Excessive synchronization of basal ganglia neurons at 20 Hz slows movement in Parkinson's disease. *Exp Neurol.* 2007; 205 (1): 214–21.
25. Bartolić A, Pirtosek Z, Rozman J, et al. Tremor amplitude and tremor frequency variability in Parkinson's disease is dependent on activity and synchronisation of central oscillators in basal ganglia. *Med Hypotheses.* 2010; 74 (2): 362–5.

Prispelo 22. 11. 2013