

Motoričke funkcije bazalnih ganglija telencefalona

Bazalni gangliji telencefalona glavne aferentne informacije primaju iz gotovo cijele moždane kore, a svoje eferentne informacije odašilju preko talamusa natrag u prefrontalnu, premotoričku i motoričku moždanu koru. Bolesti bazalnih ganglija uzrokuju prepoznatljive poremećaje motorike. Zbog toga se ranije vjerovalo da bazalni gangliji djeluju usporedno i neovisno od voljnog motoričkog (kortikospinalnog) puta. *Tractus corticospinalis* je nazvan piramidnim putem, jer oblikuje piramidu produljene moždine. Ostali motorički putovi i sustavi, koji se od piramidnog puta funkcionalno razlikuju, skupno su označeni kao **ekstrapiramidni motorički sustav**. Pritom se uglavnom mislilo na bazalne ganglije i s njima povezane strukture, što je bilo pogodno i s kliničkog gledišta, jer se moglo razlikovati dva temeljna sindroma:

- a) **Piramidni sindrom**, što ga obilježavaju zgrčenost (*spasticitas*) i kljenut (*paralysis*) ili mišićna slabost (*paresis*),
- b) **Ekstrapiramidni sindrom**, što ga obilježavaju ukočenost (*rigiditas*) i trajna promjena stava tijela i mišićnog tonusa (*dystonia*), ali nema mišićne slabosti niti kljenuti, nego se pojave ili raznoliki nevoljni pokreti (*tremor*, *athetosis*, *chorea*, *hemiballismus*) ili je pak uočljiva oskudnost (*akinesia*) i usporenost (*bradykinesia*) pokreta. Pritom su stanja u kojima prevladavaju ukočenost i oskudnost pokreta označena kao *hypokinesia*, a stanja u kojima prevladava pojava nevoljnih pokreta kao *hyperkinesia*. Najpoznatiji primjer **hipokinetskog sindroma** je **Parkinsonova bolest**, a najpoznatiji primjeri **hiperkinetskog sindroma** su **Huntingtonova bolest** i **hemibalizam**.

Poput malog mozga, bazalni gangliji moduliraju aktivnost motoričke moždane kore i silaznih motoričkih putova

Moždana kora moćno djeluje i na mali mozak i na bazalne ganglije. S druge strane i mali mozak i bazalni gangliji preko talamusa moćno povratno djeluju na moždanu koru. Stoga mali mozak i bazalne ganglije označavamo kao dva velika modulacijska sustava što mijenjaju aktivnost moždane kore i silaznih motoričkih putova. Međutim, tri su značajne razlike između ta dva modulacijska sustava:

- 1) Gotovo cijela moždana kora se izravno projicira u bazalne ganglije (*fibrae corticostriatales*), dok na koru malog mozga djeluje posredno (kao *tractus corticopontinus* što završi na *nuclei pontis*, a odatle polaze *fibrae pontocerebellares*).
- 2) I mali mozak i bazalni gangliji preko talamusa povratno djeluju na moždanu koru. No, mali mozak poglavito djeluje na motoričku i premotoričku moždanu koru, dok bazalni gangliji moćno djeluju i na asocijacijsku prefrontalnu moždanu koru.
- 3) Mali mozak prima somatske osjetne informacije izravno iz kralježnične moždine i obilno je i dvosmjerno povezan s brojnim jezgrama moždanog debla (a mnoge od tih jezgara izravno djeluju na kralježničnu moždinu). Nasuprot tome, bazalni gangliji uopće nisu izravno povezani s kralježničnom

moždinom, a i veze s moždanim deblom su im vrlo oskudne.

Stoga je logično zaključiti da mali mozak izravno nadzire izvođenje pokreta, dok su bazalni gangliji uključeni u više, spoznajne vidove motoričkog ponašanja: planiranje i izvršavanje složenih motoričkih strategija. Uz to, opsežne veze s asocijacijskim područjima moždane kore i limbičnim strukturama omogućuju bazalnim ganglijima sudjelovanje u brojnim drugim funkcijama (npr. spoznajnim, jezičnim, afektivnim). Poznato je odavno da bolesti bazalnih ganglija uz motoričke poremećaje nerijetko dovode i do poremećaja mišljenja i pamćenja (u Parkinsonovoj i Huntingtonovoj bolesti nerijetko nastaje i demencija), osjećaja (afektivni poremećaji su obilježje i Parkinsonove bolesti) i jezičnih funkcija (nakon infarkta putamena ili kaudatusa).

Pet tijesno povezanih jezgara oblikuje sustav motoričkih bazalnih ganglija

Različiti dijelovi bazalnih ganglija imaju različite funkcije. Npr. *claustrum* je vezan uz vidni, a *corpus amygdaloideum* uz limbički sustav. Nadalje, motorički dio bazalnih ganglija je tijesno i anatomski i funkcionalno povezan s još nekim jezgrama međumozga i srednjeg mozga. Stoga danas neurofiziolozi funkcionalnu povezanost smatraju mnogo važnijom od morfologije, pa u motoričke bazalne ganglije ubrajaju sljedeće strukture (sl. 36-1 i 36-2):

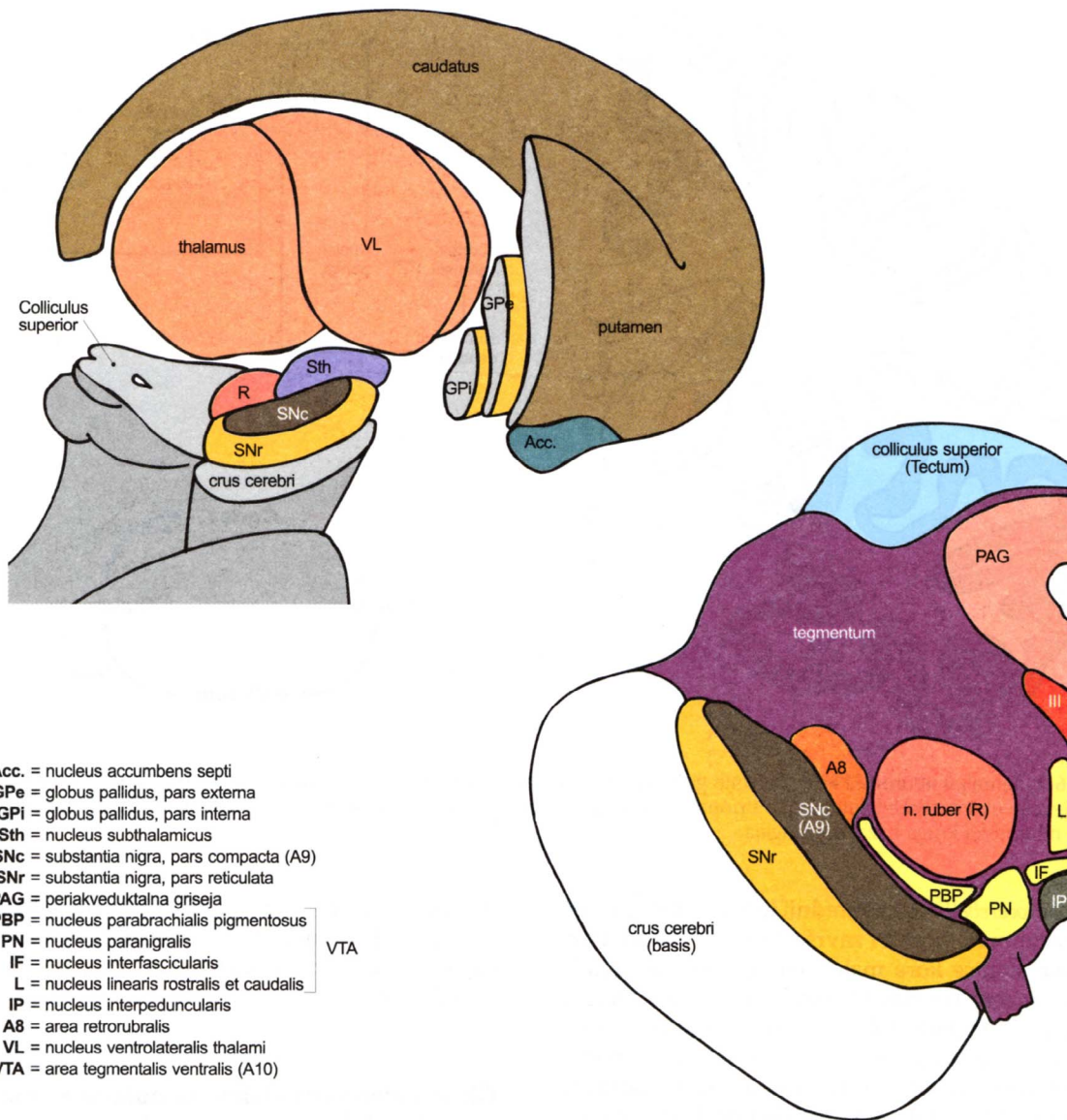
- a) *nucleus caudatus + putamen* (= *neostriatum*, vrlo često samo skraćeno: *striatum*),
- b) *globus pallidus* (= *pallidum*), što ima dva dijela, *pars externa* (GPe) i *pars interna* (GPi),
- c) *nucleus subthalamicus* (Sth),
- d) *Substantia nigra* (SN), što ima dva dijela: *pars compacta* (SNc) i *pars reticulata* (SNr).

U motoričke bazalne ganglije ubrajamo dio telencefalona (*neostriatum*), dio diencefalona (*pallidum* i *nucleus subthalamicus*) i dio mezencefalona (*substantia nigra*). Mnogi autori, na temelju upadljivih sličnosti citologije, neuronskih veza i funkcija, GPi i SNr smatraju zapravo dijelovima iste strukture što su tek razdvojeni unutarnjom čahuricom (*capsula interna*), baš kao što su razdvojeni *putamen* i *nucleus caudatus*. Na temelju neuronskih veza i funkcija, *neostriatum* je **glavno ulazno područje** bazalnih ganglija, a GPi i SNr su **glavne izlazne jezgre** bazalnih ganglija.

Unutarnje i vanjske veze bazalnih ganglija oblikuju jedan glavni i tri pomoćna neuronska kruga

Temeljni neuronski krug bazalnih ganglija je onaj što povezuje moždanu koru, strijatum, palidum, talamus i ponovno moždanu koru (sl. 36-2). Na taj glavni neuronski krug su priključena još tri pomoćna kruga (sl. 36-2):

- 1) **Neuronski krug strijatum – nigra – strijatum:** strionigralna vlakna su GABAerگیčka i projiciraju se u SNr, a nigrostrijatalna vlakna su dopaminska i polaze iz SNc.
- 2) **Neuronski krug pallidum – nucleus subthalamicus – pallidum:** GABAerگیčki projekcijski neuroni GPe se projiciraju kao palidosubtalamička vlakna u *nucleus*



Slika 36-1. Motorički bazalni gangliji. Uočite *nucleus accumbens septi* (Acc) kao limbički dio strijatuma, te četiri male jezgre (PBP, PN, IF i L) što oblikuju ventralno tegmentalno polje (*area tegmentalis ventralis* – VTA = skupina A10) u kojem su smješteni dopaminski neuroni mezolimbokortikalnog uzlaznog sustava. Dopaminski neuroni nigrostrijatalnog sustava smješteni su u SNc (= skupina A9). Nacrtno, uz izmjene, prema Nieuwenhuys i sur. (1988).

subthalamicus, a ekscitacijski glutamatni aksoni te jezgre se projiciraju kao subtalamopalidalna vlakna natrag u oba dijela paliduma (GPi i GPe).

- 3) **Neuronski krug kore velikog mozga – kora malog mozga – kora velikog mozga:** iz moždane kore polazi *tractus corticopontinus* što završi na *nuclei pontis*. Odatle *fibrae pontocerebellares* kao srednji krakovi malog mozga ulaze u mali mozak i završe u njegovoj kori. Purkinjeove stanice kore malog mozga aksone šalju u duboke jezgre (poglavito *nucleus dentatus* i *nucleus interpositus*), a odatle polazi (kroz gornje krakove malog mozga) *tractus cerebellothalamicus* (= *tractus dentatorubrothalamicus*) što završi u motoričkom području talamusa. Odatle talamokortikalna projekcija odlazi natrag u moždanu kora (sl. 36-3).

Navedeni krugovi se zatvaraju tako što palidotalamička, nigrotalamička i dentatorubrotalamička vlakna preko motoričkog područja talamusa odašilju povratne informacije u moždanu kora (sl. 36-3), a ta vlakna talamusu pristupaju

kroz *regio subthalamica* (sl. 36-4). Palidotalamička vlakna polaze kao *fasciculus lenticularis* i *ansa lenticularis*, što se ujedine u *fasciculus thalamicus*, a u subtalamusu oblikuju **Forelova polja** (sl. 36-4). Nadalje, motoričko područje talamusa oblikuju tri zasebne jezgre (sl. 36-5, gore):

- 1) **Ventroanteriorna jezgra (VA)**, preko koje moždanoj kori informacije donose nigrotalamička vlakna;
- 2) **Prednji dio ventrolateralne jezgre (VL_a)**, preko koje moždanoj kori informacije donose palidotalamička vlakna;
- 3) **Stražnji dio ventrolateralne jezgre (VL_p)**, preko koje moždanoj kori informacije donose dentatorubrotalamička vlakna.

Glavna aferentna vlakna za putamen i nucleus caudatus dolaze iz moždane kore, intralaminarnih jezgara talamusa i SNc

Putamen i *nucleus caudatus* su glavno ulazno područje bazalnih ganglija, što prima tri glavne skupine aferentnih vlakana:

- kortikostrijalna vlakna iz moždane kore (*fibrae corticostriatales*),
- aferentna vlakna iz intralaminarnih jezgara talamusa (*fibrae thalamostriatales*),
- moćnu dopaminsku projekciju (*fibrae nigrostriatales*) iz zbijenog dijela crne jezgre srednjeg mozga (*substantia nigra, pars compacta* – SNC).

Sve su te projekcije vrlo precizno topografski ustrojene. Zasebna područja moždane kore projiciraju se u zasebne dijelove strijatuma, pa stoga te veze imaju i različite funkcije. Primjerice, putamen je poglavito vezan uz pokrete trupa i udova, *nucleus caudatus* je uključen u pokretanje očiju i neke spoznajne funkcije, dok je *nucleus accumbens septi* (= ventralni, limbički strijatum) vezan uz limbički sustav.

Intralaminarne jezgre talamusa također su povezane sa zasebnim dijelovima bazalnih ganglija (sl. 36-5, sredina i dolje). **Centromedijana (CM) jezgra** eferentne aksone šalje u putamen (a moćnu projekciju prima iz motoričke moždane kore), dok **parafascikularna (Pf) jezgra** eferentne aksone šalje u *nucleus caudatus* (a važnu projekciju prima iz očnog polja čeonog režnja – polja FEF).

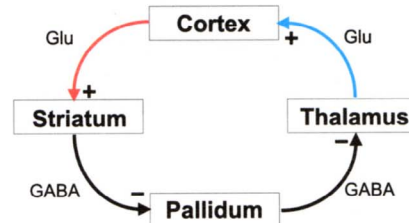
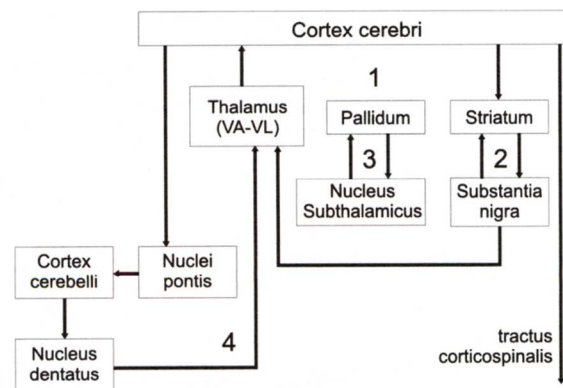
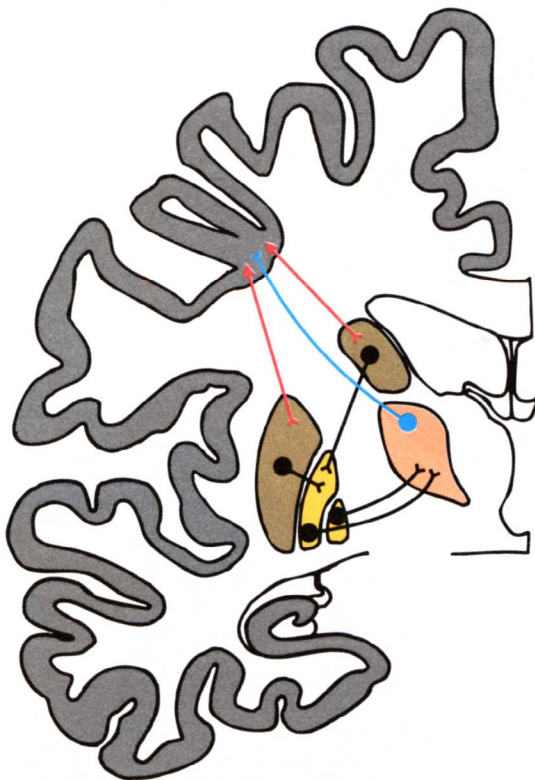
Neuroni strijatuma su raspoređeni u dva strukturno-funkcionalna odjeljka: matrix i striosome

Glavna vrsta neurona strijatuma (oko 90% svih neuronal) su srednje veliki projekcijski neuroni s dendritičkim trnovima (engl. medium spiny neurons). Ti su neuroni ujedno glavni cilj i izvanjskih aferentnih (kortikostrijalnih i talamostrijalnih) ekscitacijskih (glutamatnih) vlakana i

dopaminskih aksona što polaze iz SNC (*fibrae nigrostriatales*) i oblikuju glavni modulacijski aferentni sustav bazalnih ganglija (sl. 36-6). Neurotransmitter projekcijskih neurona strijatuma je GABA. Stoga oni svoje ciljne strukture (neurone GPi, GPe i SNr) inhibiraju. Međutim, spontana aktivnost projekcijskih neurona u mirovanju je vrlo mala, pa oni svoje ciljeve inhibiraju tek nakon što su na to potaknuti ekscitacijskim kortikostrijalnim aksonima. Naravno, na projekcijske neurone djeluju i aksoni lokalnih interneurona, kao i aksonske kolaterale susjednih projekcijskih neurona (sl. 36-6).

Preostalih 10% neurona strijatuma obuhvaća nekoliko vrsta interneurona: krupni acetilkolinški interneuroni te drugi interneuroni što sintetiziraju raznovrsne neuropeptide, npr. somatostatin, neuropeptid Y.

Istraživanjima ulazno-izlaznih neuronskih veza i neurotransmitera je otkriveno da su neuroni strijatuma raspoređeni u dvije vrste strukturno-funkcionalnih odjeljaka, tj. modula: brojne otočiće neurona (**striosome**) što su uklopljeni u preostali, opsežniji odjeljak (**matrix**). Te dvije vrste odjeljaka imaju različite ulazno-izlazne veze, različite neurotransmitere i različita histokemijska obilježja. Štoviše, novija neurofiziološka istraživanja su pokazala da se tijekom pasivnog pomicanja uda (oko jednog zgloba) aktiviraju neuroni jedne vrste strijalnih modula, dok se tijekom aktivnih pokreta (u istom zglobu) aktiviraju neuroni druge vrste strijalnih modula. To pokazuje da su ti strukturni moduli i funkcionalno različite jedinice, nalik kolumnama u moždanoj kori.



Slika 36-2. Temeljni neuronski krug bazalnih ganglija. Za pojedinosti vidi tekst. Uočite da su kortikostrijalne i talamokortikalne projekcije ekscitacijske (glutamat), a striopalidalne i palidotalamičke projekcije su inhibicijske (GABA). Shema prikazuje 4 temeljna neuronska kruga bazalnih ganglija.

Aksoni projekcijskih neurona strijatuma završavaju kao izravni put u GPi i SNr, a kao neizravni put u GPe

Projekcijske neurone strijatuma, na temelju njihovih neurotransmitera i načina sinaptičkog završetka njihovih aksona, dijelimo u dvije temeljne skupine (sl. 36-8):

- 1) Projekcijski neuroni što sintetiziraju inhibicijski neurotransmitter GABA i neuropeptid tvar P. Njihovi aksoni završavaju u GPi (kao *fibrae striopallidales*) i SNr (kao *fibrae strionigrales*) i oblikuju **izravni put**.
- 2) Projekcijski neuroni što sintetiziraju inhibicijski neurotransmitter GABA i neuropeptid enkefalalin (ENK). Njihovi aksoni završavaju u GPe (kao *fibrae striopallidales*) i oblikuju **neizravni put**.

To zapravo znači da zasebna područja moždane kore preko strijatuma djeluju na zasebna područja paliduma i supstancije nigre.

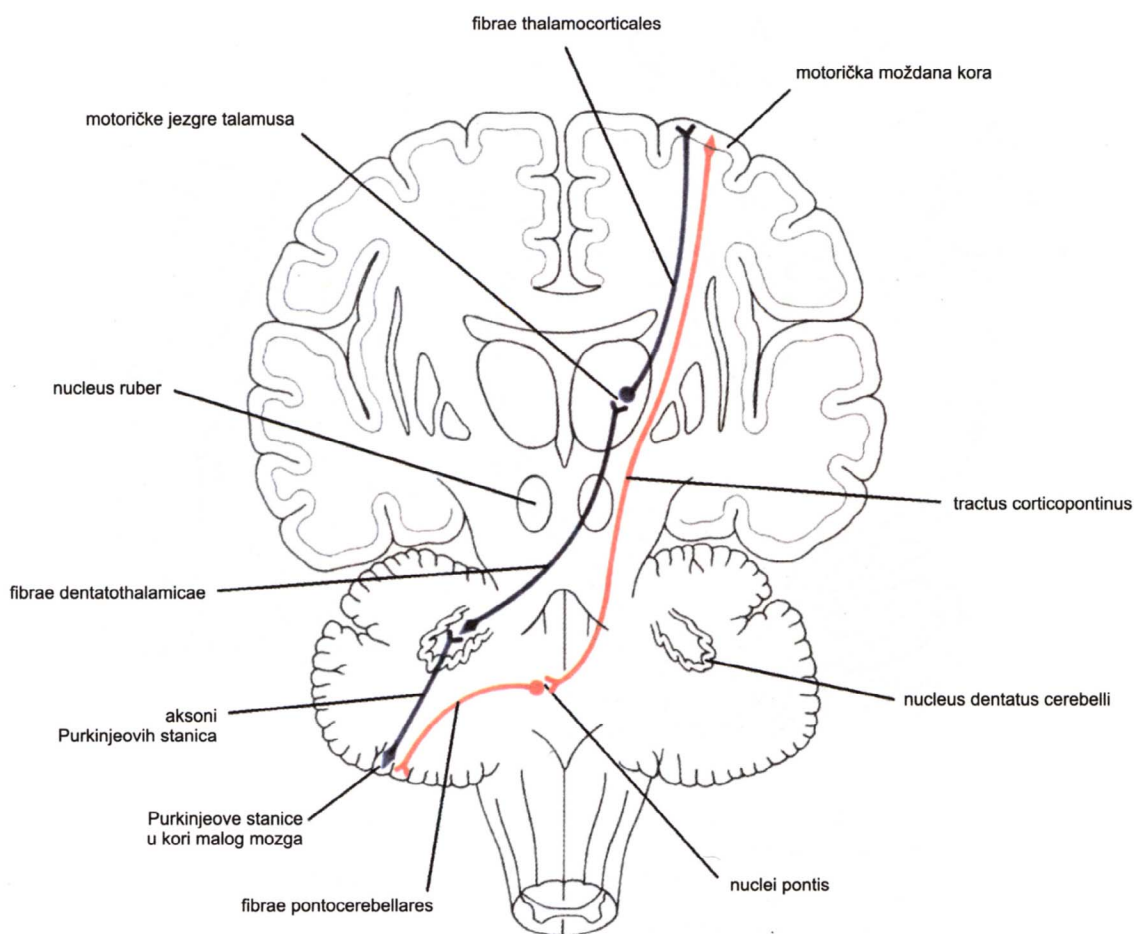
GPi i SNr su glavne izlazne jezgre bazalnih ganglija, što se projiciraju u motoričko područje talamusa, gornje kolikule i nucleus tegmenti pedunculopontinus

Neurotransmitter projekcijskih neurona GPi i SNr je GABA, a ti neuroni spontano su vrlo aktivni i u mirovanju tonički inhibiraju svoje ciljne strukture (motoričke jezgre talamusa, gornje kolikule, *nucleus tegmenti pedunculopontinus*). SNr se

projicira u VA jezgru talamusa i u srednje i duboke slojeve gornjih kolikula, a GPi se projicira u VLa jezgru talamusa i *nucleus tegmenti pedunculopontinus* (značajnu motoričku jezgru moždanog debla). Valja istaknuti da GPi također moćno tonički inhibira centromedijanu (CM) jezgru intralaminarnog područja talamusa, a ta jezgra moćno ekscitira putamen i prima moćne ekscitacijske projekcije iz motoričke moždane kore (sl. 36-5). Pored toga, SNr se projicira i u mediodorzalnu (MD) jezgru talamusa i preko nje djeluje na prefrontalnu asocijacijsku moždanu koru (PFC) i na čeonu očno polje (FEF) što upravlja voljnim skokovitim pokretima očiju.

Neizravni put vodi iz strijatuma preko GPe u nucleus subthalamicus

Projekcijski neuroni strijatuma što sintetiziraju GABA + ENK projiciraju se u GPe i (kad ih na to potakne kortikostrijalna projekcija) inhibiraju te palidalne neurone. Neurotransmitter GPe neurona je GABA, a ti neuroni inhibiraju neurone suptalamičke jezgre. *Nucleus subthalamicus* se sastoji od neurona što sintetiziraju neurotransmitter glutamat, pa snažno ekscitiraju svoje ciljne strukture, tj. oba dijela paliduma (GPi i GPe) (sl. 36-7). Dakle, *globus pallidus* i *nucleus subthalamicus* su dvosmjerno povezani; pritom se samo GPe projicira u *nucleus subthalamicus*, dok *nucleus subthalamicus* projekcije šalje natrag i u GPe i u GPi, a uz to



Slika 36-3. Neuronski krug kora velikog mozga – kora malog mozga – kora velikog mozga: *tractus corticopontinus* odlazi do *nuclei pontis*, a odatle *fibrae pontocerebellares* u koru malog mozga. Aksoni Purkinjeovih stanica se projiciraju u *nucleus dentatus*, a odatle *fibrae dentatothalamicae* odlaze (kao gornji pedunkuli) u motoričke jezgre talamusa suprotne strane. Krug zatvara talamokortikalna projekcija u motoričku moždanu koru (*fibrae thalamocorticales*).

ekscitira i neurone SNr. Drugim riječima, kad neizravni put aktivira projekcijske neurone suptalamičke jezgre, ti neuroni ekscitiraju inhibicijske GABA neurone u GPi i SNr, što uzrokuje pojačanu toničku inhibiciju ciljnih struktura (talamusa i gornjih kolikula).

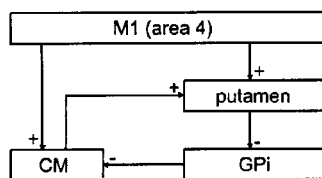
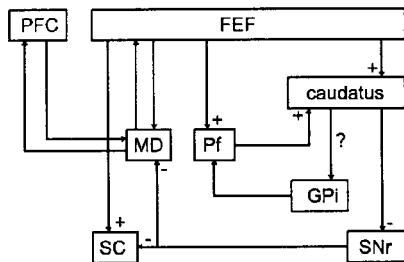
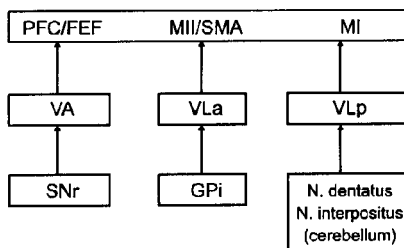
Dopaminska nigrostrijalna projekcija modulira aktivnost izravnog i neizravnog puta

Neuroni SNc sintetiziraju neurotransmiter dopamin, a njihovi aksoni oblikuju moćnu dopaminsku nigrostrijalnu projekciju. Ti dopaminski aksoni na neurone strijatuma djeluju preko dvije vrste dopaminskih receptora, D₁ i D₂ receptora. D₁ receptori potiču, a D₂ receptori inhibiraju aktivnost adenilil ciklaze i time povećaju ili smanje koncentraciju cAMP u strijatalnim neuronima. D₁ receptore imaju poglavito strijatalni projekcijski neuroni što sintetiziraju GABA i tvar P, dok D₂ receptore imaju poglavito strijatalni projekcijski neuroni što sintetiziraju GABA i encefalin. Valja spomenuti da limbički dio strijatuma (*nucleus accumbens septi*) ima i posebne, D₃ dopaminske receptore. Preko tih D₁ i D₂ receptora, nigrostrijalna dopaminska projekcija zapravo na različit način regulira ekspresiju gena za sintezu neuropeptida u dotične dvije vrste projekcijskih neurona strijatuma. Dopaminska projekcija ekscitira projekcijske GABA + tvar P neurone što se projiciraju u GPi i SNr, tj. pojačava aktivnost izravnog puta, ali inhibira projekcijske GABA + ENK neurone što se projiciraju u GPe, tj. smanjuje

aktivnost neizravnog puta. Kako izravni put facilitira pokrete (disinhibicijom talamusa i moždane kore), a neizravni put djeluje upravo suprotno (pojačana inhibicija talamusa), čini da se dopaminska projekcija u oba slučaja dovodi do facilitacije pokreta.

Naime, uočeno je da lijekovi što pojačavaju djelovanje dopamina, npr. amfetamin ili različiti agonisti dopamina, uzrokuju pojačanu sintezu tvari P u strijatumu, dok lijekovi što smanjuju djelovanje dopamina, npr. neuroleptici, uzrokuju pojačanu sintezu encefalina u strijatumu. I u Parkinsonovoj bolesti (u kojoj propadaju dopaminski neuroni SNc) pojačana je sinteza encefalina, a smanjena sinteza tvari P u strijatumu. Drugim riječima, u Parkinsonovoj bolesti je smanjena aktivnost projekcijskih GABA + tvar P neurona (za GPi i SNr), a pojačana aktivnost projekcijskih GABA + ENK neurona (za GPe). Smatra se da je to mehanizam nastanka hipokinetskog sindroma – pojačana aktivnost neizravnog puta uzrokuje pojačanu toničku inhibicijsku aktivnost GPi i SNr i time smanjenu aktivnost talamusa i gornjih kolikula. I obrnuto, u ranim stadijima Huntingtonove bolesti (u kojoj propadaju neuroni strijatuma) prvo propadaju projekcijski GABA + ENK neuroni što se projiciraju u GPe. S druge strane, projekcijski GABA + tvar P neuroni ostaju još neko vrijeme očuvani, pa i dalje inhibiraju GPi i SNr. Kako se taj učinak izravnog puta sada više ne uspijeva poništiti djelovanjem neizravnog puta (preko suptalamičke jezgre), tonička inhibicijska aktivnost GPi i SNr je trajno smanjena, a ekscitacijska aktivnost talamusa na moždanu koru je

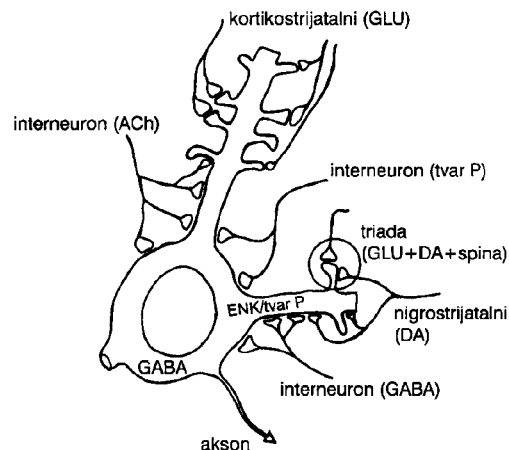




Slika 36-5. Gore: SNr, GPi i *nucleus dentatus* eferentne signale u moždanu koru čeonog režnja odašilju preko tri zasebne jezgre motoričkog područja talamusa (od rostralno prema kaudalno: VA, VLd i VLp). M = primarna motorička kora; PM = premotorička kora; SMA = dodatna motorička kora; FEF = frontalno očno polje; PFC = prefrontalna asocijacijska kora. **Sredina i dolje:** Intralaminarne jezgre talamusa (centromedijana – CM i parafascikularna – Pf) moćno inerviraju strijatuma. Pritom se Pf projicira u caudatus, a CM u putamen.

pojačana. Vjeruje se da je to podloga nastanka koreoatetozе, tj. hiperkinetskog sindroma u početnoj fazi Huntingtonove bolesti.

Razmotrimo još jednom ukratko navedene podatke o neurotransmiterima bazalnih ganglija (sl. 36-8). **Glutamat** je ekscitacijski neurotransmiter kortikostrijatalnih, talamokortikalnih i subtalampalidnih, tj. subtalampalidnih, strionigralnih, palidotalamičkih, palidosubtalamičkih i nigrotektalnih aksona. U izravnom putu kortikostrijatalni aksoni pojačavaju inhibicijsko djelovanje **GABA + tvar P** neurona na GPi i SNr i time disinhibiraju talamus (koji potom facilitira djelovanje motoričke moždane kore). U neizravnom putu kortikostrijatalni aksoni pojačavaju inhibicijsko djelovanje **GABA + ENK** neurona na GPe i time disinhibiraju subtalamičku jezgru. Ta potom ekscitira GPi i SNr i time pojača toničku inhibiciju talamusa. Djelovanje ta dva sustava je normalno uravnoteženo, a ključnu ulogu u održavanju te ravnoteže imaju **nigrostrijalni dopaminski sustav** (iz SNc) i *nucleus subthalamicus*. Stoga je razumljivo da poremećaji aktivnosti različitih dijelova ta dva usporedna puta mogu narušiti tu ravnotežu – bilo zbog propadanja dopaminskih neurona SNc (**Parkinsonova bolest**), bilo zbog propadanja subtalamičke jezgre (infarkt u području



Slika 36-6. Projekcijski neuroni strijatuma imaju kao glavni neurotransmiter GABA, a uz nju ili tvar P ili encefalin (ENK). Glutamatni kortikostrijatalni aksoni sinapse prave na glavama spina, a dopaminski nigrostrijalni aksoni sinapse prave na vratovima spina i tako nastaju posebne sinaptičke trijade. Različiti interneuroni sinapse uspostavljaju na proksimalnim dijelovima dendrita ili na somi projekcijskih neurona.

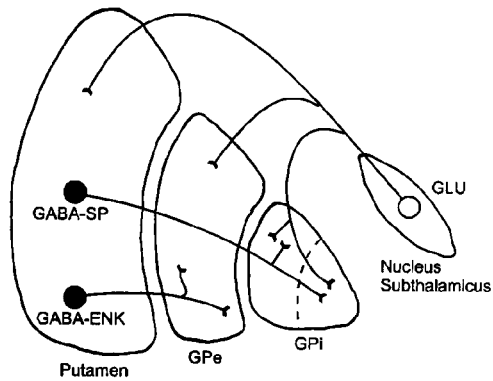
suptalamusa), bilo zbog propadanja samih projekcijskih neurona strijatuma (**Huntingtonova bolest**). Ovisno o tome koja je struktura najviše pogođena, pojave se **hiperkinetski sindrom, hipokinetski sindrom, te distonija**.

Bolesti bazalnih ganglija imaju karakteristična obilježja

Za bolesti bazalnih ganglija tipična je pojava sljedećih vrsta nevoljnih pokreta:

- Tremor:** ritmično i nevoljno podrhtavanje.
- Athetosis:** spori crvoliko-uvijajući pokreti prstiju i šaka, a ponekad i nožnih prstiju – od grč. *athetos* = koji je stalno u pokretu, stalno mijenja položaj.
- Chorea:** kratki, nepravilni, trzavi i posve nevoljni pokreti neke skupine mišića udova i lica. Noga poskakuje, ruke i prsti lepršaju zrakom, lice se krivi u grimase, tijelo se potresa – kao u nekom posebnom plesu. Naziv i dolazi od grč. *chorea* = ples, kao npr. u riječi koreografija. Stoga su u starini tu pojavu u bolesnika i nazivali plesom Svetog Vida.
- Hemibalizam:** siloviti, bacakajući pokreti uzrokovani kontrakcijama i proksimalnih i distalnih mišića jedne strane tijela.
- Dystonia:** trajni i abnormalni položaj dijela tijela ili cijelog tijela, uzrokovan kroničnom rigidnošću.

Ti se poremećaji često javljaju zajedno, a većina ih ima zajedničku podlogu. Sve motoričke poremećaje pogodno je podijeliti u dvije skupine: a) **negativne znakove**, što se mogu pripisati gubitku funkcije specifičnih neurona te b) **pozitivne znakove** (= **pojave oslobađanja**, engl. *release phenomena*), što su uzrokovani pojavom abnormalnog obrasca aktivnosti neurona kad je oštećen nadzorni (obično inhibicijski) aferentni ulaz za te neurone. Vjeruje se da su abnormalni pokreti u bolestima bazalnih ganglija primjer takvih pozitivnih znakova, tj. pojave oslobađanja. Neke znakove bolesti bazalnih ganglija možemo povezati s promjenama specifičnih neurotransmiterskih sustava. Npr. akinezija je često povezana s rigidnošću i poremećajima stava tijela, a posljedica je razaranja ili blokade uzlaznih



Slika 36-8. Projekcijski neuroni strijatumu su ili GABA-tvar P ili GABA-ENK, a glutamat (GLU) je neurotransmiter neurona subtalamičke jezgre (STN).

dopaminskih putova – primjerice, propadanjem dopaminskih neurona u SNc u Parkinsonovoj bolesti, ili trovanjem posebnim toksinom (MPTP) što ubija dopaminske neurone.

Gubitak dopaminskih neurona u SNc uzrokuje Parkinsonovu bolest

Parkinsonova bolest (= *paralysis agitans*) je jedna od najbolje proučenih bolesti bazalnih ganglija. Njezini su simptomi sljedeći:

- 1) Podrhtavanje (tremor) u mirovanju.
- 2) Specifičan porast mišićnog tonusa ili rigidnost obilježena “**pojavom zupčanika**”.
- 3) Otežano započinjanje pokreta i oskudnost spontanij pokreta (*akinesia*).
- 4) Usporeno izvođenje pokreta (*bradykinesia*).

Promatrajući bolesnika, uočava se da nema “malih pokreta” – pomicanja ruku, česanja, gestikulacije, premještanja nogu, treptanja, mimike (lice poput maske). Kad se bolesnika zamoli da nešto učini (npr. da ustane sa stolice, hoda, sjedne, rukom dotakne nos i sl.), opaža se zamjetna stanka prije početka pokreta. To se zbiva tako sporo da poželimo kazati “No, učinite to već jednom, požurite!” – a to je baš ono što bolesnik više ne može! Bolesnikovo lice je skoro nepokretno, a ipak se iza te “krinke” i iza sporij kretnji “hodajućeg kipa” često skriva duh svijetao, budan i napete svijesti. Ipak, kad govori – šapuće (često gotovo nečujno), a kad piše, slova su sićušna poput mrava; kad počne hodati, koraci ubrzo postaju sve brži i sve kraći. Ako izgubi ravnotežu i počne padati, nema normalnih pokušaja da ravnotežu povрати, npr. ispružanja ruke, pomicanja stopala na bolje uporište – bolesnik pada poput posječenog stabla u šumi. Nadalje, kad stoji ili sjedi, leđa su mu povijena, glava pognuta (u krajnjem stadiju bolesti cijelo je tijelo skoro nepokretno – bolesnik sam ne može ni hodati, niti se obući, niti jesti i treba mu potpuna i trajna njega). Kad tako miruje, podrhtavaju mu ruke (tremor u mirovanju) i prsti se pritom karakteristično povijaju i ispružaju (“kao da broji novčanice”). No, kad voljni pokret započne, tremor se ublaži ili nestane.

Oko 1958. je Švedanin Arvid Carlsson uočio da je 80% dopamina u mozgu smješteno u bazalnim ganglijama (koji čine tek 0.5% ukupne težine mozga). Ubrzo potom je Oleh Hornykiewicz u Beču tijekom obdukcija uočio da je koncentracija dopamina u mozgu preminulih bolesnika s Parkinsonovom bolešću vrlo mala. Tako je *Parkinsonova bolest*

postala prvi primjer bolesti mozga povezane s deficitom specifičnog neurotransmitera. To je otkriće potaknulo sustavno istraživanje promjena drugih neurotransmitera u drugim moždanim poremećajima, uključujući i depresiju, shizofreniju i demenciju.

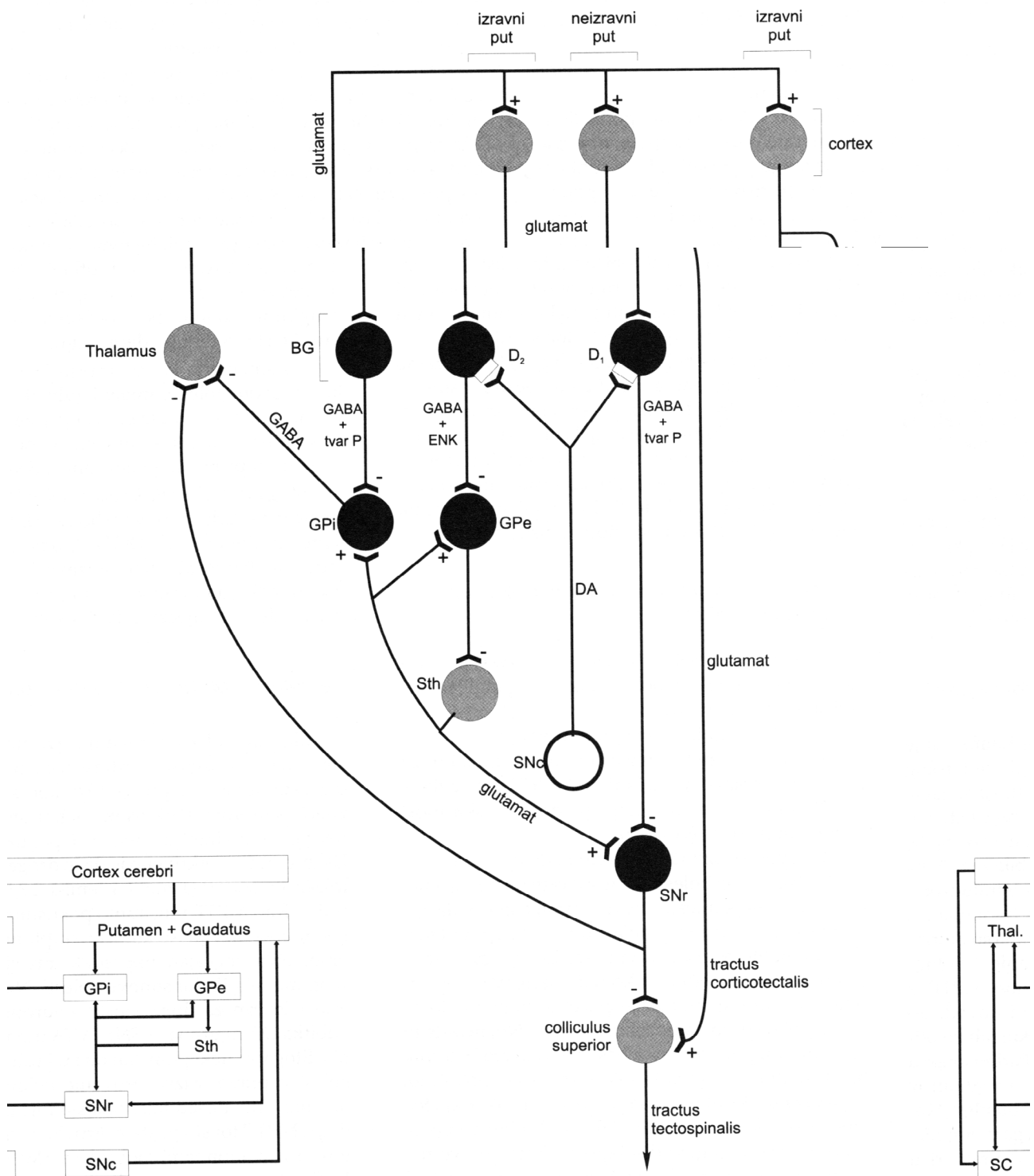
Uz smanjenu koncentraciju DA, bolesnici s Parkinsonovom bolešću imaju i gubitak neurona i depigmentaciju SNc. Sva ta opažanja su jasno ukazala da je vjerojatni uzrok smanjenja koncentracije DA u strijatumu propadanje neurona u SNc. Stoga su Walter Birkmayer i Oleh Hornykiewicz bolesnicima s Parkinsonovom bolešću intravenski davali preteču dopamina L-DOPA (što prolazi kroz krvno-moždanu barijeru) i time su izazvali kratkotrajno, ali vrlo upadljivo ublažavanje simptoma. To je otvorilo put modernom liječenju Parkinsonove bolesti.

Neurotoksin MPTP uzrokuje Parkinsonov sindrom

Skupina od 7 ovisnika u sjevernoj Kaliforniji je 1982. na sebi iskušala intravenski oblik sintetskog derivata heroina, a poslije toga kod svih su se javili znaci i simptomi Parkinsonove bolesti: rigiditet, akinezija, bradikinezija, tremor i poguren stav tijela. Uskoro potom je otkriveno da je droga bila zagađena toksinom MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,5-tetrahidropiridin). Kad MPTP injiciramo pokusnim životinjama i kod njih se razviju isti klinički simptomi. Ta su otkrića omogućila značajan napredak: razvijanje životinjskog modela Parkinsonove bolesti. Naime, MPTP je vrlo toksičan za dopaminske neurone i dovodi do gubitka DA neurona iz SNc i VTA u pokusnih životinja. Stoga su neki pomislili da i u ljudi Parkinsonovu bolest zapravo izaziva trovanje nekim toksinom iz okoline – no, dosad takav toksin nije pronađen. Nadalje, MPTP toksin postaje otrovan kad ga u organizmu monoaminooksidaza (MAO) pretvori u MPP+ (1-metil-4-fenilpiridinij). To sugerira da inhibitori MAO možda mogu usporiti razvoj Parkinsonove bolesti. Doista, L-deprenil (selektivni inhibitor MAO-B) usporuje razvoj Parkinsonove bolesti i povećava koncentraciju DA u mozgu takvih bolesnika (vjerojatno stoga što MAO također katalizira degradaciju dopamina). Stoga se danas L-deprenil rabi zajedno s L-DOPA u liječenju Parkinsonove bolesti. No, L-DOPA samo ublažava neke simptome, ali ne mijenja tijek same bolesti. Uz to, nakon dugotrajne terapije mnogi pacijenti postaju neosjetljivi na L-DOPA ili trpe od različitih sporednih pojava liječenja.

Tardivna diskinezija je posljedica dugoročnog liječenja antipsihoticima

Tardivna diskinezija je klinički poremećaj karakteriziran pojavom nevoljnih pokreta (posebice lica i jezika), a javlja se kao **jatrogena** (liječenjem izazvana) poremetnja kod pacijenata koji se dugotrajno liječe antipsihoticima što potiskuju aktivnost dopaminskih neurona, npr. fenotiazinima (klorpromazin, perfenazin) i butirofenonima (haloperidol). Ti lijekovi blokiraju dopaminski sinaptički prienos i vjerojatno nakon dugotrajne primjene čine dopaminske receptore preosjetljivima na dopamin. Time se naruši ravnoteža dopaminskog, acetilkolinog i GABA-sustava u strijatumu i pojave se nevoljni ekstrapiramidni pokreti.



ni put čine aksoni projekcijskih GABA + tvar P neurona što inhibiraju GPI i SNr i time disinhibiraju talamokortikalne kolikule. Uočite da moždana kora (FEF) može i izravno ekscitirati gornje kolikule (*tractus corticotectalis*). Inače aksoni projekcijskih GABA + ENK neurona što inhibiraju GPe, pa GPe prestane inhibirati subtalamičku jezgru (Sth) ekscitira GPI i SNr i time pojača toničku inhibiciju talamokortikalnog sustava. Dopaminski neuroni iz SNc i most i izravnog i neizravnog puta – preko D₁ receptora pojačavaju aktivnost izravnog, a preko D₂ receptora oslabljuju aktivnost neizravnog puta i tako u oba slučaja disinhibiraju talamokortikalni sustav.

Slika 36-9. Izravni i indirektni putovi u bazalnim ganglijama i gornjoj kolikuli. Neizravni put čiji je jezgra (Sth); stožer moduliše aktivnost

U Huntingtonovoj bolesti propadaju neuroni strijatuma

Američki liječnik George Huntington (Long Island, New York) je 1872. opisao bolest što su je on sam, njegov otac i njegov djed pomno pratili kroz nekoliko generacija bolesnika. Četiri glavna obilježja te bolesti su bila: nasljednost, *chorea*, demencija i smrt 15-20 godina nakon početka. Tu bolest danas stoga nazivamo Huntingtonova bolest, a ona pogađa podjednako učestalo i muškarce i žene (oko 5 na 100.000) i u većine bolesnika se počne razvijati u 4. ili 5. desetljeću života. Dakle, bolest pogađa poglavito pojedince koji su vjenčani i već imaju djecu; svako dijete oboljelog roditelja ima 50% šanse da naslijedi bolest. To jasno ukazuje na jedan od u prošlosti vrlo tragičnih vidova te bolesti: djeca bolesnika s neizlječivom Huntingtonovom bolešću su desetljećima živjela u strahu da su naslijedili tu bolest i da će od nje umrijeti (naime, tada nije bilo testova kojima bi se bolest mogla dijagnosticirati prije pojave prvih simptoma, pa da se takvi pacijenti onda eventualno uzdrže od rađanja djece).

Prvi znaci bolesti su suptilni: odsutnost duha, razdražljivost i depresija, praćeni malim trzavim pokretima i meškoljenjem, nespretnošću ili iznadnim padovima. Nekontrolirani pokreti (istaknuto obilježje bolesti) postupno se pojačavaju dok bolest nesretnika ne prikuje uz postelju ili invalidska kolica. Govor isprva postaje nejasan, potom nerazumljiv i potom posve nestaje, dok izrazi lica postaju iskrivljeni i groteskni. Propadaju i spoznajne funkcije i na kraju nestaje sposobnost racionalnog razmišljanja. Nema lijeka za tu bolest i ona se postupno i neumitno razvija, vodeći bolesnika u potpunu invalidnost i smrt.

Huntingtonova bolest je posljedica gubitka specifičnih skupina acetilkolinskih interneurona i projekcijskih neurona strijatuma, posebice kaudatusa. Smrt neurona (do 90%) strijatuma se smatra uzrokom koreje. Poremećaji spoznajnih funkcija su posljedica bilo pratećeg gubitka kortikalnih neurona bilo poremećaja funkcije "spoznajnih" dijelova bazalnih ganglija, tj. onih dijelova koji su povezani s dorzolateralnom i orbitofrontalnom prefrontalnom asocijacijskom moždanom korom. Gubitak neurona je isprva selektivan: prvo propadaju GABAergički neuroni što se projiciraju u GPe. Time nestaje inhibicija GPe i dolazi do pojačane inhibicije supralamičke jezgre.

Ukratko, *Huntingtonova bolest je klinički obilježena hiperkinezom i hipotonijom, a Parkinsonova je bolest klinički obilježena upravo suprotnim pojavama – hipokinezom i hipertonijom*. Degeneracija nigrostrijatalnog dopaminskog sustava u Parkinsonovoj bolesti dovodi do nesposobnosti započinjanja željenih pokreta. Degeneracija glavnih projekcijskih neurona bazalnih ganglija u Huntingtonovoj bolesti obilježena je, nasuprot tome, pojavom nekontroliranih pokreta. Štoviše, u obje bolesti supralamička jezgra ima bitnu ulogu u posredovanju abnormalnih izlaznih signala bazalnih ganglija. Čini se da nevoljne pokrete uzrokuje neka vrsta neravnoteže između dopaminskog, acetilkolinskog i GABAergičkog sustava u strijatumu.

Genetski pokazatelji Huntingtonove bolesti su poznati

Nedavno je otkriveno da su gotovo svi bolesnici koji boluju od Huntingtonove bolesti, a žive na istočnoj obali S.A.D., potomci dva pretka rođena u mjestu Suffolk u Engleskoj, koji su emigrirali u Salem, Massachusetts 1630. godine. Po svemu sudeći, neke žene koje su u prošlosti spaljivane kao

"vještrice iz Salema" zapravo su bolovale od Huntingtonove bolesti! Taj obiteljski obrazac nasljeđivanja je vrlo dojmljiv, jer je praćen kroz 12 generacija (dulje od 300 godina), a bolest se javila u svakoj generaciji. Huntingtonova bolest se nasljeđuje kao vrlo prodorna, autosomno dominantna bolest, a mutirani gen (odgovoran za pojavu bolesti) je smješten na 4. kromosomu. To omogućuje dijagnosticiranje bolesti prije pojave simptoma (ili čak prenatalno!), a također omogućuje kloniranje i istraživanje defektnog gena, pa time i konačno upoznavanje načina na koji mutacija dovodi do nastanka bolesti.

Glutamatna ekscitotoksičnost pridonosi umiranju strijatalnih neurona u Huntingtonovoj bolesti

Nedavna istraživanja su pokazala da u odraslom mozgu do smrti neurona često dolazi uslijed patološke pretvorbe normalnih transmitterskih signalnih mehanizama u mehanizme za razaranje i ubijanje neurona. Najpoznatiji i najbolje proučen je primjer glutamata. Glutamat je glavni ekscitacijski neurotransmiter što ekscitira gotovo sve centralne neurone i u aksonskim završecima je nazočan u vrlo velikim koncentracijama (10^{-3} M). Tijekom normalnog sinaptičkog prijenosa, koncentracija glutamata u sinaptičkoj pukotini samo se nakratko povećava. No, trajnije i difuzno (širenjem izvan sinaptičke pukotine) povećanje koncentracije glutamata u izvanstaničnoj tekućini ubija neurone. Taj mehanizam smrti stanica odvija se poglavito trajnim djelovanjem glutamata na NMDA receptore, što dovodi do pretjeranog utjecanja Ca^{2+} u neuron. Suvišak Ca^{2+} prvo oštećuje, a potom ubija neuron. Prvo, Ca^{2+} može mobilizirati proteaze ovisne o Ca^{2+} . Drugo, Ca^{2+} aktivira PLA_2 , a ta oslobađa arahidonsku kiselinu, pa nastaju tvari što uzrokuju upalu, a vjerojatno i slobodni radikali što potiču druga destruktivna zbivanja.

Toksične promjene izazvane glutamatom nazivamo **glutamatna ekscitotoksičnost**. Vjeruje se da te promjene uzrokuju oštećenje i smrt stanica nakon akutne moždane ozljede, npr. moždane kapi ili pretjeranih konvulzija. Uz to, ekscitotoksičnost vjerojatno doprinosi kroničnim degenerativnim bolestima mozga, npr. Huntingtonovoj bolesti. Moguće je da abnormalni gen na 4. kromosomu proizvodi abnormalnost što dovodi do pretjerane aktivacije NMDA receptora.