

Funkčné prepojenie bazálnych ganglií

**MUDr. Miroslav Vašítk, MUDr. Kateřina Menšíková, Ph.D., MUDr. Sandra Kurčová,
MUDr. Michaela Kaiserová, Ph.D., MUDr. Zuzana Matejčíková, prof. MUDr. Petr Kaňovský, CSc.**
Neurologická klinika a Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

Okruhy bazálnych ganglií podporujú široké spektrum senzomotorických, kognitívnych a emočne-motivačných funkcií mozgu. Hlavnou úlohou bazálnych ganglií je učenie a selekcia najvhodnejších motorických a behaviorálnych programov. Základom mechanizmov selekcie je interná funkčná organizácia bazálnych ganglií, ktoré spolu s cerebellom podstupujú rozsiahlu, takmer dve desaťročia trvajúcu periódu postnatálneho vývoja. Faktory, ktoré ovplyvňujú normálny vývoj mozgu, ovplyvňujú aj funkcie oboch uvedených štruktúr. Dôležitou oblasťou ďalšieho výskumu bude presnejšie určenie vplyvu bazálnych ganglií a cerebella na proces učenia v oblasti pohybových schopností. Zaujímavou otázkou ostáva stupeň interakcie medzi oboma štruktúrami.

Kľúčová slova: cerebellum, dopamín, vývoj, okruh, organizácia, kortex.

Functional basal ganglia interconnection

The circuits of basal ganglia support a wide range of sensorimotor, cognitive and emotional- motivational brain functions. A main role of the basal ganglia is a learning and selection of the most appropriate motor and behavioral programs. The internal functional organization of the basal ganglia is important for selection mechanisms. Development of basal ganglia and cerebellum takes place over an extended period of time, in human spanning almost two decades. Factor that affect the normal development of the brain affect the functions of both structures. An important issue for future research might be the more precise determination of the contribution of the basal ganglia and the cerebellum to the learning of skillful movements, an interesting question is the extent of interaction between these two structures.

Key words: cerebellum, dopamine, development, circuit, organization, cortex.

Úvod

Odlišné štruktúry centrálného nervového systému spúšťajú a koordinujú priestorové a časové vzorce svalových kontrakcií, na ktorých sú založené **voľné aj mimovoľné pohyby**. Pre adekvátnu motoriku je zásadné výsledné nastavenie týchto štruktúr a ich neuronálnych sietí zahrnutých v **motorických programoch**. Väčšine našich pohybových schopností a komplexnému správaniu sa učíme v priebehu vývoja. Následne ich v dospelosti uchováujeme a zdokonaľujeme. Na celoživotnom procese učenia sa podieľajú rozsiahle časti mozgu, ale v prípade pohybových schopností má zásadnú úlohu **kortex, cerebellum a bazálne gangliá**. Pochopenie normálnych štruktúrnych a funkčných vzťahov medzi mozgovými

štruktúrami zahrnutými v motorických úlohách je zásadné pre porozumenie etiológie a patogenézy „movement disorders“. Vykonávanie úmyselných pohybov vyžaduje jemnú koordinovanú činnosť nielen **motorických, ale aj senzitivných systémov**. S tým sa stretávame napríklad pri dystónii, pri ktorej majú somatosenzorické vstupné informácie zásadnú úlohu. Senzomotorická integrácia zahŕňa všetky časti motorického a senzitivného systému. Hlavnými komponentmi motorických okruhov sú **bazálne gangliá, premotorický a motorický kortex** (Kaňovský et Rosales, 2011). Komplexné pohyby sa musíme učiť a musíme ich pravidelne vykonávať. Správna realizácia takýchto pohybov je závislá od presného načasovania aktivácie a zmien motorických programov, čo je vstiepené do mozgu

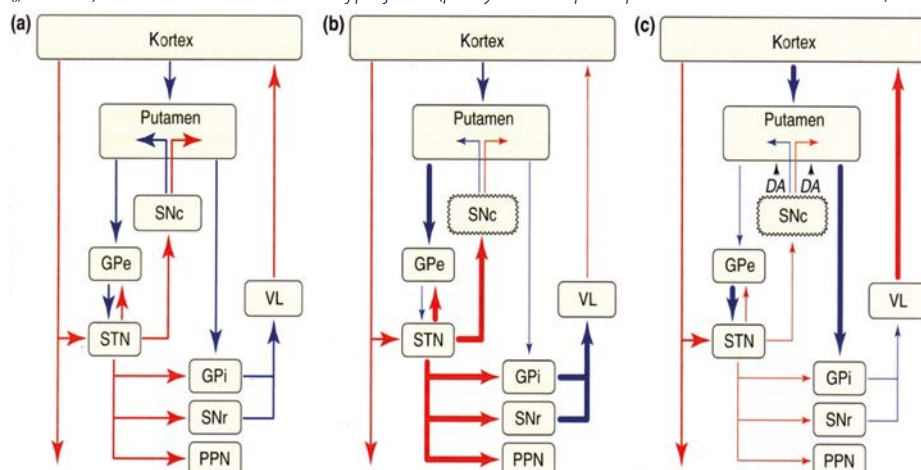
v priebehu učenia. Hovoríme o takzvanej **motorickej pamäti**, ktorá sa rozvíjala v priebehu ľudskej fylogény. Konkrétne štruktúry, ktoré formujú substrát motorickej pamäti, nie sú známe, ale predpokladá sa významná úloha rozsiahlych predných oblastí **frontálneho laloka**. Pohyb je kontrolovaný **senzomotorickými spätnoväzbovými okruhmi** (Kaňovský, 2002). Pohyb je iniciovaný motorickým kortexom, ktorý priamo alebo nepriamo, prostredníctvom lokálnych nemotorických okruhov, vplýva na mozgový kmeň a miechu. Niektoré kortikálne a subkortikálne centrá vrátane bazálnych ganglií a cerebella pôsobia na motorický kortex s cieľom formovať konečný descendný signál. **Bazálne gangliá a cerebellum** uplatňujú svoj vplyv na koncové motorické výstupy prevažne



KORESPONDENČNÁ ADRESA AUTORA: MUDr. Miroslav Vašítk, vastik1@seznam.cz
Neurologická klinika a Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

Cit. zkr: Neurol. praxi 2017; 18(4): 266–270
Článek přijat redakcí: 1. 11. 2016
Článek přijat k publikaci: 31. 1. 2017

Obr. 1. Klasický model fungovania motorických okruhov bazálnych ganglií v normálnom stave (a), pri rozvoji parkinsonizmu (b) a v pokročilom, fluktuujúcom štádiu pri dopamínergickej substitúcii (c). Inhibičné projekcie sú znázornené modrou farbou, excitačné projekcie sú znázornené červenou farbou. Sila šípky („hrúbka“) značí úroveň aktivácie danej projekcie (poskytnuto od pana prof. MUDr. Petra Kaňovského, CSc.)

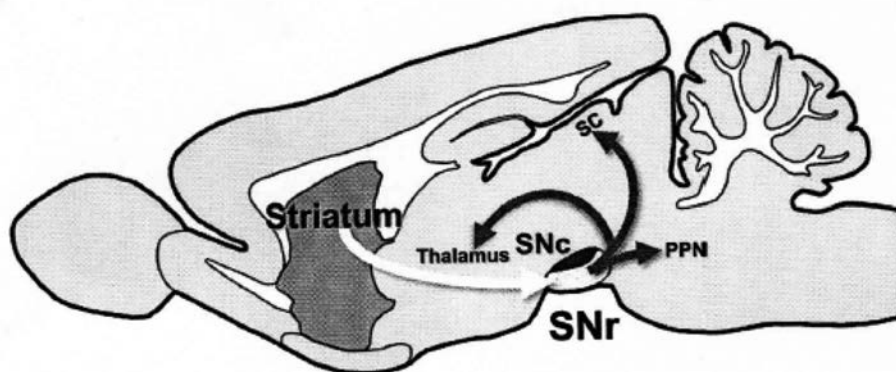


(a) Striatum komunikuje s eferentnými neurónmi v globus pallidus medialis (Gpi) a v retikulárnej časti substantia nigra (SNr) priamo a so synaptickými spojmi v globus pallidus lateralis (Gpe) a subthalamickým jadrom (STN) nepriamo. Usudzuje sa, že dopamín inhibuje neuronálnu aktivitu v nepriamom okruhu a má excitačnú funkciu v okruhu priamom.

(b) Pri rozvoji parkinsonizmu vedie deplécia dopamínu k dezinhibícii striatálnych neurónov nesúcich D2 receptory v nepriamom okruhu, následkom čoho sa zvyšuje inhibícia neurónov v Gpe a dezinhibícia STN. Výsledná hyperaktivita neurónov STN vedie k nadmernej excitácii neurónov v Gpi a SNr a k prestrelenej inhibícii v talamokortikálnych okruhoch a kmeňových centrách, čo spôsobí klinické prejavy parkinsonizmu.

(c) Dyskinézy, ku ktorým je systém náchylný pri liečbe L-DOPA sú spôsobené znížením aktivity v STN. Klasický model predpokladá, že sa tak deje na základe dopamínom zvýšenej inhibície striatálnych a Gpe neurónov, ktorá vedie k zvýšenej inhibícii STN a zníženej aktivácii Gpi/SNr. Konečným výsledkom je potom znížená inhibícia v talamokortikálnych okruhoch, ktorá spôsobí zvýšenú excitáciu v motorických oblastiach kortexu, manifestujúcu sa klinicky rozvojom dyskinéz.

Obr. 2. Schématický diagram toku informácií cez striatonigrálnu os. SNr substantia nigra pars reticularis, SNc substantia nigra pars compacta, SC superior colliculus, PPN nucleus pendunculopontinus (upravené podľa Yamada et al., 2015)



cez **talamus**, pričom pôsobia na **descendentné kortikobulbárne a kortikospinálne motorické dráhy**, ktoré vychádzajú z motorických a nemo-torických oblastí cerebrálneho kortexu. Bazálne gangliá a cerebellum majú zásadnú a osobitú úlohu v **organizácii, koordinácii, načasovaní, v určení poradia zložiek** normálneho motorického výstupu a v učení pohybov, hoci v rozdielnych aspektoch a v rozdielnych fázach. Usporiadanie vnútorných spojov bazálnych ganglií a ich funkčne anatomické vzťahy s talamokortikálnym systémom

(frontálnym) a s počtom centier v mezencefale podporuje hypotézu, že **bazálne gangliá hrajú úlohu v podpore voľných motorických programov a v potláčaní mimovoľných pohybov**.

Štruktúra a spoje bazálnych ganglií

Mozgovými štruktúrami, ktoré patria medzi bazálne gangliá, sú **striatum, pallidum, nucleus subthalamicus a substantia nigra**. Každá individuálna štruktúra je tvorená makroskopicky odlišný-

mi časťami. Striatum sa teda skladá z nucleus caudatus, putamen a nucleus accumbens, pallidum z interného a externého segmentu a ventrálneho pallida. **Nucleus subthalamicus** je pravdepodobne makroskopicky celou morfológickou jednotkou, ale substantia nigra má jasne odlišiteľnú pars compacta a pars reticularis. **Ventrálna tegmentálna area** (VTA), ktorá sa nachádza mediálne od substantia nigra v rostrálnom mezencefale, môže byť taktiež považovaná za súčasť takzvanej rodiny bazálnych ganglií. Predominantným striatálnym neuronálnym elementom sú **stredne veľké oštnaté neuróny**, ktoré prijímajú a integrujú celkový striatálny vstup z cerebrálneho kortexu a talamu a vysielajú ho do pallida a substantia nigra. Oštnaté neuróny obsahujú neurotransmitter **kyselinu gama-aminomaslovú** (GABA) a rôzne neuropeptidy. GABA-ergické striatálne výstupné neuróny vo výsledku spôsobujú, že **aktivácia priamej dráhy podporuje iniciáciu pohybu a aktivácia nepriamej dráhy pohybu inhibuje**, čo potvrdzujú výsledky optogenických výskumov (Kravitz et al., 2010). Menšia časť striatálnych neurónov je tvorená rôznymi typmi **interneurónov** – cholinergickými, parvalbuminergickými a rovnako aj peptidergickými neurónmi (Bolam et al., 2000). Prevažná časť pallida obsahuje relatívne veľké aspinálne neuróny, ktoré obsahujú neurotransmitter GABA. Pallidálne neuróny majú väčšinu svojich vstupov zo striata a subthalamického jadra. Výstupy pallidálnych neurónov idú buď do štruktúr bazálnych ganglií, do talamu, alebo do mozgového kmeňa (Gerfen et Wilson, 1996). Neuronálne populácie v globus pallidus externus (GPe) sa delia na parvalbumín pozitívne a parvalbumín negatívne bunky, ktoré dostávajú informácie z neurónov nepriamej dráhy (Mallet et al., 2012) a sú vzájomne prepojené takzvanými premostujúcimi **kolaterálami**. Tieto kolaterály, vytvárajúce synaptické kontakty v GPe, sa vyznačujú sa extrémnou plasticitou so schopnosťou rýchleho rastu, najmä po stimulácii striatálnej neuronálnej aktivity a stimulácii dopamínových D2 receptorov (Czornik et al., 2014). Vzhľadom na lokalizáciu kolaterál na rozhraní dvoch výstupných striálnych dráh a ich dynamickej regulácii dopamínergickejšími receptormi sa mení pohľad na **klasický model okruhu bazálnych ganglií**, ktorý prezentuje priamu a nepriamu dráhu ako paralelné a oddelené časti. GPe nemá spoje výhradne v nepriamej dráhe, ako sa opisuje v klasickom modeli bazálnych ganglií, ale subpopulácia neurónov GPe má silné projekcie späť do striata. Ďalšia subpopu-

lácia má spoje okrem striata aj do nucleus subthalamici (Mastro et al., 2014), čo má zásadný význam pre **synchronizáciu výstupu** informácií medzi priamou a nepriamou dráhou (Gittis et al., 2014). Regulácia rozsahu vyššie uvedených premostujúcich kolaterál je možná moduláciou aktivity ostnatých neurónov a D2 receptorov, čo predstavuje mechanizmus takzvanej **laterálnej inhibície** výstupu bazálnych ganglií, ktorý sa uplatňuje pri učení nových pohybov. Celkovo teda môžeme povedať, že premostujúce kolaterály a laterálna inhibícia medzi D1 a D2 receptormi ostnatých neurónov na úrovni striata sú ďalším vhodným cieľom pri **regulácii synchronizácie striatálnych výstupných dráh**, s klinickým uplatnením pri liečbe niektorých neurodegeneratívnych a psychiatrických ochorení (Lalchandani et al., 2013).

Oproti striatu a pallidu sú histologické vlastnosti častí substantia nigra veľmi odlišné. Vo svojej histologickej, neurochemickej charakteristike a v prepojeniach sa pars reticularis najviac podobá internému segmentu pallida. Pars compacta obsahuje asi v rovnakom pomere dopamínergické neuróny, ktoré majú spoje do striata a aj do prefrontálneho kortexu. VTA obsahujúca dopamínergické aj GABA-ergické neuróny môže byť považovaná za kombináciu elementov porovnateľných s pars compacta a pars reticularis substantia nigra. Nucleus subthalamicus, lokalizovaný v mieste spojenia ventrálneho diencefala s mezencefalom, je kompaktnou homogénnou skupinou neurónov, ktoré majú ako svoj neurotransmitter **glutamát**. Nucleus subthalamicus je silne ovplyvnený vstupmi z pallida a vysiela glutamátergické projekcie do pallida a do pars reticularis substantia nigra, aktivujúc výstupné neuróny bazálnych ganglií (Gerfen et Wilson, 1996; Wise et al., 1996).

Pozícia bazálnych ganglií

Striatum môžeme považovať za hlavný vstupnú štruktúru bazálnych ganglií, do ktorej z topografického hľadiska vysiela projekcie celý cerebrálny kortex, stredné a intralaminárne talamické jadrá, hipokampus i amygdala. Všetky tieto striatálne vstupy sú excitačné (Parent et Hazrati, 1995; Wise et al., 1996; Yamada et al., 2016). Prenos kortikálnych a talamických informácií cez striatum je modulovaný dopamínergickými a serotonínergickými vstupmi z pars compacta substantia nigra a z mezencefalických nucleí raphe. Striatum je bohaté na **D1 a D2 receptory**, obsahuje rôzne typy

serotonínergických receptorov s prevahou **5HT-2 receptorov** (Gerfen et Wilson, 1996; Yamada et al., 2016). **Ostnaté neuróny priamej dráhy obsahujú predominantne D1 receptory, substantiu P a dynorfin. Striatálne neuróny nepriamej dráhy obsahujú D2 receptory, adenozin a enkefalin** (Gerfen et al., 2011). D1 a D2 receptory majú dôležité a protichodné funkcie. Zaujímavá je ich úloha na úrovni prefrontálneho kortexu. Majú význam pre kognitívne funkcie, pre pracovnú pamäť a pozornosť (Seamans et Robbins, 2010). Ventrálna časť striata, ku ktorej patrí nucleus accumbens, rovnako aj ventrálna časť nucleus caudatus a putamen, prijíma limbické projekcie z hipokampu a z amygdaly. Táto časť striata obsahuje najvyššiu densitu serotonínergických receptorov, D1, D2 a D3 receptorov (Groenewegen et al., 1996; Dia et al., 1995; Yamada et al., 2016).

Elektrofyzologické vlastnosti stredne veľkých ostnatých výstupných neurónov striata závisia od konvergentných excitačných vstupov (z cerebrálneho kortexu a z talamu), na základe ktorých sa samy aktivujú. Veľmi zložitý vzorec prekrývania a segregácie vstupov z funkčne odlišných kortikálnych oblastí umožňujú **mechanizmy selektívnej aktivácie** špecifických striatálnych regiónov a populácií striatálnych neurónov. Hlavný výstup z bazálnych ganglií ide cestou z interného segmentu globus pallidus, pars reticularis substantia nigra a z ventrálneho talamu. Tieto štruktúry predominantne vysielať informácie do ventrálneho anteriórneho a mediodorzálneho talamického jadra. Touto cestou zasahujú cerebrálne kortikálne oblasti v celom frontálnom laloku. Pallidum má spojenie s centromediálnym parafascikulárnym talamickým jadrom, ktoré vysiela spoje do motorického kortexu a do striata. Pallidálne a nigrálne výstupy zasahujú aj colliculus superior, mezencefalickú retikulárnu formáciu a pedunculo pontínny región a touto cestou ovplyvňujú descendntné kmeňové projekcie spinálneho motorického aparátu (Parent et Hazrati, 1995; Gerfen et Wilson, 1996; Yamada et al., 2016).

Priama a nepriama dráha

Externý segment globus pallidus a subtalamicus majú veľmi limitované projekcie z okruhu bazálnych ganglií, ale sú veľmi intenzívne prepojené medzi sebou a rovnako aj s inými podjadrami pallidálneho a nigrálneho komplexu. Tieto štruktúry patria k takzvanej **nepriamej dráhe**, ktorá je vložená medzi vstupnú štruktúru

bazálnych ganglií (striatum) a výstupné štruktúry (interný pallidálny segment, ventrálne pallidum, pars reticularis substantia nigra). **Priama dráha** existuje medzi vstupom bazálnych ganglií a výstupnými štruktúrami, zahŕňa priame striatopallidálne a striatonigrálne projekcie (Gerfen et Wilson, 1996; Yamada et al., 2016). Priama a nepriama dráha vychádzajú z dvoch odlišných populácií striatálnych **stredne veľkých ostnatých neurónov**. **Priama dráha** vychádza zo striatálnych neurónov, ktoré obsahujú ako neurotransmitter/neuromodulátor GABA, substantiu P a dynorfin a sama nesie dopamínový D1 receptor. Striatálne neuróny, ktoré tvoria **nepriamu dráhu** siahajúcu k externému pallidálnemu segmentu, (k takzvanej prvej zástavke po tejto multisynaptickej ceste), obsahujú GABA a enkefalin a tieto neuróny nesú D2 receptor. Následné projekcie v nepriamej dráhe zahŕňajú GABA-ergické spoje z externého segmentu globus pallidus do nucleus subthalamici a glutamínergické projekcie zo subtalamickeho jadra do interného segmentu globus pallidus a pars reticularis substantia nigra. Optogenickou stimuláciou GABA-ergickej nepriamej dráhy ostnatých neurónov nastáva inhibícia spontánne aktívnych pallidálnych neurónov, čo sa opisuje v koncepcii klasického modelu. Avšak je zaujímavé, že stimuláciou priamej dráhy dochádza taktiež k inhibícii GPe neurónov. Tieto skutočnosti poukazujú na to, **že priama aj nepriama dráha má schopnosť inhibovať neuróny GPe, takže obidve dráhy môžu dezinhibovať neuróny substantia nigra** (Freeze et al., 2013).

Projekčné neuróny výstupných štruktúr bazálnych ganglií majú elektrofyziologické charakteristiky tonickej aktivity a touto cestou využívajú tonický inhibičný vplyv na talamus a mezencefalón. Aktivita v priamej dráhe striatálneho výstupu produkuje inhibíciu tonicky aktívnych pallidálnych a (alebo) nigrálnych výstupných neurónov, s výslednou disinhibíciou ich cieľových oblastí (Chevalier et Deniau, 1990). Vyššia aktivita nepriamej dráhy spôsobuje zvýšenie aktivity excitačných subtalamických projekcií výstupných neurónov bazálnych ganglií, čo vedie ku silnejšej inhibícii cieľov bazálnych ganglií. Keďže je vyššia aktivita v (pre)frontálnych talamokortikálnych systémoch asociovaná so zvýšeným motorickým a kognitívnym behaviorálnym výstupom mozgu, môžeme usudzovať, **že priama dráha zosilňuje, zatiaľ čo nepriama**

dráha potláča motorický a kognitívny výstup.

Je pozoruhodné, že subtalamičné jadro nielenže dostáva tonický inhibičný vstup z externého palliálneho segmentu (a touto cestou je dezinhibované počas striatálnej aktivity), ale je ešte aj priamo v projekcii excitačných kortikálnych a talamičných vlákien. Kortikálne vlákna väčšinou vychádzajú z frontálneho kortexu, zatiaľ čo talamičné vlákna majú pôvod v centromediálnom-parafascikulárnom komplexe. Môžeme teda povedať, že **cerebrálny kortex, rovnako ako kaudálny intralaminárny talamus hrajú úlohu v silnej inhibícii cieľov bazálnych ganglií, a tak v supresii motorických a kognitívnych výstupov.** Regulácia kortikálnej excitability je založená na vstupných informáciách z bazálnych ganglií a cerebella, pričom niektoré práce hovoria o ich protichodnom vplyve. Vstup z bazálnych ganglií je oproti vstupu z cerebella signifikantne väčší (Filip et al., 2013).

Dopamín má cestou odlišných typov dopamínových receptorov vo výstupných dráhach striata odlišné úlohy. Cestou dopamínergických D1 receptorov je facilitovaná a cestou receptorov D2 potláčaná aktivita nepriamej dráhy na úrovni výstupných neurónov bazálnych ganglií. **Vyššia dopamínová hladina vedie k disinhibícii cieľových oblastí bazálnych ganglií a nižšia hladina zase k silnejšej inhibícii.** S poslednou situáciou sa stretávame pri Parkinsonovej chorobe (PD) s prejavmi ako bradykinéza a hypokinéza. Nerovnováha medzi priamou a nepriamou dráhou nastáva pri niekoľkých ochoreniach mozgu vrátane zmienenej PD (Maia et al., 2011). Zaujímavo opisuje vzťah priamej a nepriamej dráhy štúdia Cui a kol. (Cui et al., 2013), ktorá poukazuje na protichodný efekt priamej a nepriamej dráhy na výstupné jadrá, v snahe kontrolovať časovanie a synchronizáciu neurálnej aktivity pri kontrole pohybu, kognície a taktiež pri motivačných procesoch (Tai et al., 2012).

Funkčné aspekty bazálnych ganglií

Väčšina úvah o funkčnej úlohe bazálnych ganglií poukazuje na funkčné deficity, ktoré sú spôsobené léziami týchto štruktúr vzniknutých v priebehu ochorenia alebo experimentálne navodených. Takéto lézie vedú buď k spomaleniu pohybov, alebo k spusteniu mimovoľných pohybov, ako je chorea, atetóza, dyskinéza a dystonické pohyby. Hypo- alebo hyperaktivita pri

ochoreniach bazálnych ganglií vyplýva z usporiadania priamych a nepriamych dráh v bazálnych gangliách. **Hyperaktivita priamej dráhy oproti nepriamej dráhe vedie k disinhibícii talamo-kortikálneho systému a následne k nekoordinovanému a nekontrolovateľnému uvoľneniu motorického výstupu alebo k zmene kognitívneho spracovania.** V klasickom modeli bazálnych ganglií má priama a nepriama dráha protichodné funkcie. Iné modely poukazujú na koordinovanú funkciu oboch dráh, ktoré sú simultánne alebo sekvenčne aktivované v priebehu akcie (Nambu et al., 2008).

Elektrofyziológická aktivita štruktúr bazálnych ganglií sa vyskytuje relatívne neskoro, v iniciačnej fáze pohybu (Mink, 1996). Intenčné pohyby môžu byť realizované aj pri zhoršení funkcie bazálnych ganglií. Takže môžeme povedať, že tieto štruktúry majú menší význam pre iniciáciu pohybu, ale sú dôležité pre kvalitu a správnosť pohybu alebo behaviorálneho aktu. Otázka, ako bazálne gangliá presne prispievajú k exekúcii pohybov a ako vplyvajú na chovanie, ostáva stále otvorená. Interpretácie založené na léziách alebo zásahoch rozsiahlych častí bazálnych ganglií nemusia odhaľovať skutočnú funkčnú úlohu bazálnych ganglií za fyziologických podmienok. Boli navrhnuté viaceré hypotézy, ale žiadna z nich nebola definitívne potvrdená. Podľa starších hypotéz sú bazálne gangliá zodpovedné za **automatickú exekúciu sekvencií naučených pohybov.** Či sú bazálne gangliá miestom uchovávania motorických programov, alebo sú dané programy uložené v cerebrálnom kortexe, ostáva nie úplne objasnené. Bazálne gangliá ale môžeme považovať za kľúčové štruktúry na **vyvolanie motorických programov a na prepínanie medzi nimi.** Bazálne gangliá sú zodpovedné za **potlačenie a uvoľnenie mechanizmov vrodenných pohybov** cestou descendných projekcií k mozgovému kmeňu a rovnako sa predpokladá existencia mechanizmov kontroly komplexných naučených pohybov cestou projekcií do talamokortikálneho systému. Bazálne gangliá zohrávajú zásadnú úlohu vo fáze **učenia komplexných pohybov** a v aktivácii týchto programov alebo ich častí. Podľa hypotézy Minka (1996) sú bazálne gangliá zásadné pre podporu požadovaných pohybov a potlačenie tých nežiadanych. **Bazálne gangliá s ich silným a tonickým inhibičným vplyvom na talamičné a mezencefalické cieľové oblasti**

zohrávajú úlohu všeobecnej brzdy expresie motorických a behaviorálnych výstupov. V čase rozhodovania o exekúcii motorického programu v prefrontálnom a premotorickom kortexe je informácia odoslaná do striata a do nucleus subthalamicus. Aktivácia striatálnych neurónov, ktoré tvoria priamy výstup buď do interného segmentu globus pallidus, alebo do substantia nigra pars reticularis, vedie k disinhibícii talamo-kortikálneho systému, ktorý zabezpečuje finálny výstup pre žiadaný pohyb. Paralelná kortikálna excitácia subtalamičného jadra vedie k vyššej aktivite výstupných neurónov bazálnych ganglií, ktoré nie sú spojené s úmyselnými pohybmi alebo s komplexom pohybov, s výsledným potlačením potenciálne protichodného motorického výstupu (Mink, 1996).

Úlohy dopamínu

Hladiny dopamínu v striate určujú pôsobením na D1 a D2 receptory výslednú aktivitu bazálnych ganglií. **Nízke hladiny dopamínu** spôsobujú silný inhibičný vplyv bazálnych ganglií na talamokortikálny systém a na mozgový kmeň, a preto sú asociované s menšou mierou pohybov, s útlmom v kognitívnom a v emočnom/motivačnom chovaní. Naopak, **vysoké hladiny striatálneho dopamínu** spôsobujú vo výsledku nízku aktivitu inhibičných výstupov bazálnych ganglií a disinhibíciu ich cieľov. Dopamín má teda na úrovni striata **vráťkovú úlohu** (Gerfen et Wilson, 1996; Schultz, 2002). Ďalšia úloha dopamínu sa predpokladá v oblasti učenia pohybov a pri behaviorálnych prejavoch.

Záver

Bazálne gangliá majú úlohu v širokom rozsahu senzomotorických, kognitívnych a behaviorálnych procesov, ktoré sú tesne asociované s exekutívnymi a motorickými funkciami (pre) frontálneho kortexu. Selekcia motorických a behaviorálnych programov alebo elementov vhodných v určitom kontexte môže byť jednou z primárnych funkcií bazálnych ganglií (Mink, 1996; Redgrave et al., 1999; Haber, 2016). Hovoríme o takzvanej **plasticite okruhu bazálnych ganglií.** Dysfunkcia bazálnych ganglií vedie okrem iného aj ku kognitívnym poruchám a k poruchám učenia, ktoré poznáme pri Parkinsonovej chorobe, pri schizofrénii i drogových závislostiach (Grueter et al., 2012). Vývoj bazálnych ganglií trvá značný čas a veľmi

pravdepodobne prebieha najmenej v prvých troch dekádach života (Segawa, 2000). Aktivita tyrozin hydroxylázy, markeru dopamínového systému, a expresia dopamínových receptorov sa odlišujú signifikantne v rozsiahlej vekovej perióde. Kolaterály medzi priamou a nepriamou dráhou bazálnych ganglií sú formované v určitých etapách. Prvá etapa je pravdepodobne výsledkom predomínovaných genetických programov a následne sa ešte nezrelá sieť kolaterál formuje vplyvom vonkajšieho prostredia. Hovoríme o **učení navodenej plasticite bazálnych ganglií** (De Marco Garcia et al., 2011). Efekty lézie bazálnych ganglií sú taktiež závislé od veku, v ktorom sa dejú. Lézie dopamínového systému v nižšom veku vedú častejšie k dystonickým symptómom, po tretej dekáde skôr k parkinsonským symptómom (Segawa, 2000). Roky výskumu zameraného na bazálne gangliá poskytli informácie, ktoré sa zoberajú patogenézou neurodegeneratívnych ochorení so zdôraznením faktu, že bazálne gangliá sú

súčasťou siete štruktúr, ktorej dysfunkcia spôsobuje typické príznaky vybraných ochorení. Napríklad, v prípade dystónie je opisovaný model siete štruktúr s bazálnymi gangliami, ktorá zahŕňa cerebellum, relatívne novým konceptom. Tento koncept je stále vo vývoji, avšak oproti tradičnému modelu poukazuje, že dystónia je ochorenie, ktoré je výsledkom poškodenia aj iných štruktúr než bazálnych ganglií (Prudente et al., 2014; Heder et al., 2013). Na **význam cerebella v interakcii s bazálnymi gangliami** poukazuje aj prepojenie cerebelárneho kortexu cez pontínne jadro s nucleus subthalamicus a vplyv hlbokých cerebelárnych jadier na nepriamu inhibičnú dráhu (fronto-striato-pallido-subthalamicá dráha) zasahujúcu striatálne neuróny, ktoré sú prepojené s externým segmentom globus pallidus (Bostan et al., 2010). Ďalším ochorením s postihnutím bazálnych ganglií a so začiatkom v detstve je Tourettov syndróm. Tento syndróm je charakterizovaný tikmi, ktoré môžu byť považované za expresiu nežiadanych, stereotypných

pohybov alebo (fragmentov) behaviorálnych prejavov. V kontexte Minkovej hypotézy hrajú bazálne gangliá dôležitú úlohu v uvoľnení požadovaných a potlačení nežiadanych pohybov. Symptómy pri Tourettovom syndróme môžu byť interpretované ako výsledok zlyhávania mechanizmu supresie v okruhoch bazálnych ganglií (Mink, 2001). Ako bazálne gangliá, tak aj cerebellum prekonáva rozsiahlu periódu postnatálneho vývoja. U ľudí je to obdobie takmer dvoch desaťročí. Faktory, ktoré postihujú normálny vývoj mozgu v tomto rozsiahlom časovom období, môžu zasiahnuť funkcie oboch štruktúr. Dôležitou oblasťou budúceho výskumu bude ešte precíznejšia determinácia **vplyvu bazálnych ganglií a cerebella na učenie pohybov**. Hoci sa môžu úlohy bazálnych ganglií a cerebella značne prekrývať, zaujímavou otázkou je, ktoré interakcie medzi týmito štruktúrami (napríklad na úrovni kmeňa alebo talamu) prispievajú k procesu učenia pohybových schopností.

LITERATÚRA

1. Bolam JP, Hanley JJ, Booth PAC, Bevan MD. Synaptic organisation of the basal ganglia. *J Anat* 2000; 196: 527–542.
2. Bostan AC, Strick PL. The cerebellum and basal ganglia are interconnected. *Neuropsychol Rev* 2010; 20: 261–70.
3. Cazorla M, de Carvalho FD, Chohan MO. Dopamine D2 receptors regulate the anatomical and functional balance of basal ganglia circuitry. *Neuron* 2014; 81: 153–164.
4. Cui G, Jun SB, Jin X. Concurrent activation of striatal direct and indirect pathways during action initiation. *Nature* 2013; 494: 238–242.
5. De Marco Garcia NV, Karayannis T, Fissell G. Neuronal activity is required for the development of specific cortical interneuron subtypes. *Nature* 2011; 472: 351–355.
6. Diaz J, Levesque D, Lammers CH, Griffon N, Martres MP, Schwarz JC, Sokoloff P. *Neuroscience* 1995; 65: 731–745.
7. Doya K. Complementary roles of basal ganglia and cerebellum in learning and motor control. *Curr Opin Neurobiol* 2000; 10: 732–739.
8. Filip P, Lungu OV, Bareš M. Dystonia and cerebellum: A new field of interest in movement disorders. *Clin Neurophysiol* 2013; 124: 1269–1276.
9. Freeze BS, Kravitz AV, Hammack N, Berke JD, Kreitzer AC. Control of basal ganglia output by direct and indirect pathway projection neurons. *J Neurosci* 2013; 33: 18531–18539.
10. Gerfen CR, Wilson CJ. The basal ganglia. *Handbook of Chemical Neuroanatomy*, Vol. 12. Integrated Systems of the CNS. Part III. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier; 1996: 371–468.
11. Gerfen CR, Surmeier DJ. Modulation of striatal projection systems by dopamine. *Annu Rev Neurosci* 2011; 34: 441–466.
12. Gittis AH, Berke JD, Bevan MD. New roles for the external globus pallidus in basal ganglia circuits and behavior. *J Neurosci* 2014; 34: 15178–15183.
13. Gramsbergen AA. Clumsiness and disturbed cerebellar development: Insights from animal experiments. *Neural Plast* 2003; 10: 00–00.
14. Groenewegen HJ, Berendse HW, Wolters JG, Lohman AHM. The anatomical relationship of the prefrontal cortex with the striatopallidal system, the thalamus and the amy-

- gdala: evidence for a parallel organization. *Prog Brain Res* 1990; 85: 95–118.
15. Grueter BA, Rothwell PE, Malenka RC. Integrating synaptic plasticity and striatal circuit function in addiction. *Curr Opin Neurobiol* 2012; 22: 545–551.
16. Haber S. Perspective on basal ganglia connections as described by Nauta and Mehler in 1966: Where we were and how this paper effected where we are now. *Brain Research* 2016; 1645: 4–7.
17. Haber SN, Fudge JL, McFarland NR. Striato-nigrostriatal pathways in primates form a n ascending spiral from the shell to the dorsolateral striatum. *J Neurosci* 2000; 20: 2369–2382.
18. Hader-Algra M. Development coordination disorder: is clumsy motor behavior caused by a lesion of the brain at early age. *Neural Plasticity* 2003; 10: 39–50.
19. Heder P, Phibbs FT, Dolhun R, Charles PD, Konrad PE, Nemat JS, Davis TL. Surgical targets for dystonic tremor: Considerations between the globus pallidus and ventral intermediate thalamic nucleus. *Parkinsonism Relat Disord* 2013; 19: 684–686.
20. Hikosaka O, Nakamura K, Sakai K, Nakahara H. Central mechanisms of motor skill learning. *Curr Opin Neurobiol* 2002; 12: 217–222.
21. Kaňovský P. Dystonia: a disorder of motor programming or motor execution? *Mov. Disord* 2002; 6: 1143–1147.
22. Kaňovský P, Rosales RL. Debunking the pathophysiological puzzle of dystonia – with special reference to botulinum toxin therapy. *Parkinsonism and Related Disorders* 2011; 17: S11–S14.
23. Kravitz AV, Freeze BS, Parker PS. Regulation of parkinsonian motor behaviours by optogenetic control of basal ganglia circuitry. *Nature* 2010; 32: 538–547.
24. Lalchandani RR, van der Goes MS, Partridge JG, Vicini S. Dopamine D2 receptors regulate collateral inhibition between striatal medium spiny neurons. *J Neurosci* 2013; 33: 14075–14086.
25. Maia TV, Frank MJ. From reinforcement learning models to psychiatric and neurological disorders. *Nat. Neurosci* 2011;

- 14: 154–162.
26. Mastro KJ, Bouchard RS, Holt HA, Gittis AH. Transgenic mouse lines subdivide external segment of the globus pallidus neurons (GPe) and reveal distinct GPe output pathways. *J Neurosci* 2014; 34: 2087–2099.
27. Mallet N, Micklem BR, Henny P. Dichotomous organization of the external globus pallidus. *Neuron* 2012; 74: 1075–1086.
28. Mink JW. Basal ganglia dysfunction in Tourette's syndrome: a new hypothesis. *Pediatr Neurol* 2001; 25: 190–198.
29. Nambu A. Seven problems of basal ganglia. *Curr Opin Neurobiol* 2008; 18: 595–604.
30. Prudente CN, Hess EJ. Dystonia as a network disorder: what is the role of the cerebellum. *Neuroscience* 2014; 260: 23–35.
31. Parent A, Hazrati LN. Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Res Rev* 1995; 20: 91–127.
32. Seamans JK, Robbins TW. Dopamine modulation of the prefrontal cortex and cognition function. *Humana Press* 2010: 373–398.
33. Segawa M. Development of the nigrostriatal dopamine neuron and the pathways in the basal ganglia. *Brain Dev* 2000; 22: S1–S4.
34. Schultz W. Getting formal with dopamine and reward. *Neuron* 2002; 36: 241–263.
35. Stein JF, Aziz TZ. Does imbalance between basal ganglia and cerebellar outputs cause movement disorders. *Curr Opin Neurol* 1999; 12: 667–669.
36. Tai LH, Lee AM, Benavidez N, Bonci A, Wilbrecht L. Transient stimulation of distinct subpopulations of striatal neurons mimics changes in action value. *Nat Neurosci* 2012; 12: 1281–1289.
37. Yamada K, Takahashi S, Karube F, Fujiyama F, Kobayashi K, Nishi A, Momiyama T. Neuronal circuits and psychological roles of the basal ganglia in term soft transmitters, receptors and related disorders. *J Physiol Sci* 2016; 66: 435–446.
38. Wise SP, Murray EA, Gerfen CR. The frontal cortex – basal ganglia system in primates. *Crit Rev Neurobiol* 1996; 10: 317–356.