

Uloga subtalamičke jezgre u Parkinsonovoj bolesti

Planinić, Ana

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:497006>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-17**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ana Planinić

Uloga subtalamičke jezgre u Parkinsonovoj bolesti

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2018.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ana Planinić

Uloga subtalamičke jezgre u Parkinsonovoj bolesti

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Hrvatskom institutu za istraživanje mozga, Zavod za neuroznanost, pod vodstvom doc. dr. sc. Goran Sedmak i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017./2018.

SADRŽAJ

POPIS KRATICA

SAŽETAK

SUMMARY

1. Uvod.....	1
2. Anatomska i histološka građa subtalamičke jezgre.....	3
3. Razvoj subtalamičke jezgre.....	6
4. Uloga subtalamičke jezgre u ekstrapiramidnom motoričkom sustavu.....	9
4.1. Parkinsonova bolest.....	14
5. Uloga subtalamičke jezgre u kognitivnim poremećajima.....	16
6. Uloga subtalamičke jezgre u dubokoj mozgovnoj stimulaciji.....	20
7. Zaključak.....	23
8. Zahvale.....	24
9. Literatura.....	25
10. Životopis.....	28

POPIS KRATICA

STN- subtalamička jezgra

GPe- vanjski segment globus pallidusa

GPi- unutarnji segment globus pallidusa

SNr- substantia nigra pars reticulata

SNC- substantia nigra pars compacta

DBS- duboka mozgovna stimulacija

PD- Parkinsonova bolest

PPN- pedunkulopontina tegmentna jezgra

M1- primarna motorička moždana kora

PMC- premotorička moždana kora

SMA- suplementarno motorno područje

Pre-SMA- presuplementarno motorno područje

PFC- prefrontalna moždana kora

DWI- diffusion weighted imaging

vmPFC- ventromedijalna prefrontalna moždana kora

OFC- orbitofrontalna moždana

dACC- prednja cingularna moždana kora

DPFC- dorzalna prefrontalna moždana kora

Shh- *Sonic Hedgehog*

Ptc- *Patched*

OCD- opsesivno kompulzivni poremećaj

BDA- biotinizirani dekstran amin

IPSP- inhibicijski postsinaptički potencijali

5-HT- serotonin

SAŽETAK

Uloga subtalamičke jezgre u Parkinsonovoj bolesti

Ana Planinić

Subtalamička jezgra (STN) ne ističe se ni veličinom ni brojem neurona, ali ima stratešku poziciju i jedina je glutamatna jezgra bazalnih ganglija te se smatra njihovim pokretačem, što ju čini značajnom. STN je glavna jezgra subtalamosa, dijela diencefalona iz kojeg se i razvija. Smatra se trodijelnom jezgrom sastavljenom od dorzolateralnog senzomotoričkog dijela, ventromedijalnog asocijativnog dijela te medijalnog limbičkog dijela, no rezultati istraživanja rađenih metodama električnih lezija, anterogradnih i retrogradnih obilježivača, klasične citoarhitektonike te magnetne rezonancije govore u prilog topološkoj organizaciji, ali bez jasne podjele u tri dijela. Glavne aferentne projekcije u STN dolaze iz moždane kore i iz vanjskog segmenta globus pallidusa (GPe), a glavne eferentne projekcije odlaze recipročno u GPe te u izlazne jezgre bazalnih ganglija, unutarnji segment globus pallidusa (GPi) i substantia nigra pars reticulata (SNr), preko kojih bazalni gangliji kontroliraju voljne pokrete, a poremećaji njihove aktivnosti dovode, između ostalog, do Parkinsonove bolesti. Parkinsonova bolest je uzrokovana relativnom dominacijom indirektnog neuronskog puta koji ne prenosi informacije iz strijatuma direktno izlaznim strukturama bazalnih ganglija, nego preko STN i GPe, te tako suprimira pokret. Uočena je i koherentna aktivnost niske frekvencije među jezgrama, pa se u skladu s tim, kao adjuvantna terapija koristi visokofrekventna duboka mozgovna stimulacija (DBS). DBS, uz smanjenje motoričkih simptoma, uzrokuje i nuspojave u obliku promjena ponašanja, psihijatrijskih i kognitivnih promjena što ukazuje na raznolikost funkcije STN. Istraživanja su pokazala da STN podiže prag za donošenje odluka, da je uključena u proces motornog učenja, da je jedina jezgra koja bi mogla imati suprotne uloge u motivaciji za prirodne nagrade i drogu te da je uključena u emocionalno procesiranje i regulaciju ponašanja, čime je naglašena važnost njene uloge u funkciji bazalnih ganglija.

Ključne riječi: subtalamička jezgra, Parkinsonova bolest, duboka mozgovna stimulacija, kognitivni poremećaji

SUMMARY

Role of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease

Ana Planinić

In terms of its size and number of neurons, the subthalamic nucleus (STN) is a relatively minor component of basal ganglia, but its strategic position and the fact that it is the only primarily glutamatergic nucleus of the basal ganglia and their 'driving force', makes it significant. The STN is the main nucleus of the subthalamus, a part of the diencephalon, which it also develops from. It is considered a tripartite nucleus composed of a dorsolateral sensorimotoric region, a ventromedial associative region and a medial limbic region, but studies that featured electrical lesions, anterograde and retrograde tracers, classical cytoarchitectonics and magnetic resonance imaging (MRI) produced results that supported a topological organization without strict anatomical boundaries within the nucleus. The main afferents to the STN arise from the cortex and the external segment of the globus pallidus (GPe), and the main efferents are projected reciprocally to the GPe and to the output nuclei of the basal ganglia, the internal segment of the globus pallidus (GPi) and the substantia nigra pars reticulata (SNr), through which the basal ganglia control voluntary movement. Basal ganglia are also the site of pathology in Parkinson's disease (PD) which is caused by the relative dominance of the indirect pathway which relays cortical and thalamic excitation indirectly to the output nuclei, involving the GPe and the STN, and suppresses movement. In PD, activity within and across the nuclei is low frequency and coherent, so high frequency deep brain stimulation (DBS) is used as adjuvant therapy. Aside from relieving motor symptoms, DBS causes side-effects in the form of behavioural, psychiatric and cognitive changes, which suggests that the STN has various functions. Research has shown that the STN elevates the decision threshold, is involved in the process of motor learning, has opposite roles in terms of motivation for natural rewards and drugs of abuse and is involved in emotional processing, and regulation of behaviour, which emphasizes its significance in the function of the basal ganglia.

Key words: subthalamic nucleus, Parkinson's disease, deep brain stimulation, cognitive disorders

1. UVOD

Subtalamička jezgra (STN) je glavna jezgra subtalamura, dijela diencefalona, koji sadrži brojne uzlazne i silazne putove koji povezuju telencefalon s moždanim deblom, malim mozgom i kralježničnom moždinom. Dorzalno od subtalamura nalazi se talamus, medijalno je hipotalamus, ventralno su moždani krakovi (crura cerebri), a lateralno subtalampus prelazi u retikularno područje talamura i naslanja se na unutarnju čahuru (capsula interna). (1) U pogledu dimenzija i broja neurona subtalamička jezgra je manja komponenta bazalnih ganglija, ali buduci da je jedina čiji neuroni su pretežito glutamatni, smatra se njihovom pokretačkom silom. (2) Bazalni gangliji su skupina subkortikalnih jezgri važnih za voljni pokret i patogenezu Parkinsonove bolesti. Strukture koje se ubrajaju u bazalne ganglije mogu se odrediti na temelju razvojnih, anatomskih i funkcionalnih podataka. Povijesno su se strukture bazalnih ganglija određivale na temelju anatomske lokalizacije te su uključivale nucleus caudatus i putamen (koji zajedno čine striatum), globus pallidus, amygdale i claustrum. S razvojem embrioloških studija uočilo se da razvojna osnova globus pallidusa nije telencefalon te se stoga na temelju razvojnih podataka ne uključuje u skupinu bazalnih ganglija. Istraživanjem funkcija bazalnih ganglija uočeno je da i neke dodatne strukture, kao što su nucleus subthalamicus, substantia nigra pars compacta (SNc), substantia nigra pars reticulata (SNr), sudjeluju u tim funkcijama pa se funkcionalno ubrajaju u bazalne ganglije. U nastavku pod terminom bazalni gangliji smatrat ćemo sve strukture funkcionalno uključene u ovu skupinu. Većina neurona bazalnih ganglija su GABAerški neuroni, s iznimkom glutamatnih STN neurona i dopaminskih SNc neurona. Striatum i STN su ulazne, a GPi i SNr izlazne strukture. (3) Prema klasičnom modelu, različite klase neurona striatuma prenose ekscitaciju od moždane kore i talamura izravno ili neizravno na izlazne strukture bazalnih ganglija. Izravni put dezinhibira ciljne neurone bazalnih ganglija i tako facilitira pokret dok neizravni put, koji uključuje STN i GPe, ciljne neurone inhibira i tako suprimira pokret. Strijatalni neuroni izražavaju D1 (izravni put) ili D2 (neizravni put) receptore što odražava važnu ulogu dopamina u regulaciji pokreta. Parkinsonova bolest, uzrokovana gubitkom dopaminskih SNc neurona, karakterizirana je akinezijom, šepanjem, posturalnim poteškoćama, tremorom i rigidnošću, a prema

ovom modelu proizlazi iz relativne dominacije neizravnog puta. Novija istraživanja ukazala su na hiperizravni put preko kojeg moždana kora izravno ekscitira STN. Za vrijeme odmora STN, GPi, GPe i SNr neuroni pokazuju visokofrekventnu organiziranu aktivnost bez korelacije i ritma među jezgrama. Za vrijeme pokreta jezgre pokazuju kompleksne vremenski i prostorno organizirane obrasce somatotopno organizirane aktivnosti. U Parkinsonovoj bolesti aktivnost jezgara je niske frekvencije, ritmična, korelirana, koherentna i somatotopnost je narušena. Ovakav obrazac aktivnosti je, izgleda, ključan za manifestaciju simptoma budući da stimulacija STN niskofrekventnom strujom (<30 Hz) pogoršava simptome dok stimulacija visokofrekventnom strujom (>60 Hz) poboljšava simptome. (4)

Na temelju gore navedenih principa djeluje i duboka mozgovna stimulacija (DBS) koja ublažava simptome u pacijenata rezistentnih na levodopu. Zbog svoje centralne uloge u kontroli pokreta STN je mjesto stimulacije, a nuspojave DBS-a, kao što su smanjenje kognitivnih funkcija, depresija, hiperseksualnost, hipomanija i suicidalnost, navode na zaključak kako STN ima i važnu ulogu u kontroli kognitivnih i emocionalnih procesa. (5)

2. ANATOMSKA I HISTOLOŠKA GRAĐA SUBTALAMIČKE JEZGRE

Prevladavajuće mišljenje akademske zajednice je da je STN jasno podijeljena u tri dijela: dorzolateralni senzomotorni dio s projekcijama iz primarne motoričke moždane kore (M1), ventromedijalni asocijativni dio s projekcijama iz premotoričke moždane kore (PMC), suplementarnog motornog područja (SMA) i presuplementarnog motornog područja (pre-SMA) te medijalni limbički dio s projekcijama iz prefrontalne moždane kore (PFC). Pretpostavlja se da su neuroni senzomotornog dijela zaduženi za izvedbu pokreta, neuroni asocijativnog dijela za planiranje pokreta, a oni limbičkog za motivacijske i emocionalne aspekte pokreta. (6,7) Iako se podjela STN na tri dijela uzima kao činjenica, podaci o stvarnoj podijeli STN analizirani su u studiji koja je prikupila podatke iz 33 studije objavljene između 1925. i 2010. godine. U tim studijama korištene su tri metode: električne lezije, anterogradne i retrogradne obilježivače i klasičnu citoarhitektoniku, na ljudima i drugim primatima. Podaci svake od studija su rezimirani na način da se za svaku odredilo podupire li postojanje nula, dvije, tri ili četiri regije STN. 61% studija su zaključile da STN ima dva dijela, 21% da ih nema, 12% da su tri, a 6% da STN ima četiri dijela. Ovi rezultati su pokazali da je varijabilnost u određivanju broja i anatomske lokalizacije STN regija između studija velika i da je akademski konsenzus oko trodijelne STN trenutno neopravdan. (5)

Ista pretpostavka testirana je i pomoću novije metode magnetske rezonancije (MRI). Lambert i suradnici su 2012. godine izvijestili da su utvrdili postojanje tri funkcionalne zone STN koristeći difuzijski mjerene snimke magnetske rezonancije (DWI). No, to je dokazano za samo 14 od 24 ispitivane STN, a veliki broj voksela je ispunjavao kriterije za više funkcionalnih dijelova STN. Iako ovi rezultati podupiru teoriju topološke organizacije STN, nema dovoljno dokaza za jasnu trodijelnu organizaciju. (8)

Najviše detalja funkcionalne neuroanatomije STN do sada je pribavljeno histološkim i imunocitokemijskim studijama. Studije koje su koristile imunocitokemijske markere (glutamat, encefalin, GABA, dopamin, parvalbumin, kalretinin) nisu dokazale trodijelnu organizaciju STN. Više

markera pokazalo je povećanu reaktivnost u određenim dijelovima jezgre što također podupire teoriju o topološkoj organizaciji STN bez strogih anatomskih granica među dijelovima. (8)

Jedna od novijih metoda istraživanja anatomske podjele STN je korištenje virusnih čestica s anterogradnim i retrogradnim obilježivačima. Haynes i Haber su 2013. godine proveli istraživanje s virusnim anterogradnim obilježivačima kako bi demonstrirali postojanje i organizaciju prefrontalnih projekcija u STN, odredili granice limbičke STN i determinirali konvergenciju kortikalnih projekcijskih puteva iz funkcionalno različitih područja u STN. Obilježivači su ubrizgani u ventromedijalnu prefrontalnu (vmPFC), orbitofrontalnu (OFC), prednju cingularnu (dACC) i dorzalnu prefrontalnu moždanu koru (DPFC) rhesus majmuna (*Maccaca mulatta*). Hiperizravni kortiko-subtalamički put je dokazan za projekcijska vlakna iz motoričkih područja. No također dokazan je i hiperizravni putevi povezani s kognitivnim i motivacijskim regijama što je od posebne važnosti zbog mogućnosti liječenja neuroloških i psihijatrijskih poremećaja DBS-om. Prefrontalne projekcije su koncentrirane u anteriornom, ventralnom i medijalnom dijelu STN. dACC projekcije su locirane u anteriornom i medijalnom dijelu, a DPFC projekcije u medijalnom dijelu STN. DPFC projekcije se nalaze unutar klasičnih granica medijalne STN, dACC projekcije na granici, a vmPFC/OFC projekcije izvan granica, u susjednom lateralnom hipotalamusu. U skladu s postojećom literaturom M1 projekcije su nađene u dorzolateralnoj STN, a PMC projekcije ventromedijalno od njih. (9)

Istraživači u drugoj studiji, koja je koristila virus bjesnoće kao retrogradni obilježivač, injicirali su virus u dijelove M1 područja zaduženog za kontrolu pokreta udova i glave. Četvrti dan nakon injekcije obilježeni su neuroni striatuma i STN. Zanimljivi pronalazak ove studije je činjenica da u dorzoventralnom putamenu projekcije su zadržale somatotopnu organizaciju, dok su ventromedijalni putame i nucleus accumbens septi difuzno obilježeni neovisno o mjestu injekcije. U STN projekcije iz ovih zona bile su lokalizirane u mediolateralnom dijelu jezgre. Na temelju ovih rezultata možemo zaključiti da su kortikalne projekcije u bazalne ganglije organizirane u zatvorene somatotopne motorne

petlje koje uključuju putamen i STN, dok ventralni (limbički) striatum se divergentno projicira u gotovo cijeli M1 (10).

Hiperizravni put je, dakle, sastavljen od rostralne limbičke komponente koncentrirane na medijalnom vrhu STN i u susjednom lateralnom hipotalamusu, kognitivne komponente u medijalnoj polovici STN i lateralno kaudalne motorne komponente koncentrirane u lateralnoj polovici STN. Fiziološki eksperimenti podupiru ovu teoriju organizacije. U majmuna, inaktivacija posterolateralne STN izaziva kontralateralne balističke pokrete, a inaktivacija anteromedijalne STN stereotipno i nasilno ponašanje. U pacijenata liječenih DBS-om, stimulacija dorzalne i lateralne STN izaziva motorne manifestacije, dok više centralna stimulacija uzrokuje probleme s pažnjom, a ventromedijalna stimulacija manične simptome. Na temelju ovih opažanja STN je postao mjesto primjene DBS-a u pacijenata s rezistentnim opsesivno kompulzivnim poremećajem (OCD). Kod ovih pacijenata elektroda se postavlja rostralnije i medijalnije od mjesta na kojoj se postavlja elektroda za stimulaciju pacijenata s Parkinsonovom bolesti. U novije vrijeme razmatra se i za liječenje teških ovisnosti pomoću DBS-a zbog opaženih učinaka na sustav nagrade. Zaključno, dostupna istraživanja upućuju na vjerojatno postojanje topološke organizacije STN kao i značajno preklapanje između tri pretpostavljena funkcionalna dijela (9).

Histološka građa STN najčešće je istraživana koristeći imunohistokemijske metode u kombinaciji sa stereološkim pristupom. Ta istraživanja pokazala su da je STN homogena struktura uglavnom sastavljena od projekcijskih glutamatnih neurona. Osim gusto posloženih projekcijskih neurona, STN sadrži i manje neurone koji pokazuju GAD_{65/67} imunoreaktivnost i morfologiju interneurona kako su opisani u Golgijevim studijama STN primata. Te stanice također ekspimiraju i pan-neuronalni marker NeuN što nam također govori u prilog činjenici da su to neuroni, točnije GABAergički interneuroni. Mnogi projekcijski neuroni, za razliku od GAD-ir neurona, ekspimiraju kalretinin ili parvalbumin (6). Parvalbuminski neuroni smješteni su pretežno dorzolateralno, dok su kalretininski smješteni ventromedijalno. Ovakav smještaj sugerira da procesiraju senzomotoričke ili

asocijativne i limbičke informacije. Većina GAD-ir neurona locirana je ventro-medijalno-posterioro u STN, u regiji za koju se vjeruje da prima projekcije većinom iz limbičkih i asocijativnih područja. Veći broj interneurona bi, dakle, facilitirao kompleksne integracijske procese koji se odvijaju u asocijativnom području, dok bi projekcijski neuroni u senzomotoričkom području, s određenim kapacitetom za integraciju, bili dovoljni za iniciranje motornih sekvenci (6).

Većina neurona STN su projekcijski neuroni ovalnog tijela stanice iz kojeg izlaze 4 do 7 primarnih dendrita. U studiji koja je proučavala grananje aksona STN, aksoni majmuna su praćeni nakon obilježavanja manjih skupina (5-15) neurona sa biotiliranom dekstran aminom (BDA). 75 aksona je rekonstruirano iz serije sagitalnih snimki kamerom lucidom. 5 različitih tipova projekcijskih neurona je identificirano: 1) neuroni koji projiciraju u SNr, GPi i GPe (21.3%); 2) neuroni koji projiciraju u SNr i GPe (2.7%); 3) neuroni koji projiciraju u GPi i GPe (48%); 4) neuroni koji projiciraju samo u GPe (10.7%); i 5) neuroni čiji aksoni su skrenuli prema striatumu, ali terminalno grananje nije moglo biti detaljno analizirano (17.3%). 25% neurona (tip 1 i 2) su imali akson s bifurkacijom u rostralnu i kaudalnu granu, dok je 75% neurona imalo samo rostralnu granu.

3. RAZVOJ SUBTALAMIČKE JEZGRE

Početak 3. tjedna embrionalnog života, u sredini dorzalne strane zametnog štita pojavi se pločasto zadebljanje ektoderma, neuralna ploča kao osnova razvoja živčanog sustava. Od neuralne ploče razviti će se neuralna cijev, a na njezinom kranijalnom dijelu razviti će se strukture velikog mozga. Složeni histogenetski procesi uzrokuju tri temeljne promjene jednostavne neuralne cijevi ranog embrija: ona se intenzivno povećava, različiti dijelovi rastu različitom brzinom, pa se neuralna cijev pregiba i mijenja oblik te se histološka građa kontinuirano mijenja (1). Nejednako odvijanje histogenetskih procesa dovodi do pojave tri uzastopna proširenja prednjeg kraja neuralne cijevi, primarnih moždanih mjehurića: prosencephalon, mesencephalon i rhombencephalon koji se u 5. embrionalnom tjednu podijele na 5 sekundarnih mjehurića telencephalon, diencephalon, mesencephalon, metencephalon i myelencephalon. Od tih mjehurića se razvijaju glavna područja odraslog mozga. (1)

Diencephalon je stažnji dio prosencephalona. Tri privremena uzdužna žlijeba podijele diencephalon, kao i cijelu neuralnu cijev, u četiri uzdužne zone, od ventralno prema dorzalno: podna, bazalna, alarna i stropna ploča. Od tih zona razvijaju se epithalamus, thalamus, hypothalamus i subthalamus. (1). Regionalna specijalizacija razvijajućeg neuroepitela dovodi do razvoja prosomera, funkcionalno različitih dijelova rešetkaste strukture koje je moguće histološki i genski diferencirati. STN neuroni potječu iz retromamilarne regije četvrte prosomere koja zauzima bazalnu ploču diencephalona. Nakon zadnje diobe, prospektivni STN neuroni migriraju laterodorzalno, križajući silazne puteve formirajućih moždanih krakova. Najranije formirani neuroni zauzimaju rostralnu i dorzolateralnu regiju STN, dok kasnije formirani neuroni zauzimaju poziciju kaudalno i ventromedijalno od njih. STN je u ljudi histološki prepoznatljiva u 7. embrionalnom tjednu, a do 16. tjedna sadrži neurone i gliju te je histološki ovoidnog oblika. (11)

Genska ekspresija ključna je za regulaciju razvoja STN. *Pitx* obitelj gena su transkripcijski faktori koji su ključni za razvoj mnogih organa kao što su hipofiza, oči, kraniofacijalne strukture, srce i pluća. U

mozgu glodavaca *Pitx2* receptori su izraženi u neuronima STN tijekom razvoja, a *Pitx3* receptori u neuronima substantie nigre. *Pitx2* je prvi poznati genetski faktor u razvoju STN, što je pokazano u miševa s potpunim gubitkom funkcije gena *Pitx2* kod kojih ne dolazi do diferenciranja STN. Još nije poznato uzrokuje li mutacija *Pitx2* u ljudi poremećaje pokreta. Mutacija *Pitx3* u miševa uzrokuje hipokinetski parkinsonski fenotip, dok u ljudi uzrokuje očne anomalije. Ostali transkripcijski faktori izraženi u STN su *Lmx1b* i *Foxp1* te zajedno s drugim navedenim transkripcijskim faktorima reguliraju ekspresiju gena u STN (11).

Druga velika skupina proteina koji sudjeluju u razvoju mnogih tkiva, pa tako i STN, su članovi Hedgehog obitelji. Najpoznatiji njihov predstavnik je Sonic Hedgehog (Shh) protein koji djeluje preko Patched (Ptc) receptora, a najpoznatiji je po ulozi u nastanku holoproencefalije. U mozgu štakora, Shh je izražen u globus pallidusu dok je Ptc izražen u STN, što otvara mogućnost da bi Shh mogao regulirati funkciju STN. Primjena egzogenog Shh proteina inhibira STN aktivnost *in vitro*, a razine *Ptc* i *Shh* mRNA su snižene u štakorskim modelima Parkinsonove bolesti. (11)

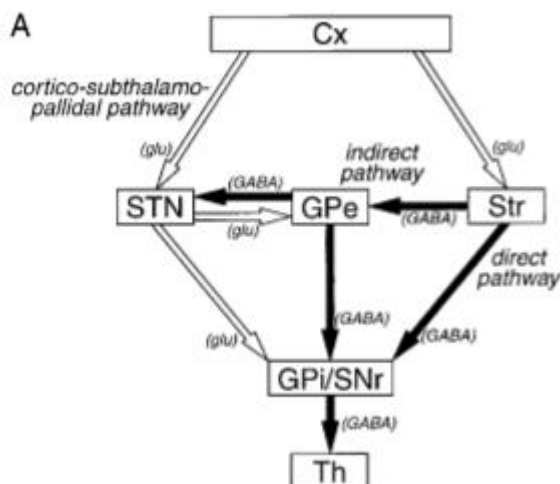
Proteini koji vežu kalcij imaju mnoge funkcije u razvoju: reguliraju provođenje signala, potiču diferencijaciju neurona i moduliraju gensku ekspresiju. Od njih, u STN su izraženi kalretinin ventralno i parvalbumin dorzolateralno. Od adhezijskih molekula, u STN su diferencijalno izraženi kadherin-8 i R-kadherin te je moguće da oni reguliraju međustaničnu adheziju STN neurona u razvoju s drugim neuronima i glijom. (11)

Kompeticija za trofičke faktore je poznata determinanta preživljavanja neurona i njihove diferencijacije. Neuregulini su skupina ekstracelularnih signalnih molekula koji potiču proliferaciju i diferencijaciju kroz interakciju s erbB tirozin-kinaznim receptorima, a erbB4 je izražen u STN štakora. Neurotrofini superobitelji faktora rasta, koji uključuju NGF, BDNF, NT-3, NT-4/5, NT-6, su također potencijalni faktori u razvoju STN budući da djeluju preko receptora niskog afiniteta p75^{NTR} i receptora visokog afiniteta tirozin-kinazne obitelji, koji su izraženi u ljudskoj STN u razvoju. Još jedan mogući regulator razvoja je GDNF čiji receptor kodiran RET genom je izražen u STN štakora. (11)

4. ULOGA SUBTALAMIČKE JEZGRE U EKSTRAPIRAMIDNOM MOTORIČKOM SUSTAVU

Više neuroloških poremećaja je povezano s patologijom STN. Destrukcija STN u ljudi dovodi do hemibalizma, a u postmortalnim uzorcima STN u mozgovima oboljelih od Huntingtonove bolesti pronađen 25% gubitak STN neurona. Gubitak STN neurona karakteristika je i dentatorubropalidal-luysi atrofije (DRPLA), progresivne supranuklearne kljenuti (PSP) te drugih rijetkih bolesti. Potencijalna strategija liječenja tih bolesti je istraživanje molekularne osnove razvoja, održavanja i preživljavanja neurona STN te ciljanje tih molekula genskom terapijom. Istražuje se i ciljanje STN genskom terapijom za simptomatsko liječenje Parkinsonove bolesti. (11)

STN zauzima stratešku poziciju u funkcionalnoj organizaciji bazalnih ganglija. Glavne aferentne projekcije u STN dolaze iz GPe i iz moždane kore. GPe inhibira STN svojim GABAergicima projekcijama dok moždana kora ekscitira STN glutamatnim projekcijama. Ostale aferentne projekcije su iz centromedijalnog/parafascikularnog kompleksa talamusa i raznih jezgara moždanog debla. Aktivnost STN je regulirana i dopaminergičnim, serotonergičnim i kolinergičnim vlaknima iz kompaktnog dijela substantie nigre (SNc), dorzalne raphe jezgre i pedunkulopontine tegmentne jezgre (PPN). Glavne eferentne projekcije STN su ekscitatorne glutamatne projekcije u GPe te u GPI i SNr. Ostale projekcije su u PPN, u mesencephalon te u pontinu retikularnu formaciju. (12)



Slika 1. Slika shematski prikazuje hiperizravni, izravni i neizravni neuronski put. Preuzeto iz članka: Nambu, A.- Excitatory cortical inputs to pallidal neurons via the subthalamic nucleus (Neuroscience Research, 1998)

STN je oklopljena mijeliziranim vlaknima i smatra se zatvorenom jezgrom, osim medijalnog ruba, gdje neprimjetno prelazi u lateralni hipotalamus (12).

U klasičnom modelu organizacije bazalnih ganglija, striatum prima projekcije iz korteksa te ih onda projicira izravnim ili neizravnim putem izlaznim jezgrama. Izravni put polazi od strijatalnih neurona koji sadržavaju tvar P i D1 receptore i monosinaptički se projiciraju u GPi/SNr te suprimiraju njihovu aktivnost. Neizravni put polazi od strijatalnih neurona koji sadržavaju encefalin i D2 receptore te se projiciraju polisinaptički u GPi/SNr preko GPe i STN što povećava njihovu aktivnost. Neuravnoteženost ova dva puta je pretpostavljena kao uzrok hipo- i hiperkinetskih značajki poremećaja bazalnih ganglija. Naknadno je STN okarakterizirana kao još jedna ulazna jezgra te kroz kortiko-subtalamičko-palidalni put motorna područja moždane kore imaju izravan utjecaj na izlazne jezgre, zaobilazeći strijatalna aferentna i eferentna vlakna niske provodne brzine (14).

Kako bi unaprijedili razumijevanje hiperizravnog kortiko-subtalamičkog puta, u jednoj studiji su implantirane elektrode u primarnu motoričku i senzoričku moždanu koru majmuna, u somatotopnu regiju odgovornu za prednje udove, te su promatrani odgovori GP i STN. Kortikalna stimulacija izazvala je ranu ekscitaciju, praćenu inhibicijom i kasnu ekscitaciju GP neurona. Smatra se da je rana ekscitacija uzrokovana kortiko-subtalamičkim projekcijama. Ako se blokira aktivnost STN muscimolom (GABA-A agonistom) ne dođe do rane i kasne ekscitacije, a ako se blokira kortiko-subtalamička aktivnost CPP-om (non-NMDA antagonistom) suprimira se rana ekscitacija GP neurona. Smatra se da je kortiko-subtalamička transmisija posredovana većinom NMDA receptorima, ali manjim dijelom i non-NMDA glutamatnim receptorima. Također, smatra se da je inhibicija GP neurona posredovana izravnim kortiko-striato-palidalnim putem budući da razlika latencije inhibicije uzrokovane kortikalnom stimulacijom i latencije inhibicije uzrokovane strijatalnom stimulacijom odgovara kortiko-strijatalnom vremenu provođenja. Kasna ekscitacija GP neurona može se pripisati kasnoj ekscitaciji STN neurona budući da blokada ili lezija STN dovodi do nedostatka i kasne i rane ekscitacije GP. Kortiko-

subtalamičko-palidalni put bi mogao objasniti zašto je za vrijeme voljnih pokreta povećana aktivnost GP, a aktivnost SNr smanjena iz čega je proizašao dezinhibijski model utjecaja bazalnih ganglija na pokret. Također, STN neuroni pokazuju aktivnost povezanu s pokretom. Zbog svega toga, vjerojatno je da je neuralna aktivnost većine GP neurona regulirana bržim ekscitatornim kortiko-subtalamičko-palidalnim putem nego inhibitornim kortiko-striato-palidalnim putem. (14) Kortikalna stimulacija generira trifazičnu reakciju i u STN neuronima. Prva faza je ekscitatorna i posredovana direktnim kortiko-subtalamičkim putem. Nakon toga slijedi kratki period smanjene aktivnosti uzrokovan povratnom inhibicijom iz GPe. Slijedeća komponenta je opet ekscitacija, uzrokovana strijatalnom inhibicijom GPe što onda rezultira dezinhibicijom STN. Osim glutamatne inervacije iz moždane kore, STN je glutamatno inerviran i većom projekcijom iz parafascikularne jezgre talamusa te manjom iz mezopontinog tegmentuma. (2)

Aktivnost STN je također regulirana GABA_Aeričkim aferentnim projekcijama, većom iz GPe i manjom iz mezopontinog tegmentuma te izravnim dopaminergičnim putem iz substantie nigre koji propada u Parkinsonovoj bolesti. U *in vitro* uvjetima, te u nedostatku GABA_Aeričke i glutamatne stimulacije, STN neuroni ritmički odašilju akcijske potencijale. Ta aktivnost je vođena naponskim Na⁺ kanalima, koji su izvor samoobnavljajućih struja koje perzistiraju i pri naponima ispod praga podražljivosti. Preciznost autonomne aktivnosti je određena K⁺ kanalima ovisnim o Ca²⁺, koji određuju duljinu akcijskog potencijala nakon hiperpolarizacije. *In vitro* STN neuroni reagiraju na hiperpolarizaciju od -80 mV povratnim izbijanjem akcijskih potencijala. Neuroni se mogu podijeliti u dvije klase ovisno o njihovoj povratnoj aktivnosti. 75% neurona ima povratna izbijanja kraća od 100 ms, koja su uzrokovana Ca_v3 kanalima dok 25 % neurona ima izbijanja od nekoliko stotina milisekundi koja su uzrokovana Ca_v1.2-1.3 kanalima. Niti jedan od tih kalcijevih kanala ne pridonosi autonomnoj aktivnosti budući da su inaktivirani pri tim naponima. No, hiperpolarizacija koja traje više od 100 ms pri naponima većim od -80 mV je dovoljna za deaktivaciju ovih kanala koji se onda mogu aktivirati pri repolarizaciji. STN izražava GABA_AR te GABA_BR1 i R2 receptore. GABA_AR receptori su lokalizirani većinom na sinapsama sa STN neuronima dok su GABA_BR1 i R2 receptori većinom izraženi ekstra- i peri-sinaptički. Ravnotežni

potencijal GABA_AR receptora je oko -83 mV. To je napon za 10-20 mV veći od napona autonomne aktivnosti i dovoljan za deaktivaciju Ca_v kanala te povratno izbijanje akcijskih potencijala. Individualni GABA_AR posredovani inhibicijski postsinaptički potencijali (IPSP) utječu na autonomnu aktivnost STN. Veliki IPSP-ovi mijenjaju fazu oscilatorne aktivnosti kontinuirano dovodeći membranski potencijal na nivo povezan s kompletnom deaktivacijom Na_v kanala. Multipli IPSP-ovi mogu uzrokovati hiperpolarizaciju dovoljnu da izazovu povratnu depolarizaciju i izbijanje akcijskih potencijala. Uz to, akcijski potencijali su kratko nakon inhibicije modificirani. Prag podražaja je snižen, a brzina depolarizacije je povećana što nalaže da je efikasnost Na_v kanala nakon inhibicije veća. Povratna inhibicija iz GPe može, dakle, paradoksalno i prolazno povećati efikasnost sljedeće ekscitacije te tako pojačati odgovor STN na podražaje iz moždane kore. (2)

Povezanost STN i GP je istraživana u studiji u kojoj je BDA injiciran u dorzalni (asocijativni), ventrolateralni (sensomotorički) i rostromedijalni (limbički) dio GPi majmuna. Injekcije su dovele do retrogradnog obilježavanja populacije neurona u GPe i u STN. STN je prije smatrana izvorom nespecifičnog ekscitatornog utjecaja na GP, ali u ovoj studiji je pokazano da je funkcionalna specifičnost održana. Neuroni u sensorimotornim, kognitivnim i limbičkim regijama GPe su recipročno povezani sa neuronima u funkcionalno istim regijama STN, a neuroni obiju jezgara onda inerviraju funkcionalno iste regije GPi. Iako su neuroni STN pokretačka snaga GPi neurona, izgledno je da isti neuroni u STN neizravno inhibiraju iste GPi neurone preko aktivacije neurona GPe koji projiciraju u istu regiju GPi. (15)

STN je inervirana i serotoninom (5-HT) iz dorzalne raphe jezgre. STN sadrži 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1C} i 5-HT₄ receptore. 5-HT_{2C}, 5-HT₄ i 5-HT_{1A} receptori su smješteni u somatodendritičkim područjima dok se 5-HT_{1B} receptori nalaze na krajevima aksona STN neurona i aksona koji inerviraju STN. 5-HT_{1A} i 5-HT_{1B} receptori su inhibitorni dok su 5-HT_{2C} i 5-HT₄ receptori ekscitatorni. 5-HT regulira aktivnost STN na više načina. Može ju regulirati izravno preko inhibitornih i ekscitatornih receptora u jezgri. Također, može utjecati na aferentne neurone aktivacijom 5-HT_{1B} receptora, te

inhibirati izlučivanje glutamata i GABAe, s tim da je učinak na glutamat veći. 5-HT može inhibirati i izlučivanje glutamata iz STN, također aktivacijom 5-HT_{1B} receptora. Može utjecati i na izlučivanje glutamata na aksonskim kolateralama unutar jezgre te tako regulirati rekurentnu ekscitaciju. Ukupni efekt 5-HT bi mogao biti inhibitorni tako što 5-HT smanjuje izbijanje akcijskih potencijala iz neurona STN i posljedično iz njenih ciljnih neurona. U Parkinsonovoj bolesti prisutna je značajna degeneracija 5-HT neurona u raphe jezgri što rezultira povećanom frekvencijom i izbijanjem akcijskih potencijala u STN neuronima, a poznavanje tog efekta bi moglo doprinijeti liječenju te bolesti. (3)

Pedunkulopontina jezgra (PPN) također je povezana s bazalnim ganglijima. Ima važnu ulogu u kontroli pokreta, posebno aksijalnih mišića i proksimalnih mišića udova. Lezije PPN uzrokuju akineziju, a stimulacija ili dezinhibicija dramatično poboljšava motoriku u majmuna s MPTP induciranim parkinsonizmom, što ukazuje na pretjeranu inhibiciju PPN putem bazalnih ganglija u Parkinsonovoj bolesti. Kako bi se upoznala anatomija i topografija ove jezgre, 8 zdravih odraslih pojedinaca je podvrgnuto difuzijskoj traktografiji na 1.5 T MRI uređaju. PPN je pokazala povezanost s moždanom korom, bazalnim ganglijima, malim mozgom te preko moždanog debla s leđnom moždinom. PPN pokazuje jasnu topografiju. Pronađena su odvojena motorna i asocijativna regija, motorna u prednjem dijelu superiorne PPN. Neuroni povezani s talamusom, malim mozgom i STN su primarno smješteni u medijalnoj, posteriornoj i superiornoj osmini PPN. Palidalne projekcije nađene su u suprotnom dijelu, u lateralnoj, anteriornoj i inferiornoj osmini. Snažne palidalne projekcije nađene su u PPN i u STN što je u skladu s idejom da je PPN smanjene aktivnosti u oboljelih od Parkinsonove bolesti zbog pretjerane inhibicije iz GPI, dok je STN hiperaktivna zbog smanjene inhibicije iz GPe. DBS PPN pokazuje obećavajuće rezultate u smanjivanju simptoma akinezije i šepanja. Niskofrekventna stimulacija dijela PPN povezanog s GP bi se, dakle, mogla suprotstaviti pretjeranoj inhibiciji iz GPI te DBS lateralne, anteriorne i inferiorne osmine jezgre postiže maksimalni terapijski učinak. Postoje teorije i da se učinci DBS-a STN i PPN zbrajaju, pa ako bi se ciljao dio PPN koji nije već povezan sa STN, korist terapije bi bila maksimizirana. (16)

4.1. Parkinsonova bolest

Parkinsonova bolest je kronična neurodegenerativna bolest uzrokovana gubitkom dopaminergičnih neurona u SNc, koji se projiciraju u striatum. Budući da strijatalni neuroni izravnog puta izražavaju D1 receptore, a neizravnog puta D2 receptore, diferencijalna aktivnost dopamina je esencijalna za normalno kretanje, što se vidi i na primjeru Parkinsonove bolesti koja je karakterizirana akinezijom, šepanjem, posturalnim poteškoćama, rigidnošću i tremorom. Prema klasičnom modelu, simptomi Parkinsonove bolesti uzrokovani su relativnom dominacijom neizravnog puta. No, novija saznanja su dovela u pitanje vrijednost tog modela. Za vrijeme odmora STN, GPi, GPe i SNr neuroni pokazuju visokofrekventnu organiziranu aktivnost bez korelacije i ritma među jezgrama. S druge strane, prilikom izvođenja pokreta jezgre pokazuju kompleksne vremenske i prostorno organizirane obrasce somatotopno organizirane aktivnosti. U Parkinsonovoj bolesti aktivnost jezgara je niske frekvencije, ritmična, korelirana, koherentna pri β (13-30 Hz) i tremorskim (4-10 Hz) frekvencijama, a somatotopnost je narušena. Ovakav obrazac aktivnosti je, izgleda, ključan za manifestaciju simptoma budući da stimulacija STN niskofrekventnom strujom (<30 Hz) pogoršava simptome dok stimulacija visokofrekventnom strujom (>60 Hz) poboljšava simptome. (4)

Ranije se pretpostavljalo da STN i GPe neuroni funkcioniraju kao generatori aktivnosti patološki niskih frekvencija. No, istraživanja pokazuju da bi nedostatak dopamina mogao povećati osjetljivost STN na niskofrekventne ritmove iz moždane kore. Dopamin, djelujući na D2 receptore smanjuje ekscitabilnost strijatalnih neurona te su oni u nedostatku dopamina hiperekscitabilni, a strijatalna transmisija u GPe je povećana što neizravno utječe i na aktivnost STN (4). Za normalan rad STN dopaminska regulacija se smatra vrlo važnom. U skladu s njegovom aktivnosti u drugim dijelovima mozga, dopamin većinom utječe na sinaptičku transmisiju preko aktivacije presinaptičkih D2 receptora, što smanjuje otpuštanje GABA-e i glutamata u sinapse, s tim da je utjecaj na GABA sinapse jači. Smanjenjem otpuštanja neurotransmitera depresija aktivnosti zbog trošenja mjehurića i desenzitizacije receptora bi mogla biti smanjena, pa bi održiva frekvencija GABA i glutamatne

transmisije u STN mogla biti povećana dopaminom. Kronična deplecija dopamina, dakle, povećava razinu signala uzrokovanih djelovanjem agonista na GABA_AR, GABA_BR i NMDAR receptore (2). Stimulacija D2 i D1 receptora, također, uzrokuje depolarizaciju STN neurona i povećava njihovu autonomnu aktivnost. Suprotno, nedostatak dopamina smanjuje razinu spontane aktivnosti STN. Hiperpolarizacijom STN neurona i povećanjem otpuštanja neurotransmitera u sinapse STN, deplecija dopamina bi mogla potaknuti izbijanje akcijskih potencijala u STN i ograničiti komunikaciju između moždane kore, STN i GPe na patološke frekvencije <30 Hz (4).

Uloga STN u koordinaciji motorike nije u potpunosti jasna. U animalnim modelima u kojima je izvedena ablacija STN pomoću imunotoksina, spontano kretanje je povećano, a hiperaktivnost kao odgovor na dopamin je smanjena. Ablacija je smanjila dopaminom inducirano supresiju aktivnosti SNr neurona i inhibirala dopaminom inducirano povećanje aktivnosti GPi neurona. Ti rezultati sugeriraju da STN neuroni suprimiraju spontanu motoriku kroz izravne projekcije u izlazne jezgre te da u prisutnosti dopamina potiču ekspresiju motorike djelovanjem na izlazne neurone većinom preko GP. STN, dakle, koordinira motoriku preko više neuralnih puteva ovisno o stanju dopaminske transmisije (17).

5. ULOGA SUBTALAMIČKE JEZGRE U KOGNITIVNIM POREMEĆAJIMA

Neuronske veze moždane kore i bazalnih ganglija su, prema trenutnim spoznajama, podijeljene u 4 neuronska kruga: motorički, limbički, asocijativni i okulomotorni. Motorički krug uključuje poveznice sa SMA, PMC i M1, a okulomotorni poveznice s frontalnim i suplementarnim očnim poljem. Limbički krug je povezan s hipokampusom, amigdalom i prednjom cingularnom moždanom korom dok asocijativni krug uključuje projekcije u dorzolateralnu prefrontalnu moždanu koro i lateralnu orbitofrontalnu moždanu koro (18). Unutar svakog neuronskog kruga nalazimo izravni, neizravni i hiperizravni put. Trenutni model uloge bazalnih ganglija u donošenju odluka uključuje sva tri puta, a sastoji se od tri stupnja. Nakon stimulacije, mnogobrojni motorni odgovori generirani u PMC-u aktiviraju striatum. Striatum pokušava pokrenuti prijevremeni odgovor kroz izravni put. U isto vrijeme, neizravni i hiperizravni put aktiviraju STN, koji sprječava inhibiciju GPi izravnim putem. Rezultat aktivacije STN je talamička inhibicija koja vodi do globalne inhibicije svih motornih odgovora, povećavajući prag odgovora koji usporava izvršenje zadatka i smanjuje impulzivnost. Kada se skupi dovoljna informacija i donese odluka, smanjena aktivnost moždane kore i recipročna veza STN sa GPe, smanjuje aktivnost STN. Striatum izravnim putem inhibira specifične dijelove GPi, što dopušta talamusu da ekscitira M1 što rezultira motornim odgovorom. Nakon toga, STN se opet aktivira neizravnim putem kako bi okončao motorni odgovor. Ovim modelom opisane su neovisnost i suradnja dviju ulaznih struktura bazalnih ganglija, strijatuma i STN. One zajedno, kroz neizravni put, vrše selektivnu inhibiciju odgovora. Samostalno, striatum potiče izvršenje odgovora kroz izravni put, a STN je brzi globalni inhibitor odgovora što ostvaruje kroz hiperizravni put (19).

Kao što je prikazano u ovom modelu, STN podiže prag za donošenje odluke te traži da se skupi dovoljno informacija prije odgovora. Studija, u kojoj su snimani lokalni potencijali STN kod pacijenata s Parkinsonovom bolešću nekoliko dana nakon postavljanja DBS-a, pokazala je da aktivnost STN može imati oprečne efekte na prag odluke ovisno o razini opreza subjekta. Dok je povećana aktivnost STN znak povećanog praga odgovora za vrijeme većeg opreza, znak je smanjenog praga za vrijeme niske

razine opreza. Modulacije usklađivanja faza između mPFC i STN, mehanizma optimizacije prijenosa informacija, pokazatelj je prilagodbe praga odluke i sposobnosti subjekta da kontrolira pogrešne odgovore. To bi moglo objasniti zašto DBS STN može inducirati impulzivne suboptimalne odluke (20). Jedna studija pokazala je da se aktivnost STN poveća kada se donosi odluka te da je razina aktivnosti veća što je odluka teža. Odluke između simbola s jednako poželjnom nagradom uzrokovale su jednako povećanje aktivnosti STN, neovisno o tome je li nagrada bila visoko ili nisko poželjna. Taj rezultat nalaže da je teškoća odabira primarni medijator aktivnosti STN, koja onda usporava odgovor kako bi povećao točnost odgovora. EEG pokazuje korelirano usporavanje odgovora. Na temelju gore navedenih činjenica možemo zaključiti da je STN važan medijator izbora odgovora tijekom procesa donošenja odluke (21).

Sposobnost motornog učenja omogućuje ljudima adaptiranje promjenama u okolišu tijekom izvođenja pokreta. Proces adaptacije uključuje ažuriranje modela, koje je vođeno razlikom između predviđene i stvarne posljedice voljnog pokreta. Kada je pokret završen, pojavi se kratko povećanje aktivnosti beta frekvencije, koherentno između STN i senzomotoričke moždane kore. Protok informacija je veći kada su napravljene veće pogreške koje su kontekstualno važne za optimiziranje daljnjih pokreta. Smatra se da beta aktivnost u STN i moždanoj kori potiče održavanje trenutnog stanja. U skladu s tim, smanjenje beta sinkronizacije nakon velikih pogrešaka bi poticalo promjene u motornom programu. Smatra se da povećanje aktivnosti između STN i moždane kore paradoksalno ograničava lokalnu kortikalnu sinkronizaciju nakon motoričke pogreške, koja bi inače poticala zadržavanje parametara motornog programa koji su pridonijeli izvršenom pokretu. (22)

STN se također smatra dijelom bazalnih ganglija koji reagira na nagradu. Činjenica da inaktivacija STN uzrokuje promjene u ponašanju, govori u prilog toj teoriji. Uloga STN u procesima nagrađivanja ispitivana je na majmunima u eksperimentu gdje se mjerio odgovor STN neurona na znak koji je najavljivao koja vrsta nagrade slijedi (sok ili voda) nakon aktivnosti. Promjene aktivnosti STN ovisne o nagradi većinom su primijećene nakon što je majmun izvršio radnju, pa nije vjerojatno da

aktivnost STN predstavlja važne signale koji utječu na odabir sljedeće radnje. Moguće je da STN modulira pripremu i izvršenje radnji koje slijede, kada majmun izabere opciju koja dovede do nagrade koja nije preferirana. Poremećaj STN funkcije bi, dakle, interferirao s prilagodbama radnji uzrokovanim posljedicama prijašnje radnje, što bi dovelo do preuranjene impulzivne reakcije koje su primijećene u pacijenata s Parkinsonovom bolesti nakon DBS STN (23).

Sve nagrade djeluju preko istog neuronskog kruga koji uključuje mezokortikolimbčki dopaminergični put, što je razlog zašto su neurobiološki efekti prirodne nagrade i upotrebe droge slični. To je jedan od glavnih izazova u polju liječenja ovisnosti. STN je jedina struktura koja bi mogla imati suprotne uloge u motivaciji za prirodnu nagradu i drogu. Lezije STN i visokofrekventna stimulacija povećavaju motivaciju za hranu, ali smanjuju motivaciju za kokain. Jedna studija je istraživala kako neuroni štakora odgovaraju na znakove koji najavljuju kokain ili šećer te na samu nagradu dok izvršavaju zadatak. Rezultati su pokazali da različiti neuroni odgovaraju na kokain i šećer. Također, aktivnost STN neurona na znak predviđa buduću pogrešku, a kada se nagrada neočekivano promijeni pokazuju kapacitet za adaptaciju što bi moglo imati značenje u modulaciji nakon pogreške u procjeni nagrade. Zbog različitog kodiranja prirodne nagrade i droge i mogućnosti utjecanja na ponašanje, STN se može smatrati ciljnom strukturom za liječenje ovisnosti. (24)

STN zauzima centralnu poziciju u limbičkom krugu bazalnih ganglija, koji je sastavljen od prednje cingularne i orbitofrontalne moždane kore, nucleus accumbens septi, ventralnog palliduma i ventralne tegmentalne regije, a STN također šalje projekcije u amigdalu. Ovako složene veze STN s drugim strukturama sugeriraju da STN ima ključnu ulogu u emocionalnim procesima što se istražuje kroz upotrebu DBS-a u liječenju Parkinsonove bolesti i OCD-a. Ta istraživanja su dovela do hipoteze da je STN uključen u sve komponentne emocionalnog procesiranja (subjektivni osjećaj, fiziološko uzbuđenje, motorna ekspresija, motivacijski i kognitivni procesi itd.) te vokalne i facijalne ekspresije emocija, neovisno je li podražaj pozitivan ili negativan. U trenutnom modelu, STN ima krucijalnu ulogu ne samo u odabiru obrazaca već naučenog ponašanja, nego i u organizaciji neuralnih komponenti u

nove obrasce neuralnom sinkronizacijom i desinkronizacijom koja dovodi do koordinacije kortikalnih i subkortikalnih struktura. Bazalni gangliji, dakle, imaju funkciju sličnu računalu u emocijama, sličnu onoj u motoričkoj i kognitivnoj aktivnosti. (25)

Socijalna neprilagođenost česta je u oboljelih od Parkinsonove bolesti nakon DBS-a STN. Poboljšanje motorike praćeno je pogoršanjem odnosa s partnerom što je potaknuto ili pogoršano novonastalom anksioznosti. Postoji teorija da je to posljedica vraćanja autonomije bolesnika čime partner gubi funkciju nakon godina brige. Također postoji hipoteza da je takovo ponašanje uzrokovano naglim smanjenjem dopaminske terapije koja djeluje i na asocijativno- limbičke dijelove mozga. Kako bi se testirala teorija da je STN uključen u te promjene, istraživanja su rađena na štakorima s bilateralnim lezijama STN. Na štakorima su uočene promjene u socijalnom i agresivnom ponašanju, dok nije bilo utjecaja na druge vrste ponašanja. U ljudi, budući da DBS uzrokuje promjene u stimuliranim neuronskim krugovima, moglo bi se stvoriti abnormalno stanje u kojem su anksioznost i socijalno ponašanje promijenjeni. Sve to naglašava kompleksnost promjena u ponašanju nakon DBS-a. (26)

6. ULOGA SUBTALAMIČKE JEZGRE U DUBOKOJ MOZGOVNOJ STIMULACIJI

Duboka mozgovna stimulacija (DBS) je dodatna terapija za Parkinsonovu bolest. Smatra se kirurškom alternativom za pacijente s perzistentnim tremorom te za pacijente s dugotrajnim komplikacijama terapije levodopom kao što su fluktuacije motorike i teške diskinezije. Stimulacija ventralne intermedijarne jezgre talamusa (Vim) dovodi do značajne redukcije kontralateralnog tremora, ali nema efekta na druge simptome Parkinsonove bolesti, pa su STN i GPI ciljne strukture za DBS. Iako su prisutne nuspojave u obliku promjena ponašanja i psihijatrijskih promjena, stimulacija STN se smatra superiornom zbog izraženijeg antiakinetičkog efekta, dopušta veće smanjenje doze lijekova i potrebna je manja energija stimulacije. (27)

Lezije i fokalne inaktivacije STN u primatima induciraju balizam, koreu i diskineziju, a DBS STN zdravih primata također inducira diskinezije i abnormalne pokrete. U glodavaca i primata s induciranim parkinsonizmom, lezije STN i visokofrekventna stimulacija smanjuju motorni deficit, bradikineziju, rigidnost i tremor. Uz motorne efekte, DBS se povezuje s impulzivnošću, kognitivnim i psihijatrijskim nuspojavama. Visokofrekventna stimulacija limbičke regije STN glodavaca i primata pokazala je poboljšanje kompulzivnog ponašanja, a zadnjih godina, STN DBS se koristi i za liječenje refraktornog opsesivno-kompulzivnog poremećaja. (28)

Jednostruka ekstracelularna stimulacija depolarizira tijela, aksone i dendrite neurona nakon čega se oni repolariziraju te se vrate u ravnotežno stanje. DBS se primjenjuje pri frekvenciji od 130-185 Hz pri kojoj se primjećuje drugačiji efekt. Dovodi do izbijanja akcijskih potencijala samo u aksonima, a kontinuirana stimulacija dovodi do preopterećenja mehanizama koji uklanja ione i neurotransmitere iz ekstracelularnog prostora. Stimulirane regije dosegnu novo stanje karakterizirano promijenjenim ionskim strujama, nesinaptičkim mehanizmima, visokim razinama ekstracelularnih neurotransmitera i iona te promjenama mikrokoliša koje doprinose razvoju plastičnosti. Jedan od predloženih mehanizama djelovanja visokofrekventne stimulacije je depolarizacija aksona i funkcionalna inhibicija tijela neurona. Kao mehanizam inhibicije predložen je depolarizacijski blok definiran kao stanje gotovo

potpunog nedostatka spontanijh akcijskih potencijala. Tu teoriju podupire činjenica da su rezultati DBS-a slični stanju pacijenata s lezijama STN. *In vivo* studije pokazale su značajno smanjenje izbijanja neurona u blizini elektroda. Ekscitacija palidnih GABAergičkih neurona bi također mogla biti djelomično odgovorna za ovaj efekt. No, depolarizacijski blok nije održiva situacija. Tijekom vremena stanice povrate svoje repolarizacijske mehanizme i mogu ponovno stvarati akcijske potencijale, do sljedećeg depolarizacijskog bloka. Kao rezultat toga, ista regija može sadržavati stanice koje su u funkcionalnoj blokadi i stanice koje su aktivne. Također, depolarizirane membrane mogu i dalje otpuštati malu količinu neurotransmitera koja bi mogla utjecati na abnormalne oscilatorne frekvencije neurona u Parkinsonovoj bolesti. Još jedan mogući mehanizam je ekscitacija neuronskih puteva koji onda mogu anterogradno i retrogradno utjecati na fiziologiju regija mozga udaljenih od originalnog mjesta stimulacije. Istraživanja su pokazala povećanu aktivnost struktura inerviranih od STN te povećano otpuštanje glutamata. Druge primijećene promjene su u glijalnoj aktivnosti, sinaptičkoj transmisiji te razvoju različitih oblika plastičnosti. Efekti DBS-a kod nekih kliničkih aplikacija (npr. distonija, epilepsija) očituju se nakon nekog vremena ili se povećavaju s vremenom dok se kod primjene u Parkinsonovoj bolesti očituju odmah, a kada baterije uređaja prestanu raditi, pacijenti nemaju uvijek iste simptome i potrebe za lijekovima kao prije operacije, što govori u prilog plastičnoj reorganizaciji sustava. Konačni rezultat DBS-a STN je smanjenje beta oscilacija i koherencije između motoričke moždane kore i STN, glavnih karakteristika Parkinsonove bolesti. (28)

Za uspješnost DBS-a potrebno je mikroelektrodu postaviti u područje STN zaduženo za motoričke radnje a izbjegavati dijelove povezane s asocijativno-limbičkim funkcijama. Kako bi se odredila lokacija na koju će se postaviti DBS mikroelektrode, uspoređuje se MR pacijenta sa standardiziranim atlasom. Atlasi koji se trenutno koriste su bazirani na malom uzroku, vrlo ograničenom dobnom rasponu i MR-u niske jakosti polja. U jednoj studiji, zdravi ljudi, mlade, srednje i starije životne dobi su skenirani na MR-u jako visoke jakosti polja od 7T. Rezultati su pokazali da se STN s godinama značajno pomiče lateralno. Mogući razlog za to je povećanje moždanih komora s godinama zbog gubitka bijele tvari. No, kad se kontroliralo za varijablu godina nije nađena značajna korelacija.

Sve u svemu, viša razina kliničke efikasnosti mogla bi se postići kada bi se napravili atlas koji uzimaju u obzir individualne razlike, promjene vezane uz starenje i specifične bolesti te kad bi bili bazirani na MR-u visoke jakosti polja (29). Na T1 snimkama STN je teško vidljiva, a na T2 snimkama se prikazuje jakim hipointenzivnim signalom, no histološka analiza je pokazala da to odgovara samo prednjem dijelu jezgre, a da se stražnji dio većinom ne vidi. Drugi pristup lokalizaciji ciljne strukture je korištenje elektroničkog atlasa. Kako bi se utvrdila korisnost korištenja elektroničkih atlasa u određivanju lokacije STN ispitivana su dva atlasa: probabilistički funkcionalni atlas (PFA) kako bi se odredio funkcionalni STN (F-STN) i Schaltenbrand-Wahren (SW) atlas kako bi se odredio anatomski STN (A-STN). A-STN je baziran na histologiji dok je F-STN određen iz podataka o 366 najboljih kontakata za 184 pacijenta s Parkinsonovom bolesti. Najbolji kontakti su klinički definirani kao kontakti DBS mikroelektroda koji dovode do najvećeg kliničkog poboljšanja simptoma Parkinsonove bolesti s najmanje nuspojava. Rezultati studije su pokazali da A-STN dobro korelira s F-STN s tim da se F-STN visoke vjerojatnosti projicira na centar A-STN dok se F-STN niske vjerojatnosti prostire i izvan A-STN. Dodavanje statistički značajnih vrijednosti koordinata najboljih kontakata u anatomske atlase moglo bi poboljšati korisnost atlasa za lokalizaciju ciljnih struktura. (30)

Konačni cilj u primjeni DBS-a je maksimalna efikasnost s minimalnim nuspojavama. Maksimalna efikasnost pokušava se dostići oponašanjem moždanih ritmova kako bi se smanjila aktivnost beta frekvencije i drugi patološki ritmovi. Ključni faktor u smanjenju nuspojava je izbjegavanje stimulacije struktura i regija mozga koji ih uzrokuju. Korak prema tom cilju je razvoj tehnologije koja omogućava skretanje struje od tih struktura. Također je važan napredak u tehnologiji vizualizacije mozga u smislu magnetnih polja veće jakosti te korištenja difuzijskog pristupa i praćenja neuronskih veza kako bi se identificirali dijelovi jezgre te povećala preciznost kirurškog zahvata. (28)

7. ZAKLJUČAK

U pogledu dimenzija i broja neurona subtalamička jezgra je manja komponenta bazalnih ganglija, ali budući da je jedina glutamatna jezgra te zbog svoje strateškog smještaja unutar neuronskih krugova ključna je komponenta. Glavne aferentne projekcije dolaze iz moždane kore i iz GPe, a eferentne projekcije odlaze recipročno u GPe te u izlazne jezgre bazalnih ganglija, GPI i SNr, preko kojih STN regulira aktivnost talamusa i moždane kore. Uz ostale bazalne ganglije STN je važan u regulaciji voljnog pokreta i patogenezi Parkinsonove bolesti. U Parkinsonovoj bolesti aktivnost jezgara je niske frekvencije, ritmična, korelirana, koherentna i somatotopnost je narušena. Uz nadoknadu dopamina, koji nedostaje jer dolazi do odumiranja dopaminergičnih SNc neurona, terapija za Parkinsonovu bolest je i duboka mozgovna stimulacija visokofrekventnom strujom, a najčešće korištena ciljna struktura je STN. DBS dovodi do smanjenja motornog deficita, bradikinezije, rigidnosti i tremora, ali i do nuspojava u obliku smanjenja kognitivne funkcije, depresije, hiperseksualnosti, hipomanije i suicidalnosti. Nuspojave navode na zaključak kako STN ima i važnu ulogu u kontroli kognitivnih i emocionalnih procesa. Sve to govori u prilog važnosti STN i poziva na daljnja istraživanja.

8.ZAHVALE

Prvenstveno se zahvaljujem svom mentoru doc.dr.sc. Goranu Sedmaku na stručnom vodstvu, strpljenju i pomoći u izradi ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem se i obitelji i prijateljima na raznim oblicima iskazane potpore kroz cijeli studij, što ga je i učinilo ovako bogatim životnim iskustvom.

9. LITERATURA

1. Judaš, M., & Kostović, I. (1997). *Temelji neuroznanosti*. Zagreb.
2. Bevan, M. D., Hallworth, N. E., & Baufreton, J. (2007). GABAergic control of the subthalamic nucleus. *Progress in Brain Research*, 160, 173–188. [http://doi.org/10.1016/S0079-6123\(06\)60010-1](http://doi.org/10.1016/S0079-6123(06)60010-1)
3. Ding, S., & Zhou, F. M. (2014). Serotonin regulation of subthalamic neurons. *Reviews in the Neurosciences*, 25(4), 605–619. <http://doi.org/10.1515/revneuro-2014-0004>
4. Bevan, M. D., Atherton, J. F., & Baufreton, J. (2006). Cellular principles underlying normal and pathological activity in the subthalamic nucleus. *Current Opinion in Neurobiology*, 16(6), 621–628. <http://doi.org/10.1016/j.conb.2006.10.003>
5. Keuken, M. C., Uylings, H. B. M., Geyer, S., Schäfer, A., Turner, R., & Forstmann, B. U. (2012). Are there three subdivisions in the primate subthalamic nucleus? *Frontiers in Neuroanatomy*, 6(May). <http://doi.org/10.3389/fnana.2012.00014>
6. Lévesque, J. C., & André, P. (2005). GABAergic interneurons in human subthalamic nucleus. *Movement Disorders*, 20(5), 574–584. <http://doi.org/10.1002/mds.20374>
7. Romanelli, P., Bronte-Stewart, H., Heit, G., Schaal, D. W., & Esposito, V. (2004). The functional organization of the sensorimotor region of the subthalamic nucleus. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 82(5–6), 222–229. <http://doi.org/10.1159/000082778>
8. Alkemade, A., Forstmann, B. U., Do we need to revise the tripartite subdivision hypothesis of the human subthalamic nucleus (STN)? *NeuroImage* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.03.010>
9. Haynes, W. I. A., & Haber, S. N. (2013). The Organization of Prefrontal-Subthalamic Inputs in Primates Provides an Anatomical Substrate for Both Functional Specificity and Integration : Implications for Basal Ganglia Models and Deep Brain Stimulation, 33(11), 4804–4814. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4674-12.2013>
10. Miyachi, S., Lu, X., Imanishi, M., Sawada, K., Nambu, A., & Takada, M. (2006). Somatotopically arranged inputs from putamen and subthalamic nucleus to primary motor cortex. *Neuroscience Research*, 56(3), 300–308. <http://doi.org/10.1016/j.neures.2006.07.012>
11. Philips, S. T., Albin, R. L., & Martin, D. M. (2005). Genetics of subthalamic nucleus in development and disease. *Experimental Neurology*, 192(2), 320–330. <http://doi.org/10.1016/j.expneurol.2004.11.008>
12. Parent, M., & Parent, A. (2007). The microcircuitry of primate subthalamic nucleus. *Parkinsonism and Related Disorders*, 13(SUPPL. 3), 292–295. [http://doi.org/10.1016/S1353-8020\(08\)70018-X](http://doi.org/10.1016/S1353-8020(08)70018-X)
13. Sato, F., Parent, M., Levesque, M., & Parent, A. (2000). Axonal branching pattern of neurons of the subthalamic nucleus in primates. *Journal of Comparative Neurology*, 424(1), 142–152. [http://doi.org/10.1002/1096-9861\(20000814\)424:1<142::AID-CNE10>3.0.CO;2-8](http://doi.org/10.1002/1096-9861(20000814)424:1<142::AID-CNE10>3.0.CO;2-8)
14. Nambu, A., Tokuno, H., Hamada, I., Kita, H., Imanishi, M., Akazawa, T., ... Hasegawa, N. (1998). Excitatory cortical inputs to pallidal neurons via the subthalamic nucleus. *Neuroscience Research*, 31, S175. [http://doi.org/10.1016/S0168-0102\(98\)82646-1](http://doi.org/10.1016/S0168-0102(98)82646-1)

15. Shink, E., Bevan, M., Bolam, J., & Smith, Y. (1996). THE SUBTHALAMIC NUCLEUS AND THE EXTERNAL PALLIDUM: TWO TIGHTLY INTERCONNECTED STRUCTURES THAT CONTROL THE OUTPUT OF THE BASAL GANGLIA IN THE MONKEY. ~ *Pergamon Neuroscience*, 73(2), 335-357.
16. Aravamuthan, B. R., Muthusamy, K. A., Stein, J. F., Aziz, T. Z., & Johansen-Berg, H. (2007). Topography of cortical and subcortical connections of the human pedunculo-pontine and subthalamic nuclei. *NeuroImage*, 37(3), 694–705. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.05.050>
17. Yasoshima, Y. (2005). Subthalamic Neurons Coordinate Basal Ganglia Function through Differential Neural Pathways. *Journal of Neuroscience*, 25(34), 7743–7753. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1904-05.2005>
18. Manes, J. L., Parkinson, A. L., Larson, C. R., Greenlee, J. D., Eickhoff, S. B., Corcos, D. M., & Robin, D. A. (2014). Connectivity of the subthalamic nucleus and globus pallidus pars interna to regions within the speech network: A meta-analytic connectivity study. *Human Brain Mapping*, 35(7), 3499–3516. <http://doi.org/10.1002/hbm.22417>
19. Tewari, A., Jog, R., & Jog, M. S. (2016). The Striatum and Subthalamic Nucleus as Independent and Collaborative Structures in Motor Control. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 10(March), 1–13. <http://doi.org/10.3389/fnsys.2016.00017>
20. Herz, D. M., Zavala, B. A., Bogacz, R., & Brown, P. (2016). Neural Correlates of Decision Thresholds in the Human Subthalamic Nucleus. *Current Biology*, 26(7), 916–920. <http://doi.org/10.1016/j.cub.2016.01.051>
21. Zaghoul, K. A., Weidemann, C. T., Lega, B. C., Jaggi, J. L., Baltuch, G. H., & Kahana, M. J. (2012). Neuronal Activity in the Human Subthalamic Nucleus Encodes Decision Conflict during Action Selection. *Journal of Neuroscience*, 32(7), 2453–2460. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5815-11.2012>
22. Tan, H., Zavala, B., Pogosyan, A., Ashkan, K., Zrinzo, L., Foltynie, T., ... Brown, P. (2014). Human Subthalamic Nucleus in Movement Error Detection and Its Evaluation during Visuomotor Adaptation. *Journal of Neuroscience*, 34(50), 16744–16754. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3414-14.2014>
23. Espinosa-Parrilla, J. F., Baunez, C., & Apicella, P. (2015). Modulation of neuronal activity by reward identity in the monkey subthalamic nucleus. *European Journal of Neuroscience*, 42(1), 1705–1717. <http://doi.org/10.1111/ejn.12938>
24. Lardeux, S., Paleressompoulle, D., Pernaud, R., Cador, M., & Baunez, C. (2013). Different populations of subthalamic neurons encode cocaine vs. sucrose reward and predict future error. *Journal of Neurophysiology*, 110(7), 1497–1510. <http://doi.org/10.1152/jn.00160.2013>
25. Péron, J., Frühholz, S., Vérin, M., & Grandjean, D. (2013). Subthalamic nucleus: A key structure for emotional component synchronization in humans. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 37(3), 358–373. <http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.01.001>
26. Reymann, J. M., Naudet, F., Pihan, M., Saïkali, S., Laviolle, B., & Bentué-Ferrer, D. (2013). Subthalamic nucleus modulates social and anxiogenic-like behaviors. *Behavioural Brain Research*, 252, 356–362. <http://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.05.059>
27. Volkmann, J. (n.d.). Deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society*, 21(1), 6-17.

28. Hamani, C., Florence, G., Heinsen, H., Plantinga, B., Temel, Y., Uludag, K., . . . Fonoff, E. (1. 9 2017). Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation: Basic Concepts and Novel Perspectives. *eneuro*, 4(5), ENEURO.0140-17.2017.
29. Keuken, M. C., Bazin, P.-L., Schafer, A., Neumann, J., Turner, R., & Forstmann, B. U. (2013). Ultra-High 7T MRI of Structural Age-Related Changes of the Subthalamic Nucleus. *Journal of Neuroscience*, 33(11), 4896–4900. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3241-12.2013>
30. Keuken, M. C., Bazin, P.-L., Schafer, A., Neumann, J., Turner, R., & Forstmann, B. U. (2013). Ultra-High 7T MRI of Structural Age-Related Changes of the Subthalamic Nucleus. *Journal of Neuroscience*, 33(11), 4896–4900. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3241-12.2013>

10. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 18.7.1994. godine u Zagrebu gdje sam završila Osnovnu školu Antuna Gustava Matoša i XV. Gimnaziju. Uz to, pohađala sam osnovnu i srednju glazbenu školu u Glazbenoj školi Pavla Markovca. Medicinski fakultet na Sveučilištu u Zagrebu upisala sam 2012. godine. Tijekom studija dobila sam Dekanovu nagradu za uspjeh na prvoj godini studija. Na drugoj godini bila sam demonstrator iz Anatomije, a na petoj i šestoj godini iz Kliničke propedeutike. Pasivno sam sudjelovala na kongresu CROSS 11 2015. godine u Zagrebu, a aktivno na XXI International conference of young scientists, 2018.godine u St.Petersburgu. Članica sam i CroMSIC-a te sam 2017. bila mjesec dana na razmjeni u Tunisu gdje sam sudjelovala na projektu Pneumatic dilatation of esophageal strictures among children. Aktivno se služim engleskim, a pasivno talijanskim i španjolskim jezikom.

