

Bevegelsesforstyrrelser og basalganglienes funksjon

Sammendrag

Bakgrunn. Betegnelsen basalganglier brukes vanligvis om striatum, globus pallidus, substantia nigra og nucleus subthalamicus. Sykdommer i basalgangliene kan gi en rekke forskjellige bevegelsesforstyrrelser. Denne artikkelen vil gi en oversikt over sentrale deler av basalganglienes funksjon og diskutere hvordan funksjonssvikt i basalgangliene kan gi opphav til ulike bevegelsesproblemer.

Materiale og metode. Denne oversiktsartikkelen bygger på egen klinisk erfaring og litteratursøk i PubMed.

Resultater og fortolkning. Basalgangliene består av et komplekst nettverk av kjerner og nervebaner. De deltar i planleggingen av viljestyrte bevegelser, men synes også å være involvert i kontroll av kognitive og affektive funksjoner. Funksjonssvikt i basalgangliene kan gi både hypokinetiske og hyperkinetiske tilstander, og mange av disse bevegelsesproblemene skyldes forandringer i dopaminerg aktivitet. Likevel er patofysiologien bak bevegelsesforstyrrelsene ikke kjent i detalj. Sannsynligvis har frekvens og fyringsmønster i impulsaktiviteten i viktige sløyfer av nervebaner gjennom basalgangliene stor betydning både for normalfunksjon og sykdomstilstander.

> Se også side 1936

Espen Dietrichs

espen.dietrichs@medisin.uio.no
Nevrologisk avdeling
Nevrologisk avdeling
Rikshospitalet
0027 Oslo
og
Det medisinske fakultet
Universitetet i Oslo

Bevegelsesforstyrrelser er en samlebetegnelse for en gruppe sykdommer som hovedsakelig gir motoriske problemer. Viljestyrte bevegelser initieres ved at motorisk hjernebark gjennom pyramidebanen sender signaler til motornevroner i hjernestammen og ryggmargen, men mange andre områder i hjernen er også involvert i planlegging og kontroll av bevegelsene. Basalgangliene og lillehjernen er særlig viktige i denne sammenheng, og de fleste av bevegelsesforstyrrelsene er nevrodegenerative sykdommer som rammer basalgangliene og/eller lillehjernen.

Jeg vil i denne artikkelen rette søkelyset mot basalgangliene, deres normale funksjon og hvordan funksjonssvikt i forskjellige deler av basalgangliene kan gi opphav til forskjellige bevegelsesforstyrrelser.

Materiale og metode

Denne oversiktsartikkelen bygger på litteratursøk i PubMed og egen klinisk erfaring. Det er gjort en rekke søk med kombinasjoner av forskjellige søkeord relatert til basalgangliene og de forskjellige typer bevegelsesforstyrrelser, og det er deretter gjort et subjektivt utvalg av de mest relevante artiklene.

Basalganglienes oppbygning

Basalgangliene er en samling kjerner dypt i storhjernen som er forbundet innbyrdes med thalamus og med mange andre deler av hjernen gjennom et nett av nervebaner (1). Sannsynligvis gjenspeiler den komplekse oppbygningen av kjerner og nervebaner nettopp mangfoldet av oppgaver og det innfløkte i basalganglienes funksjon. Det er vanskelig å forstå nøyaktig hva basalgangliene gjør og hvordan de gjør det. Kunnskapen om deres normale virkemåte og om patofysiologien ved basalgangliesykdommer bygger for en stor del på teorier og svært forenklete modeller. Men vi vet at de er meget viktige for motorisk kontroll, både for å starte og å opprettholde viljestyrte bevegelser. Dessuten deltar de i kontrollen av en rekke

andre sentralnervøse funksjoner, f.eks. kognitive og affektive mekanismer.

Tidligere var basalgangliene en fellesbetegnelse på alle store kjerner inne i hjernen, inkludert thalamus. Senere er det blitt vanlig å si at basalgangliene omfatter fire hoveddeler: striatum, globus pallidus (pallidum), nucleus subthalamicus (STN) og substantia nigra (fig 1) (2). Men også andre områder har stor betydning for basalganglienes funksjon, f.eks. en cellegruppe i retikulærsubstansen øverst i pons som kalles nucleus pedunculopontinus (ppn).

Striatum består av putamen og nucleus caudatus. De er delvis atskilt ved at fibrene i capsula interna passerer mellom dem. Funksjonelt er kjernene også litt forskjellige. Putamen deltar særlig i motorisk kontroll, mens nucleus caudatus er viktig for kognitive funksjoner. Nucleus accumbens og tuberculum olfactorium utgjør ventrale striatum som deltar i emosjonelle reaksjoner og motivasjon og som får rikelig informasjon også fra hippocampus og amygdala.

Globus pallidus består av et ytre eller eksternt (GPE) og et indre (GPI) segment. Substantia innominata (med nucleus basalis Meynert) utgjør ventrale pallidum. Den deltar bl.a. i kognitive funksjoner.

Nucleus subthalamicus er en liten kerne som ligger fortil i mesencephalon, like over substantia nigra. Substantia nigra består av pars compacta og pars reticulata. Pars compacta består av en tett samling pigmenterte, dopaminerge nevroner som sender sine aksoner til striatum.

Funksjonelle kretser

Basalgangliene får det meste av sin informasjon fra cortex cerebri (3). Etter at informa-

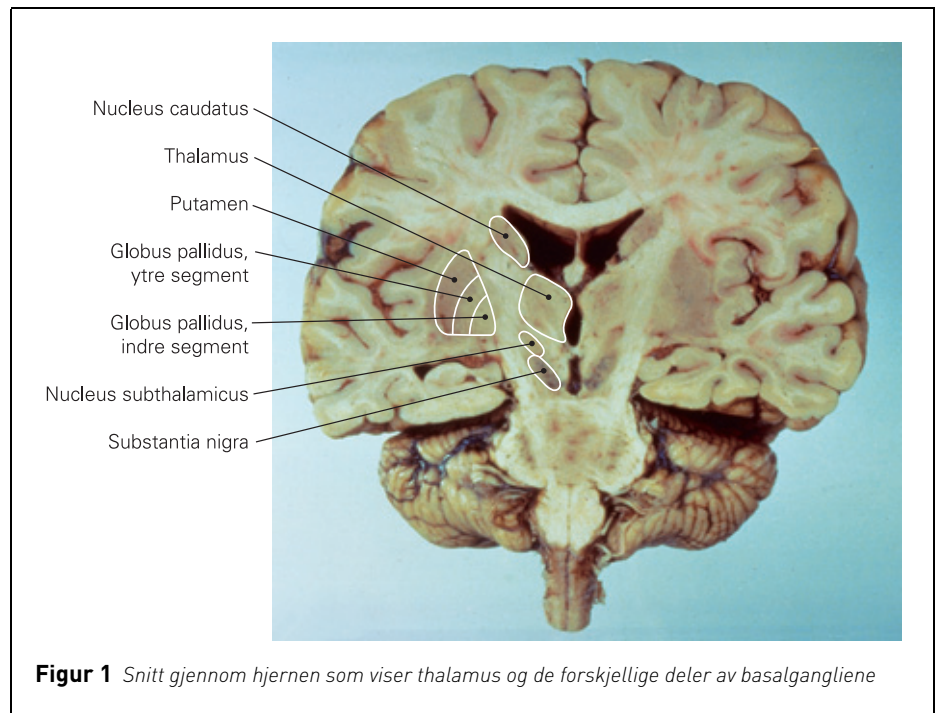
Hovedbudskap

- Striatum, globus pallidus, substantia nigra og nucleus subthalamicus utgjør basalgangliene
- Nettverk av nervebaner gjennom basalgangliene deltar i motorikk, kognisjon og affektive responser
- Basalgangliepatologi gir seg særlig utslag i bevegelsesforstyrrelser
- Basalganglieforstyrrelser kan være både hypokinetiske (akinesi ved parkinsonisme) og hyperkinetiske (dystoni, chorea)

sjonen er bearbejdet i forskjellige deler av basalgangliene, er det indre segment av globus pallidus og substantia nigra pars reticulata som står for signalene ut igjen (1). Thalamus er hovedmottaker og projiserer igjen til cortex cerebri. Slik får vi en sløyfe av nervebaner fra cortex via basalgangliene og thalamus tilbake til cortex, dvs. en kortiko-striato-thalamo-kortikal sløyfe (4). Avhengig av hvilke områder i cortex som er involvert, er det postulert at det finnes fem delvis atskilte slike sløyfer, hver med sin funksjon (5). Figur 2 viser hvordan man tenker seg at disse sløyfene er organisert. En sløyfe er ansvarlig for bevegelseskontroll. Den går via putamen og indre segment av globus pallidus, passerer gjennom ventrale thalamus og slutter i motoriske områder i hjernebarken (primær-motorisk, premotorisk og supplementær motorisk cortex). En tilsvarende okulomotorisk sløyfe går fra det frontale kortikale øyeområdet og passerer gjennom corpus nuclei caudati. To sløyfer antas å være involvert i kognitive funksjoner. De har sitt opphav i henholdsvis dorsolaterale prefrontale cortex og laterale orbitofrontale cortex og går gjennom caput nuclei caudati. Den siste, såkalte limbiske sløyfen er involvert i følelser og motivasjon. Den går bl.a. gjennom ventrale striatum, dels også ventrale pallidum, og terminerer i fremre del av gyrus cinguli og andre limbiske barkområder (fig 2).

Aktiviteten i de kortiko-striato-thalamo-kortikale sløyfene påvirkes av dopaminerge nigrostriatale fibre fra cellene i pars compacta i substantia nigra (6). De nigrostriatale nerveterminalene er plassert slik at de kan påvirke signaloverføringen fra cortex til striatum (7). Avhengig av hvilke typer dopaminreseptorer som finnes på cellene i striatum, kan dopamin virke enten eksitatorisk (gjennom dopamin D1-reseptorer) eller inhibitorisk (gjennom dopamin D2-reseptorer) (8).

Når det gjelder den motoriske kortiko-striato-thalamo-kortikale sløyfen, har det vært vanlig å regne med to impulsveier gjennom basalgangliene (9, 10). Ifølge denne modellen er det en direkte bane fra putamen til indre segment av globus pallidus og en indirekte bane fra putamen via ytre segment av globus pallidus og nucleus subthalamicus til indre segment av globus pallidus. Figur 3a viser hvordan man tenker seg at kortikal aktivisering av striatum hemmer indre segment av globus pallidus gjennom den direkte banen og stimulerer (disinhiberer) gjennom den indirekte banen. Modellen viser også hvordan frigjøring av dopamin fra nigrostriatale fibre kan øke aktiviteten i den direkte banen gjennom D1-reseptorer og hemme aktiviteten i den indirekte banen gjennom D2-reseptorer (9, 10). En hypotese går ut på at den direkte banen stimulerer hjernebarken til å kunne sette i gang spesifikke bevegelser mens den indirekte banen hemmer de omkringliggende delene av hjernebarken for å hindre at det samtidig oppstår konkurreren-



Figur 1 Snitt gjennom hjernen som viser thalamus og de forskjellige deler av basalgangliene

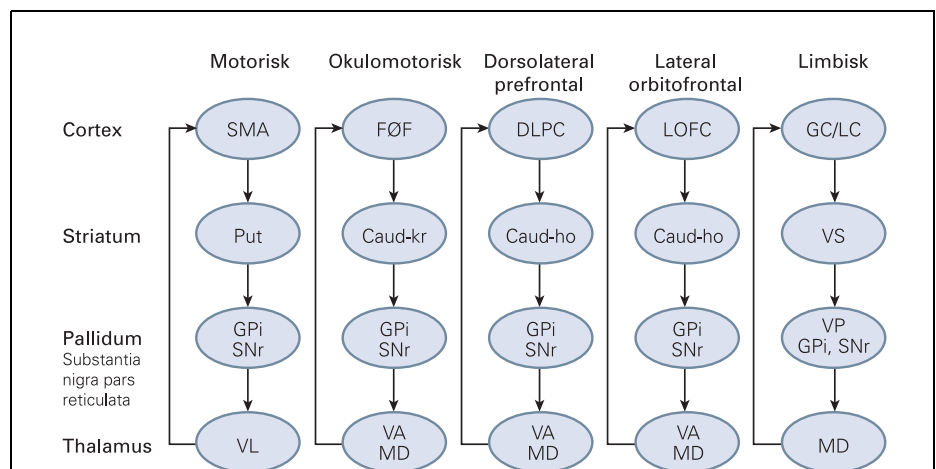
de bevegelser eller store, upresise massebevegelser (11, 12).

Et stort problem med teoriene om de to impulsveiene gjennom basalgangliene er imidlertid at de bare tar hensyn til noen få av de mange nervebanene som er involvert. De fleste områder i basalgangliene har i virkeligheten toveis forbindelser både med hverandre og med andre deler av hjernen. F.eks. påvirker nucleus pedunculopontinus den motoriske kortiko-striato-thalamo-kortikale sløyfen og er så nært knyttet til basalgangliene at den selv kanskje burde regnes som en del av disse (13). Når det gjelder dopaminerge nigrostriatale synapser, er det ikke slik at D1-

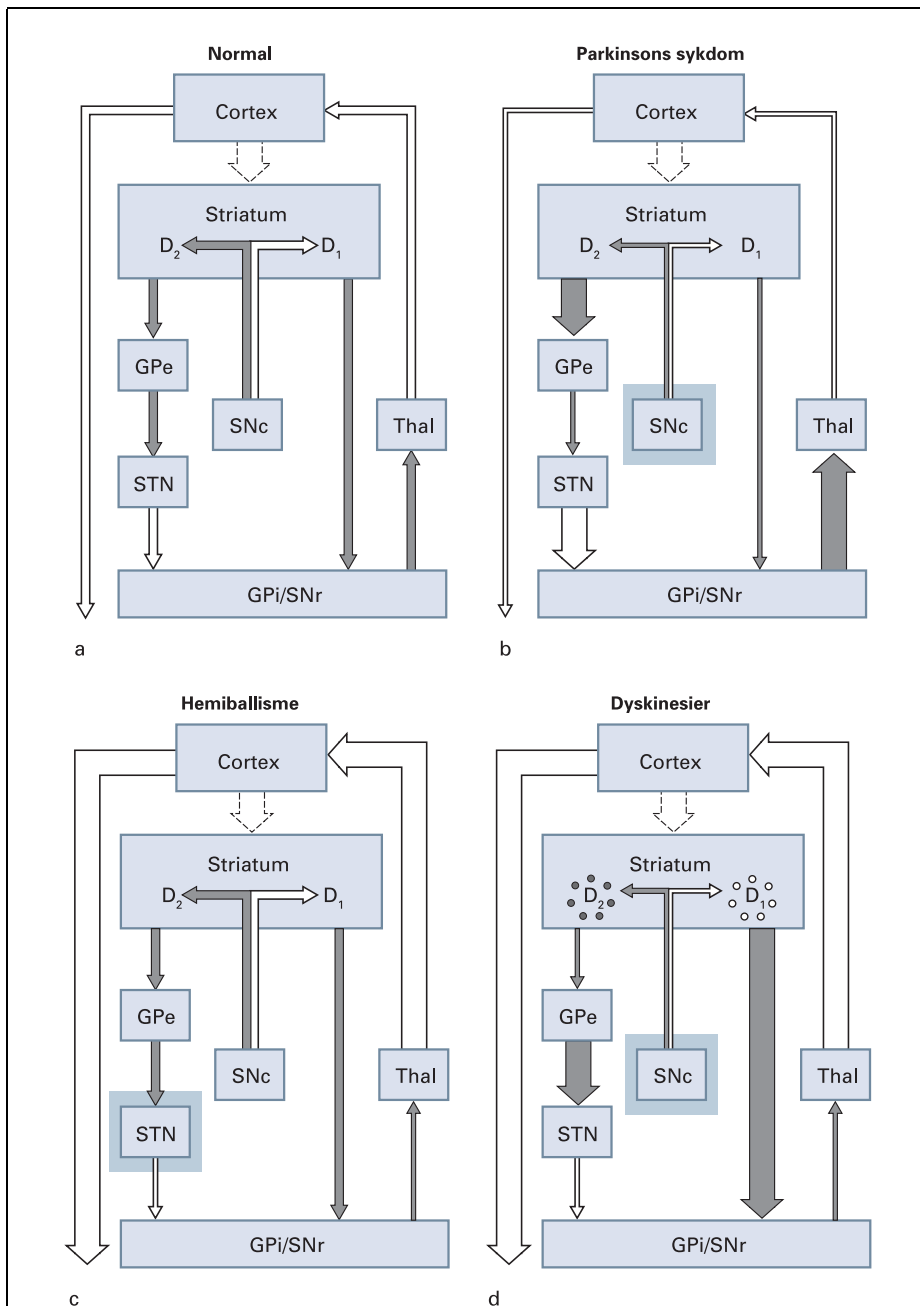
reseptorer bare finnes på nevroner som leder til den direkte banen, og D2-reseptorer bare på nevroner til den indirekte banen. Dessuten er det sannsynlig at nervecellenes fyringsmønster også står helt sentralt i basalganglienes funksjon (se nedenfor). Men selv om teorien om direkte og indirekte baner er svært forenklet, er den likevel hittil den beste forklaringsmodellen som gir et visst innblikk i hvordan basalgangliene virker.

Andre trekk ved basalganglienes funksjon

Mange nevroner i basalgangliene synes å være mest aktive under planlegging av beve-



Figur 2 De fem foreslåtte funksjonelt forskjellige kortiko-striato-thalamo-kortikale sløyfene, modifisert og forenklet etter referanse 5. Caud-ho: hodet til nucleus caudatus; Caud-kr: kroppen til nucleus caudatus; DLPC: dorsolateral prefrontal cortex; FØF: frontale øyefelt; GC: gyrus cinguli; GPi: indre segment av globus pallidus; LC: limbiske barkområder; LOFC: lateral orbitofrontal cortex; MD: mediale dorsale thalamus; SMA: supplementær motorisk cortex; SNr: substantia nigra pars reticulata; VA: ventrale fremre thalamus; VL: ventrale laterale thalamus; VP: ventrale pallidum; VS: ventrale striatum



geler, inkludert sekvensen av hver bevegelse i en motorisk plan, og i utførelsen av bevegelser som er ledet av «interne ledetråder» og ikke er rettet mot et bestemt eksternt mål (14). Forskjellige fyringsmønstre i de ulike kretsene kan også ha stor betydning for normal basalgangliefunksjon, og ifølge én teori kan basalgangliene betraktes som et system av kretser med oscillerende elektrisk aktivitet (15).

Motoriske basalganglieforstyrrelser

Basalgangliesykdommer kan arte seg på forskjellige måter, alt etter hvilke av kretsene som forstyrres. Vanligvis assosieres basalganglielidelser med motoriske problemer, men koeksistens av kognitive og affektive symptomer er ikke uvanlig. Parkinsons sykdom er et typisk eksempel på dette (16), Huntingtons sykdom et annet (17). Men både ved disse og andre basalganglieforstyrrelser er det vanskelig å avgjøre i hvilken grad affektive og kognitive symptomer stammer fra basalgangliene selv eller fra cortex eller andre områder av hjernen som også kan være affisert ved slike neurodegenerative sykdommer.

Også isolert påvirkning av den motoriske sløyfen kan gi forskjellige utslag. Det vanligste er redusert bevegelse, dvs. nedsatt evne til å starte og opprettholde viljestyrte, spontane og automatiske bevegelser (hypokinesi eller akinesi). Dette kan f.eks. gi seg uttrykk i redusert ansiktsmimikk og nedsatt blunkefrekvens, manglende medsving av armene ved gange, problemer med å reise seg samt gangvansker. Akinesi forekommer ofte sammen med økt muskelspenning i form av rigiditet. Det utgjør da et rigid-akinetisk syndrom, slik vi ser ved parkinsonisme (18). Ved Parkinsons sykdom er det spesielt tap av nevroner i den nigrostriatale banen som skaper den motoriske forstyrrelsen, men også patologi andre steder i den kortiko-striato-talamo-kortikale sløyfen kan gi tilsvarende symptomer, da i form av atypisk parkinsonisme (19). Tilstander med økt bevegelsesaktivitet og ufrivillige bevegelser (hyperkinesi eller dyskinesi) er også hyppige. Dyskinesi er egentlig en betegnelse på unormale bevegelser eller unormal bevegelse, mens hyperkinesi betyr abnormt økt motorisk aktivitet, enten det dreier seg om overbevegelse som følge av økt dopaminerg stimulering under behandling av Parkinsons sykdom eller om sykdommer der selve basalganglieforstyrrelsen gir seg utslag i ufrivillige bevegelser. Dystoni, dvs. økt muskelspenning som gir ufrivillige vridende bevegelser eller feilstillinger i ledd, er en slik hyperkinetisk tilstand. Chorea er en annen form for hyperkinesi, med raske, rykkvise, uforutsigbare og ukoordinerte bevegelser. Ballisme er plutselige, store og kastende bevegelser som gjerne påvirker hele ekstremiteten, mens atetose er langsomme og vridende bevegelser, oftest distalt i ekstremitetene. Tics er korte, intermitterende bevegelser eller lyder. Alle disse

Figur 3 Modell som viser forbindelsene mellom basalgangliene, thalamus og motoriske barkområder. Inhibitoriske (GABAerge) baner er markert grå, eksitatoriske (glutamaterge) hvite. Pilenes tykkelse er ment å skulle representere impulsaktiviteten i de respektive nervebaner. GPe: ytre segment av globus pallidus; GPi: indre segment av globus pallidus; SNc: substantia nigra pars compacta; SNr: substantia nigra pars reticulata; STN: nucleus subthalamicus; Thal: thalamus a) Normalsituasjonen. Forbindelsen fra striatum til indre segment av globus pallidus/substantia nigra pars reticulata er splittet i en direkte bane og en indirekte bane via ytre segment av globus pallidus og nucleus subthalamicus. Den direkte banen aktiveres av nigrostriatale fibre via eksitatoriske D₁-dopaminreseptorer, men er selv inhibitorisk og hemmer nevronene i indre segment av globus pallidus. Den indirekte banen hemmes av nigrostriatale fibre gjennom inhibitoriske D₂-dopaminreseptorer. Begge de to første leddene i denne banen, fra putamen til ytre segment av globus pallidus og fra globus pallidus til nucleus subthalamicus, er inhibitoriske. Prosjeksjonen fra nucleus subthalamicus til indre segment av globus pallidus er eksitatorisk. Frigjøring av dopamin fra nigrostriatale fibre vil da hemme aktiviteten i indre segment av globus pallidus både gjennom den direkte og den indirekte banen. Indre segment av globus pallidus har i sin tur en inhibitorisk projeksjon til thalamus, mens thalamus stimulerer motorisk hjernebark. b–d) Endret signalaktivitet ved hypo- og hyperkinetiske tilstander. b) Bortfall av dopaminerg aktivitet i den nigrostriatale bane ved Parkinsons sykdom kan føre til endret aktivitet i hele systemet, redusert aktivering av motoriske barkområder og dermed akinesi c) Lesjoner nær nucleus subthalamicus kan føre til hyperkinesier, slik som hemiballisme, fordi redusert aktivitet i den eksitatoriske banen fra nucleus subthalamicus til indre segment av globus pallidus fører til mindre hemming i thalamus d) Dopaminerg behandling ved Parkinsons sykdom kan gi hyperkinesier på grunn av overstimulering av D₁- og D₂-dopaminreseptorer

tilstandene kan skyldes lesjoner i basalgangliene, men det er fortsatt ikke avklart nøyaktig hvordan de oppstår.

I modellen av den kortiko-striato-talamo-kortikale sløyfen (fig 3a) forklarer man hypokinetiske tilstander med at økt aktivitet i nervebanen fra indre segment av globus pallidus fører til økt hemming av thalamus, noe som gir redusert aktivering av motorisk cortex (9, 10). Dette kan enten skyldes redusert dopaminerg aktivitet i striatum, slik som ved Parkinsons sykdom (fig 3b), blokkering av dopaminreseptorene i striatum ved bruk av dopaminantagonister, eller forstyrrelser andre steder i basalgangliene. På samme måte kan hyperkinetiske tilstander skyldes at redusert aktivitet i nervebanen fra indre segment av globus pallidus fører til redusert hemming av thalamus og overstimulering av motorisk cortex (fig 3c, fig 3d). Som det fremgår av figuren, kan hyperkinesier skyldes både økt dopaminerg stimulering i striatum, slik som ved overbehandling av Parkinsons sykdom (fig 3d), og forstyrrelser lenger ut i sløyfen, f.eks. hemiballisme ved lesjoner nær nucleus subthalamicus (fig 3c).

Studier med registrering av aktiviteten i resten av den kortiko-striato-talamo-kortikale sløyfen tyder imidlertid på at situasjonen er langt mer kompleks enn det denne teorien beskriver. Forstyrrelser i basalgangliene synes i mange tilfeller ikke først og fremst å føre til endret totalaktivitet, men heller til endret frekvens og fyringsmønster i de forskjellige nervebanene (20–22). Flere bevegelsesforstyrrelser kan relateres til forandringer i den dopaminerge nigrostriatale banen eller i dopaminreseptorene. For lav dopaminerg aktivitet synes å være forbundet med akinesi, mens økt dopaminerg aktivitet kan gi ufrivillige bevegelser i form av hyperkinesier (fig 3d). Et paradoks er imidlertid at dystoni tilsynelatende kan forårsakes både av lav og høy dopaminerg aktivitet. En mulig forklaring kan nettopp være at dystoni skyldes synkronisert fyring i nervecellene i banen fra indre segment av globus pallidus til thalamus, ikke endringer i total nevronal aktivitet (23).

Tremor kan av og til også settes i sammenheng med basalganglieforstyrrelser. Hviletremor er et av kardinalsymptomene ved Parkin-

sons sykdom (18), og den må derfor antas å være forårsaket av nevrontapet i substantia nigra. Likevel er det ikke mulig å påvise denne typen rytmisk aktivitet i striatum eller globus pallidus hos parkinsonpasienter. Derimot kan slik rytmisk aktivitet påvises i thalamus, og dyp hjernestimulering i thalamus kan eliminere både hviletremor og andre tremortyper. Det kan tyde på at hviletremor ved Parkinsons sykdom skyldes et forandret samspill mellom basalgangliene og det cerebello-talamo-kortikale systemet (20). Andre typer tremor, f.eks. den aksjonstremoren som ses ved essensiell tremor, synes også å bli formidlet gjennom det cerebello-talamo-kortikale systemet, men er uavhengig av basalgangliene (24).

Konklusjon

Basalgangliene består av et komplekst nettverk av kjerner og nervebaner. De er involvert i så vel planlegging av viljestyrte bevegelser som kognitive og affektive funksjoner, men basalgangliedysfunksjon er særlig assosiert med bevegelsesforstyrrelser. Både hypokinetiske og hyperkinetiske tilstander kan skyldes basalgangliepatologi, og mange av disse forstyrrelsene skyldes forandringer i dopaminerg aktivitet. Likevel er den patofysiologiske forklaringen til bevegelsesproblemene ukjent. Sannsynligvis har endringer i frekvens og fyringsmønster i de kortiko-striato-talamo-kortikale sløyfene vel så stor betydning som den totale impulsaktiviteten.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Litteratur

- Parent A, Hazrati LN. Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Res Brain Res Rev* 1995; 20: 91–127.
- Yelnik J. Functional anatomy of the basal ganglia. *Mov Disord* 2002; 17 (suppl 3): S15–21.
- Kemp JM, Powell TP. The cortico-striate projection in the monkey. *Brain* 1970; 93: 525–46.
- DeLong MR, Georgopoulos AP. Motor functions of the basal ganglia. I: Brookhart JM, Mountcastle VB, Brooks VB et al, red. *Handbook of physiology: the nervous system: motor control*. Bd. 2. Bethesda, MD: American Physiological Society, 1981: 1017–61.
- Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 1986; 9: 357–81.
- Anden NE, Carlsson A, Dahlstroem A et al. Demonstration and mapping out of nigro-neostriatal dopamine neurons. *Life Sci* 1964; 3: 523–30.
- Bouyer JJ, Park DH, Joh TH et al. Chemical and structural analysis of the relation between cortical inputs and tyrosine hydroxylase-containing terminals in rat neostriatum. *Brain Res* 1984; 302: 267–75.
- Gerfen CR, Engber TM, Mahan LC et al. D1 and D2 dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons. *Science* 1990; 250: 1429–32.
- Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci* 1989; 12: 366–75.
- DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci* 1990; 13: 281–5.
- Mink J. The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Prog Neurobiol* 1996; 50: 381–425.
- Hallett M. The neurophysiology of dystonia. *Adv Neurol* 1998; 78: 11–8.
- Mena-Segovia J, Bolam JP, Magill PJ. Pedunculo-pontine nucleus and basal ganglia: distant relatives or part of the same family? *Trends Neurosci* 2004; 27: 585–8.
- Nixon PD, Passingham RE. The striatum and self-paced movements. *Behav Neurosci* 1998; 112: 719–24.
- Montgomery EB jr. Basal ganglia physiology and pathophysiology: a reappraisal. *Parkinsonism Relat Disord* 2007; 13: 455–65.
- Aarstrand D, Brønnick K, Ehrh U et al. Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated care giver stress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 36–42.
- Heiberg A. Huntingtons sykdom. *Tidsskr Nor Legeforen* 2008; 128: akseptert for publisering.
- Larsen JP, Beiske AG, Bekkelund SI et al. Diagnostikk og behandling av motoriske symptomer ved Parkinsons sykdom. *Tidsskr Nor Legeforen* 2008; 128: akseptert for publisering.
- Tysnes OB, Vilming ST. Atypisk parkinsonisme – kjennetegn, utredning og behandling. *Tidsskr Nor Legeforen* 2008; 128: akseptert for publisering.
- Bergman H, Deuschl G. Pathophysiology of Parkinson's disease: from clinical neurology to basic neuroscience and back. *Mov Disord* 2002; 17 (suppl 3): S28–40.
- Vitek JL. Pathophysiology of dystonia: a neuronal model. *Mov Disord* 2002; 17 (suppl 3): S49–62.
- Tang JK, Moro E, Mahant N et al. Neuronal firing rates and patterns in the globus pallidus internus of patients with cervical dystonia differ from those with Parkinson's disease. *J Neurophysiol* 2007; 98: 720–9.
- Hutchinson WD, Lang AE, Dostrovsky JO et al. Pallidal neuronal activity: implications for models of dystonia. *Ann Neurol* 2003; 53: 480–8.
- Dietrichs E, Kvikstad V. Essensiell tremor. *Tidsskr Nor Legeforen* 2008; 128: akseptert for publisering.

Manuskriptet ble mottatt 4.2. 2008 og godkjent 11.4. 2008. Medisinsk redaktør Odd Terje Brustugun.