

Rola jąder podstawy w regulacji funkcji poznawczych

The role of basal ganglia in controlling cognitive functions

Ilona Laskowska¹, Edward Jacek Gorzelańczyk^{1,2,3,4}

¹Pracownia Neuropsychologii i Psychofizjologii, Instytut Psychologii, Uniwersytet Kazimierza Wielkiego w Bydgoszczy

²Katedra Fizjologii *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

³Regionalny Zespół Opieki Paliatywnej im. Sue Ryder w Bydgoszczy

⁴Wojewódzki Szpital dla Nerwowo i Psychicznie Chorych w Świeciu

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2009; 4, 1: 26-35

Adres do korespondencji:

dr hab., prof. CM UMK Edward Jacek Gorzelańczyk

Regionalny Zespół Opieki Paliatywnej

– Dom Sue Ryder w Bydgoszczy

ul. Roentgena 3, 85-796 Bydgoszcz

tel./faks +48 52 329 00 95, +48 52 348 56 42

e-mail: medsystem@medsystem.com.pl

Streszczenie

Zgodnie z aktualną wiedzą jąder podstawy nie wiąże się już wyłącznie z czynnościami motorycznymi. Wiadomo, że dzięki złożonym połączeniom strukturalnym i funkcjonalnym jąder podstawy z wieloma obszarami kory mózgowej, zwłaszcza z asocjacyjną korą przedczołową, odgrywają one znaczącą rolę także w regulacji funkcji poznawczych (proces bramkowania, wybór między rywalizującymi czynnościami poznawczymi i ruchowymi, utrzymywanie informacji w pamięci operacyjnej oraz planowanie sekwencji zachowań). Do prawidłowej kontroli funkcji poznawczych konieczne jest współdziałanie jąder podstawy i kory mózgu. Jądra podstawy rozpoczynają czynności motoryczne oraz psychiczne, i wspólnie z korą mózgu mają znaczenie w procesie podejmowania decyzji, wyborze czynności ruchowych i poznawczych, zmianie nastawienia i pamięci operacyjnej. Źródłem wiedzy o mechanizmach udziału jąder podstawy w regulacji poznawczej są liczne, powstałe w ostatnich latach, modele obliczeniowe próbujące wyjaśnić związek między jądrami podstawy a korą czołową w kontroli funkcjonowania poznawczego wyższego rzędu. Innym źródłem wiedzy są dane pochodzące z badań neuroobrazowych mózgowia, umożliwiające monitorowanie aktywności wybranych struktur jąder podstawy podczas wykonywania określonych zadań poznawczych oraz dane anatomiczne.

Słowa kluczowe: jądra podstawy, prążkowie, funkcje poznawcze, pamięć operacyjna

Podstawą występowania złożonych zjawisk psychicznych jest skomplikowana sieć połączeń między neuronami różnych pięter układu nerwowego (Walsh 2000). Kontrola funkcji motorycznych, emocjonalnych i poznawczych jest hierarchiczna, a przetwarzanie informacji związanych z tymi funkcjami odbywa się sekwencyjnie bądź

Abstract

According to current knowledge, basal ganglia are no longer solely associated with movement control. Due to the complex structural and functional connections of basal ganglia with widespread regions of the cortex, especially with associative prefrontal cortex, the basal ganglia contribute to many functions, including: selective gating function, selecting between competing actions, maintaining information in the working memory, goal selection, planning and sequencing of behavioural acts. This does not mean that the basal ganglia play that role themselves, but rather that the basal ganglia complement the role of the frontal cortex. To simplify, we can say that the role of the basal ganglia with respect to the frontal cortex is initiation of movement and cognitive actions. The basal ganglia in collaboration with the frontal cortex play a role in the decision-making process, in selecting motion and cognitive acts, in set shifting and working memory. A common source of knowledge on the role of the basal ganglia in cognitive regulation is provided by the numerous recently developed neurocomputational models attempting to reproduce the relation between the basal ganglia and the frontal cortex in controlling higher cognitive functions. Another source of knowledge is constituted by data resulting from neuroimaging studies enabling one to detect the activity of selected structures of the basal ganglia during performance of specific cognitive tasks, as well as by anatomical data.

Key words: basal ganglia, striatum, cognitive functions, working memory

równolegle w różnych strukturach mózgu. Interesująca wydaje się odpowiedź na pytanie, czy poszczególne struktury podkorowe mogą odpowiadać za kontrolę określonych funkcji poznawczych? Częściową odpowiedź na nie dostarczają obserwacje kliniczne i wyniki badań prowadzonych u osób z uszkodzeniem jąder podstawy, któ-

re świadczą o udziale tych struktur nie tylko w funkcjach motorycznych, ale także poznawczych (Oberge i Divac 1979; Berns i Sejnowski 1995; Frank i wsp. 2001; Frank i wsp. 2004). Również wyniki symulacji komputerowych takich czynności poznawczych, jak utrzymywanie informacji w pamięci operacyjnej, zapamiętywanie, planowanie sekwencji zachowań oraz podejmowanie decyzji, zdaje się potwierdzać udział jąder podstawy w funkcjach poznawczych (Prescott i wsp. 2002). Rola jąder podstawy sprowadza się do pełnienia funkcji regulującej prawidłowy przebieg wymienionych procesów. Wpływ jąder podstawy na korę czołową polega na rozpoczynaniu czynności motorycznych i psychicznych. Złożony układ pobudzeń – wyhamowań i odhamowań – ogranicza nadmiar informacji, uniemożliwiających rozpoczęcie działania. Ten złożony mechanizm wyboru jest niezbędny do rozpoczęcia ruchu (czynności), choć nie określa tego ruchu (czynności) w szczegółach (Bullock i Grosberg 1988; Hikosaka 1989; Chevalier i Deniau 1990; Passingham 1993).

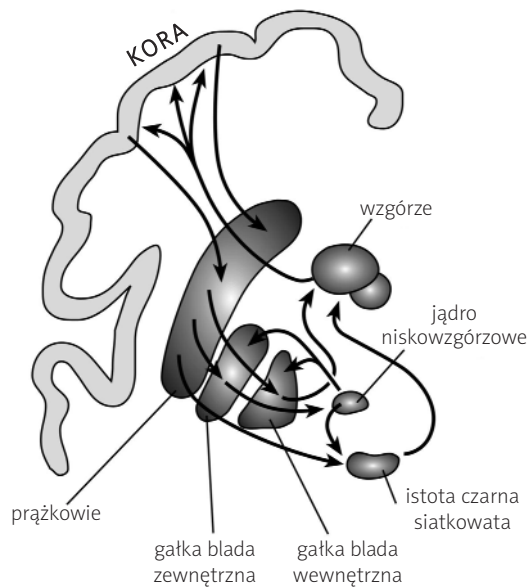
Zgodnie z koncepcjami regulacji czynności psychicznych przez pętle korowo-podkorowe, prawidłowa czynność wszystkich struktur wchodzących w skład tych pętli jest warunkiem koniecznym ich sprawnego funkcjonowania (Brown i wsp. 1997). Procesy psychiczne, takie jak np. podejmowanie decyzji, wybór czynności ruchowej, zmiana zachowania, pamięć operacyjna, mogą być w podobnym stopniu zaburzone, niezależnie od tego, która ze struktur wchodzących w skład poszczególnych pętli ulega uszkodzeniu. Ze względu na szczególną budowę średnich komórek kolcowych prążkowie (mających bardzo dużą liczbę połączeń synaptycznych) oraz podobnych do zachodzących w korze mózgu procesów synaptycznych: długotrwałe wzmocnienie synaptyczne (*long-term potentiation* – LTP) i długotrwałe osłabienie synaptyczne (*long-term depression* – LTD), prążkowie (włączając w to prążkowie brzuszne) jest funkcjonalnie główną strukturą pętli korowo-podkorowych (Picconi i wsp. 2005), kontrolującą funkcje motoryczne i poznawcze. Dzięki licznym połączeniom wewnątrzprążkowiowym i korowo-prążkowiowym oraz wymienionym wyżej mechanizmom plastycznym, umożliwiającym wzmacnianie lub osłabianie pobudzeń, prążkowie wraz z korą mózgu kontroluje funkcje poszczególnych pętli korowo-podkorowych, w sposób istotny wpływając na procesy psychiczne (Brown i wsp. 1997; Prescott i wsp. 2002).

Wyniki uzyskane z eksperymentów przeprowadzonych na modelu symulującym ruch ramienia wskazują, że im większe jest stężenie dopaminy w prążkowie, tym czas potrzebny

do rozpoczęcia ruchu jest krótszy (Prescott i wsp. 2002). Oznacza to, że czas potrzebny do rozpoczęcia ruchu maleje wraz ze wzrostem pobudzenia prążkowie (Prescott i wsp. 2002). Ponadto symulacja obniżenia stężenia dopaminy w prążkowie w tym samym modelu wywołała bradykinezę i akinezę podobną do obserwowanej w chorobie Parkinsona (Prescott i wsp. 2002). Kluczową funkcją prążkowie jest wytwarzanie sygnałów, które docierają poprzez wzgórze do kory mózgu. Zaproponowano, że w prążkowie wybór określonego schematu działania odbywa się dzięki tzw. mechanizmowi bramkowania (*gating mechanism*). Mechanizm ten polega na tym, że uaktywnienie neuronów związanych z przetwarzaniem określonego schematu prowadzi do hamowania innych neuronów prążkowie. Umożliwia np. sprawne przetwarzanie wprowadzonych do pamięci operacyjnej informacji przy jednoczesnym hamowaniu napływu nowych przed zakończeniem aktualnie wykonywanego zadania (Frank i wsp. 2001). Jeśli bramka jest zamknięta, nowa informacja nie wpływa istotnie na pamięć i dlatego pozwala na trwałe utrzymanie przetwarzanych informacji. Otwarcie bramki umożliwia zaktualizowanie danych. Zahamowanie napływu nowych informacji zabezpiecza wcześniej zgromadzone dane przed interferencją. Mechanizm ten umożliwia ciągły dobór przetwarzanych informacji, optymalizując wykonywanie czynności psychicznych. Zaburzenie mechanizmu wybiórczej aktualizacji danych we właściwym czasie (zarówno zbyt częste, jak i rzadkie aktualizowanie danych) zwiększa liczbę popełnianych błędów w wielu zadaniach. Zaburzenie to dotyczy rozpoczynania zarówno ruchu, jak i procesów myślowych. Potwierdzeniem słuszności tej koncepcji jest stwierdzana u osób z uszkodzeniem prążkowie akineza fizyczna i psychiczna (*psychic akinesia*) (Brown i Marsden 1990). Natomiast zahamowanie wewnętrznej części gałki bladej prowadzi do rozhamowania aktywności pętli czołowych, która powoduje ciągłą aktualizację danych. Ciągła aktualizacja danych jest spowodowana brakiem blokowania dostępu do pamięci operacyjnej (Frank i wsp. 2001). Wynikiem tych zaburzeń może być roztargnienie, impulsywność i nadaktywność (np. choroba Huntingtona, zespół Tourette'a, zespół nadpobudliwości psychoruchowej). Zmniejszenie stężenia dopaminy w prążkowie powoduje, że bramka regulująca dostęp do pamięci operacyjnej otwiera się i zamyka w niewłaściwym czasie, a przy trwałym zahamowaniu wewnętrznej części gałki bladej nie zamyka się wcale (Frank i wsp. 2001).

Model ten nie tłumaczy w pełni selekcji danych, co wynika z tego, że dopamina wydzie-

lana jest w rozległych obszarach kory przedczołowej. W modelu tym różne obszary kory przedczołowej są pobudzone w tym samym czasie, co uniemożliwia wybranie jednej określonej informacji. Mechanizm ten nie spełnia funkcjonalnych wymagań wybiórczej aktualizacji danych, który polega, jak wyjaśniono powyżej, na jednoczesnym aktualizowaniu jednych da-

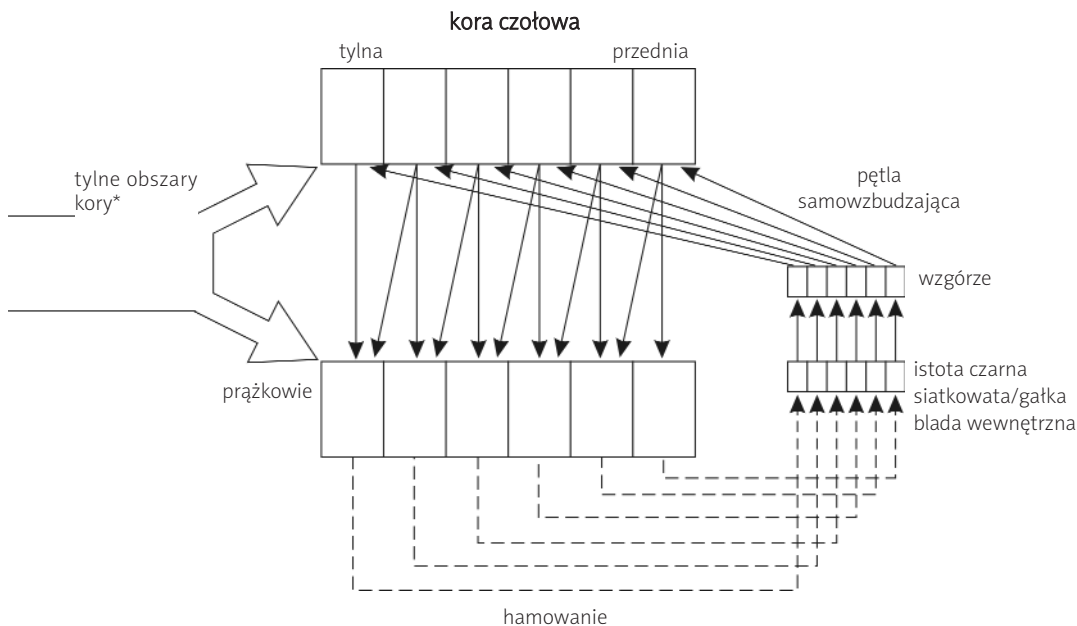


Ryc. 1. Schemat głównych struktur jąder podstawy i ich połączeń z korą czołową (Frank i wsp. 2001)

nych i utrzymywaniu w stanie niezmiennym pozostałych danych (Frank i wsp. 2001).

Uzupełnieniem modelu bramkowania jest koncepcja wybiórczego bramkowania (*selective gating mechanism*) (Frank i wsp. 2001), oparta na działaniu równoległych pętli podstawno-wzgórzowo-korowych (ryc. 1.–2.). Decydujący wpływ na procesy bramkowania ma hamujący charakter połączeń z prążkowie do wewnętrznej części gałki bladej (GPI) i siatkowatej części istoty czarnej (SNr) oraz do wzgórza. Z tego powodu aktywność neuronów w prążkowie powoduje pobudzenie neuronów we wzgórzu (poprzez podwójne hamowanie) (Deniau i Chevalier 1985; Chevalier i Deniau 1990). Odhamowanie wzgórza wywołuje efekt bramkowania (*gating function*), który umożliwia pojawienie się innych funkcji, chociaż nie wywołuje ich bezpośrednio. Wybiórczy mechanizm bramkowania wyjaśnia rolę jąder podstawy w rozpoczęciu procesu gromadzenia nowych informacji w pamięci operacyjnej i możliwości jej szybkiej aktualizacji (Frank i wsp. 2001). Przy braku pobudzenia neuronów prążkowie bramka ta pozostaje zamknięta i kora czołowa utrzymuje przetwarzaną aktualnie informację. Jest to możliwe dzięki istnieniu wielu równoległych pętli.

W klasycznym podziale wymienianych jest pięć równoległych pętli podstawno-wzgórzowo-korowych (Alexander 1986), jednak na podstawie właściwości anatomicznych założono ist-



Ryc. 2. Schemat przedstawiający połączenie jąder podstawy (prążkowie, gałka bladej, wzgórze) z korą czołową szeregiem równoległych pętli (Frank i wsp. 2001)

*na ryc. 2. umieszczono niesprecyzowany bliżej przez autorów termin tylne obszary kory (posteriori cortex), oznaczający obszary kory mózgu niezwiązane z pamięcią operacyjną

nienie wielu podpętli (*subloops*) wewnątrz pięciu podstawowych obwodów, dzięki czemu możliwa jest względnie precyzyjna kontrola pamięci operacyjnej (Beiser i Houk 1998). Zakłada się, że sterowanie pamięcią operacyjną zależy od utrzymania stałego pobudzenia neuronów kory przedczołowej (Frank i wsp. 2001), które jest wynikiem ciągłego ich samowzbudzenia się za pośrednictwem pętli sprzężenia zwrotnego. Utrzymanie tego stanu jest możliwe dzięki aktywnym, zwrotnym połączeniom pomiędzy neuronami kory czołowej i wzgórza.

Porównanie funkcjonowania pamięci operacyjnej osób z chorobą Parkinsona, które przed badaniem otrzymywały leki dopaminergiczne, i osób z chorobą Parkinsona, u których przed badaniem odstawiono te leki, potwierdza słuszność założeń modeli obliczeniowych proponowanych przez Franka i wsp. (2001), zgodnie z którymi szczególną rolę w utrzymywaniu informacji w pamięci operacyjnej odgrywa prążkowie (Mustafa i wsp. 2008). Zgodnie z tymi modelami odpowiednie stężenie dopaminy w prążkowie jest konieczne w fizjologicznym funkcjonowaniu pamięci operacyjnej. Za pomocą tych samych modeli obliczeniowych próbuje się wyjaśnić także zaburzenia funkcjonowania pamięci operacyjnej u osób z ADHD (Frank i wsp. 2007).

Znaczenie jąder podstawy w procesach sensomotorycznych polega na tym, że to one rozstrzygają o wyborze konkretnej czynności (Prescott i wsp. 2002). W modelu obliczeniowym, który powstał na podstawie obserwacji dwóch różnych konkurujących między sobą zachowań, zakłada się, że kodowane jest tylko jedno z nich (tj. to, którego wykonanie przez system motoryczny jest w danej chwili ważniejsze, ze względu na założony cel działania) (Redgrave i wsp. 1999). Na poziomie komórkowym złożony mechanizm wyboru, pozwalający rozwiązać konflikt między rywalizującymi zachowaniami poprzez szybkie i zdecydowane przełączanie między wstępnie wybranymi działaniami, może być związany ze stopniem polaryzacji błony. Spoczynkowy potencjał błonowy średnich komórek kolcowych prążkowie waha się od wartości bliskich depolaryzacji, tzw. stan *up*, do hiperpolaryzacji – stan *down* (Calabresi i wsp. 2007). Mechanizm wyboru składa się z czterech etapów: 1) wyboru średnich komórek kolcowych w stanie *up* i wykluczenie komórek w stanie *down*; 2) miejscowego hamowania wewnątrz prążkowie, które wybiórczo zwiększa

prawdopodobieństwo pobudzenia jednych średnich komórek kolcowych i zmniejsza prawdopodobieństwo pobudzenia innych (zgodnie z modelem poznawczym), zwiększa prawdopodobieństwo przepływu informacji przez określone kanały (rozumiane jako grupy średnich komórek kolcowych) (Redgrave i wsp. 1999); 3) zlokalizowanego hamowania wywołwanego przez komórki kolcowe prążkowie (D1) wraz z rozproszonymi impulsami pobudzającymi docierającymi z jądra niskowzgórzowego, które działają na zasadzie pętli wyprzedzającej (otwartej), kontrolującej informacje wychodzące z jąder podstawy (z gałki bladej wewnętrznej i istoty czarnej części siatkowatej); 4) lokalnego wzajemnego hamowania odbywającego się w wyjściowych jądrach podstawy (wzgórze), co zawęża dodatkowo kryteria wyboru (Redgrave i wsp. 1999).

Zgodnie z opisaną powyżej hipotezą wyboru pomiędzy rywalizującymi czynnościami (*action selection*) zaproponowano alternatywne wyjaśnienie funkcjonalnej organizacji jąder podstawy. Zamiast tradycyjnie wyróżnianych dróg: bezpośredniej i pośredniej, postuluje się istnienie obwodów neuronalnych odpowiedzialnych za wybór (*selection circuit*) i kontrolę (*control circuit*) realizowanej czynności (ryc. 3.). Pętla wyboru (*selection circuit*) (tradycyjnie droga bezpośrednia), prowadząca z receptorów dopaminergicznych D1 komórek kolcowych prążkowie do neuronów EP (*entopeduncular nucleus*¹) i części siatkowatej istoty czarnej (SNr), otrzymująca również pobudzenie z jądra niskowzgórzowego docierające do EP i SNr, tworzy mechanizm wyboru, działający na zasadzie pętli sprzężenia wyprzedzającego² (otwarta pętla regulacji, *feedforward selection circuit*), która pozwala na podstawie informacji docierających do układu na wybór właściwego schematu ruchowego bądź poznawczego, zanim zacznie on być realizowany. W tym ujęciu połączenia neuronalne prążkowie z gałką bladą (Gp)³ oraz jądrem niskowzgórzowym (klasycznie droga pośrednia) wchodzi w skład pętli odpowiedzialnej za kontrolę wyboru (*control circuit*) (Gurney i wsp. 1998; Prescott i wsp. 2002). Na podstawie wyników eksperymentów symulujących opisany wyżej sposób regulacji funkcji prążkowie wyróżniono dwie funkcje pętli kontroli: 1) hamowanie STN przez GP za pomocą ujemnego sprzężenia zwrotnego umożliwia regulowanie liczby pobudeń wychodzących do STN poprzez kanały przepływu informacji (utożsamiane z aktywnością średnich komórek kol-

¹ Bądź gałki bladej wewnętrznej u naczelnych (*Primates*).

² Sprzężenie wyprzedzające, inaczej sprzężenie w przód (*feedforward*), w odróżnieniu od sprzężenia zwrotnego, inaczej sprzężenia wstecznego (sprzężenia do tyłu) (*feedback*).

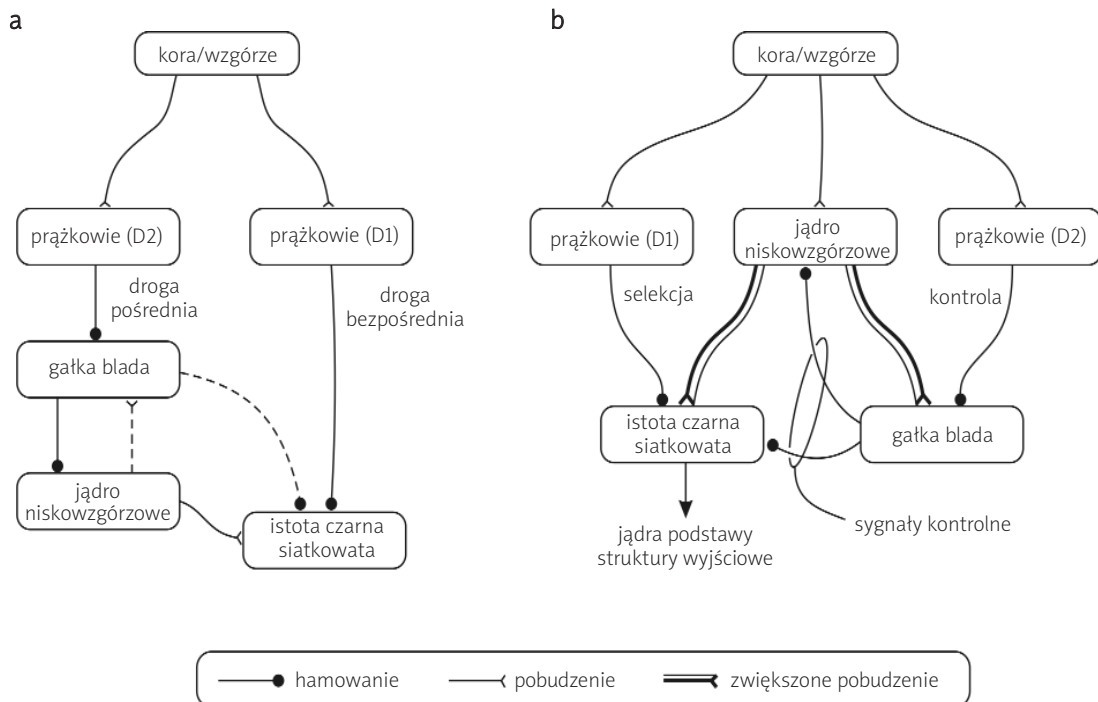
³ Bądź gałką bladą zewnętrzną u naczelnych (*Primates*).

cowych prążkowie); 2) hamowanie EP/SNr przez GP jako część mechanizmu wspomagającego wybór. Zwiększenie stężenia dopaminy w prążkowie ułatwia wybór kanałów informacji, które zostaną odhamowane, natomiast zmniejszenie stężenia dopaminy utrudnia ten wybór. Za pomocą tego modelu próbuje się wyjaśnić, dlaczego w chorobie Parkinsona, w której zmniejszone jest stężenie dopaminy w szlaku czarnoprążkowie, pojawiają się błędy w wyborze zachowań dostosowanych do sytuacji albo trudności w dokończeniu zachowań już wybranych (Prescott i wsp. 2002).

Opisany powyżej model próbujący wyjaśnić mechanizmy prowadzące do wyboru konkretnych czynności może też tłumaczyć sposób działania pamięci operacyjnej. Kodowanie sekwencji czynności w pamięci operacyjnej polega na odwzorowaniu porządku czasowego tej sekwencji na przestrzenną aktywność neuronalną (Beiser i Hook 1998). Rola prążkowie w przetwarzaniu sekwencji ruchu polega na doborze składowych tego ruchu reprezentowanych w korze mózgu poprzez wzrost bądź zmniejszenie aktywności neuronów prążkowie w sposób zgodny z opisanym wcześniej mechanizmem bramkowania (Prescott i wsp. 2002). Zależny od stężenia dopaminy mechanizm bramkowania może tłumaczyć także uczenie ze wzmocnieniem (*reinforcement learning*) (Barto 1995; Dominey i wsp. 1995; Houk

i wsp. 1995; Schultz i wsp. 1995; 1997). Założono, że uczenie się jest istotnym procesem dostosowującym sposób pobudzenia prążkowie do wymagań wykonywanego zadania (Frank i wsp. 2001). Dopamina wywołuje nie tylko wyładowania neuronów prążkowie we właściwym czasie i miejscu w wyniku zadziałania specyficznego bodźca, ale także w sposób nieprzerwany (toniczny) wpływa na ogólną pobudliwość neuronów (im większe stężenie dopaminy, tym niższy próg pobudliwości). Warunkiem sprawnego działania prążkowie jest utrzymywanie wysokich progów pobudliwości (wyhamowanie) większości komórek kolcowych prążkowie, dzięki czemu tylko zespół odpowiednio silnych i specyficznych bodźców wywołuje aktywność komórek, które związane są z wykonaniem określonych czynności (Schultz i wsp. 1995). Przy zbyt wysokim progu pobudliwości pobudzenie komórek kolcowych staje się niemożliwe, a przy zbyt niskim progu pobudzenie jest nadmierne. Mechanizm uczenia się za pośrednictwem dopaminy jest taki sam, jak mechanizm aktualizowania pamięci operacyjnej. Przykładem takiej zgodności jest aktualizacja pamięci operacyjnej podczas wzmocnienia przez stymulujący bodziec przewidywania dotyczącego uzyskania nagrody (Frank i wsp. 2001).

Warto w tym miejscu zaznaczyć, że próby wyjaśnienia procesów fizjologicznych zachodzą-

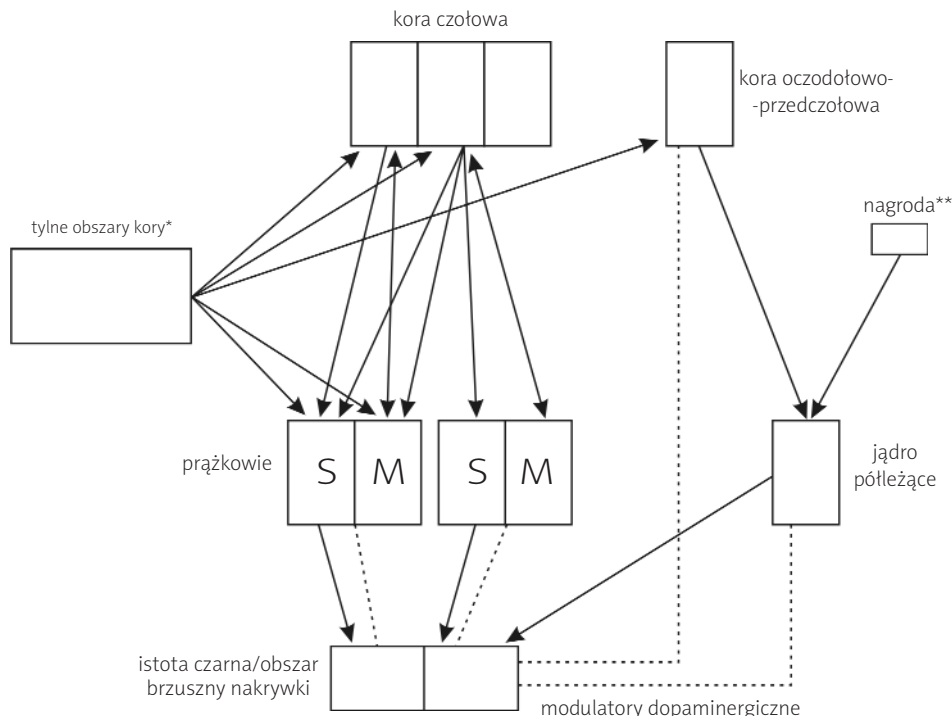


Ryc. 3. Funkcjonalne ujęcie czynności jąder podkorowych: a) tradycyjne z uwzględnieniem drogi pośredniej i bezpośredniej, b) alternatywna zgodna z hipotezą selekcji działania (Prescott i wsp. 2002)

nych w jądrach podstawy podczas wykonywania określonych zadań poznawczych w oparciu o modele obliczeniowe, chociaż często potwierdzone wynikami zebranymi doświadczalnie są jedynie przybliżeniem rzeczywistości, choć użytecznym w rozumieniu związków funkcjonalnych pomiędzy poszczególnymi strukturami mózgowia.

Zgodnie z ogólnie przyjętymi koncepcjami Kornorskiego (1948) i Hebba (1949) proces uczenia się polega na zmianie sił wybranych połączeń pomiędzy komórkami nerwowymi. Tego typu zmiany obserwuje się także w średnich komórkach kolcowych prążkowie (Calabresi i wsp. 2007), które odgrywają rolę w uczeniu zależnym od dopaminy związanym z układem nagrody (*learning via reward prediction*) (Loughry i wsp. 2001) (ryc. 4.). Z morfologicznego i funkcjonalnego punktu widzenia ważne jest wyróżnienie w prążkowie dwóch obszarów o różnym składzie komórkowym i zróżnicowanej organizacji przestrzennej: striosomów i matrisomów (Graybiel i wsp. 1979). W striosomach zlokalizowane są średnie komórki kolcowe z charakterystyczną dużą liczbą synaps, związanych z procesem uczenia się. Matrisomy mają mniej elementów komórkowych

i stanowią tzw. podścielisko prążkowie. Znajdują się tu m.in. tzw. interneurony cholinergiczne mające znaczenie w regulowaniu aktywności komórek kolcowych prążkowie. Matrisomy połączone są funkcjonalnie z korą czołową i odpowiadają za mechanizm odhamowania i bramkowania (Loughry i wsp. 2001). Połączenia striosomów z istotą czarną siatkowatą (SNr) i brzuszny obszarem nakrywki (VTA) odpowiedzialne są natomiast za regulację procesów uczenia się, a nie za aktualizowanie pamięci operacyjnej. Na podobnej zasadzie działa prążkowie limbiczne, które połączone jest z SNr i VTA i podobnie jak SNr i VTA odgrywa istotną rolę w procesach uczenia się. Istota czarna siatkowata i VTA odbierają toniczne pobudzenia (*tonic excitation*) z jądra niskowzgórzowego. Aksony neuronów kory oczodołowej docierają do prążkowie limbicznego. Prążkowie brzuszne, będące częścią układu limbicznego związane jest z przewidywaniem spodziewanej nagrody, a pobudzenie określonej grupy striosomów prowadzi do działania, które może zostać nagrodzone. Aktywacja receptorów GABA_B przez striosomy i limbiczne prążkowie zmniejsza uwalnianie dopaminy z presynaptycznych zakończeń nerwowych prążkowie. Recepto-



Ryc. 4. Obszary związane z procesem uczenia się (Loughry i wsp. 2001)

Skróty: S = striosomy, M = matrisomy

*na ryc. 4. umieszczono niesprecyzowany bliżej przez autorów termin *tylne obszary kory* (*posterior cortex*) oznaczający obszary kory mózgu nie związane bezpośrednio z pamięcią operacyjną

**nagroda znajdująca się w środowisku zewnętrznym

ry GABA_B charakteryzują się dużą stałą czasową aktywacji. Aktywność neuronów dopaminergicznych regulowana jest także przez hamujące inter-neurony GABA_A w istocie czarnej siatkowatej i brzusznej obszarze nakrywki. Receptory GABA_A w odróżnieniu od GABA_B mają małą stałą czasową aktywacji. Przeciwnie działające GABA_A i GABA_B przy jednocześnie różnych stałych czasowych aktywacji tych receptorów umożliwia proces uczenia się (*temporal differences learning mechanism*) (Charara i wsp. 1999). Źródłem informacji o spodziewanej nagrodzie jest kora oczodołowo-czołowa. Jej funkcją jest przede wszystkim utrzymywanie nastawienia na osiągnięcie nagrody w przyszłości, co pozwala utrzymać aktywność striosomów i neuronów w limbicznym prążkowie (Tremblay i Schultz 2000).

Jądra podstawy otrzymują informacje z wielu różnych obszarów kory, odpowiedzialnych za zróżnicowane funkcje, a ich wyjścia docierają do korowych obszarów związanych z procesami poznawczymi (Brown i wsp. 1997). Nie znaczy to oczywiście, że zarówno jądra podstawy, jak i obszary korowe nie tworzą połączeń z innymi obszarami mózgu, tym niemniej dla wyjaśnienia funkcji, jaką pełnią jądra podstawy w funkcjonowaniu sensoryczno-poznawczym, najważniejsze wydaje się badanie wzajemnych połączeń między jądrami podstawy i korą mózgu. Wyniki badań eksperymentalnych wskazują na podobieństwa między poznawczymi zaburzeniami wynikającymi z uszkodzeń obszarów korowych i prążkowie (Mettler 1955; Oberg i Divac 1979). Założono, że to współwystępowanie zaburzeń spowodowane jest niesprawnym działaniem systemu, który odpowiada za prawidłowy przebieg procesów w obu ośrodkach. System ten najczęściej określane jest jako funkcje wykonawcze (D'Esposito i Grossman 1996), które sterują prawidłowym działaniem funkcji poznawczych, włączając w to ogniskowanie i utrzymywanie uwagi, płynność i elastyczność myślenia przy rozwiązywaniu nowych problemów, planowaniu i regulacji zachowań przystosowawczych i celowych oraz zdolności do zmiany nastawienia (Sharpe i wsp. 1990; Cooper i wsp. 1991; Raskin i wsp. 1992; D'Esposito i Grossman 1996). Funkcje te często ulegają zaburzeniom u chorych z uszkodzeniami jąder podstawy (Brown i wsp. 1997). Pamięć operacyjna jest konieczna do prawidłowego działania funkcji wykonawczych. Czasowe gromadzenie informacji jest niezbędne do planowania, rozwiązywania problemów i podejmowania decyzji. Podczas badania przepływu krwi za pomocą pozytonowej tomografii emisyjnej (*positron emission tomography* – PET) u osób, które wykonują test

wymagający zaangażowania przestrzennej pamięci operacyjnej (*test wieży londyńskiej* – *Tower of London*) stwierdzono zwiększenie aktywności neuronów w brzusznej części jądra ogoniastego, oraz przypuszczalnie skorupy, jak również grzbiето-wo-bocznej kory przedczołowej (Owen i wsp. 1996). Obserwacje te świadczą o zależności między aktywnością jądra ogoniastego i kory czołowej a funkcjonowaniem przestrzennej pamięci operacyjnej u osób zdrowych. Podczas wykonywania zmodyfikowanej wersji *testu wieży londyńskiej* stwierdzono spadek przepływu krwi przez wewnętrzną część prawej gałki bladej u osób chorych na chorobę Parkinsona (PD) i wzrost u osób zdrowych (Owen i wsp. 1998). Również wyniki badań neuroobrazowych u osób wykonujących test sortowania kart Wisconsin, u których farmakologicznie uzyskiwano obniżenie przewodności dopaminergicznego wskazują na istotną rolę prążkowie w przetwarzaniu funkcji poznawczych (Nagano-Saito i wsp. 2008). Jak stwierdzono w badaniach neuroobrazowych (fMRI) u osób z PD w związku z tym, że aktywność kory mózgu zwiększa się zarówno dzięki przewodności dopaminergicznemu w szlaku czarno-prążkowie, jak i w szlaku śródmózgowo-korowym to obniżenie neuroprzewodności w szlaku czarno-prążkowie nie musi się wiązać z zauważalnym za pomocą tej metody zmniejszeniem aktywności kory mózgu (Monchi i wsp. 2007).

Jeszcze jednym dowodem, dotyczącym różnego znaczenia kory przedczołowej i prążkowie dla funkcjonowania pamięci operacyjnej są eksperymenty z opóźnioną odpowiedzią (Fuster 1973; Stamm 1979). W eksperymencie, w którym badano pamięć operacyjną u naczelnych, prezentowano odpowiedź (*cue*) dotyczącą lokalizacji bodźca wzrokowego, a następnie ją usuwano. Po upływie pewnego czasu (opóźnienie wynosiło maksymalnie 18 sekund) prezentowano oba bodźce, a zadaniem był wybór właściwego bodźca, który pojawiał się w miejscu wcześniej demonstrowanej wskazówki. Właściwa odpowiedź była nagradzana. Neurony zlokalizowane na brzegu głównej bruzdy kory przedczołowej miały nietypową aktywność w okresie między końcem prezentacji wskazówki a rozpoczęciem okresu opóźnienia (Fuster 1973). Elektryczna stymulacja kory spowodowała zakłócenie wykonania zadania, co świadczy o tym, że obszary korowe kodują przestrzenną pamięć operacyjną (Stamm 1969, 1979). Przeciwnie, przerwanie pobudzenia neuronalnego w głowie jądra ogoniastego w końcowym etapie prezentacji wskazówki spowodowało nie-

znaczne pogorszenie zapamiętania zadania. Natomiast przerwanie tego pobudzenia w dowolnej chwili, podczas okresu opóźnienia, spowodowało, że procent poprawnie wykonanych zadań nie przekraczał poziomu prawdopodobieństwa (Stamm 1969). Uczenie się następujących po sobie w równych odstępach czasu ruchów palca (*repetitive finger movement*) pobudza w sposób podobny skorupę, obszary korowe i mózdzek, bez względu na długość sekwencji, podczas gdy wzrost aktywności prawej grzbietowej kory przedruchowej jest proporcjonalny do wzrostu liczby ruchów palca określonych przez warunki zadania (Sadato i wsp. 1996). Rolą skorupy jest kontrola wykonania zadania i dlatego jej aktywność nie zależy od długości trwania sekwencji. Wzbudzenie komórek jądra ogoniastego i skorupy stwierdzono w zadaniach wymagających przerzutności uwagi i w przygotowaniu zależnych od kontekstu działań motorycznych w badaniach prowadzonych u naczelných, które uczyły się reagować na wskazówki przestrzenne. Wskazówki dotyczyły bądź orientacji w przestrzeni, bądź rozpoczęcia ruchu. W obu przypadkach neurony jądra ogoniastego i skorupy były w podobny sposób pobudzone (Kermadi i Boussaoud 1995). Zaburzenia funkcji wykonawczych powodują też utratę inicjatywy i napędu (Lezak 1995). Interesujące są przypadki pacjentów z obustronnymi uszkodzeniami jąder soczewkowatych (zwłaszcza gałki bladej). W obrazie klinicznym obserwowano utratę zainteresowania i niezdolność do wykonania jakiegokolwiek czynności, przy jednoczesnym braku poczucia bezczynności (LaPlane 1990). Zdolność ogniskowania uwagi na istotnych bodźcach i pomijania nieistotnych lub współlistniejących informacji jest niezbędna do odtwarzania informacji koniecznych do wykonania określonego zadania (Levin i wsp. 1989). Pacjenci z chorobą Parkinsona w porównaniu z osobami zdrowymi są bardziej podatni na rozproszenie uwagi w testach wzrokowych i słuchowych (Sharpe 1990; 1992). Nie jest jednak jasne, do jakiego stopnia te trudności wynikają z zaburzeń motorycznych. Według niektórych autorów pogorszenie uwagi nie jest wprost proporcjonalne do nasilenia zaburzeń motorycznych (Downes i wsp. 1989; Sharpe 1990; 1992). Deficyty uwagi mogą też powodować subtelne trudności we wzrokowym, kierunkowym przeszukiwaniu przestrzeni, które może być objawem zaniedbywania wzrokowego (Ebersbach i wsp. 1996). Następstwem uszkodzeń jąder podstawy i nieprawidłowego neuroprzekaznictwa dopaminergicznego są różnorodne zaburzenia wzrokowo-przestrzenne za-

równo pojawiające się w zadaniach, w których uwaga jest istotna, jak i w takich, w których uwaga nie ma większego znaczenia (Brown i wsp. 1997).

Jądra podstawy połączone są zarówno z grzbietową, jak i brzuszną drogą przetwarzania informacji wzrokowych (Baizer i wsp. 1993; Yeterian i Pandya 1995). Grzbietowe części głowy i ciała jądra ogoniastego i grzbietowa część skorupy związane są z drogą grzbietową. Brzuszna część głowy jądra ogoniastego i skorupa związane są z drogą brzuszną (Saint-Cyr i wsp. 1990; Webster i wsp. 1993; Yeterian i Pandya 1995). Prążkowie uznawane jest za strukturę, w której rozpoczyna się integracja między drogą grzbietową i brzuszną a procesami ruchowymi. Istnieje wiele dowodów potwierdzających tę hipotezę. Badania elektrofizjologiczne wykazują, że jądra podstawy są aktywne podczas rozpoznawania obiektów i ich lokalizacji w przestrzeni. Stwierdzono, że neurony w brzusznej prążkowie mają takie same wzorce pobudzenia, jak neurony brzusznej drogi podczas zadań wzrokowego rozróżniania obiektów (Caan i wsp. 1984; Brown i wsp. 1995). Badania naczelných (*Primates*) dowiodły, że uszkodzenie głowy jądra ogoniastego i grzbietowej części prążkowie prowadzi do zaburzeń przestrzennej pamięci operacyjnej (Divac i wsp. 1967; Woodburne 1971; Levy i wsp. 1997). Wykazały to wyniki doświadczeń, w których bodźce umieszczano w różnych miejscach przestrzeni. Zadanie polegało na zapamiętaniu położenia bodźca i zmiany jego położenia po zakończeniu prezentacji bodźca. Natomiast uszkodzenie ogona oraz brzusznej części jądra ogoniastego i skorupy powodują pogorszenie wykonywania zadań, polegających na rozróżnianiu za pomocą wzroku dwóch obiektów (Divac i wsp. 1967; Buerger i wsp. 1974; Levy i wsp. 1997).

Nie wiadomo dokładnie uszkodzenie jakich obszarów mózgu jest przyczyną występowania zaburzeń obserwowanych zjawisk psychicznych. Można jedynie stwierdzić, że uszkodzenia jąder podstawy mogą być przyczyną wielu zaburzeń poznawczych, które tradycyjnie uważa się za wynik zaburzeń aktywności kory przedczołowej (Brown i Marsden 1988; Lewis i wsp. 2003). Dotychczas nie wiadomo, w jakim stopniu charakter tych zaburzeń wynika z uszkodzeń jąder podstawy, a w jakim z wzajemnych powiązań z korą. Obecny stan wiedzy pozwala jednakże na zrozumienie niektórych zjawisk, związanych z jądrami podstawy, takich jak uczenie się, pamięć oraz wybór właściwych zachowań (Wolters i wsp. 2007).

Piśmiennictwo

1. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 1986; 9: 357-381.
2. Baizer JS, Ungerleider LG, Desimone R. Organization of visual inputs to the inferior temporal and posterior parietal cortex in macaques. *J Neurosci* 1991; 11: 168-190.
3. Barto AG. Adaptive critics and basal ganglia. In: *Models of information processing in the basal ganglia*. Houk JC, Davis JL, Beiser DG (eds). MIT Press, Cambridge MA 1995; 215-232.
4. Beiser DG, Houk JC. Model of cortical-basal ganglionic processing: encoding the serial order of sensory events. *J Neurophysiol* 1998; 79: 3168-3188.
5. Berns GS, Sejnowski TJ. How the basal ganglia make decisions. In: *The neurobiology of decision making*. Damasio A, Damasio H, Christen Y (eds). Springer-Verlag, Berlin 1995; 101-113.
6. Brown VJ, Desimone R, Mishkin M. Responses of cells in the tail of the caudate nucleus during visual discrimination learning. *J Neurophysiol* 1995; 74: 1083-1094.
7. Brown LL, Schneider JS, Lidsky TI. Sensory and cognitive functions of the basal ganglia. *Curr Opin Neurobiol* 1997; 7: 157-163.
8. Brown RG, Marsden CD. Internal versus external cues and the control of attention in Parkinson's disease. *Brain* 1988; 111: 323-345.
9. Brown G, MacCarthy B. Psychiatric morbidity in patients with Parkinson's disease. *Psychol Med* 1990; 20: 77-87.
10. Buerger AA, Gross CG, Rocha-Miranda CE. Effects of ventral putamen lesions on discrimination learning by monkeys. *J Comp Physiol Psychol* 1974; 86: 440-446.
11. Bullock D, Grossberg S. Neural dynamics of planned arm movement: emergent invariants and speed-accuracy properties during trajectory information. *Psychol Rev* 1988; 95: 49-90.
12. Caan W, Perrett DI, Rolls ET. Responses of striatal neurons in the behaving monkey. 2. Visual processing in the caudal neostriatum. *Brain Res* 1984; 290: 53-65.
13. Calabresi P, Picconi B, Tozzi A, Di Filippo M. Dopamine-mediated regulation of corticostriatal synaptic plasticity. *Trends Neurosci* 2007; 30: 211-219.
14. Charara A, Heilman TC, Levey AI, Smith Y. Pre- and postsynaptic localization of GABA-B receptors in the basal ganglia in monkeys. *Neuroscience* 1999; 95: 127-140.
15. Chevalier G, Deniau JM. Disinhibition as a basic process in the expression of striatal functions. *Trends Neurosci* 1990; 13: 277-280.
16. Cooper JA, Sagar HJ, Jordan N, et al. Cognitive impairment in early, untreated Parkinson's disease and its relationship to motor disability. *Brain* 1991; 114 (Pt 5): 2095-2122.
17. D'Eposito M, Grossman M. The physiological basis of executive function and working memory. *Neuroscientist* 1996; 2: 345-352.
18. Deniau JM, Chevalier G. Disinhibition as a basic process in the expression of striatal functions: II. The striato-nigral influence on thalamocortical cells of ventromedial thalamic nucleus. *Brain Res* 1985; 334: 227-233.
19. Divac I, Rosvold HE, Szwarcbart MK. Behavioral effects of selective ablation of the caudate nucleus. *J Comp Physiol Psychol* 1967; 63: 184-190.
20. Dominey PF. Complex sensory-motor sequence learning based on recurrent state representation and reinforcement learning. *Biol Cybern* 1995; 73: 265-274.
21. Downes JJ, Roberts AC, Sahakian BJ, et al. Impaired extra-dimensional shift performance in medicated and unmedicated Parkinson's disease: evidence for a specific attentional dysfunction. *Neuropsychologia* 1989; 27: 1329-1343.
22. Ebersbach G, Trottenberg T, Hättig H, et al. Directional bias of initial visual exploration. A symptom of neglect in Parkinson's disease. *Brain* 1996; 119: 79-87.
23. Frank MJ, Santamaria A, O'Reilly RC, Willcutt E. Testing computational models of dopamine and noradrenaline dysfunction in attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32: 583-599.
24. Frank MJ, Seeberger LC, O'Reilly RC. By carrot or by stick: cognitive reinforcement learning in parkinsonism. *Science* 2004; 306: 1940-1943.
25. Frank MJ, Loughry B, O'Reilly RC. Interactions between frontal cortex and basal ganglia in working memory: a computational model. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2001; 1: 137-160.
26. Fuster JM. Unit activity in prefrontal cortex during delayed response performance: neuronal correlates of transient memory. *J Neurophysiol* 1973; 36: 61-78.
27. Graybiel AM, Ragsdale CW Jr, Moon Edley S. Compartments in the striatum of the cat observed by retrograde cell labeling. *Exp Brain Res* 1979; 34: 189-195.
28. Gurney KN, Prescott J, Redgrave P. The basal ganglia viewed as an action. *Proceedings of the 8th International conference on Artificial Neural Networks*, Skövde, Sweden, September 2-4, 1998: S1033-S1038.
29. Hebb DO. *The organization of behavior*. John Wiley, New York 1949.
30. Hikosaka O. Role of basal ganglia in initiation of voluntary movements. In: *Dynamic interaction in neural networks: models and data*. Arbib MA, Amari S (ed.). Springer-Verlag, Berlin 1989; 153-167.
31. Houk JC, Adams JL, Barto AG. Model of how the basal ganglia generate and use neural signals that predict reinforcement. In: *Models of information processing in the basal ganglia*. Houk JC, Davis JL, Beiser DG (eds). MIT Press, Cambridge MA 1995; 233-248.
32. Kermadi I, Boussaoud D. Role of the primate striatum in attention and sensorimotor processes: comparison with premotor cortex. *Neuroreport* 1995; 6: 1177-1181.
33. Konorski J. *Conditional reflexes and neuron organization*. Cambridge University Press, Cambridge 1948.
34. Laplane D. Is „loss of psychic self-activation” an heuristic concept? *Behav Neurol* 1990; 3: 27-38.
35. Lewis SJ, Cools R, Robbins TW, et al. Using executive heterogeneity to explore the nature of working memory deficits in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2003; 41: 645-654.
36. Levin BE, Llabre MM, Weiner WJ. Cognitive impairments associated with early Parkinson's disease. *Neurology* 1989; 39: 557-561.
37. Levy R, Friedman HR, Davachi L, Goldman-Rakic PS. Differential activation of the caudate nucleus in primates performing spatial and nonspatial working memory tasks. *J Neurosci* 1997; 17: 3870-3082.
38. Lezak MD. *Neuropsychological assessment*. Oxford University Press, Oxford 1995.
39. Loughry B, Frank MJ, O'Reilly RC. *Learning Working Memory Tasks by Reward Prediction in the Basal Ganglia*. 2001. http://psych.colorado.edu/~oreilly/papers/LoughryFrankOReilly01_nips.
40. Mettler FA. Perceptual capacity, functions of the corpus striatum and schizophrenia. *Psychiatry Q* 1955; 29: 89-111.
41. Monchi O, Petrides M, Mejia-Constain B, Strafella AP. Cortical activity in Parkinson's disease during executive processing depends on striatal involvement. *Brain* 2007; 130: 233-44.
42. Moustafa AA, Sherman SJ, Frank MJ. A dopaminergic basis for working memory, learning and attentional shifting in parkinsonism. *Neuropsychologia* 2008; 46: 3144-3156.

43. Nagano-Saito A, Leyton M, Monchi O, et al. Dopamine depletion impairs frontostriatal functional connectivity during a set-shifting task. *J Neurosci* 2008; 28: 3697-706.
44. Oberg RGE, Divac I. Cognitive functions of the neostriatum. In: *The Neostriatum* Divac I, Oberg RGE (eds). Pergamon Press, New York 1979; 291-312.
45. Owen AM, Doyon J, Dagher A i wsp. Abnormal basal ganglia outflow in Parkinson's disease identified with PET. Implications for higher cortical functions. *Brain* 1998; 121: 949-965.
46. Owen AM, Doyon J, Petrides M, Evans AC. Planning and spatial working memory: a positron emission tomography study in humans. *Eur J Neurosci* 1996; 8: 353-364.
47. Passingham RE. *Frontal lobes and voluntary action*. Oxford University Press, Oxford 1993.
48. Picconi B, Pisani A, Barone I, et al. Pathological synaptic plasticity in the striatum: implications for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; 20: 395-402.
49. Prescott TJ, Gurney K, Redgrave P. Basal ganglia. In: *The handbook of brain theory and neural networks*. Arbib MA (ed.). MIT Press, Cambridge, MA 2002; 147-151.
50. Raskin SA, Borod JC, Tweedy JR. Set-shifting and spatial orientation in patients with Parkinson's disease. *J Clin Exp Neuropsychol* 1992; 14: 801-821.
51. Redgrave P, Prescott TJ, Gurney K. The basal ganglia: a vertebrate solution to the selection in problem? *Neuroscience* 1999; 89: 1009-1023.
52. Sadato N, Campbell G, Ibáñez V, et al. Complexity affects regional cerebral blood flow change during sequential finger movements. *J Neurosci* 1996; 16: 2691-2700.
53. Saint-Cyr JA, Ungerleider LG, Desimone R. Organization of visual cortical inputs to the striatum and subsequent outputs to the pallido-nigral complex in the monkey. *J Comp Neurol* 1990; 298: 129-156.
54. Schultz W, Apicella P, Romo R, et al. Context-dependent activity in primate striatum reflecting past and future behavioral events. In: *Models of information processing in the basal ganglia*. Houk JC, Davis JL, Beiser DG (eds). MIT Press, Cambridge MA 1995; 11-28.
55. Schultz W, Dayan P, Montague PR. A neural substrate of prediction and reward. *Science* 1997; 275: 1593-1599.
56. Sharpe MH. Distractibility in early Parkinson's disease. *Cortex* 1990; 26: 239-246.
57. Sharpe MH. Auditory attention in early Parkinson's disease: an important in focused attention. *Neuropsychologia* 1992; 30: 101-106.
58. Stamm JS. Electrical stimulation of monkeys' prefrontal cortex during delayed-response performance. *J Comp Physiol Psychol* 1969; 67: 535-546.
59. Stamm JS. The monkey's prefrontal cortex functions in motor programming. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 1979; 39: 683-704.
60. Tremblay L, Schultz W. Reward-related neuronal activity during go-nogo task performance in primate orbitofrontal cortex. *J Neurophysiol* 2000; 83: 1864-1876.
61. Walsh K. *Neuropsychologia kliniczna*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2000.
62. Webster MJ, Bachevalier J, Ungerleider LG. Subcortical connections of inferior temporal areas TE and TEO in macaque monkeys. *J Comp Neurol* 1993; 335 (1): 73-91.
63. Wolters ECh, Stoffers D, Bosboom JL. Parkinson's disease-related cognitive impairment and dementia (PDD and DLB). In: *Parkinsonism and related disorders* Wolters ECh, Van Laar T, Berendse HW (eds). VU University Press, Amsterdam 2007; 191-202.
64. Woodburne LS. Irrelevant tactics, caudate lesions, delayed response performance in squirrel monkeys. *Physiol Behav* 1971; 7: 701-704.
65. Yeterian EH, Pandya DN. Corticostriatal connections of extrastriate visual areas in rhesus monkeys. *J Comp Neurol* 1995; 352: 436-457.