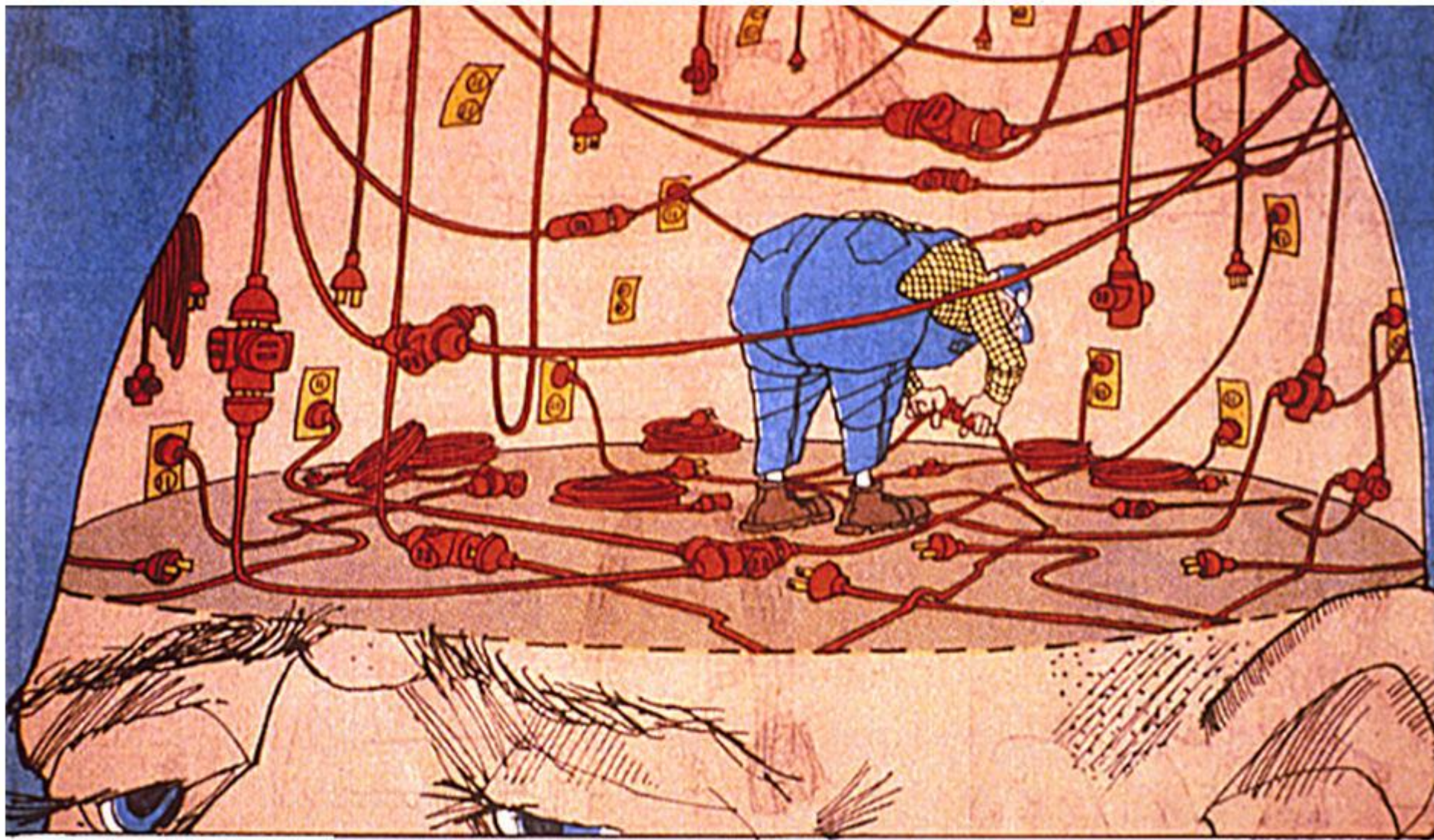


# Patofyziologie centrálního a periferního nervového systému – I. část – motorický systém

Organizace nervového systému  
Neurony, synapse, neurotransmitery  
Míšní reflexy  
Řídící systémy motoriky  
Obrny  
Poruchy extrapyramidového systému  
Parkinsonova nemoc  
Nervosvalová ploténka  
Svalové poruchy





HOW THE BRAIN WORKS

# Anatomie a fyziologie NS

- **centrální nervový systém**

- **mícha**

- přijímá a zpracovává sensorické informace z kůže, kloubů a svalů (zadní rohy)
    - převádí motorické příkazy pro svaly na přední rohy (spinální reflexy)

- **mozek**

- **mozkový kmen**

- prodloužená mícha (medulla oblongata)
        - trávení, dýchání, srdeční rytmus
      - most (pons)
        - převádí informace o pohybu mezi mozkem a mozečkem
      - stř. mozek (mesencefalon)
        - kontroluje celou řadu sensorických a motorických funkcí, např. pohyby očí, a koordinuje vizuální a akustické reflexy
      - retikulární formace
        - probíhá podél celého kmene a soustřeďuje veškerou příchozí informaci

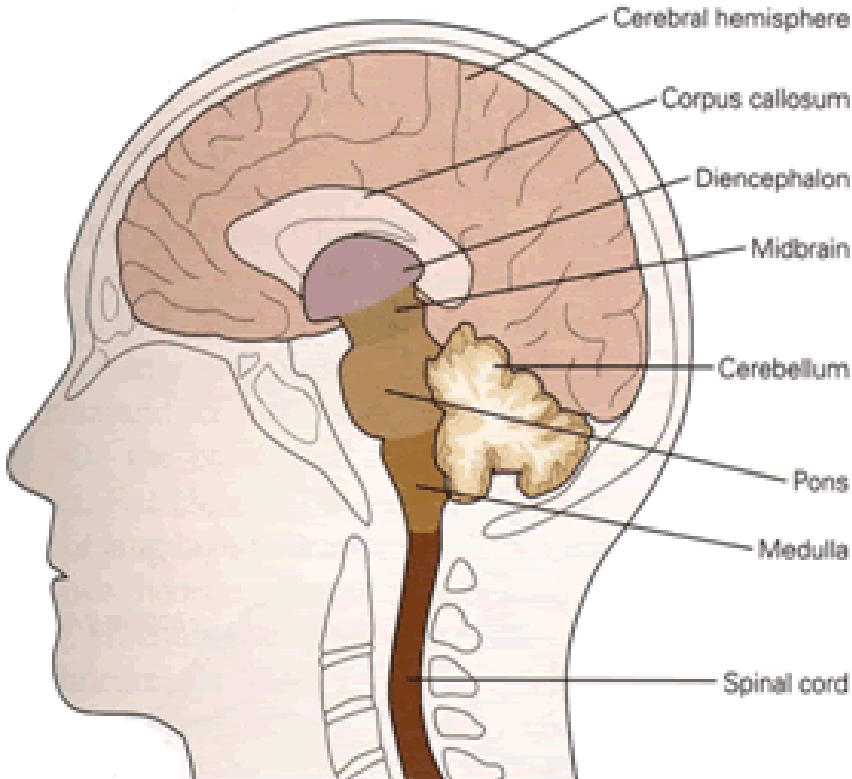
- **mozeček (cerebellum)**

- kontroluje sílu a orientaci pohybu, účastní se procesu motorického učení

- **přední mozek (telencefalon)**

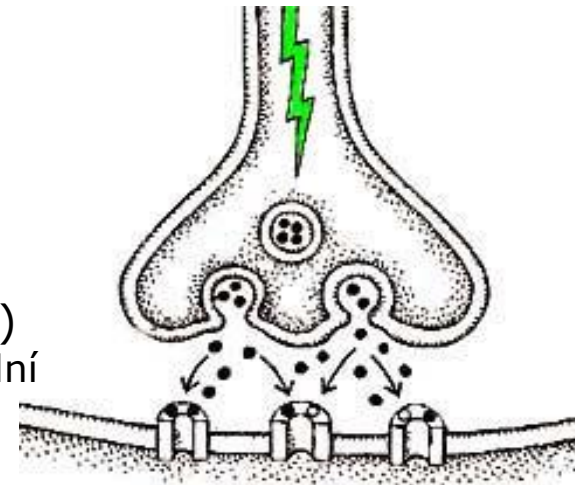
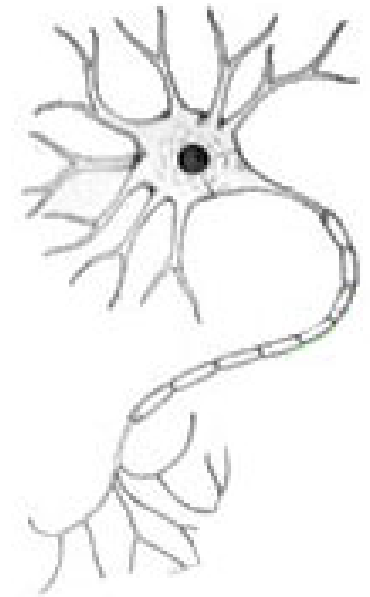
- diencefalon
        - thalamus – zpracovává většinu příchozí (sensorické) informace
        - hypothalamus – reguluje autonomní systém, kontroluje endokrinní žlázy
      - mozková kůra
        - primární kortexy, asociace, paměť, učení, intelekt, ...

- **periferní nervový systém**



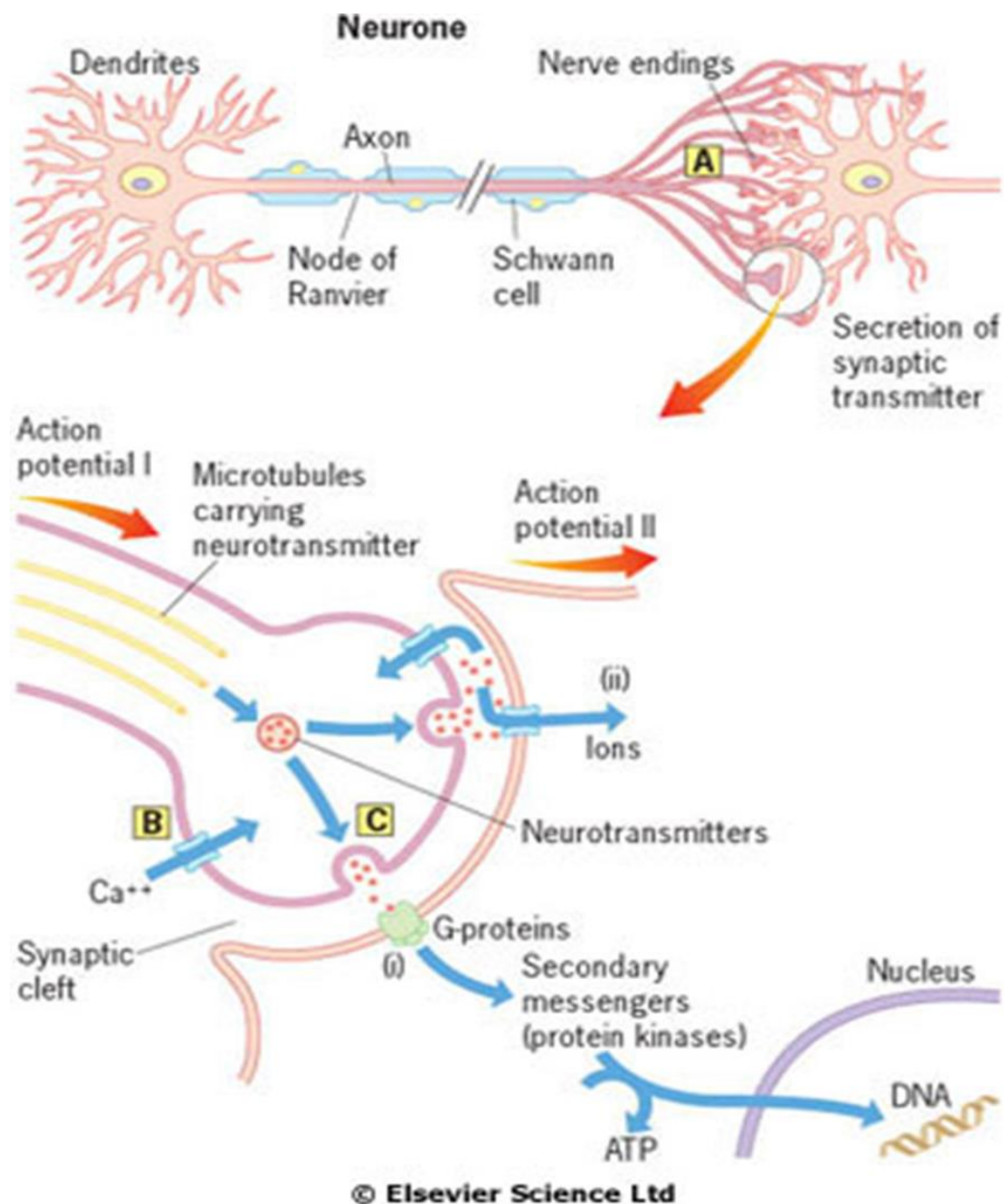
# Funkce nervového systému

- regulace homeostázy a jednotl. funkcí organismu
  - spolu s endokrinním a imunitním systémem
  - komunikace s prostředím
  - mentální aktivita
- přímá regulace
  - kosterních svalů (somatický NS)
  - myokardu (autonomní NS)
  - hladkých svalů cév a viscerálního systému (autonomní NS)
  - exokrinních žláz (autonomní NS)
- buňky nervového systému
  - neurony – excitabilita, konduktivita, syntéza a uvolňování neurotransmiterů
    - axony a dendrity
    - excitabilita (akční potenciál)
      - myelinové pochvy
    - syntéza a uvolnění neurotransmiterů
    - synapse
  - podpůrné buňky – metabolická podpora, ochrana (krevně-mozková bariéra), podpora vedení (myelin)
    - glie (astrocyty, oligodendrocyty, microglie, ependymální bb.)
    - Schwannovy bb.



# Buňky NS - neuron jako funkční jednotka NS

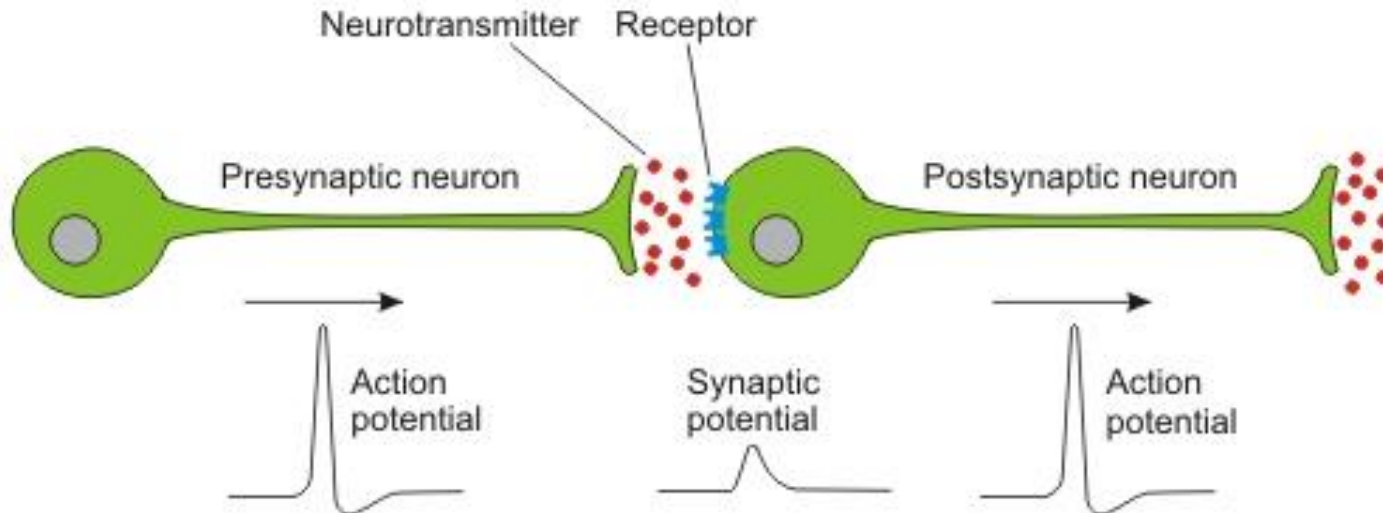
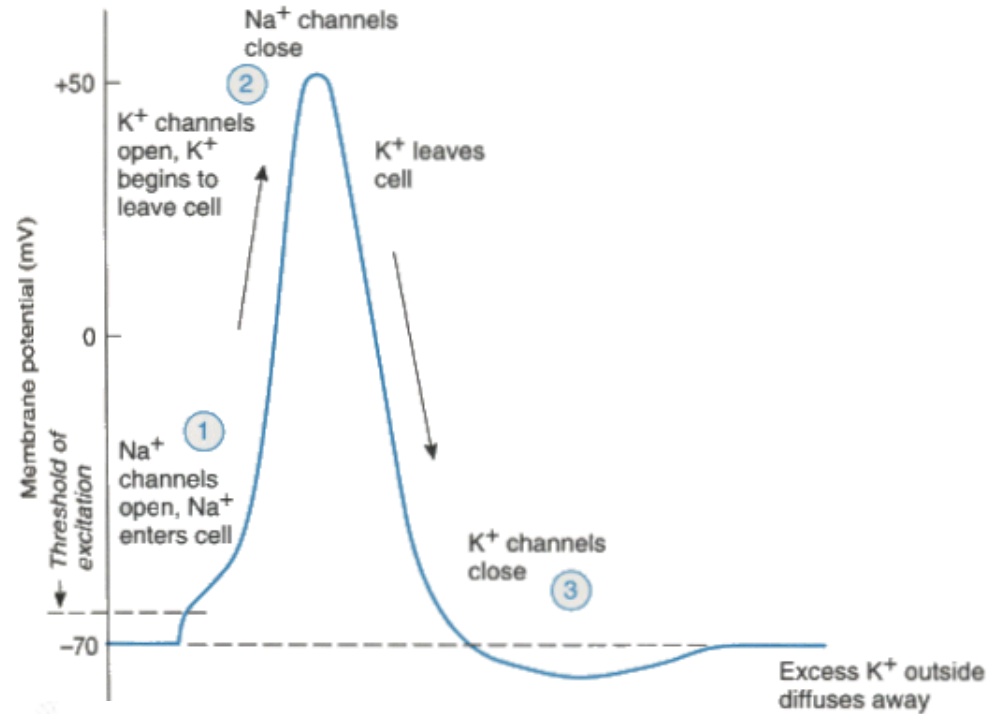
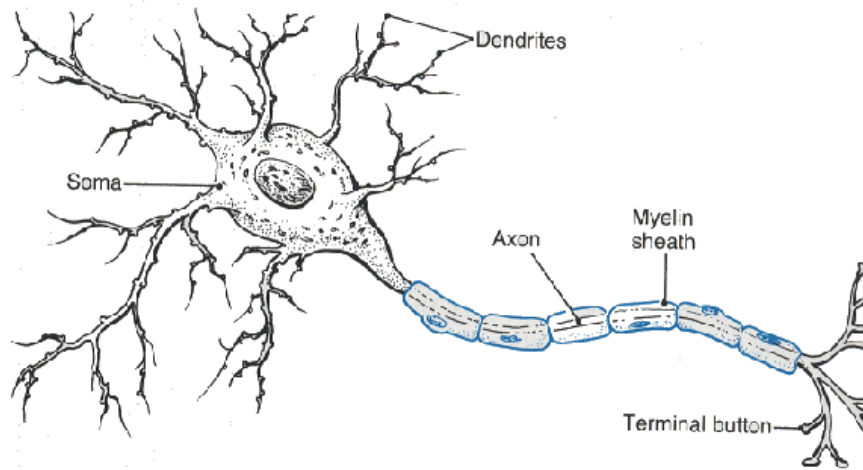
- vysoká variabilita neuronů podle specifiky, velikosti a typu
  - jeden  $\alpha$ -motoneuron v předních rožích míšních v hrudní oblasti má axonální délku více než 1 m a inervuje několik set až tisíc svalových fibril a vytváří motorickou jednotku
  - jiné neurony mají délku pod  $100 \mu\text{m}$  a končí na jednotlivých tělech jiných neuronů



# K předchozímu obrázku: funkční jednotka: neuron a neurotransmittery

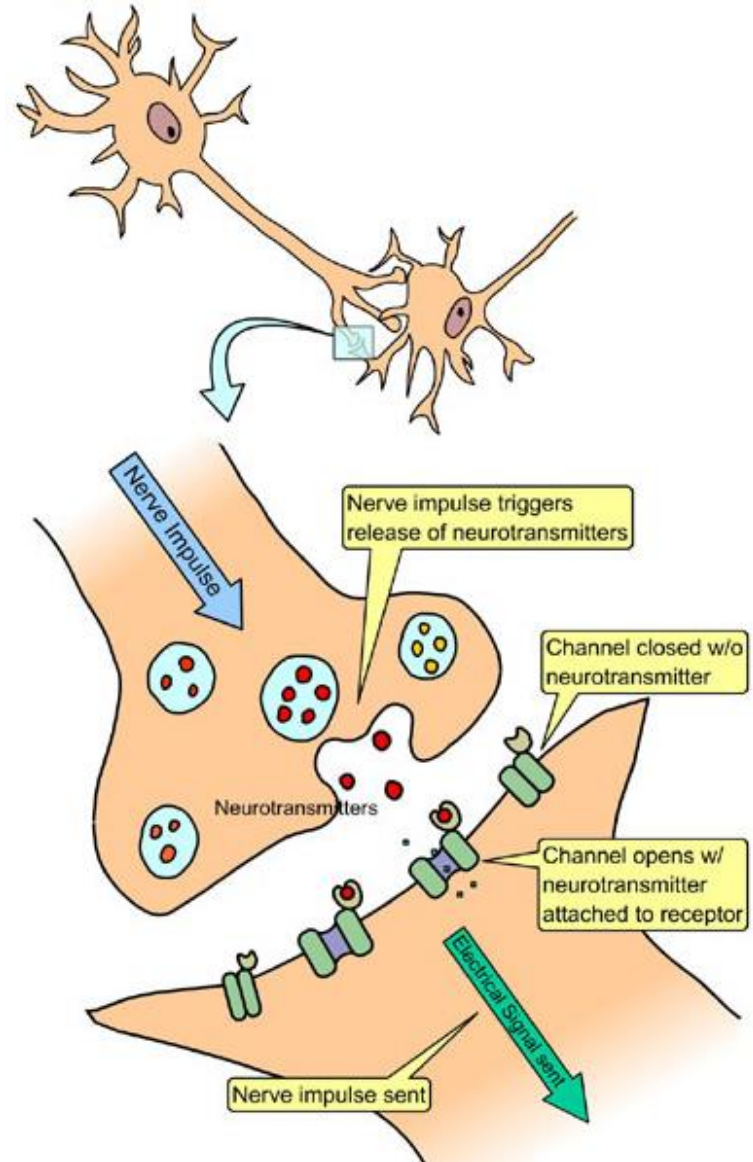
- akční potenciál (tj. nervový impuls) se šíří podél axonu - mikrotubuly transportují neurotransmitery k nervovým zakončením (A)
- akční potenciál I depolarizuje synaptickou membránu a otevírá voltage-dependentní kalciové kanály (B)
- influx kalcia způsobuje fúzi vezikulů s membránou (C), což umožní neurotransmiteru
  - (i) vázat se na receptor a aktivovat druhé posly, které modulují transkripci cílových genů
  - (ii) otevřít ligandem vrátkované kanály
    - to umožňuje iontům vstoupit do těla buňky, depolarizovat membránu a iniciovat akční potenciál II

# Neurony/akční potenciál/vedení nervem



# Synapse/neurotransmitery

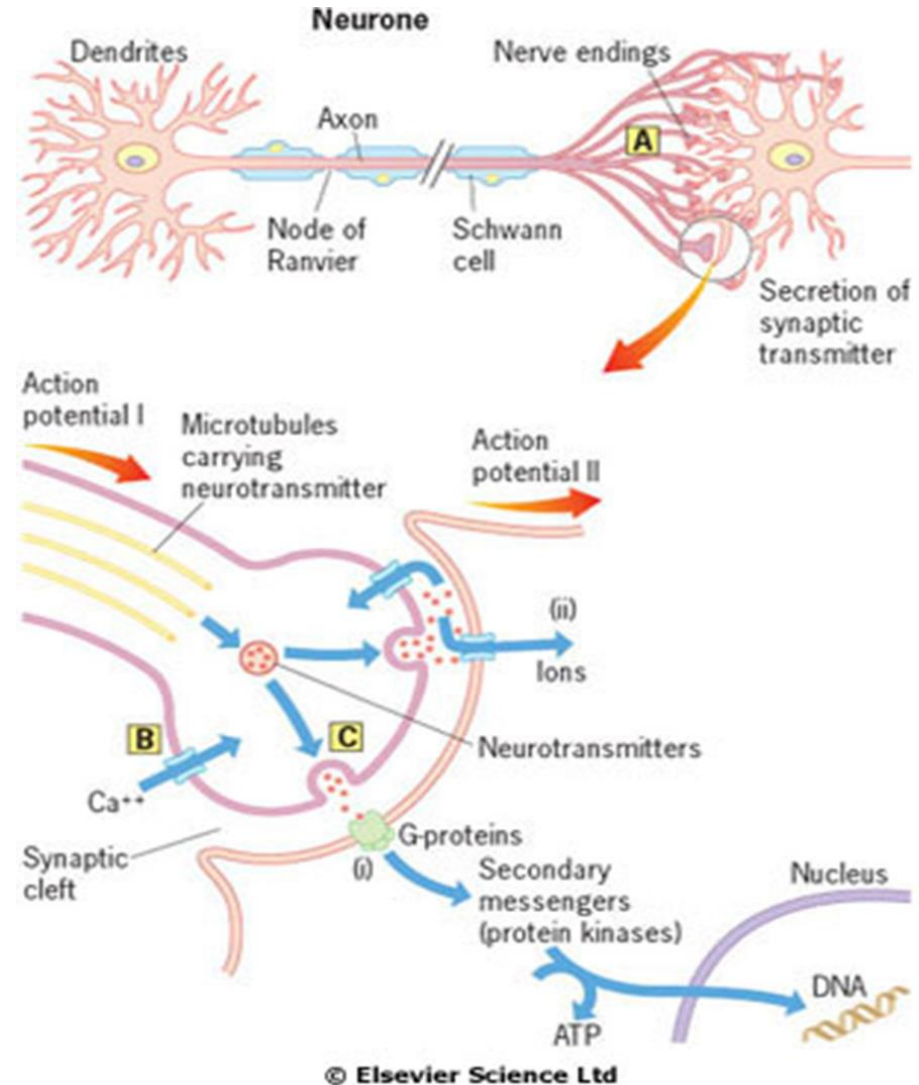
- elektrické synapse
- chemické synapse
  - excitační – způsobují depolarizaci
  - inhibiční – způsobují hyperpolarizaci ( $\uparrow K^+$  nebo  $Cl^-$  permeability)
- messengerové molekuly
  - neurotransmitery – syntéza, skladování a uvolňování
    - AK – Ach, glutamát, glycin, GABA
    - peptidy – substance P, endorfiny
    - monoaminy ( $1 \times NH_2$ ) – serotonin, dopamin, noradrenalin, adrenalin
  - neuromodulátory
    - endokanabinoidy, substance P, endorfiny
  - nervové růstové faktory
- odstraňování neurotransmiterů
  - enzymatická degradace (např. Ach)
  - re-uptake pre-synaptickými neurony (např. katecholaminy)
  - difuze z místa působení



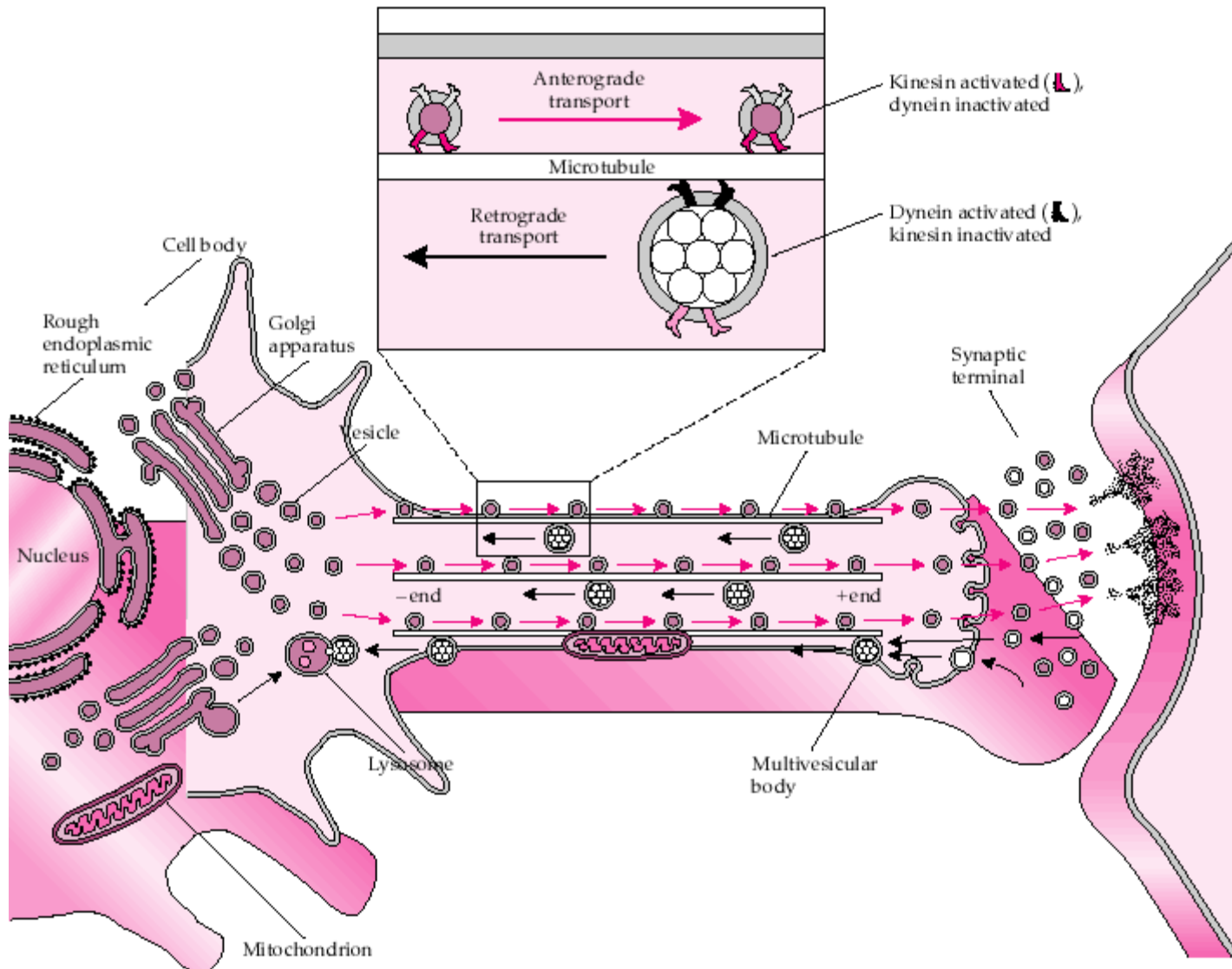


# Funkční jednotka: neuron a neurotransmitery

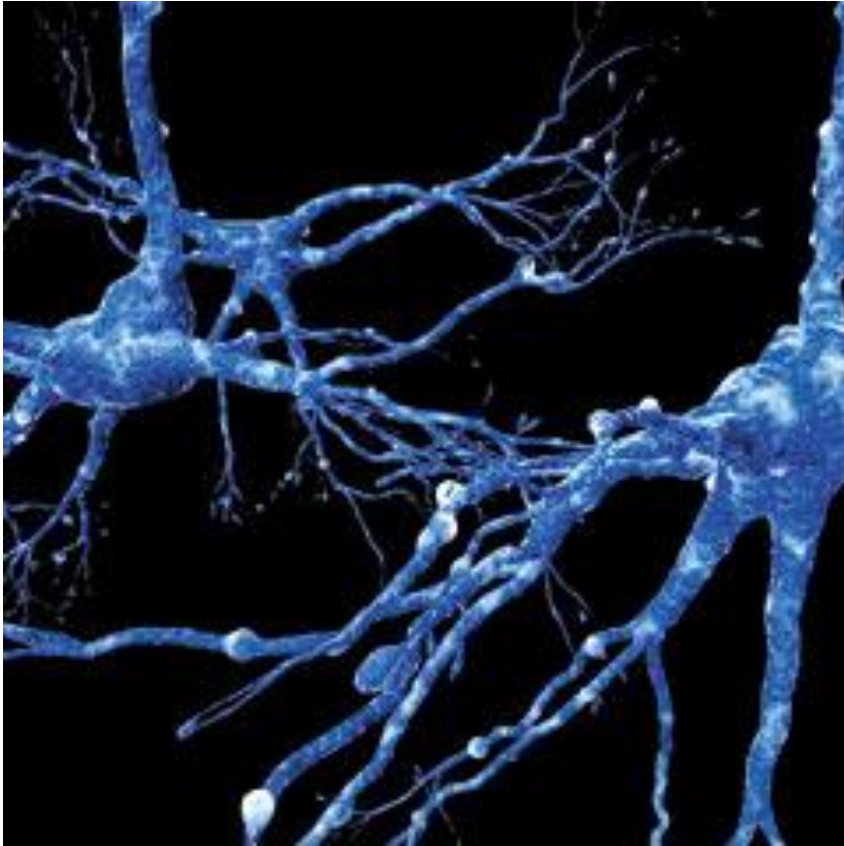
- Akční potenciál (tj. nervový impuls) se šíří podél axonu
- Mikrotubuly transportují neurotransmitery k nervovým zakončením (A)
- Akční potenciál I depolarizuje synaptickou membránu a otevírá voltage-dependentní kalciové kanály (B)
- Influx kalcia způsobuje fúzi vezikulů s membránou (C), což umožní neurotransmiteru
  - (i) vázat se na receptor a aktivovat druhé posly, které modulují transkripci cílových genů
  - (ii) otevřít ligandem vrátkované kanály
    - to umožňuje iontům vstoupit do těla buňky, depolarizovat membránu a iniciovat akční potenciál II
- **Neurotransmitery**
  - Synaptická transmise modulována neurotransmitery, které se uvolňují akčními potenciály šířícími se podél axonu
  - Neurotransmitery pak reagují s postsynaptickými receptory a jsou odstraňovány transportními proteiny
  - Reakce neurotransmitter-receptor zvyšuje propustnost pro ionty a umožňuje další šíření akčního potenciálu
  - Tato kombinace axonální elektrické aktivity a synaptické chemické reakce je podstatou všech neurologických funkcí
- **Hlavní neurotransmitery:**
  - acetylcholin, norepinefrin, (noradrenalin), epinefrin (adrenalin), 5-hydroxytryptamin (serotonin), kyselina gama-aminomáselná (GABA), opioidní peptidy, prostaglandiny, histamin, dopamin, glutamát, NO, neuromelanin, vazomotorní intestinální peptid (VIP)
  - Glutamát se považuje za hlavní excitační neurotransmiter



# Axonální transport

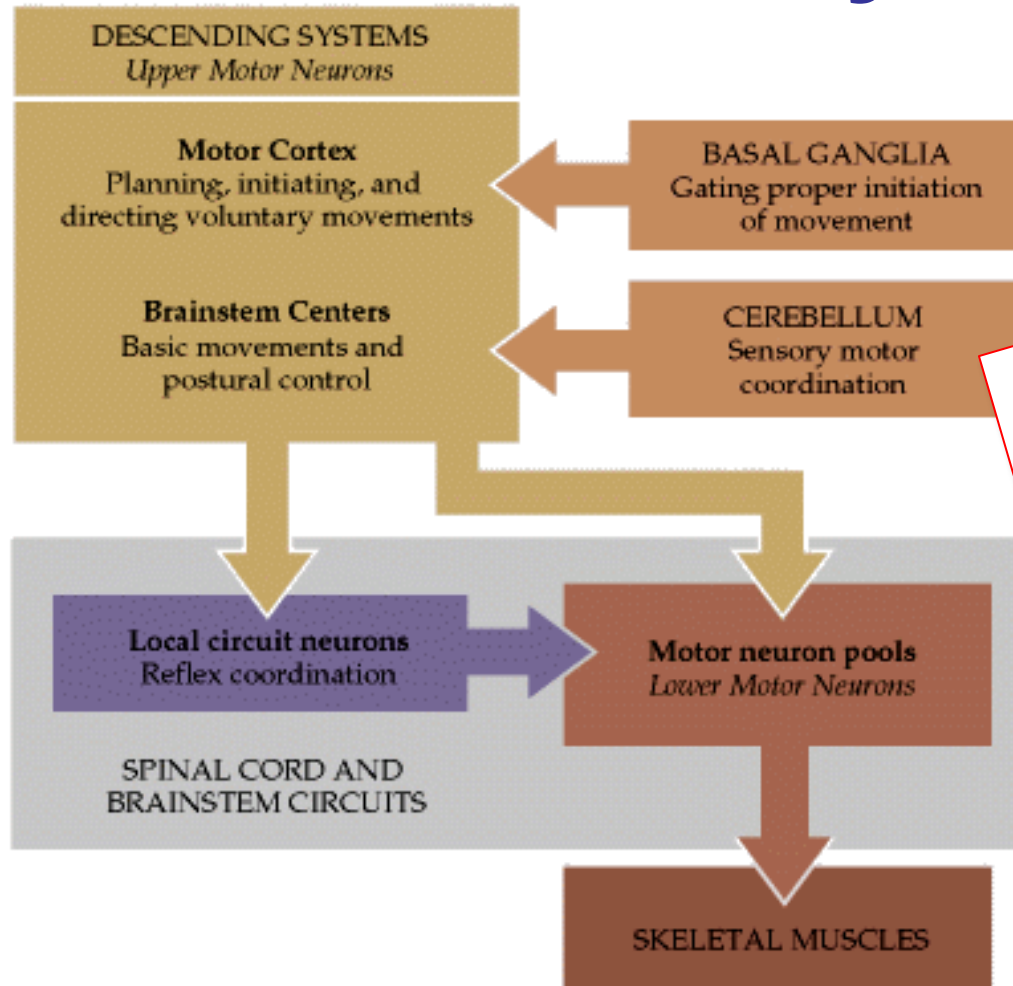


# Neuronální plasticita



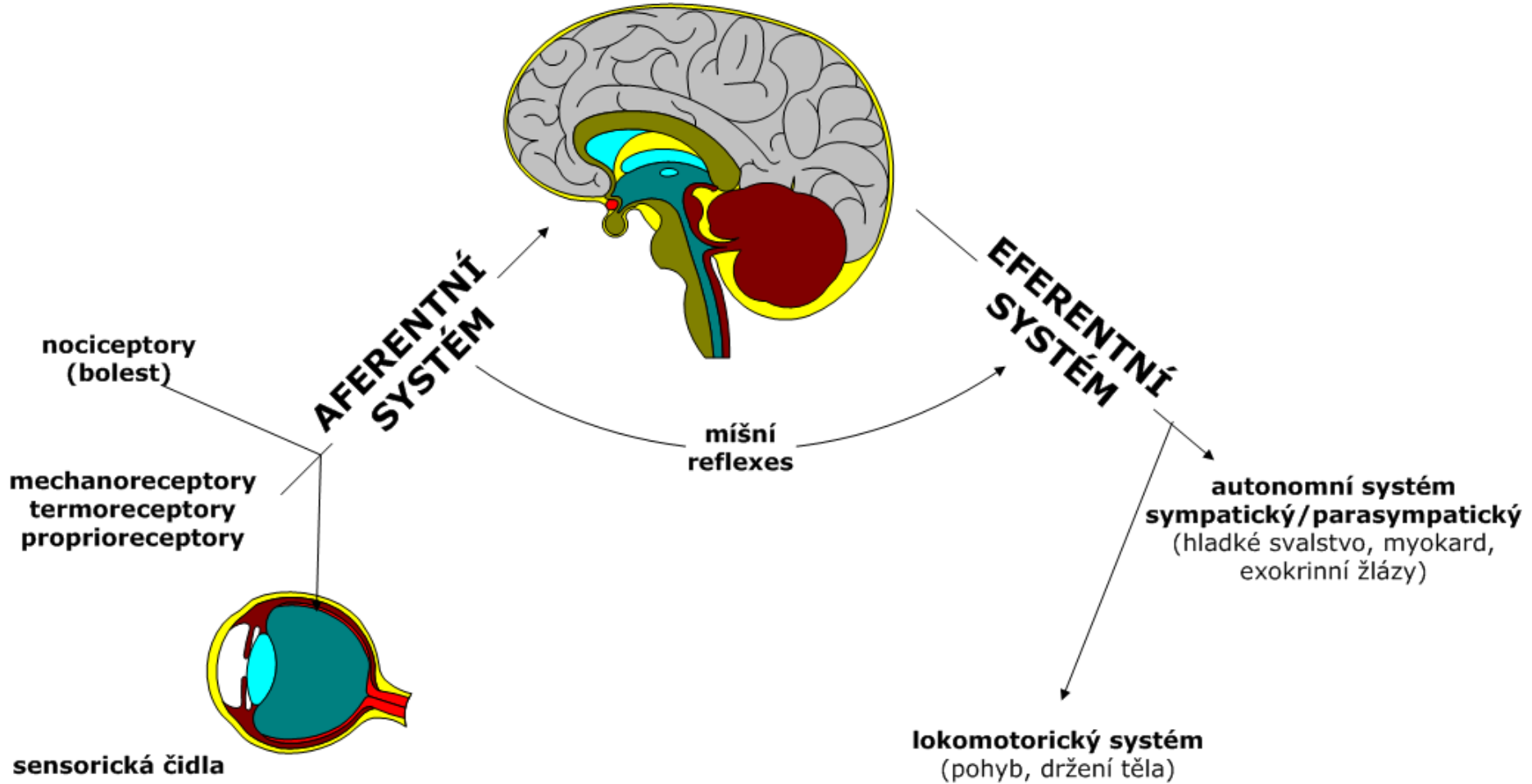
- přirozená schopnost NS **měnit se podle nových podmínek a adaptovat**
  - změny se uskutečňují v rámci existující komplexní sítě neuronů
- zkušenosti, myšlení a vzpomínky vytváří **nové či silnější spojení mezi neurony**
- dokonce i v dospělém mozku jsou tvořeny nové neurony (ale regenerace je velmi omezená), které migrují do kortexu a přejímají nové role
- naopak nevyužívané neurony atrofují
- Wallerova de-/regenerace
  - distální přerušeni axonu dovoluje jeho obnovení podél myelinové pochvy (většinou ne úplně dokonalé, mine původní spojení → synkineze)
  - pokud je paxon přerušen blízko těla neuronu, vede k proximální degeneraci a event. i zániku celého neuronu

# Hierarchická organizace motorického systému



**Voluntary movement**  
**Reflex movement**  
**Rhythmic movement**

# Organizace NS

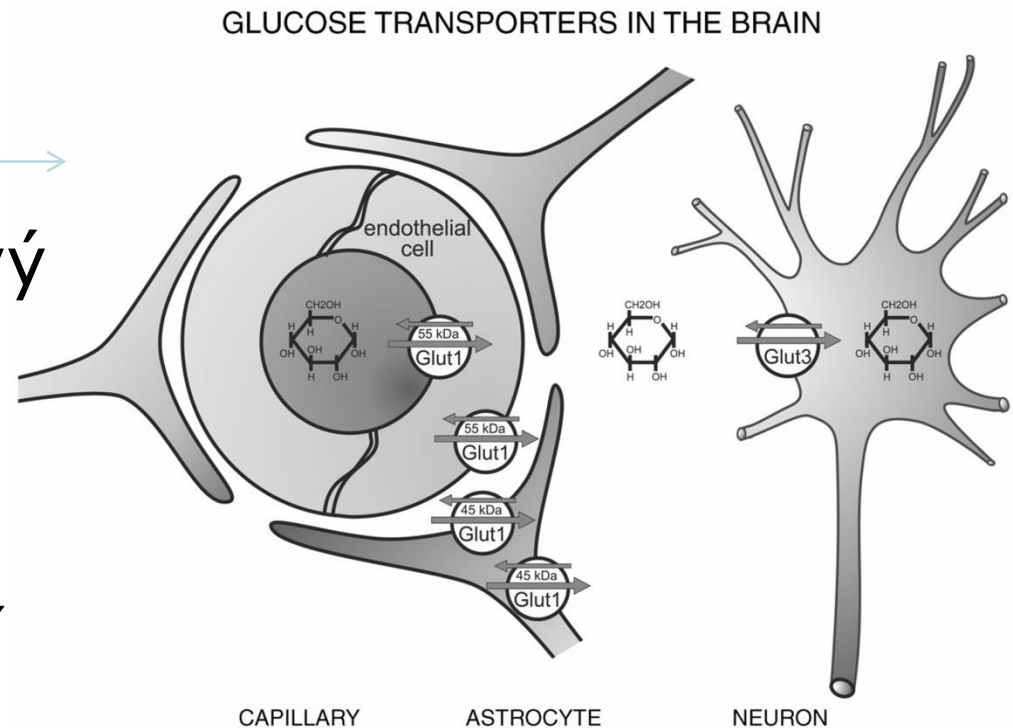


# Přehled poruch NS

- aferentní systém
  - poruchy jednotlivých smyslů (tedy sensorických orgánů)
  - sensorické neuropatie
  - chronická či patologická bolest
    - neuralgie, kauzalgie, fantomová bolest
- eferentní systém
  - poruchy somatického motorického (pyramidálního) systému
  - poruchy extrapyramidálního systému
  - poruchy mozečku
  - poruchy hypotalamu a vegetativního nervového systému
- poruchy vědomí
- abnormální elektrická aktivita mozku
  - epilepsie
- mentální schopnosti a osobnost
  - kognitivní poruchy
  - demence
- poruchy spánku

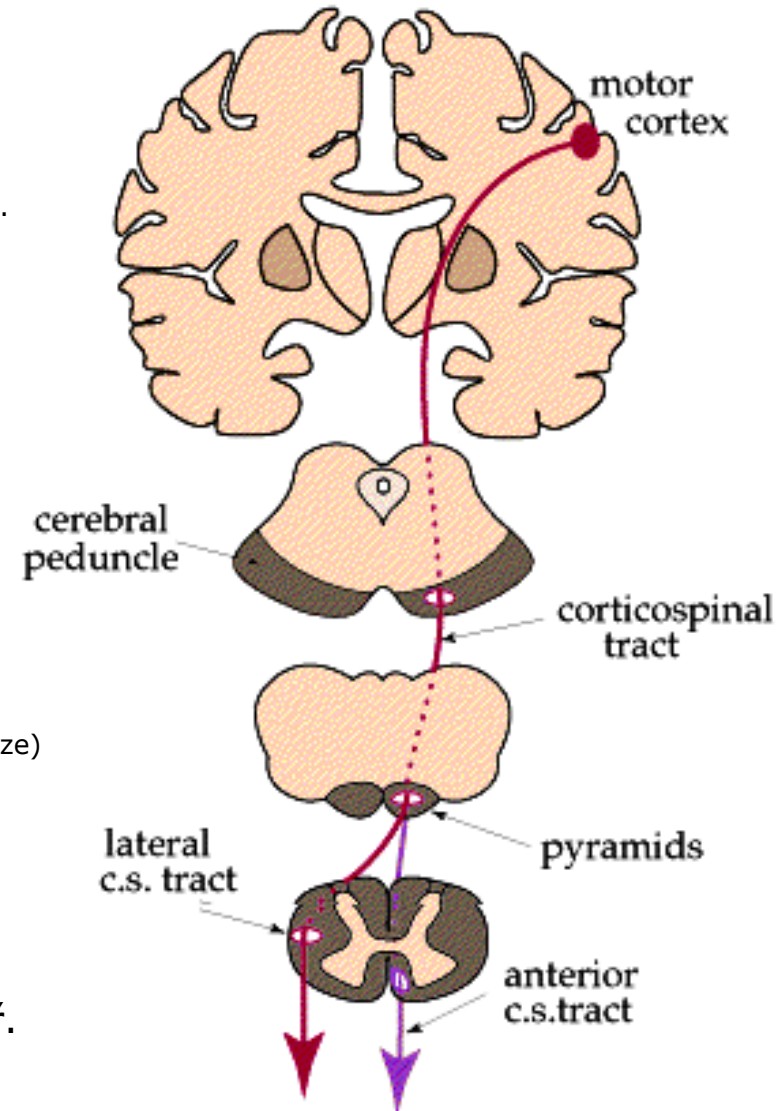
# Etiologie poruch NS

- nespecifické = porucha vnitřního prostředí organismu
  - hypoxie
  - teplota
  - koncentrace iontů
  - dostupnost substrátu/energie
    - glukóza →
    - ketolátky
- specifické pro nervový systém
  - vrozené
    - genetické
  - získané
    - ischemie
    - hemoragie
    - mechanické poškození (trauma)
    - (auto)imunita
    - infekce
    - tumory/metastázy



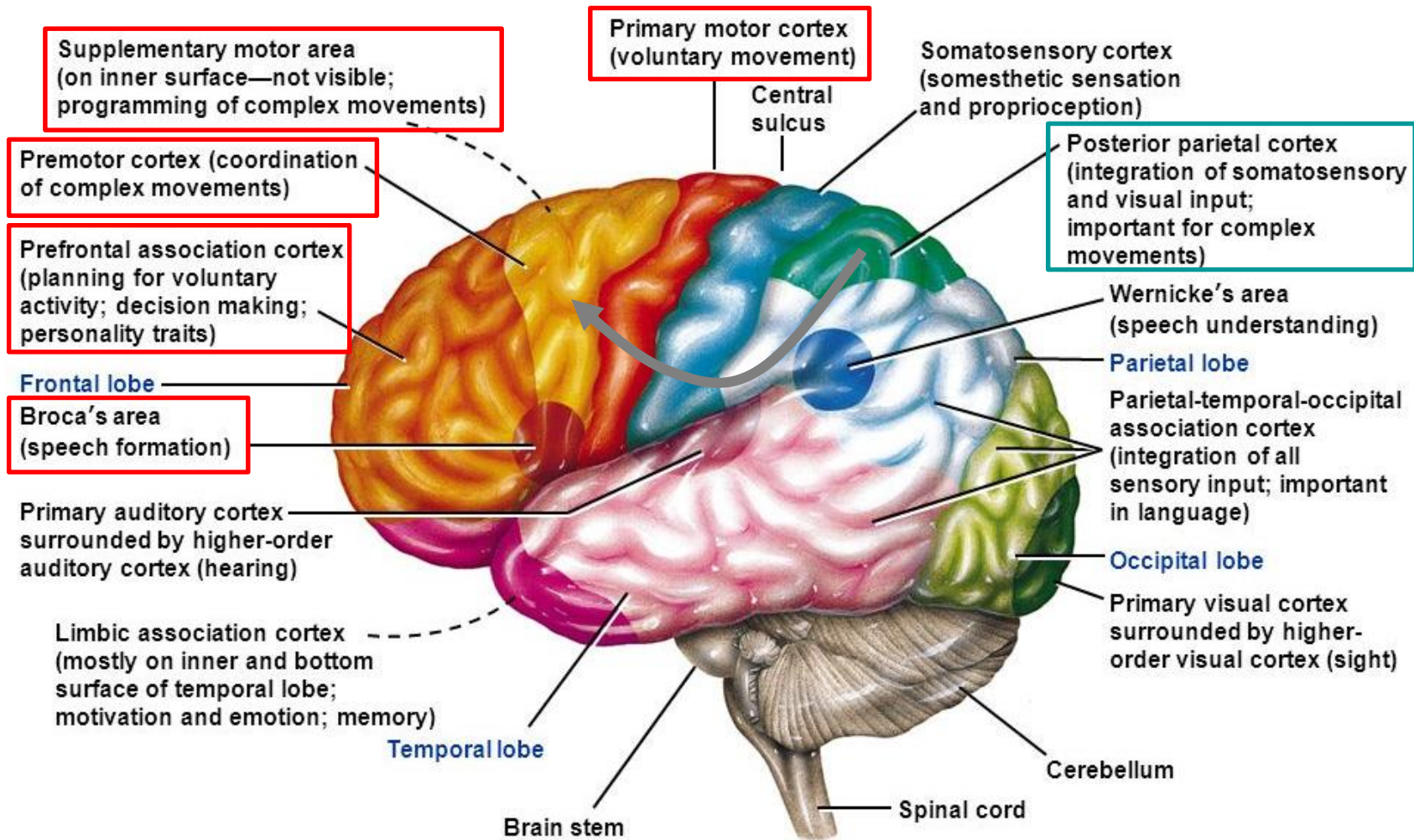
# Eferentní systém – motorické funkce

- kortikospinální (pyramidový) motorický systém
  - horní motoneuron (HMN)
    - pyramidové bb. primárního motorického kortexu (frontální lalok - gyrus precentralis - area 4)
    - kortikospinální (capsula interna) a kortikobulbární dráhy
    - "decussatio pyramidae" v medulla oblongata
      - ~80% se kříží a pokračuje jako tr. kortokospin. later.
      - zbytek ne a pokračuje jako tr. kortokospin. ventr.
  - dolní motoneuron (DMN)
    - ganglia motorických hl. nervů v kmeni nebo  $\alpha$ -motoneurony (a též  $\gamma$ -) předních rohů míšních
- extrapyramidový systém
  - frontální kortex, thalamus, bazálních ganglia, mozeček
- ostatní signalizace k DMN
  - n. ruber, retikulární formace (retikulospinální trakt), limbický systém
- spinální reflexy
  - mimovolní svalové reakce
    - např. odtažení (obránný), zkřížený extenzorový (chůze) nebo napínací (kontrola sval. tonu)
  - segmentální
  - intersegmentální
  - suprasegmentální (+ mozek)
- charakter motorické aktivity
  - jednoduché spinální reflexy
  - posturální nebo komplexní ("cizí") reflexy (např. polykání, úchop, sání)
  - stereotypické a naučené pohyby
  - volní motorika

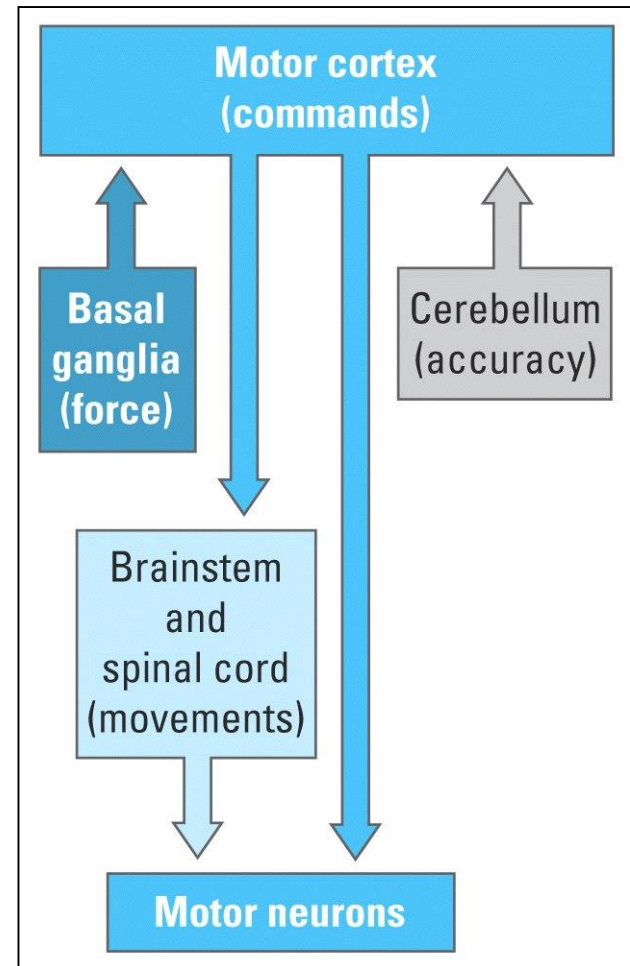
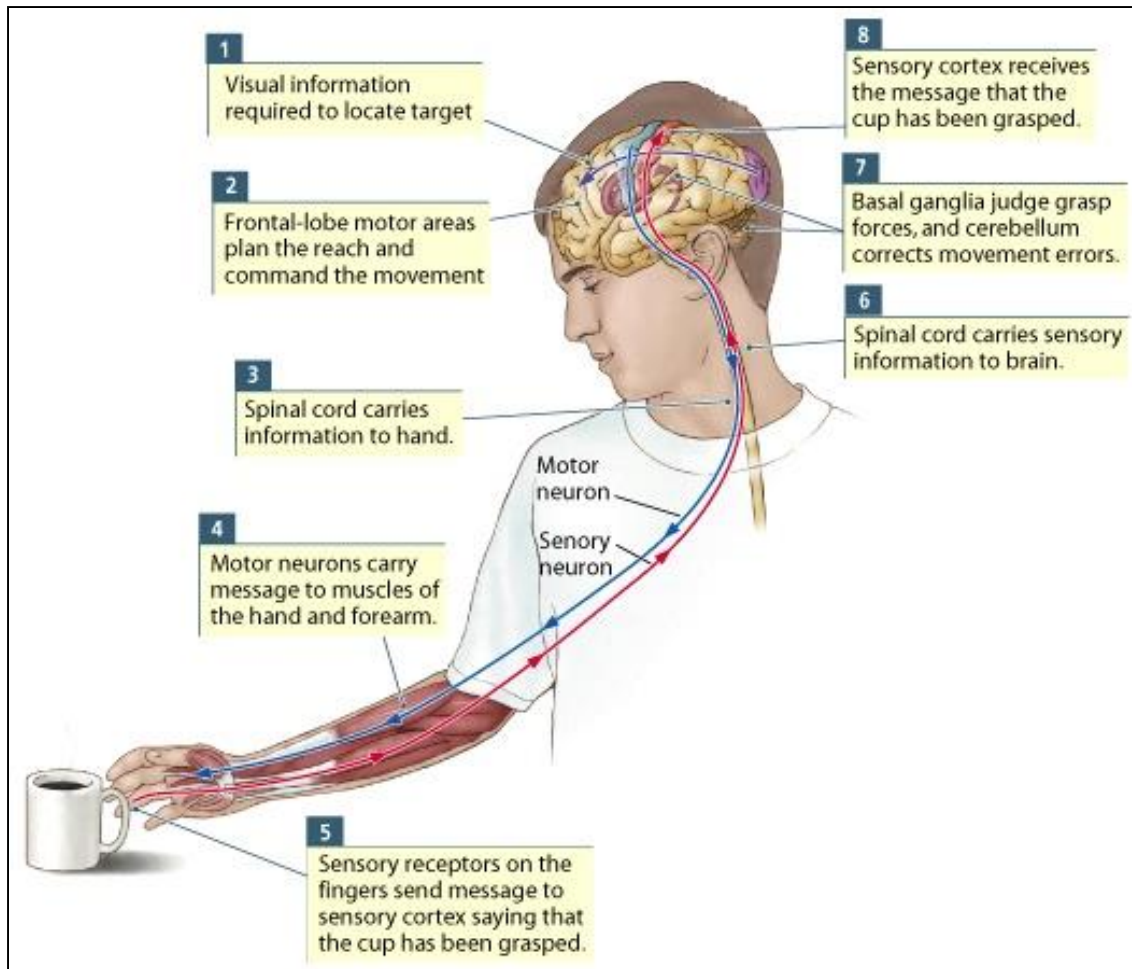




# Motorický systém – kortikální oblast

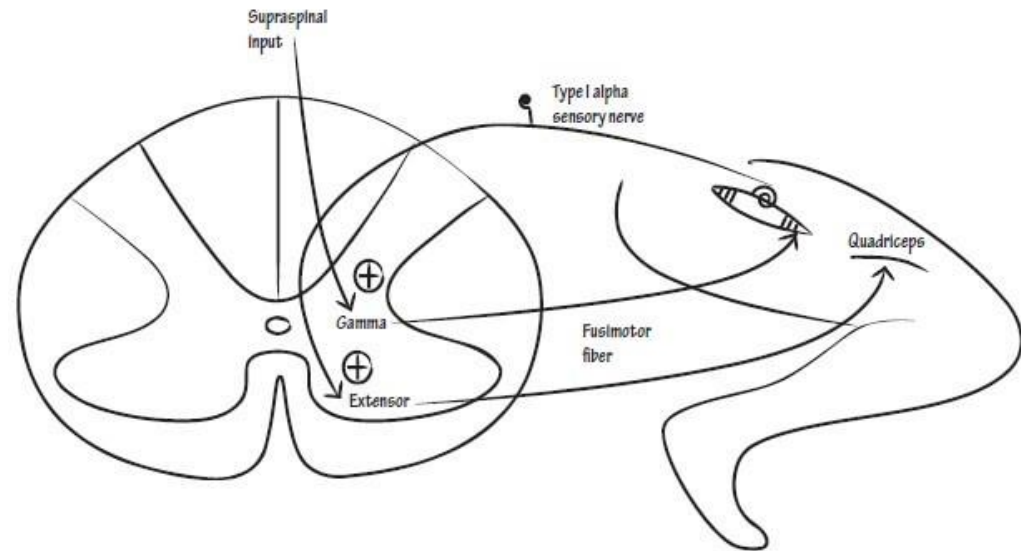


# Akce – motorický systém

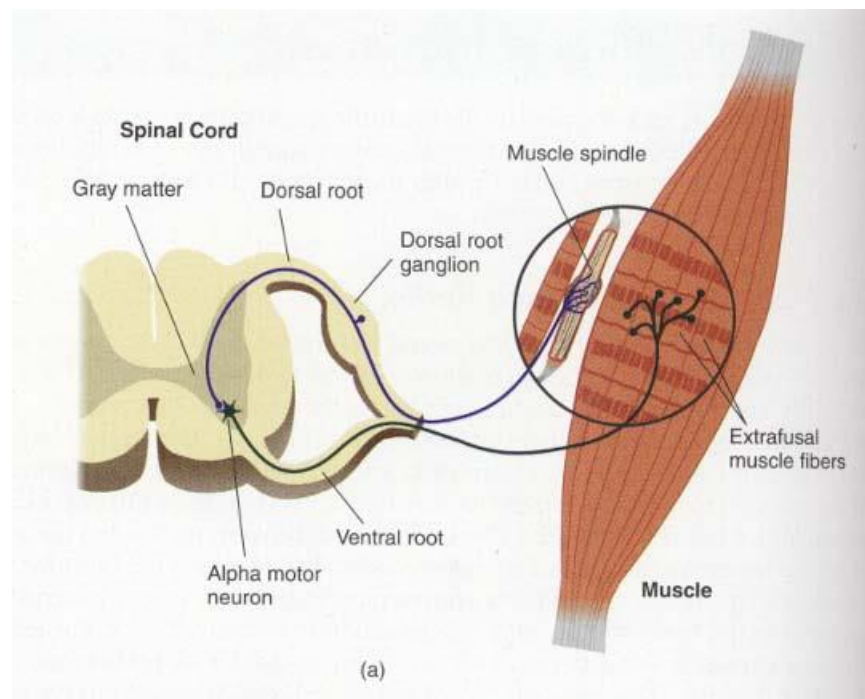
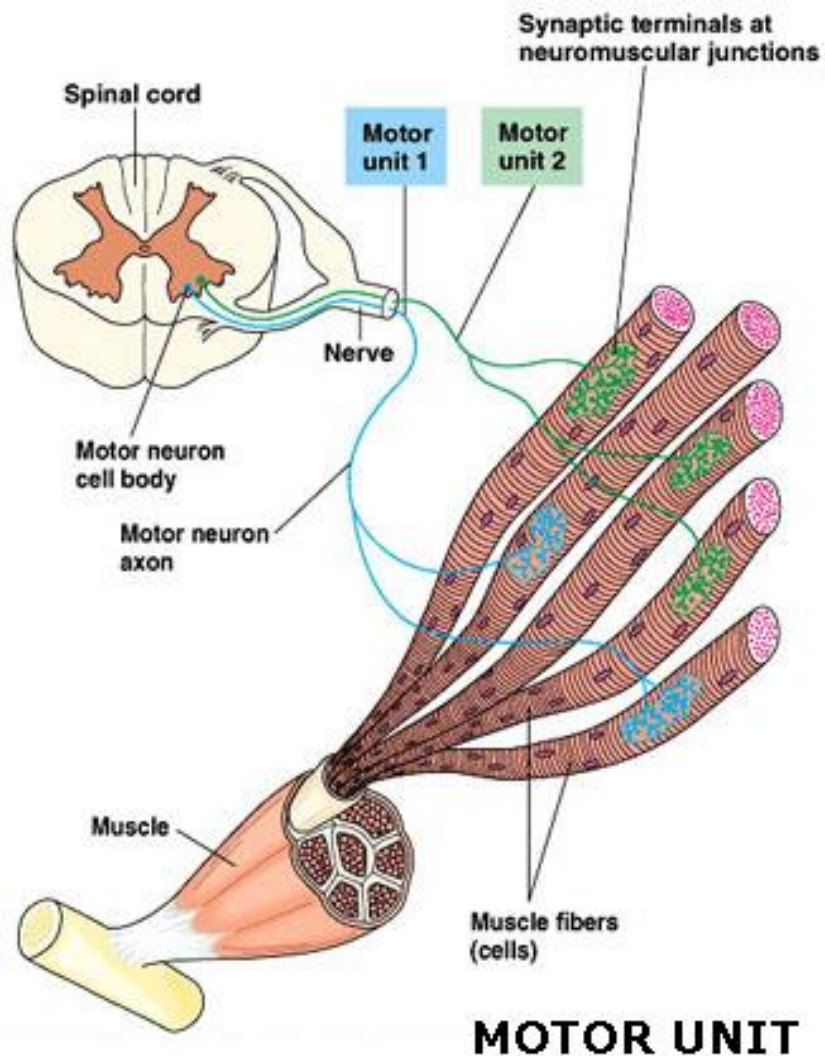


# Lower motor neuron

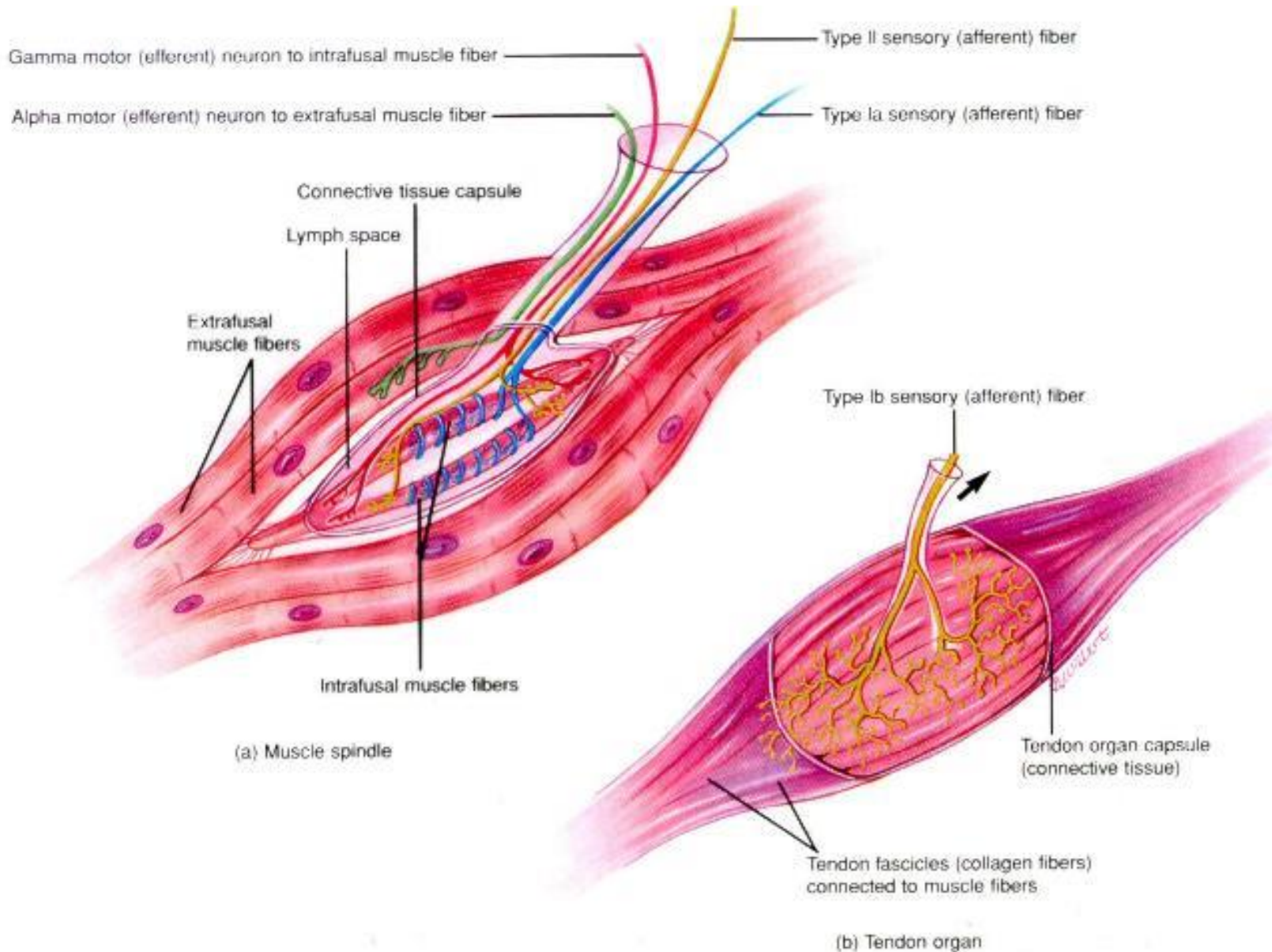
- **$\alpha$  motoneuron**
  - Innervation of contractile elements
  - Extrafusal fibers
  - Muscle contraction
- **$\gamma$  motoneuron**
  - Innervation of muscle spindles
  - Intrafusal fibers
  - Alignment of muscle spindles
  - Gamma loop
- **$\beta$  motoneuron**

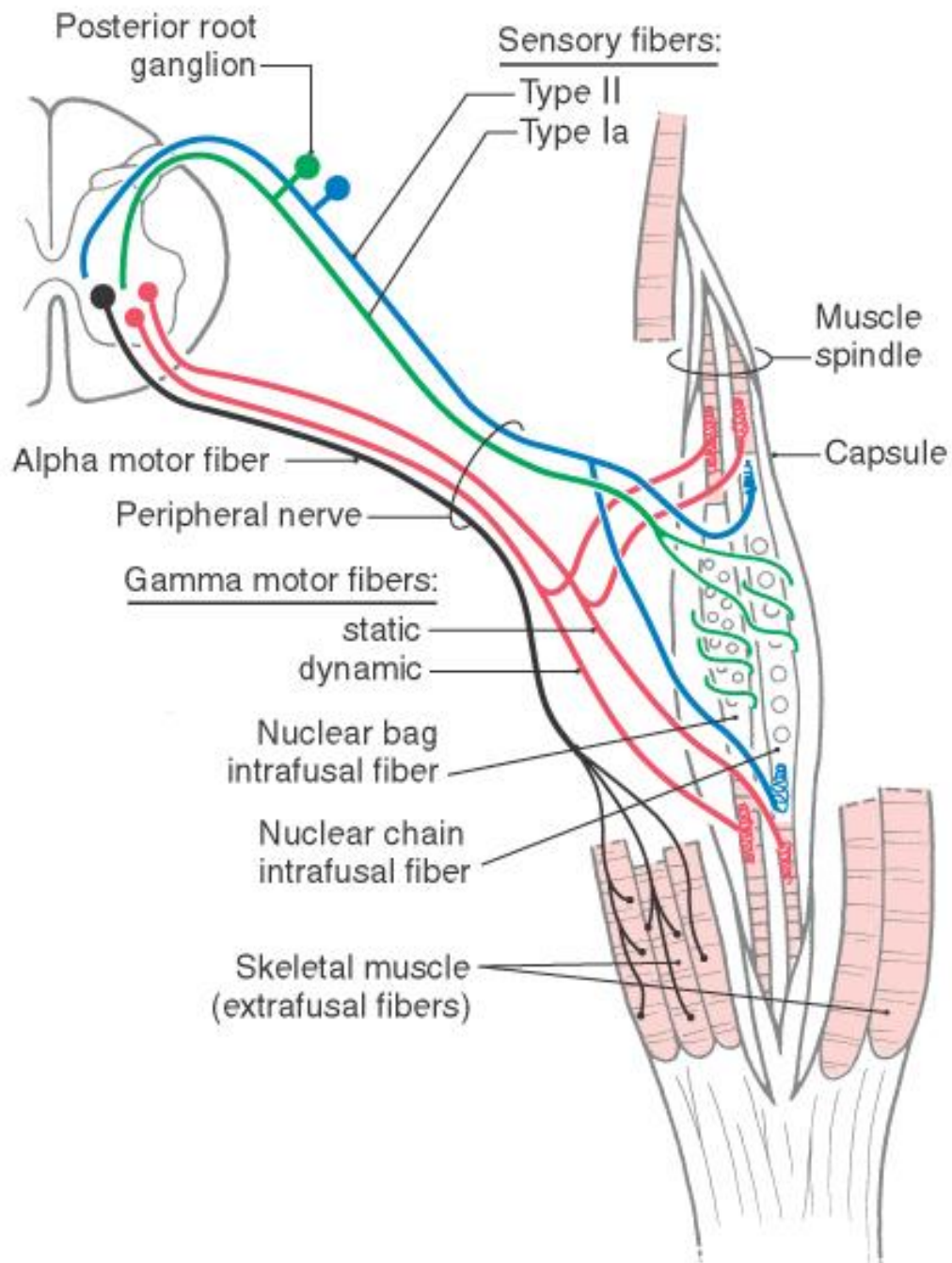


# Motorická jednotka a napínací reflex



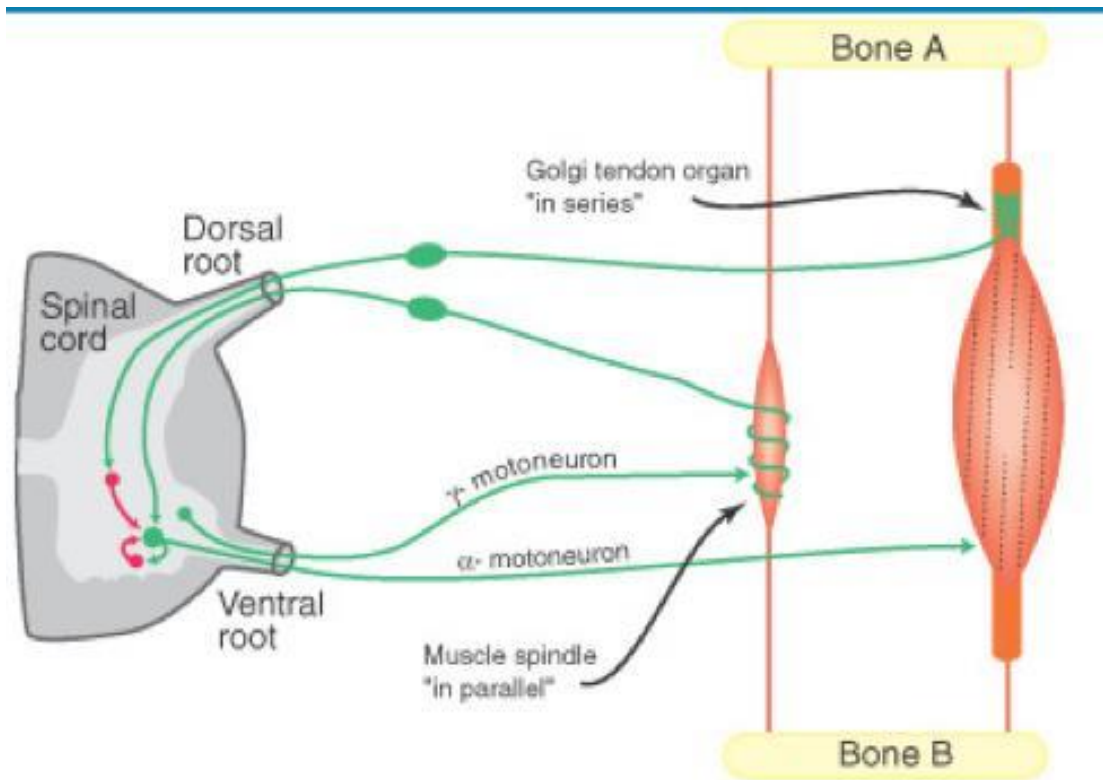
# Svalové vřeténko ( $\alpha$ - a $\gamma$ -motoneurony)





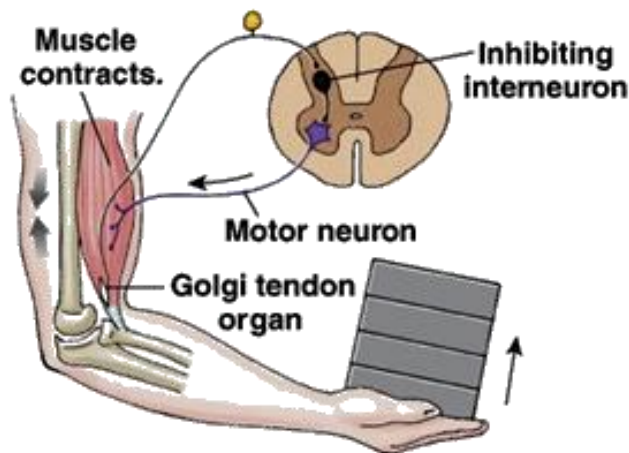
## Muscle spindle

# Vřeténko a Golgiho šlachové tělísko

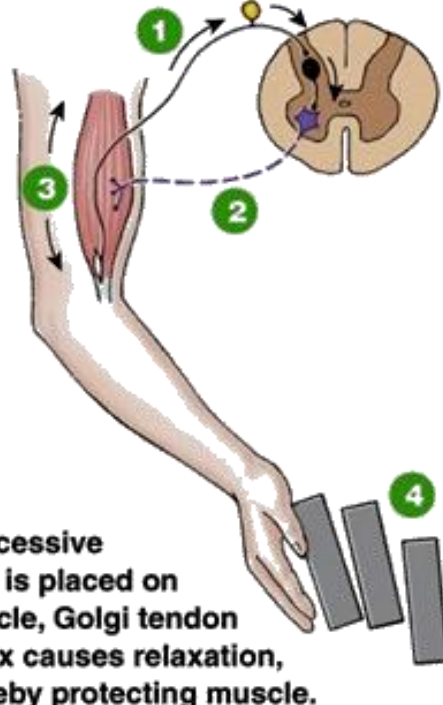


[http://images.persianblog.ir/559630\\_iXFiuRo0.jpg](http://images.persianblog.ir/559630_iXFiuRo0.jpg)

**Golgi tendon reflex protects the muscle from excessively heavy loads by causing the muscle to relax and drop the load.**



**(d)** Muscle contraction stretches Golgi tendon organ.



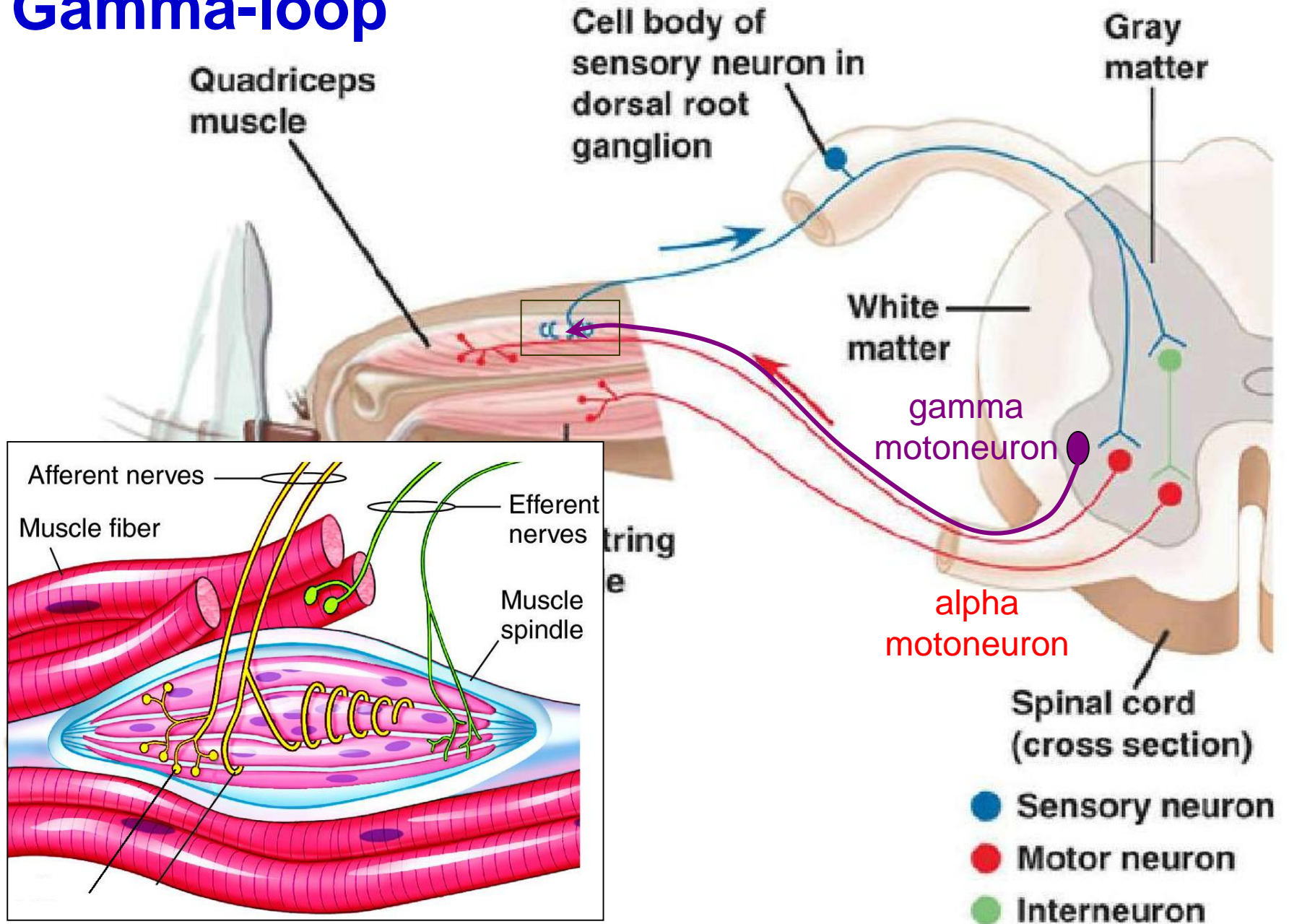
**(e)** If excessive load is placed on muscle, Golgi tendon reflex causes relaxation, thereby protecting muscle.

- 1** Neuron from Golgi tendon organ fires.
- 2** Motor neuron is inhibited.
- 3** Muscle relaxes.
- 4** Load is dropped.

Fig. 13-6b

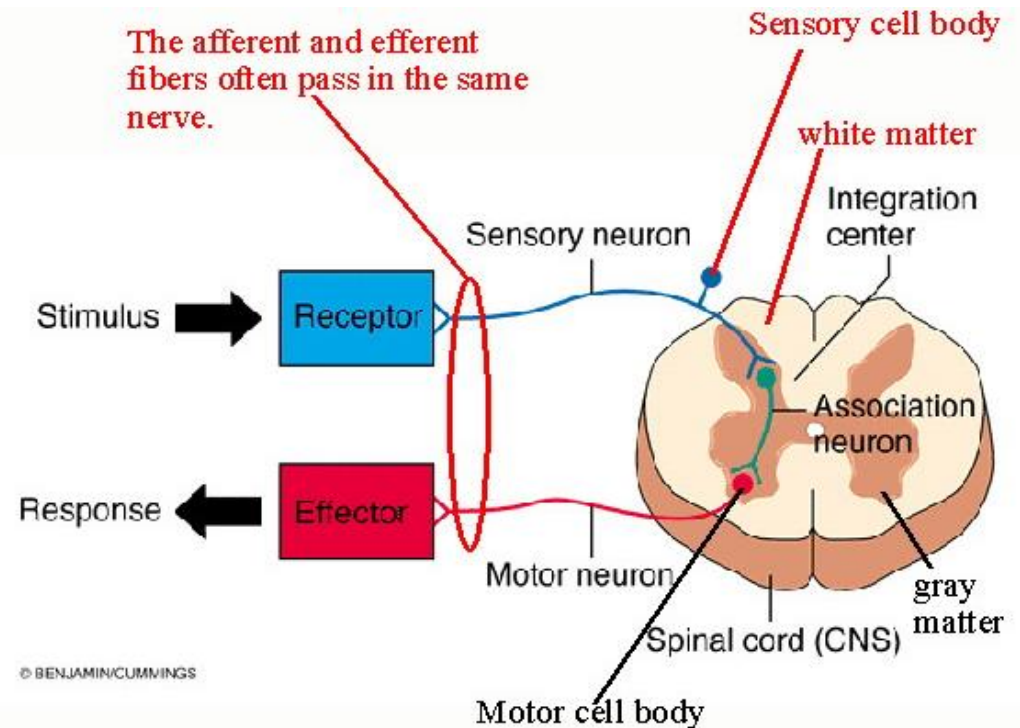


# Gamma-loop



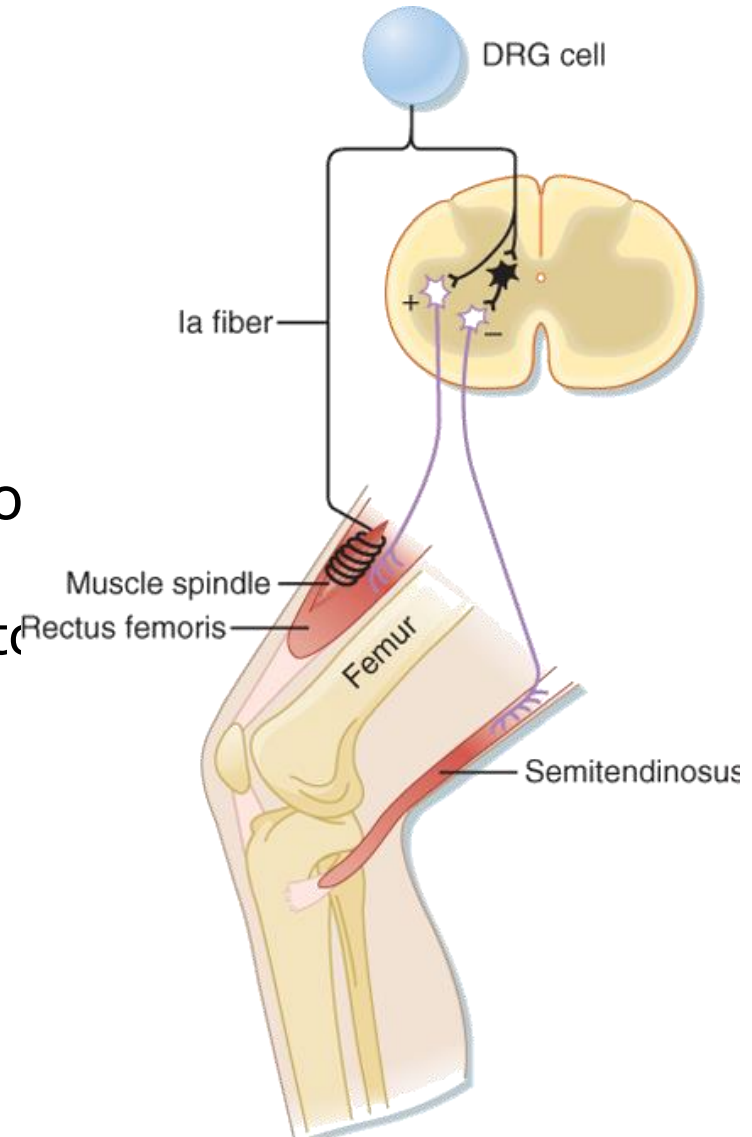
# Reflex

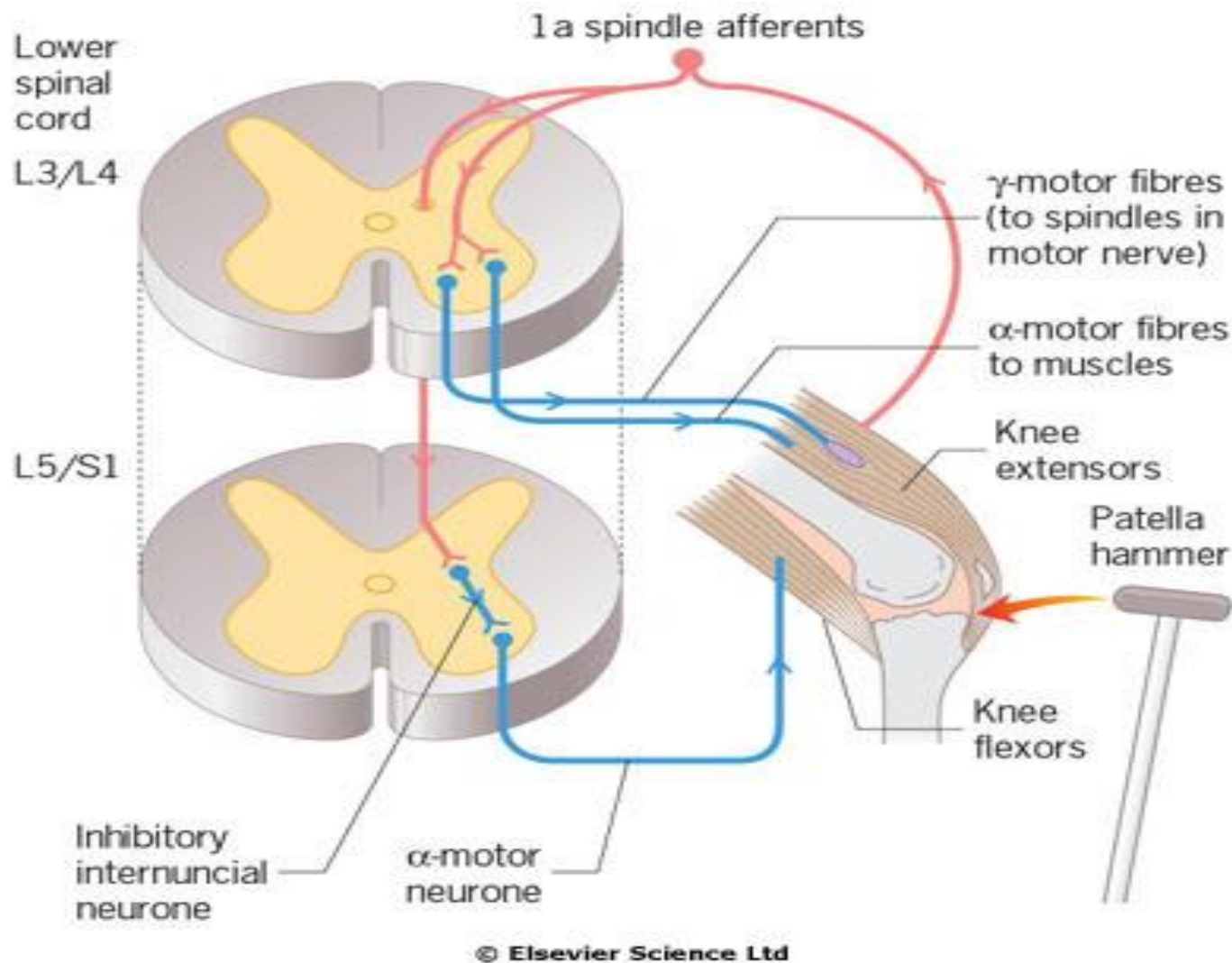
- Reflexní pohyb
  - Stereotyp (predikovatelný)
  - Mimovolní
- Proprioceptivní
- Exteroceptivní
- Monosynaptický
- Polysynaptický
- Monosegmentální
- Polysegmentální



# Proprioceptive reflex

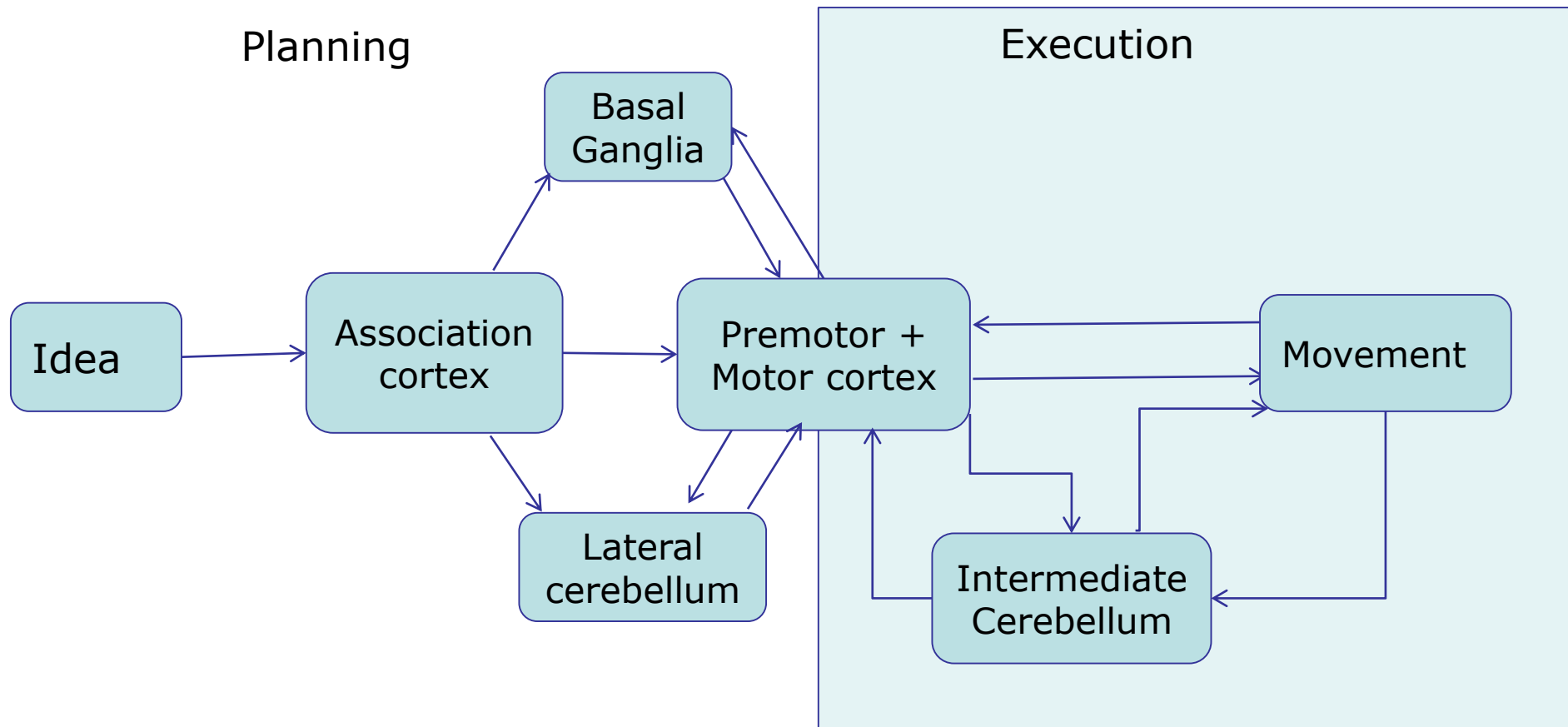
- Myotatic reflex
  - Monosynaptic
  - Monosegmental
  - Muscle spindle
- Homonymous muscle - activation
- Antagonist muscle - inhibition
- Phasic response (Ia)
  - Protection against overstretch of extrafusal fibers
- Tonic response (Ia & II)
  - Maintains muscle tone





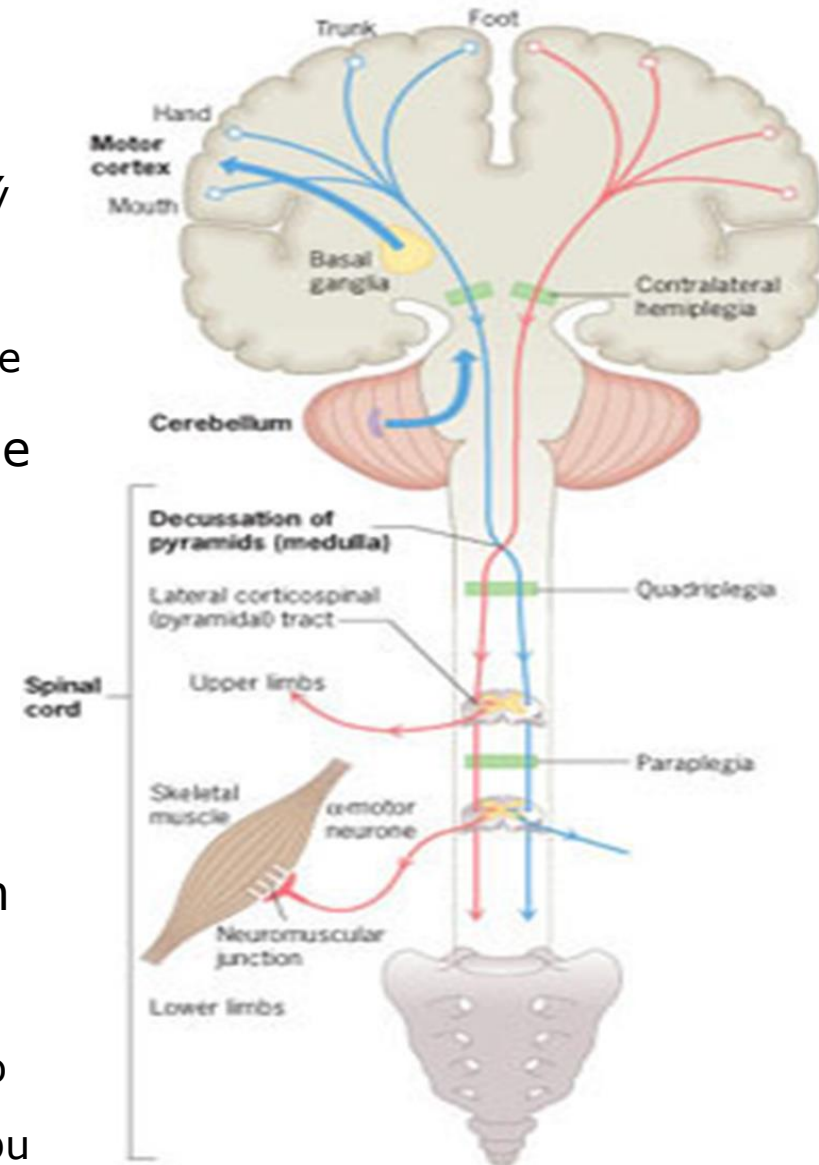
**Příklad: patelární reflex (míšní reflexní oblouk)** Náhlé napětí šlachy vytváří senzorké akční potenciály v 1a aferentech svalových vřetének. Ty se synapticky spojují s  $\gamma$ -motorickými vlákny a  $\alpha$  motorickými vlákny. Motorické akční potenciály vedou ke svalové kontrakci. Dochází také k inhibici flexe v koleni.

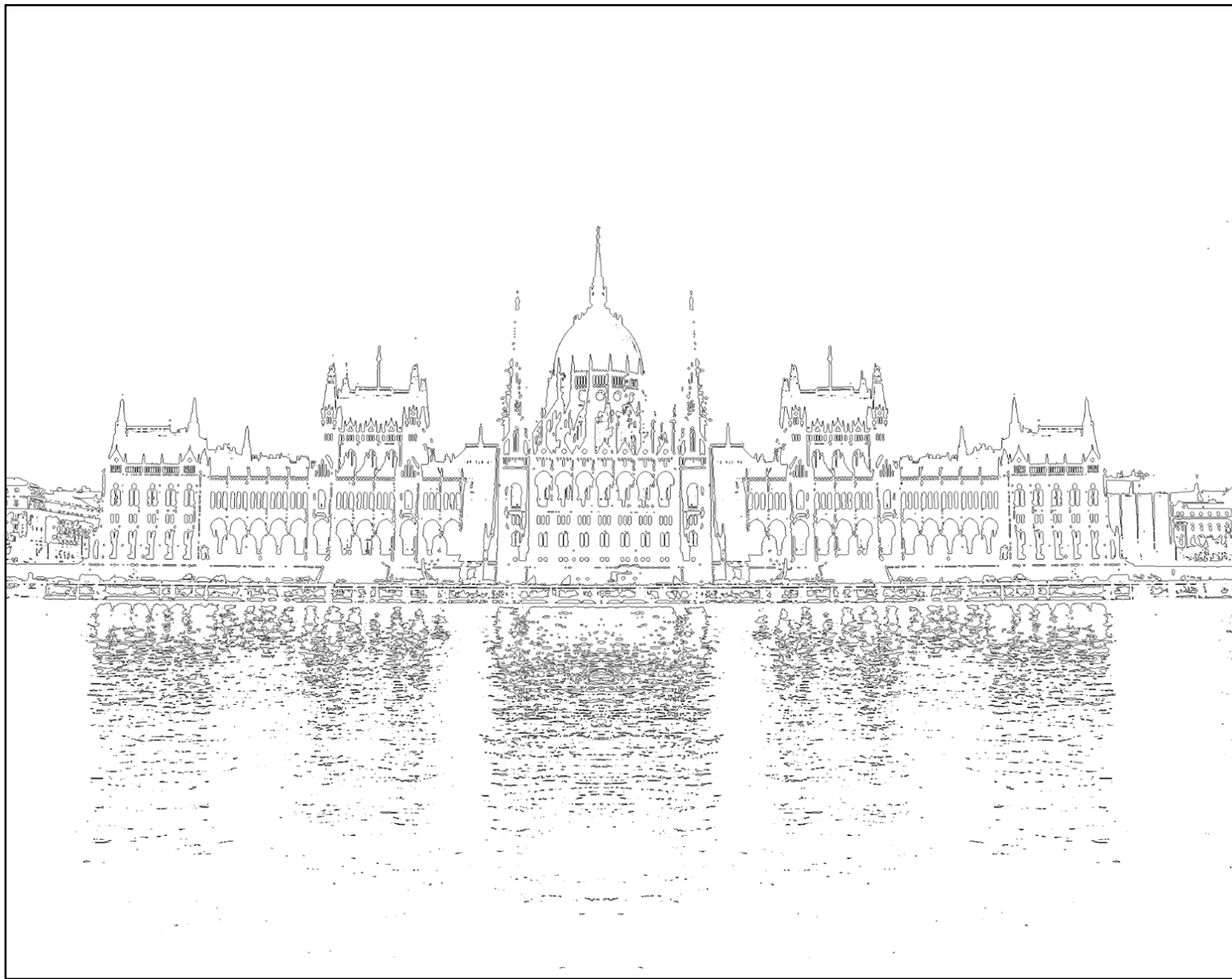
# Voluntary motor activity



# Motorické řídicí systémy

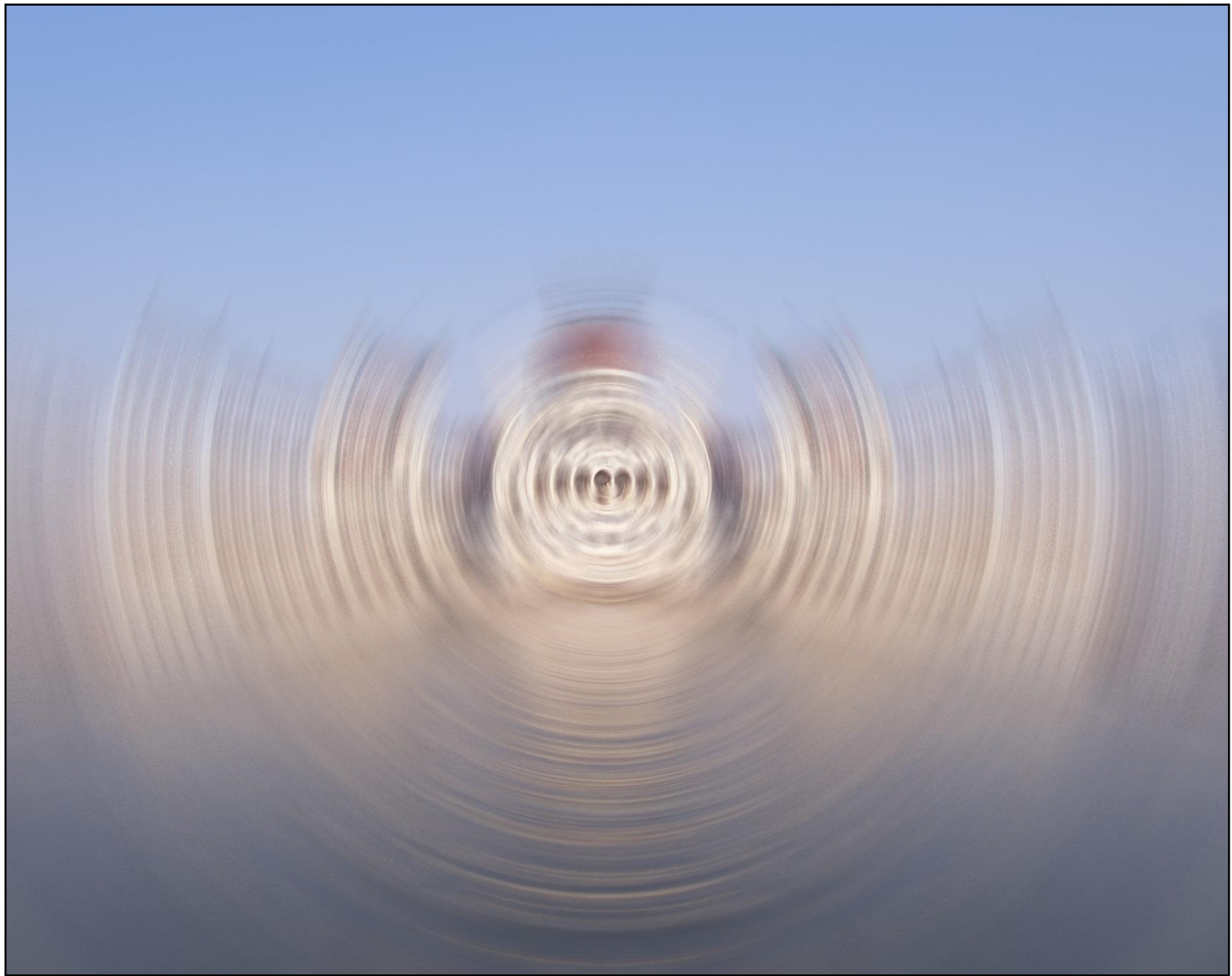
- (1) **kortikospinální** (= pyramidální) systém v kůře mozkové generuje informace pro přední rohy míšni
  - umožňuje provést zamýšlený, vědomý, silný a organizovaný pohyb
  - porušená funkce vede ke ztrátě schopnosti vykonat volní pohyb (např. **hemi- nebo para-paréza** či **plegie**), ke **spasticitě** a ke změnám reflexů
- (2) **extrapyramidový** systém podporuje rychlé, plynulé provedení pohybů formovaných kortikospinální dráhou
  - porušená funkce se projevuje změnou rychlosti provedení pohybu (**bradykineze** nebo **dyskinezy**), změnou svalového tonu (**rigiditou** či **dystonií**) nebo jinými poruchami pohybu (např. **tremor**)
- (3) **mozeček** a jeho spoje vedou ke koordinaci svalového pohybu, iniciovaného kortikospinálním systémem a k řízení rovnováhy
  - poruchy cerebella vedou k nepravdělnému, nekoordinovanému a trhavému pohybu (**ataxií**), s charakteristickými příznaky, jako je dysmetrie, adiadochokineza, intenční tremor a nebo porucha chůze a pohybů trupu





Just a sketch: only the principal components can be recognized.

PYRAMIDAL SYSTEM



Colours, beauty, harmony, regularity, but not more than an abstract art.

EXTRAPYRAMIDAL SYSTEM

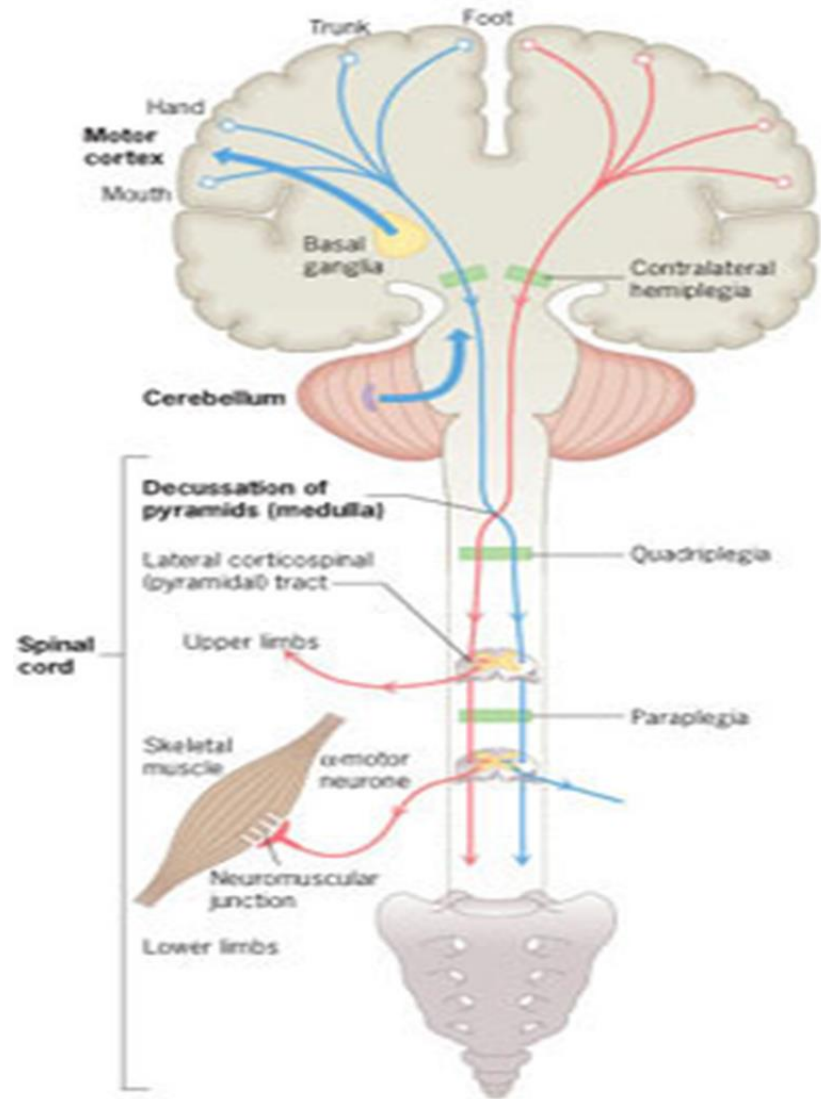




Taken together: the real world.

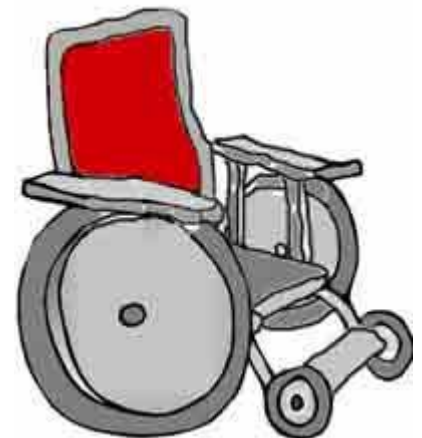
# Funkční neuroanatomie

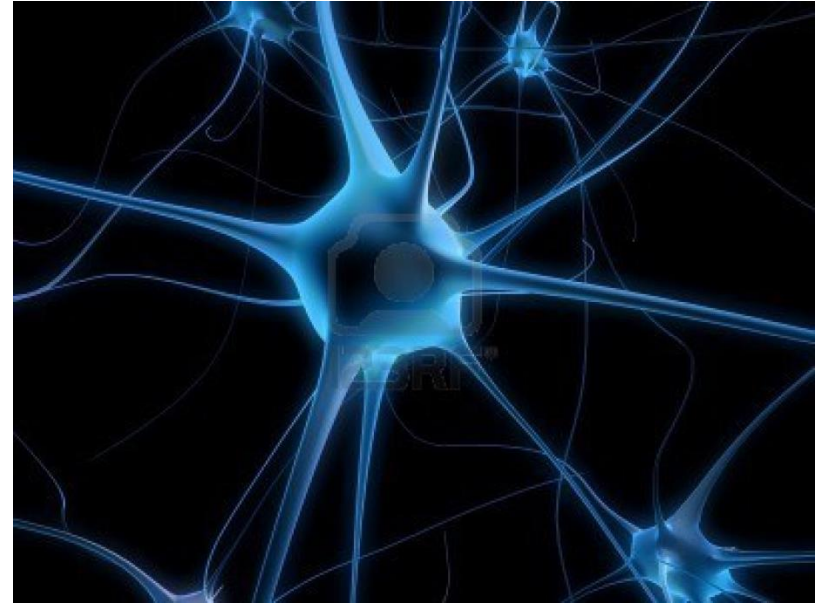
- Neuron jako funkční jednotka NS
- Vysoká variabilita neuronů podle specifity, velikosti a typu.
- Jeden  $\alpha$ -motoneuron v předních rožích míšních v hrudní oblasti má axonální délku více než 1 m a inervuje několik set - 2000 svalových fibril a vytváří motorickou jednotku.
- Jiné neurony mají délku pod 100  $\mu\text{m}$  a končí na jednotlivých tělech jiných neuronů.



# Poruchy pohybu a svalového tonu

- paralýza (pyramidový systém)
  - vč. poruch sval. tonu (spasticita nebo ochablost)
- porucha přiměřenosti pohybů, koordinace a posturální motoriky při postižení extrapyramidového systému
  - vč. rigidity a abnormálních pohybů
- poruchy neuromuskulárního spojení (nervosvalové ploténky)
  - myasthenické syndromy
- poruchy svalů
  - muskulární atrofie
  - muskulární dystrofie

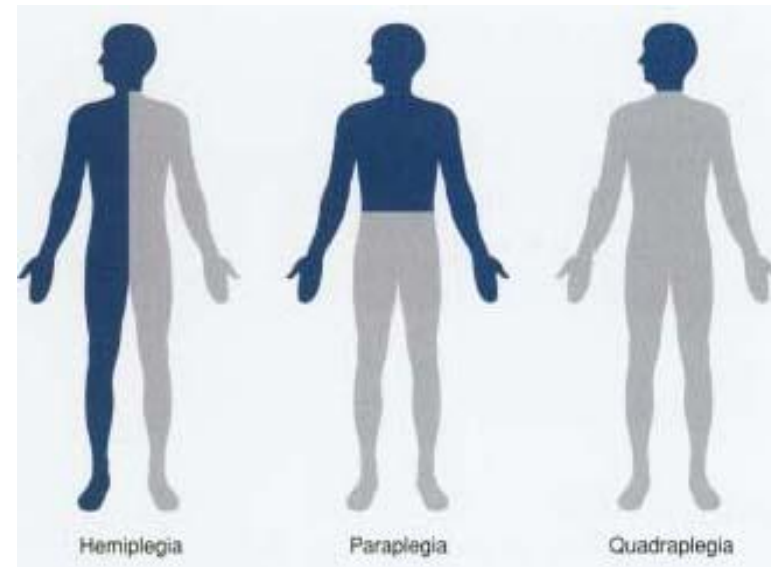




# **PORUCHY PYRAMIDOVÉHO SYSTÉMU (HORNÍ A DOLNÍ MOTONEURON)**

# Porucha pyramidového systému

- **obrna (paralýza)** - ↓ nebo zánik schopnosti volní pohybové aktivity přísl. svalových skupin
  - částečná = **paréza**
  - kompletní = **plegie**
    - terminologie!
- paralýza vždy zahrnuje změny svalového tonu, které jsou rozdílné při postižení HMN vs. DMN
  - **centrální, spastická paralýza** – léze HMN (primární motorický kortex, capsula interna, kortikospinální a bulbární trakt)
    - svalová hypertonie typu spasticity (může vést ke kontrakturám)
      - odpor proti protažení svalu, při zvýšení síly povolí (fenomén "sklapovacího nože")
      - v důsledku poklesu inhibice spinálních reflexů
    - ↑ výbavnost sval. a šlach. reflexů
      - pokles inhibice  $\alpha$ -motoneuronů
      - zvýšená aktivita  $\gamma$ -motoneuronů
    - přítomnost patologických reflexů (deliberační fenomény)
      - Babinski
  - **periferní, chabá paralýza** – léze DMN (motoneurony v předních rožích míšních a ganglia hl. nervů v mozk. kmeni, perif. nervy)
    - svalová hypotonie (ochablost)
    - fascikulace a fibrilace (spontánní depolarizace)
      - v důsledku poklesu klidového potenciálu a zvýšení citlivosti k Ach v denervovaném svalu
    - sval. atrofie
    - ↓ nebo chybění sval. a šlach. reflexů



# Léze horního motoneuronu: Babinski sign



Normal plantar response

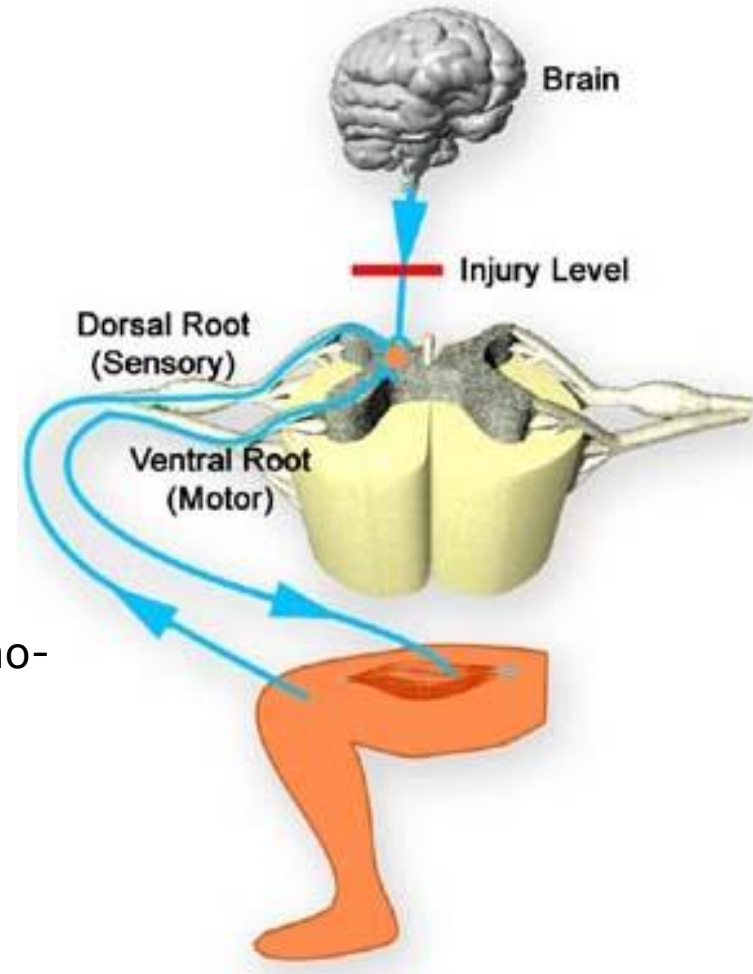
(Type of flexion reflex)

Extensor plantar response  
(Babinski sign)

(pathological reflex)

# Etiologie paralýz + topika

- centrální syndromy (postižení HMN) – spastické
  - (a) kontralaterální hemiparéza/hemiplegie
    - flekční kontrakturou horní končetiny a extenční dolní končetiny (cirkumdukce)
      - kortikální
      - kapsulární
      - kmenové (+ ypsilaterální postižení jader hl. nervů)
    - etiologie
      - fokální léze motoneuronů
        - ischemie nebo hemoragie (CMP)
        - úrazy hlavy
        - centrální demyelinizace
        - neuroinfekce
        - tumory
      - generalizované léze motoneuronů
        - amyotrofická laterální skleróza
    - paraparéza/paraplegie u spinálních syndromů (postižení HMN), zřídka při bilat. postižení mozku
      - nejč. traumatické přerušení míchy (viz dále)
  - periferní paralýza (postižení DMN) → chabé mono-  
popř. paraparézy/plegie
    - přerušení nebo postižení perif. nervu
      - trauma
      - perif. demyelinizace
      - infekce (poliomyelitida)
    - ventrální kořenové syndromy
      - herniace intervertebrálního disku, tumor, fraktura obratle, osteofyty, komprese aj.
    - pletencové syndromy

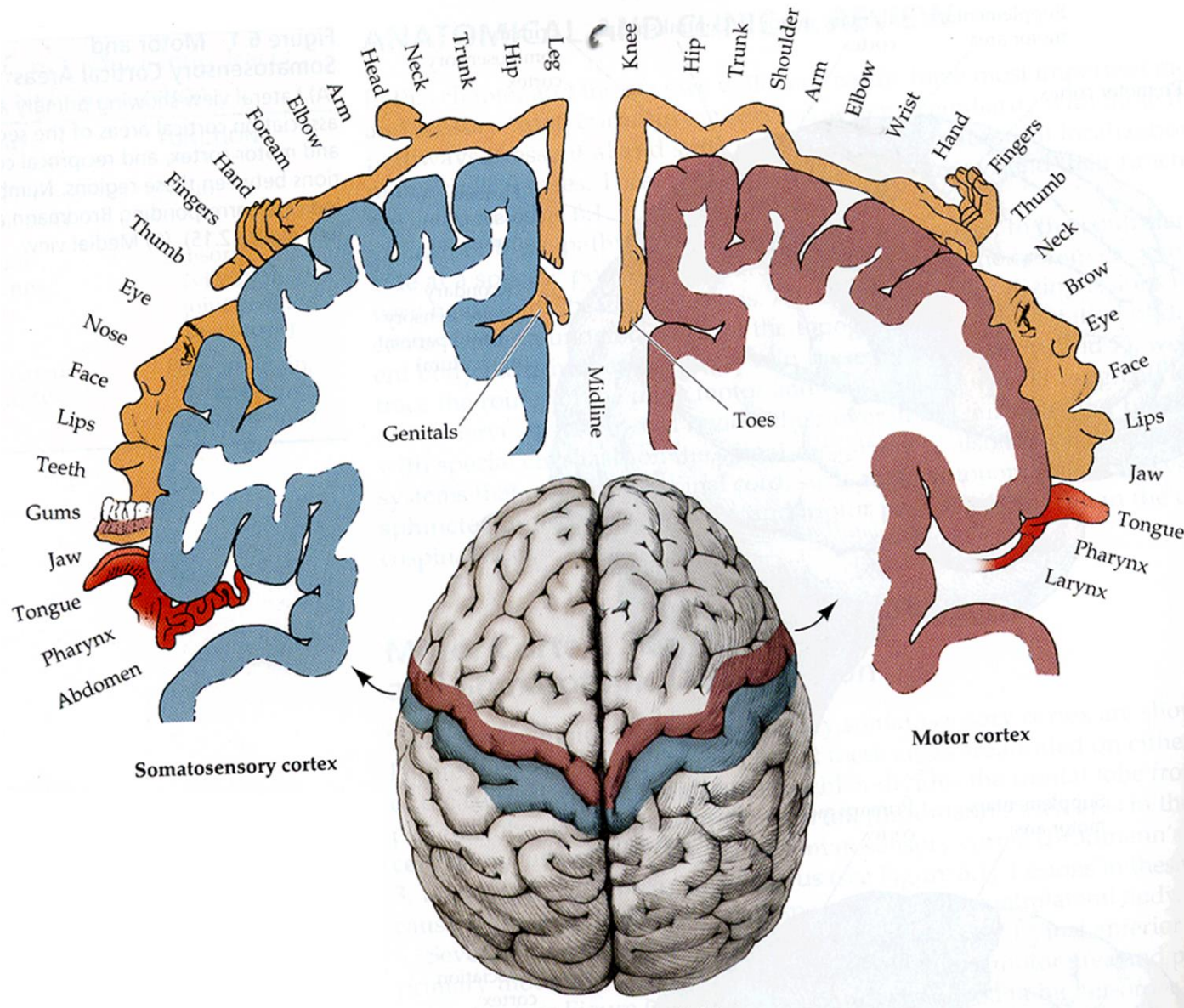


# Hemiparéza/plegie - podle lokalizace

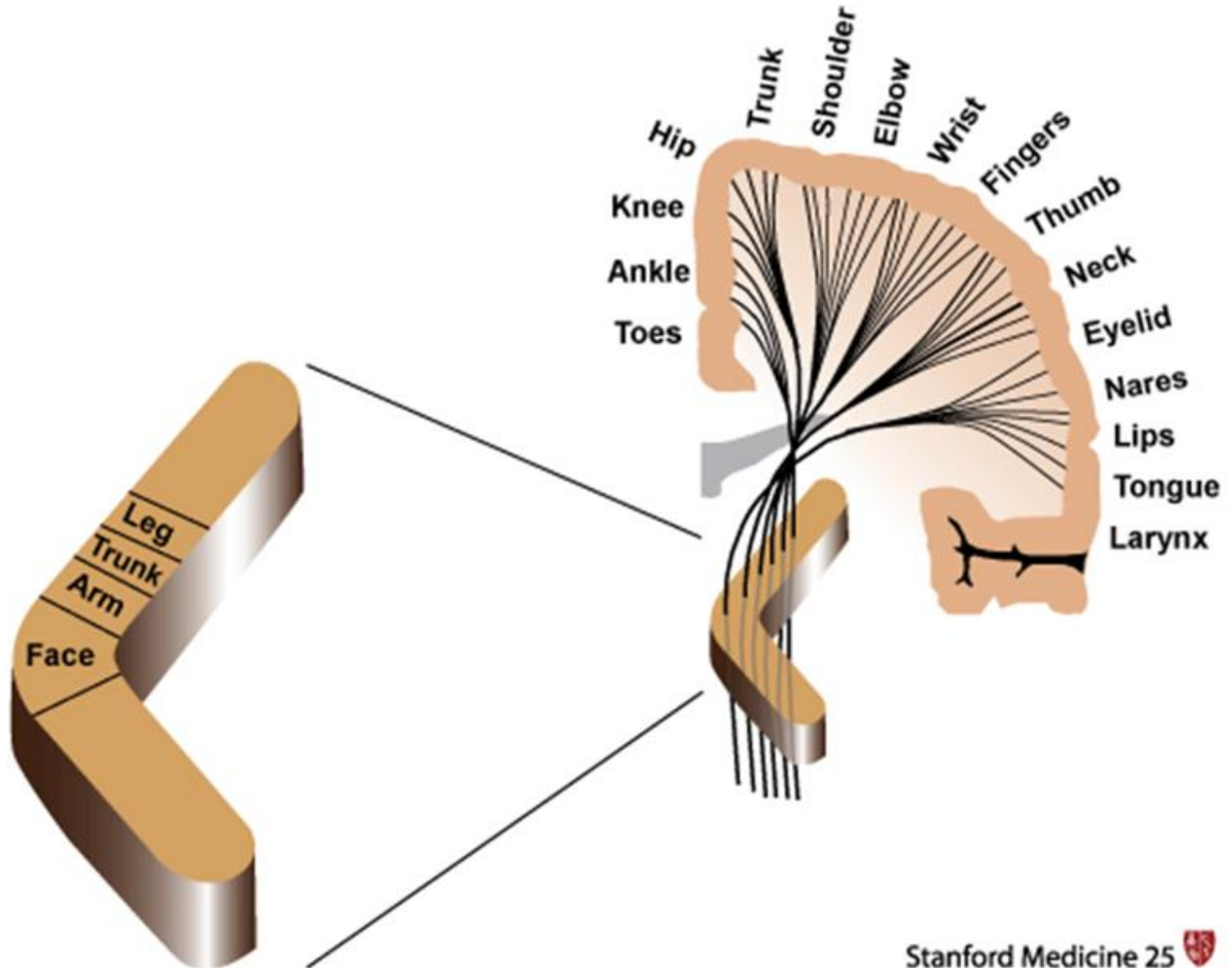
- (1) motorická kůra
  - slabost nebo ztráta pohybu na kontralaterální končetině (monoplegia) nebo její části je charakteristická pro izolovanou lézi motorického kortexu (např. metastáza tumoru)
  - často též defekt vyšších korových funkcí (afázie) a fokální epilepsie
- (2) capsula interna
  - protože kortikospinální dráhy jsou v c.i. pevně sbaleny ( $\sim 1\text{cm}^2$ ), malé leze způsobují velké deficity
    - např. infarkt malé větve a. cerebri media způsobuje náhlou kontralaterální hemiplegii, která zahrnuje i tvář
- (3) most
  - pontinní leze (např. plak sclerosis multiplex) postihují zřídka jen kortikospinální trakt, často postiženy i jádra hlavových nervů s ochrnutím VI. a VII. nervu, internukleární oftalmoplegií apod.
- (4) mícha
  - izolované postižení tr. kortikospinalis lat. (např. v krční oblasti) způsobuje ipsilaterální UMN lézi



# Primární motorický a senzorický kortex

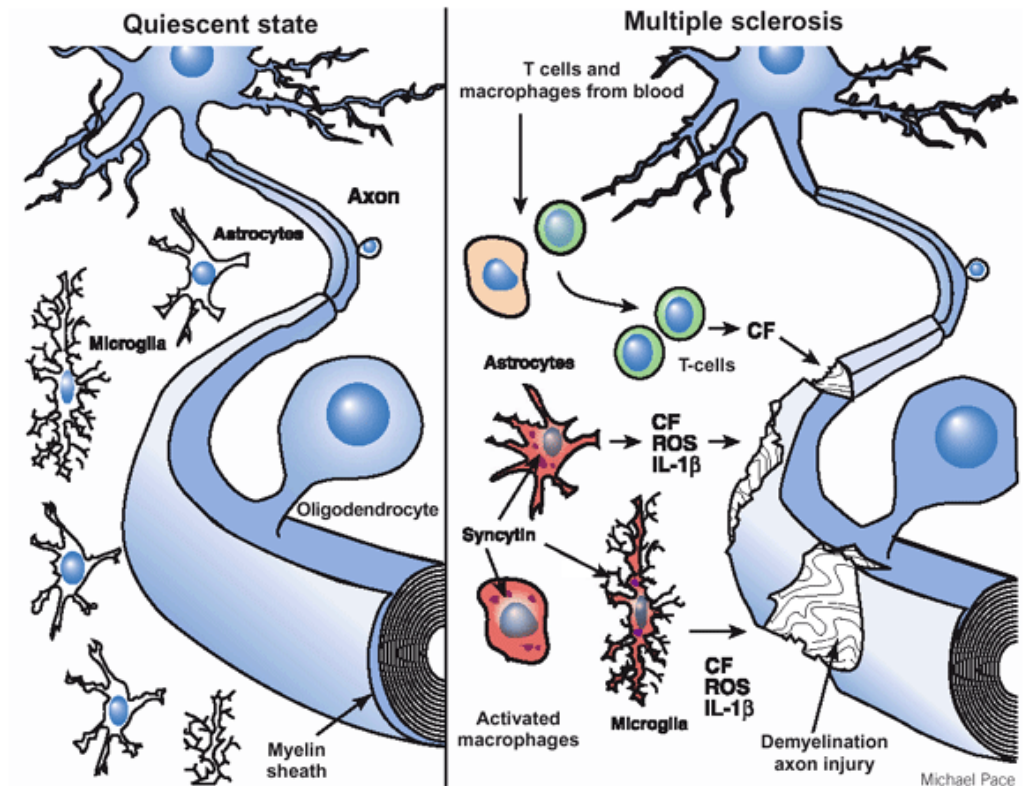


# Capsula interna

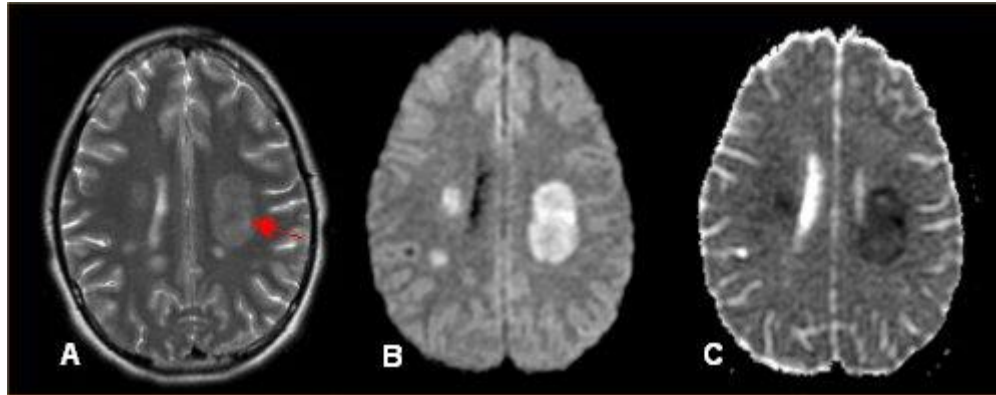


# Centrální demyelinizace – sclerosis multiplex

- typický věk nástupu 20 – 45 let, 2× více ženy, mírné pásma severní polokoule
- etiologie
  - genetické predispozice (MHCII geny)
  - faktory prostředí (infekce?, toxické efekty?)
- patogeneze
  - myelin je v CNS produkován oligodendrocyty (ODC) – ztráta myelinu vede k poklesu rychlosti vedení a posléze k zániku axonu
  - autoimunitní poškození (T-lymf., makrofágy, aktivovaná mikroglie) poškozují myelin a ODC
  - aktivní cytotoxická destrukce ODCs a myelinu (+ protilátky proti myelinu a komplement) vedou k tvorbě ostře ohraničených demyelinizovaných okrsků v CNS - **plaky**
    - ty jsou dále zjizveny (sclerosis)



# Demyelinizace – sclerosis multiplex



- symptomy
  - iničiálně je predilekčně je poškozen optický nerv (přechodná porucha visu), periventrikulární bílá hmota, kmen (polykání a řeč), mozeček (chůze), kortikospinální dráha (svalová slabost), spinotalamický trakt (vibrační cití)
  - psychologické projevy (únava, střídání nálad, deprese, euforie, porucha paměti) je důsledkem postižení bílé hmoty mozk. kortextu
- průběh - periodický
  - počáteční demyelinizace jsou remyelinizovány
  - se zánikem ODC klesá možnost regenerace
  - postupně neúplná obnova funkce
  - průběh - relabující-remitentní, sekundárně progresivní nebo primárně progresivní
- **Guillain-Barre syndrom**
  - post-infekční perif. polyneuropatie v důsledku perif. demyelinizace (Schwanovy bb.)

# Spastická paraparéza/plegie

- paraparéza indikuje bilaterální poškození kortikospinálního traktu
  - komprese míchy
  - jiné míšní nemoci
  - někdy i cerebrální léze (blízko střední komisury)

**Table 20.14**

## **Causes of a spastic paraparesis**

### **Spinal lesions**

Spinal cord compression (see Table 20.49)  
Multiple sclerosis  
Myelitis (e.g. varicella zoster virus)  
Motor neurone disease  
Subacute combined degeneration of the cord  
Syringomyelia  
Syphilis  
Familial or sporadic paraparesis  
Vascular disease of the cord  
Non-metastatic manifestation of malignancy  
Tropical spastic paraparesis (HTLV-1)  
HIV-associated myelopathy

### **Cerebral lesions\***

Parasagittal cortical lesions:  
Meningioma  
Venous sinus thrombosis  
Hydrocephalus  
Multiple cerebral infarction

\* All are rare causes of a paraparesis  
HTLV-1, human T-cell leukaemia virus

# Poškození dolního motoneuronu (LMN)

- dolní motoneuron je alfa-motoneuron předních rohů míšních (nebo jader hlavových nervů)
- aktivita těchto buněk je řízena impulzy z:
  - kortikosponálního traktu
  - extrapyramidového systému
  - mozečku
  - eferentních vláken zadních kořenů
- příčiny lézí LMN
  - postižení jader hlavových nervů a alfa motoneuronů předních rohů míšních
    - např. poliomyelitis
  - míšní oblouk-protruze disku
  - traumatické postižení periferního nervu (nebo hlavového)-
  - mononeuritis multiplex

**Table 20.17**

## Signs of a lower motor neurone lesion

Weakness

Wasting

Hypotonia

Reflex loss

Fasciculation

Contractures of muscle

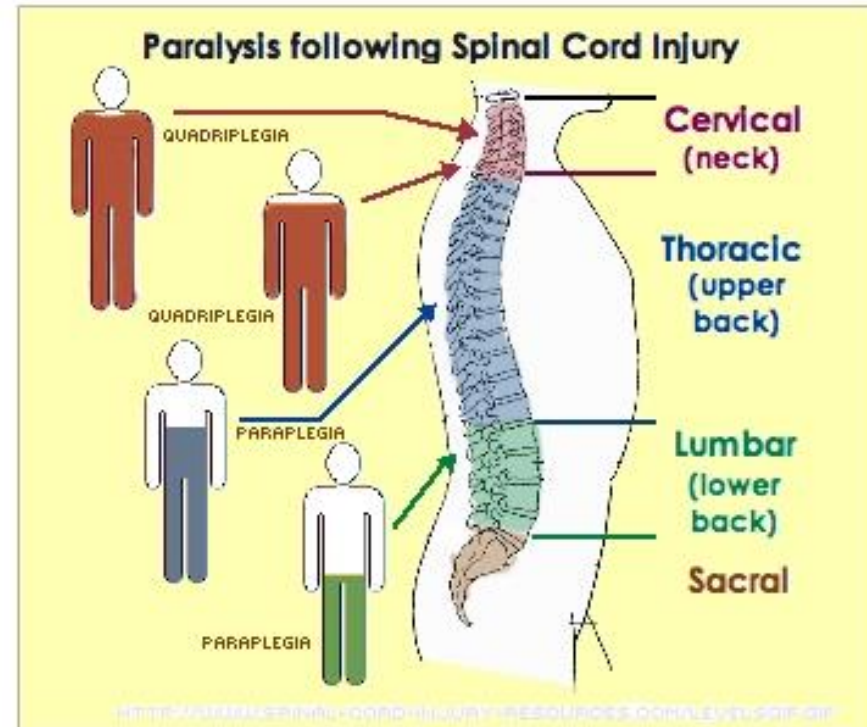
'Trophic' changes in skin and nails

} long term effects

NB: Fibrillation potentials can be detected electromyographically, see page 1156.

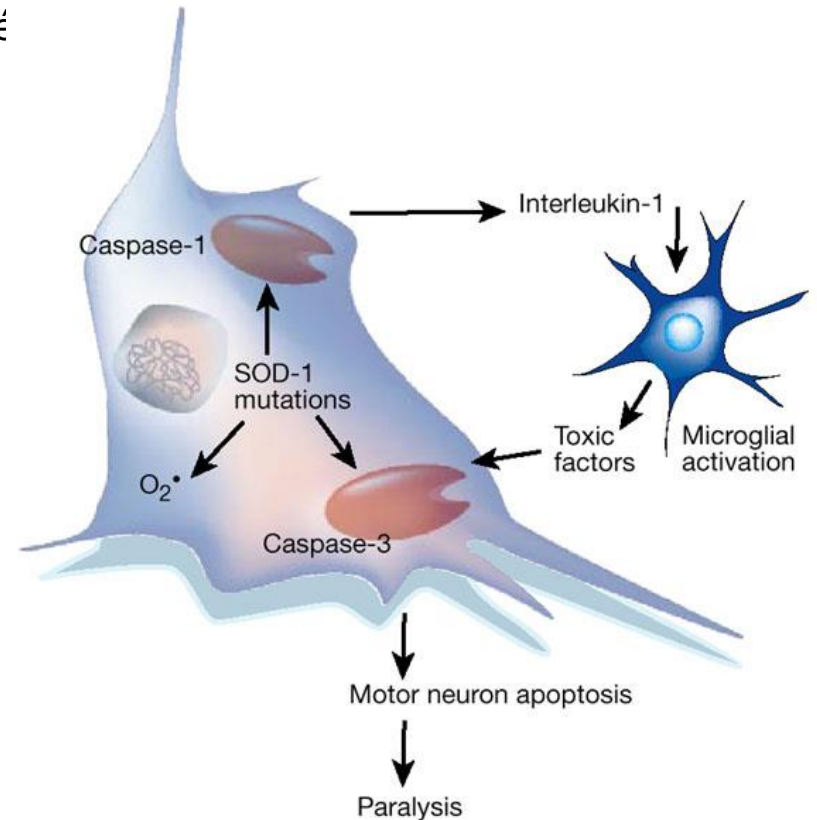
# Míšní léze vč. senzitivní symptomatologie

- postihuje motorické funkce, spinální reflexy, aferentní sense a vegetativní funkce v a pod místem léze
- **(A) kompletní transversální léze**
  - okamžitě po přerušení míchy následuje **míšní šok**
    - ztráta sval. tonu, reflexů, percepce, nestabilita kr. tlaku (neurogení šok), porucha termoregulace, ztráta kontroly defekace, močení a stř. peristaltiky
  - později se rozvíjí spastická paralýza + hyperreflexie + porucha čítí
    - C1 - C4 – akutní respirační selhání
    - pod C5 + horní Th
      - kvadruplegie
      - porucha čítí
      - spontánní ventilace (inervace bránice)
      - porucha sympatiku (hypotenze)
      - porucha kaudálního parasympatiku (defekační a urinační reflex)
    - dolní Th, L a S
      - paraplegie
      - porucha čítí
      - porucha kaudálního parasympatiku (defekační a urinační reflex)
  - ale normální ovariální cyklus a průběh těhotenství (nebolestivé porodní kontrakce uteru)
  - erekce a ejakulace možná po taktilní stimulaci
- **(B) laterální míšní hemisekce (Brown-Sequard syndrom)**
  - paralýza a ztráta propriocepce na ypsilaterální straně
  - ztráta čítí bolesti a termorecepce na kontralaterální straně

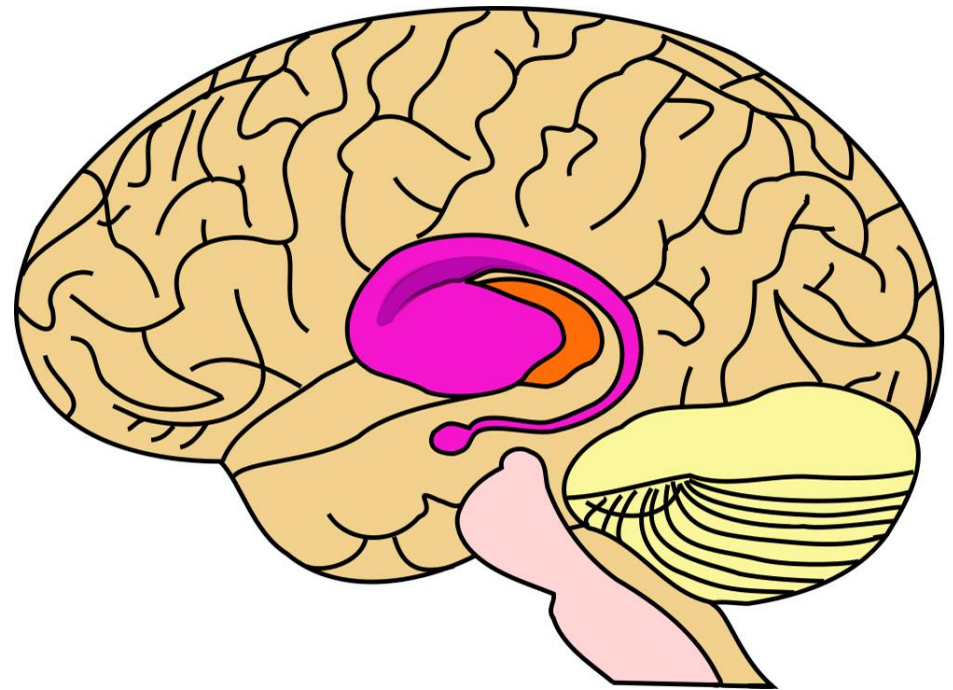


# Amyotrofická laterální skleróza

- fatální neléčitelné neurodegenerativní onemocnění v důsledku progresivní ztráty HMN a DMN míchy ( $\alpha$ -MN před. rohů), kmene (zejm. n. hypoglossus) a motorického kortexu
- naopak sensorické, vegetativní a některé motorické neurony (např. okulomotorické) a také mentální schopnosti zůstávají nepostiženy
- symptomy
  - časně – svalová slabost (zejm. drobné svaly ruky, mimické, jazyk)
  - později – progredující postižení hybnosti (kombinovaná spastická a chabá plegie), polykání (dysfagie) a řeči (dysarthrie)
- paralýza (vč. respiračních svalů) vede ke smrti během 3-5 let po nástupu příznaků
  - ten typicky mezi 40. a 70. rokem, častěji muži
- etiologie
  - ~90% případů ALS sporadických
    - negativní rodinná anamnéza
  - ~10% familiálních
    - ve 20% se jedná o přítomnost některé z >100 různých mutací v genu pro Cu/Zn superoxiddismutázu (SOD1, chrom. 21)
- patogeneze - hypotézy
  - ROS toxicita – porušení axonálního transportu ?
  - exotoxicita – aktivace glutamate-gated kanálů ?
  - autoimunita ?

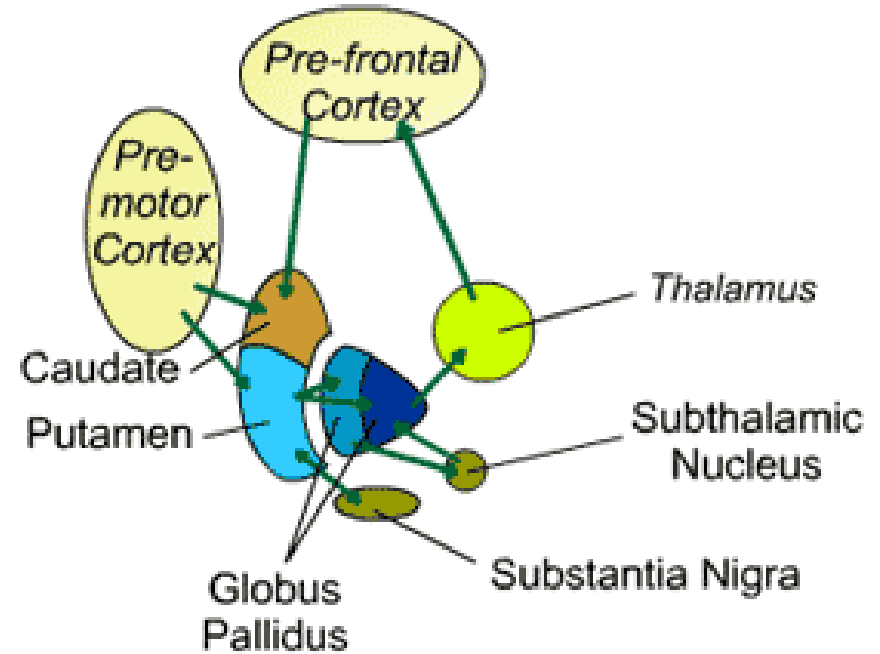
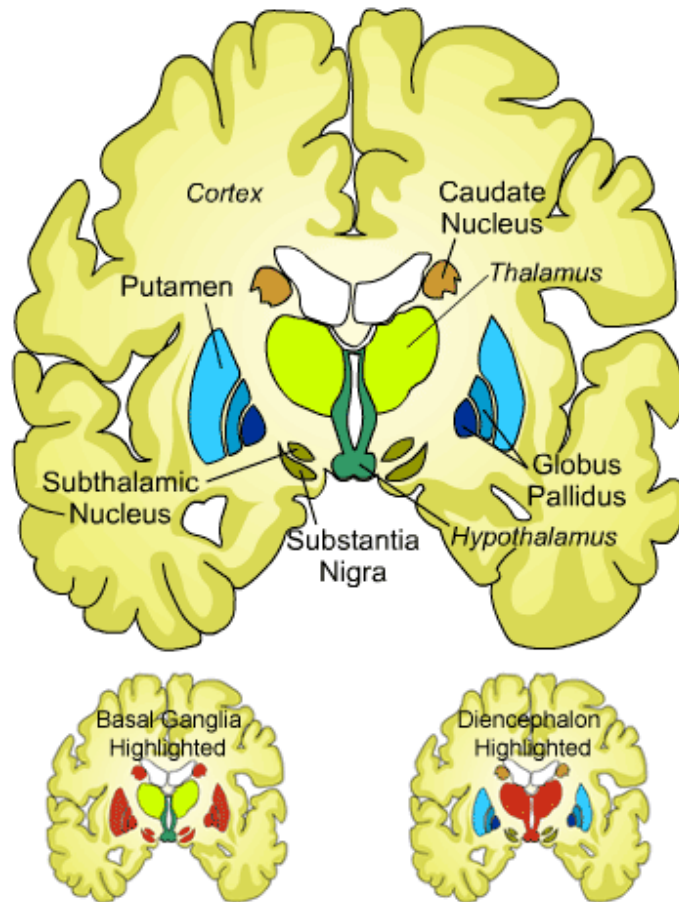






# **PORUCHY EXTRAPYRAMIDOVÉHO SYSTÉMU (BAZÁLNÍ GANGLIA)**

# Extrapyramidový systém – bazální ganglia



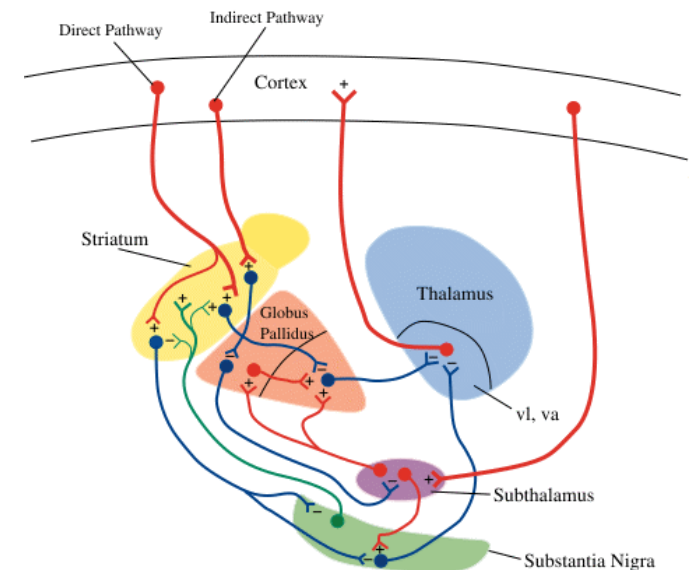
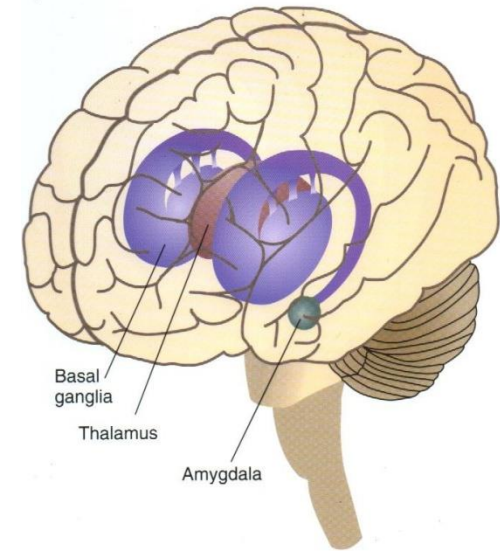
Neostriatum = Caudate + Putamen

Striatum = Caudate + Putamen  
+ Globus Pallidus

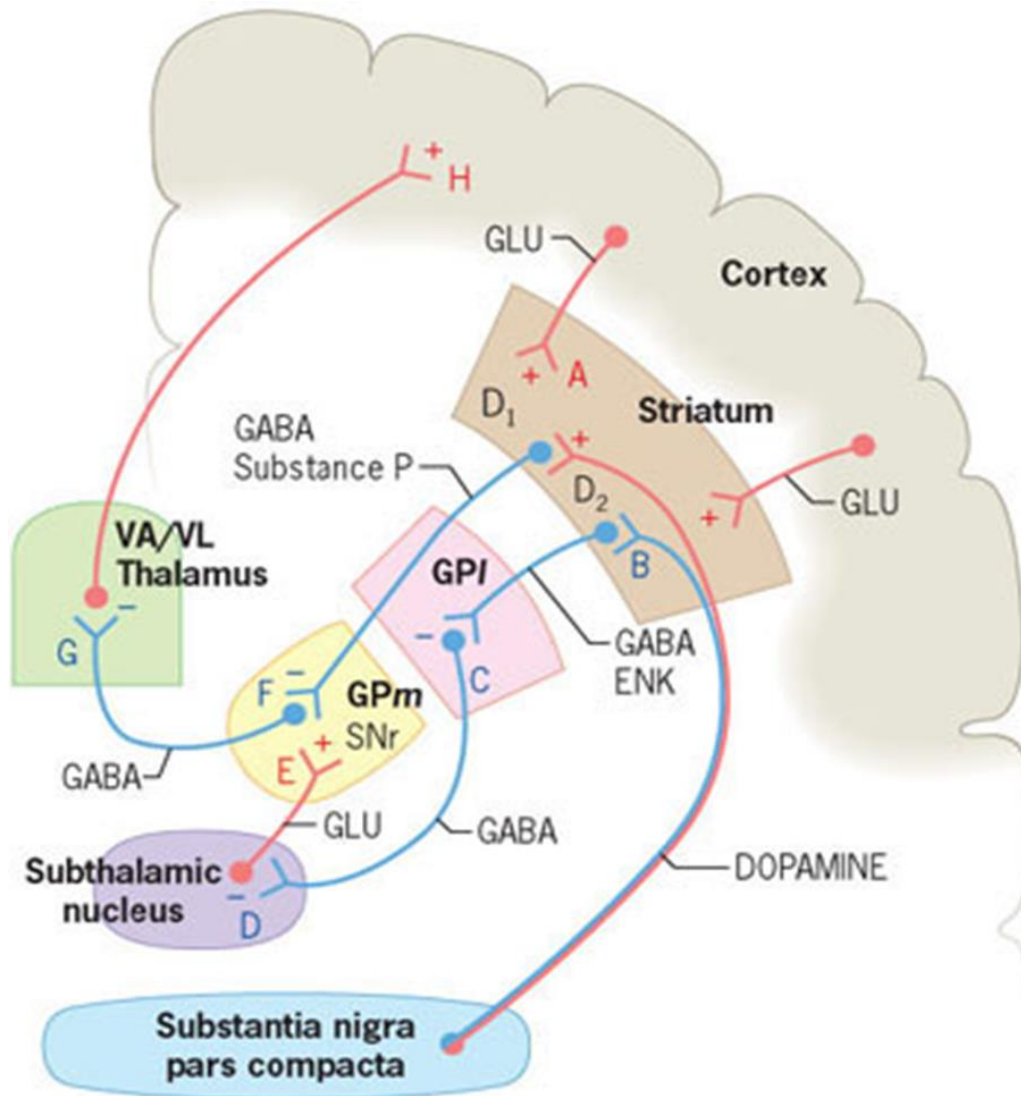
- subkortikální struktury mozku, které spoluvytváří přídavný ale nezbytný motorický systém spolupracující přímo s primárním motorickým kortexem a nepřímo s mozečkem
  - přední mozek – nucleus caudatus, putamen (dohromady neostriatum), globus pallidus
  - diencephalon – nucleus subthalamicus
  - stř. mozek - substantia nigra

# Bazální ganglia/dráhy

- 1) aferentace z mozk. kůry a talamu
  - zejm. do neostriata – hl. vstupní brána BG
- 2) interní spojení mezi sebou
- 3) výstupy z BG (zejm. globus pallidus)
  - ascendentní – talamus
    - modulace aferentních informací do kůry
  - descendentní – stř. mozek a kmen
- charakter informace z BG je převážně inhibiční (zjednodušeně)
- funkce
  - kontrola kortikální aktivity při organizaci pohybů – zejm. koordinace, přesnosti, začátku pohybu, synchronizace, ...
    - zejm. naučených a stereotypních pohybů
- **poruchy BG se manifestují motorickými abnormalitami, ne paralýzou!**
  - tremor
  - nechtěné pohyby
  - změny svalového tonu (hypertonicita nebo hypotonicita)
  - pomalost a snížený rozsah pohybů



# Spoje a neurotransmitery BG

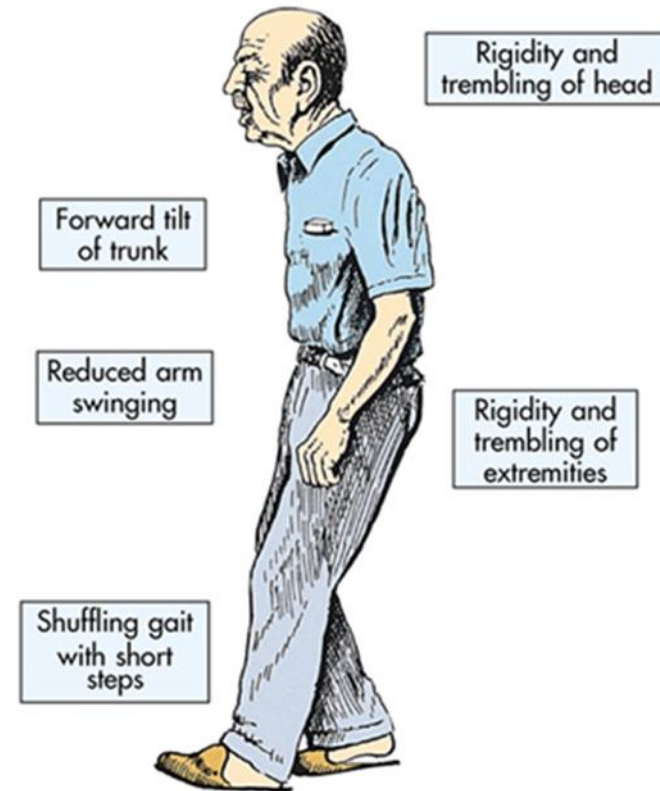


# Poruchy extrapyramidového systému

- (1) hypokineticko/hypertonický syndrom (synonymum akineticko/rigidní syndrom)
  - hyperfunkce inhibičních okruhů BG (GABA-ergních, zejm. striata) → inhibice kortikálních motorických funkcí
    - pomalý začátek pohybu
    - omezený rozsah a síla
    - tremor
    - svalový hypertonus typu rigidity (fenomén "ozubeného kola")
  - **Parkinsonova choroba** (⊗ substantia nigra)
  - **Wilsonova choroba** (⊗ putamen)
- (2) hyperkineticko/(hypotonický) syndrom
  - excesivní, nechtěná motorická aktivita při poruše inhibičního působení BG
    - chorea (⊗ striatum) - *hypotonie*
    - balismus (⊗ n. subthalamicus) - *hypotonie*
    - athetosis (⊗ striatum a gl. pallidus)
    - dystonie (⊗ putamen, gl. pallidus a thalamus)
    - dyskinesie

# Parkinsonova choroba

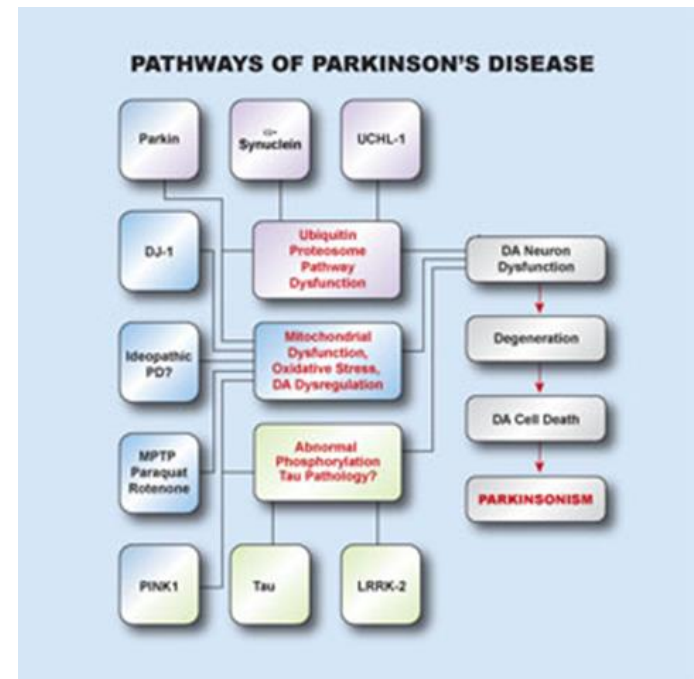
- degenerativní postižení buněk subst. nigra produkujících dopamin
  - progresivní destrukce nigrostriatální dráhy s následnou redukcí dostupnosti dopaminu ve striatu a jeho nadměrné GABA-ergní (inhibiční) aktivitě
- typicky po 50. roku věku, vzácně i časněji
- etiologie
  - idiopatická – degenerace bb. substantia nigra
  - cévní onemocnění mozku - ischemie
  - toxické (např. po otravě CO)
  - časný nástup – genetické příčiny
    - mutace v genech pro  $\alpha$ -synuclein, parkin, DJ-1 aj.
- symptomy
  - klidový tremor
  - rigidita
  - bradykineze (pomalé pohyby a jejich začátek)
  - ztráta posturálních reflexů (pády)
  - poruchy řeči a polykání
  - ztráta mimiky
  - psychické poruchy (deprese) a demence (~20% pacientů)
    - pravděpodobně chybění dopaminu i v kůře a limbickém systému
  - vegetativní dysbalance (pocení, salivace, průjem)
- terapie – podpora dopaminergního systému

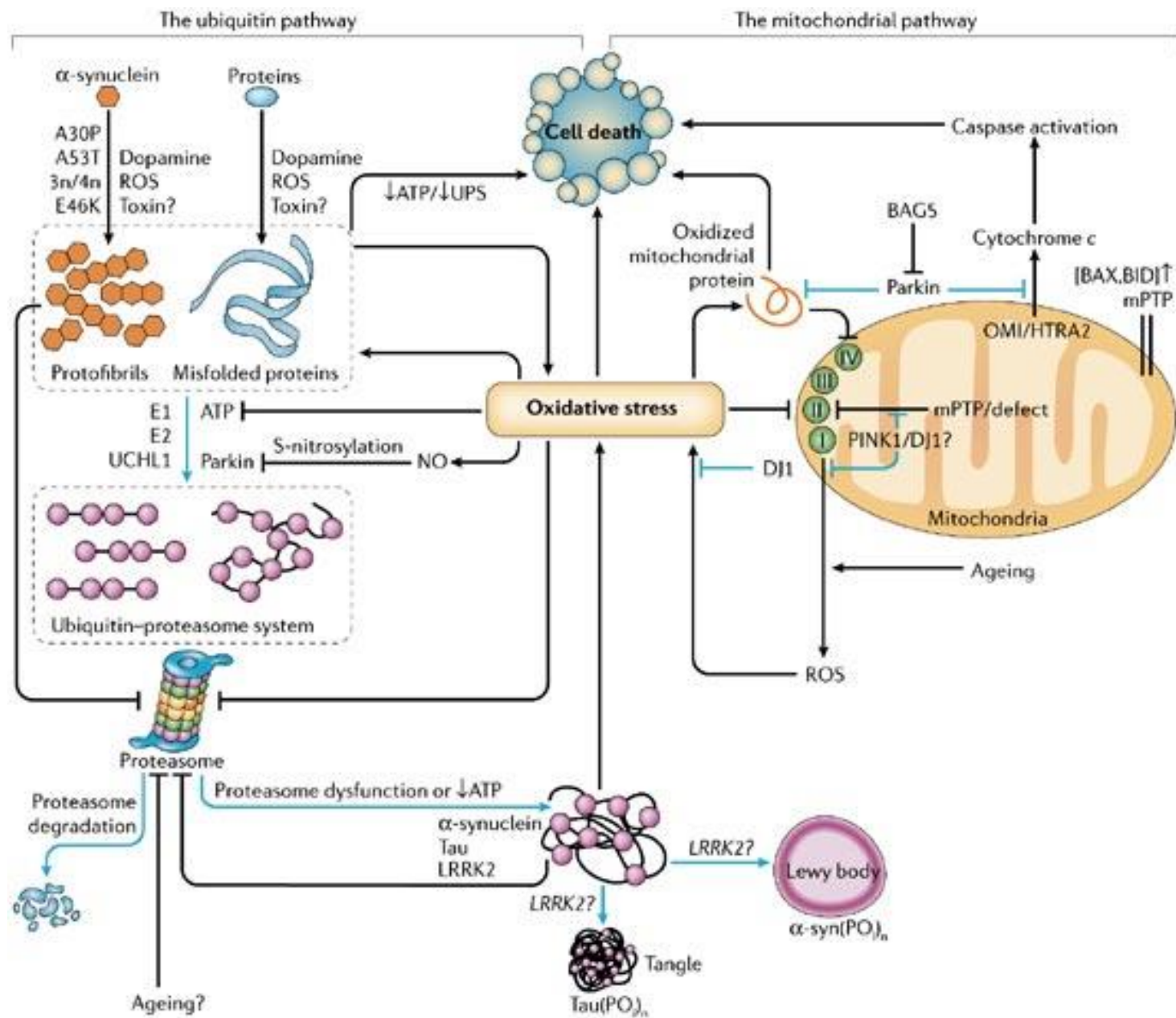


# Etiopatogeneze PD

- familiární formy – geny – naznačují možnou etiopatogenezi
  - (1) porucha homeostázy proteinů v buňce
    - dysfunkce systému ubiquitin-proteasom (parkin = ubiquitinating E3 ligáza)
    - misfolding proteinů a jejich agregace ( $\alpha$ -synuclein  $\rightarrow$  Lewyho tělíska)
  - (2) mitochondriální dysfunkce (PINK-1, LRRK2)
    - porucha komplexu 1
      - experimentálně pomocí MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine)
    - oxidační stres (DJ-1 – antioxidantní enzym)
  - (4) účast dopaminergního metabolismu
    - tvorba ROS
  - (5) další
    - homeostáza železa
    - kalciový metabolismus

LOCUS	CHROMOSOME LOCATION	GENE	INHERITANCE PATTERN
PARK1/PARK4	4q21-q23	<i>alpha-synuclein</i>	AD
<b>PARK2</b>	<b>6q25.2-q27</b>	<b><i>parkin</i></b>	<b>AR</b>
PARK3	2p13	unknown	AD
<b>PARK5</b>	<b>4p14</b>	<b><i>UCH-L1</i></b>	<b>AD</b>
PARK6	1p35-p36	PINK1	AR
PARK7	1p36	DJ-1	AR
PARK8	12p11.2-q13.1	LRRK2	AD
PARK10	1p32	unknown	unclear
PARK11	2q36-2q37	GIGYF2	unclear
unknown	5q23.1-q23.3	<i>Synphilin-1</i>	AD
unknown	2q22-q23	NR4A2	AD







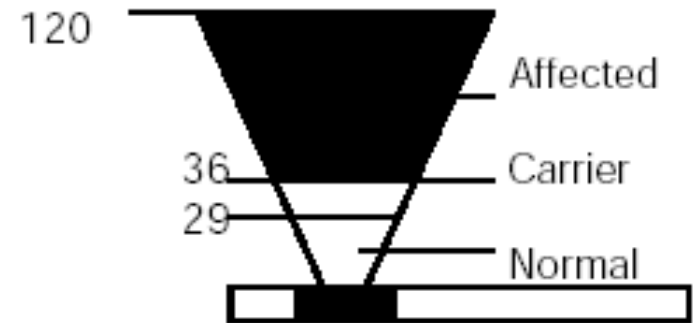
# Legenda k předchozímu obrázku

The discovery of Mendelian inherited genes has enhanced our understanding of the pathways that mediate neurodegeneration in Parkinson's disease. One main pathway of cell toxicity arises through  $\alpha$ -synuclein, protein misfolding and aggregation. These proteins are ubiquitinated and initially degraded by the ubiquitin-proteasome system (UPS), in which parkin has a crucial role. However, there is accumulation and failure of clearance by the UPS over time, which leads to the formation of fibrillar aggregates and Lewy bodies.  $\alpha$ -Synuclein protofibrils can also be directly toxic, leading to the formation of oxidative stress that can further impair the UPS by reducing ATP levels, inhibiting the proteasome, and by oxidatively modifying parkin. This leads to accelerated accumulation of aggregates. Phosphorylation of  $\alpha$ -synuclein-containing or tau-containing aggregates might have a role in their pathogenicity and formation, but it is not known whether leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2) mediates this. Another main pathway is the mitochondrial pathway. There is accumulating evidence for impaired oxidative phosphorylation and decreased complex I activity in Parkinson's disease, which leads to reactive oxygen species (ROS) formation and oxidative stress. In parallel, there is loss of the mitochondrial membrane potential. This leads to opening of the mitochondrial permeability transition pore (mPTP), release of cytochrome c from the intermembrane space to the cytosol, and activation of mitochondrial-dependent apoptosis resulting in caspase activation and cell death. There is evidence that recessive-inherited genes, such as phosphatase and tensin homologue (PTEN)-induced kinase 1 (PINK1), Parkinson's disease (autosomal recessive, early onset) 7 (DJ1) and HtrA serine peptidase 2 (HTRA2, also known as OMI), might all have neuroprotective effects against the development of mitochondrial dysfunction, although the exact site of their action remains unknown. Parkin has also been shown to inhibit the release of cytochrome c following ceramide-induced stress, and is itself modified by the interacting protein BCL2-associated athanogene 5 (BAG5). Dysfunction of both pathways leads to oxidative stress, which causes further dysfunction of these pathways by feedback and feedforward mechanisms, ultimately leading to irreversible cellular damage and death. I-IV, mitochondrial electron transport chain complexes I-IV;  $\text{-syn(PO}_4\text{)}_n$ , phospho--synuclein; A30P, alanine to proline substitution at  $\alpha$ -synuclein amino acid residue 30; A53T, alanine to threonine substitution at  $\alpha$ -synuclein residue 53;  $E_1$ , ubiquitin activating enzyme;  $E_2$ , ubiquitin conjugating enzyme; E46K, glutamic acid to lysine substitution at  $\alpha$ -synuclein residue 46; NO, nitric oxide; 3n/4n, 3 or 4 copies of  $\alpha$ -synuclein;  $\text{Tau(PO}_i\text{)}_n$ ,  $\text{Tau (PO}_i\text{)}_n$ , phospho-Tau; UCHL1, ubiquitin carboxyl-terminal esterase L1.

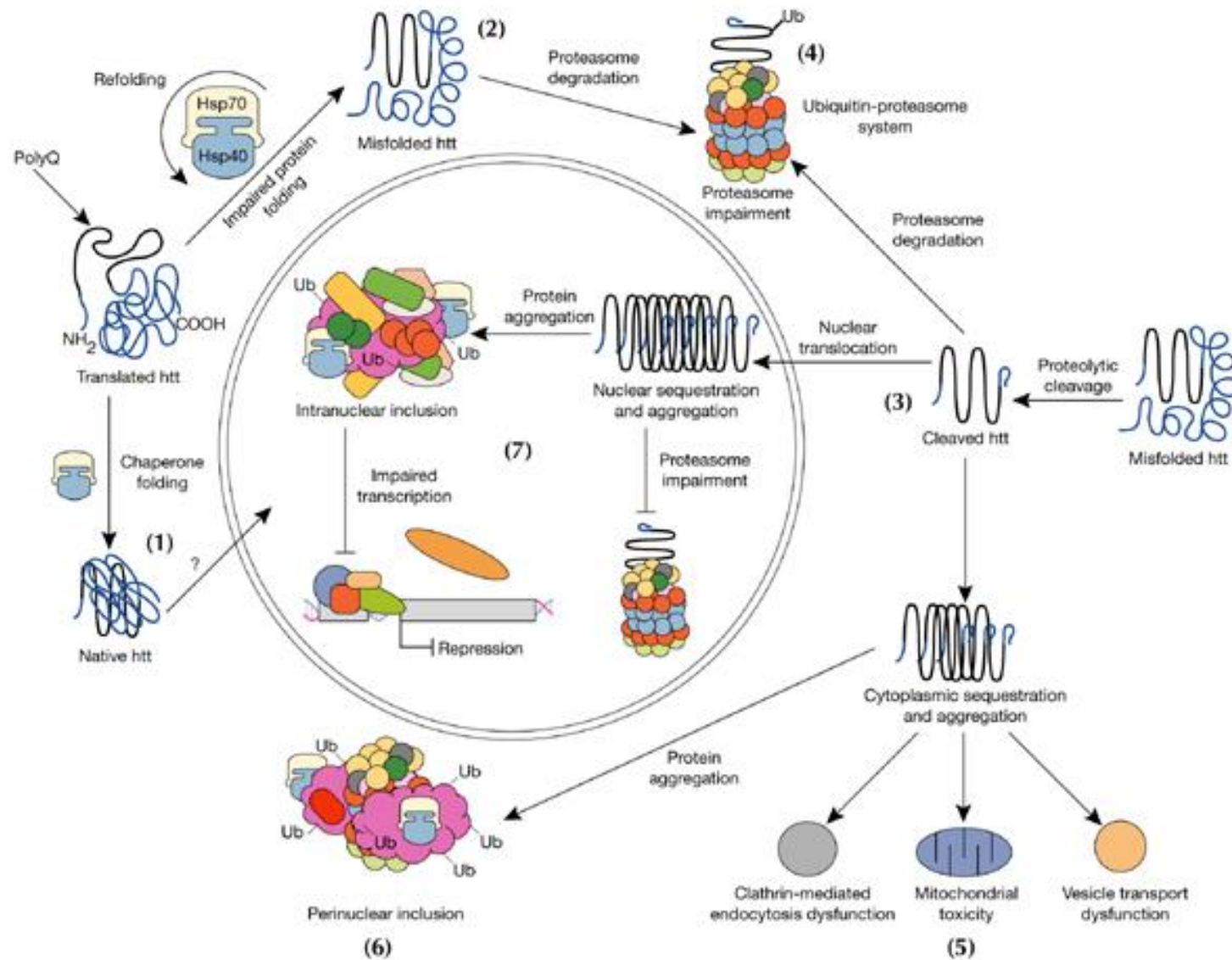
# Huntingtonova nemoc (chorea)

- prevalence 4-10/100 000 v bělošské populaci
- opožděná manifestace
  - nástup symptomů typicky mezi 35. – 50. rokem, ale závisí na genetice
  - úmrtí za 15-20 let po nástupu (~12% pac. spáchá sebevraždu)
- progresivní neurodegenerativní AD onemocnění v důsledku ztráty neuronů striata a kortexu
- etiopatogeneze
  - genetika - expanze CAG (Gln) trinukleotidových repetitiv v exonu 1 (celkem 67 exonů) genu kódujícího huntingtin (ch. 4p16.3)
    - htt je 350kDa protein kódovaný genem s normálním počtem CAG repetitiv 6 - 35
    - u HD je repetitiv 36 - 121
      - pozdější manifestace CAG <60
      - časná manifestace CAG >60
      - ale u jedinců s 36-40 repetitivemi < 100% penetrance !!
    - délka repetitiv roste s generacemi při paternální transmissi – fenomén anticipace
  - misfolded htt je obsažen v inkluzních těliscích, mutantní htt ovlivňuje expresi genů kritických pro normální funkci striata a kůry
- symptomy
  - časně – nešikovnost, porucha rovnováhy, mimovolní pohyby, pokles koncentrace, deprese, podrážděnost
  - pozdní – chorea, ztráta volní motoriky, porucha řeči, kognitivních funkcí a demence
- důsledek - generalizovaná atrofie mozku (o 25-30%), hlavně striata
  - porucha GABA-ergní stimulace

CAG repeat number



# HD - huntingtin



**Table 20.15****Changes in the major neurotransmitter profile in Parkinson's and Huntington's diseases**

Condition	Site	Neurotransmitter
Parkinson's disease	Putamen	Dopamine ↓ 90% Norepinephrine (noradrenaline) ↓ 60% 5-HT ↓ 60%
	Substantia nigra	Dopamine ↓ 90% GAD + GABA ↓↓
	Cerebral cortex	GAD + GABA ↓↓
Huntington's disease	Corpus striatum	Acetylcholine ↓↓ GABA ↓↓ Dopamine: normal GAD + GABA ↓↓

GABA,  $\gamma$ -amino butyric acid; GAD, glutamic acid decarboxylase, the enzyme responsible for synthesizing GABA; 5-HT, 5-hydroxytryptamine

# Neurodegenerativní nemoci jako proteinopatie

- proteionopatie způsobeny kumulací toxických dávek mutovaných proteinů náchylných k agregaci
  - Alzheimerova choroba
  - Parkinsonova choroba
  - ALS
  - Huntingtonova choroba
  - další
- rezistence nebo současná porucha v odstraňujících systémech
  - ubiquitin-proteasom
  - autofagie
- důsledkem je ER stress (UPR) a tím vyvolání apoptózy

# Alzheimerova choroba = beta-amyloidopatie a Tauopatie

- beta-amyloid vzniká odštěpením z neuronálního proteinu - amyloidového prekurzorového proteinu (APP) enzymy sekretázami
  - za normálních podmínek - alfa-sekretáza - odštěpuje plně solubilní peptidy
  - za patologických podmínek - následné štěpení beta- a gama-sekretázami - vznikají částice peptidů, které v mezibuněčném prostoru koagulují, polymerují - vzniká beta-amyloid (tvorí základ plaku)
- Tau protein - součást neuronálních mikrotubulů, které zpevňuje
  - za patologických podmínek - nadměrná fosforylace a odštěpování krajních aminokyselin tau proteinu
  - takto změněný tau protein pak tvoří párově heliakální filamenta, která pak tvoří základ tzv. neurofibrilárních tangles
    - takto postižené neurony podléhají apoptóze

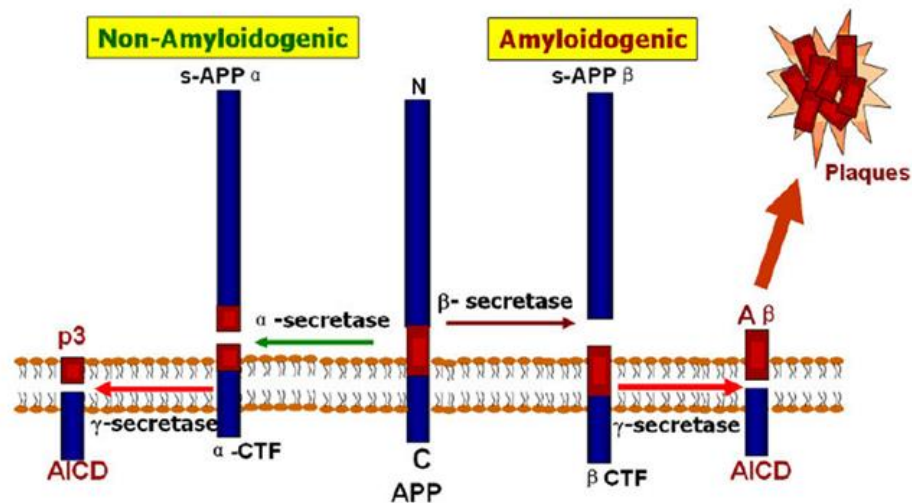
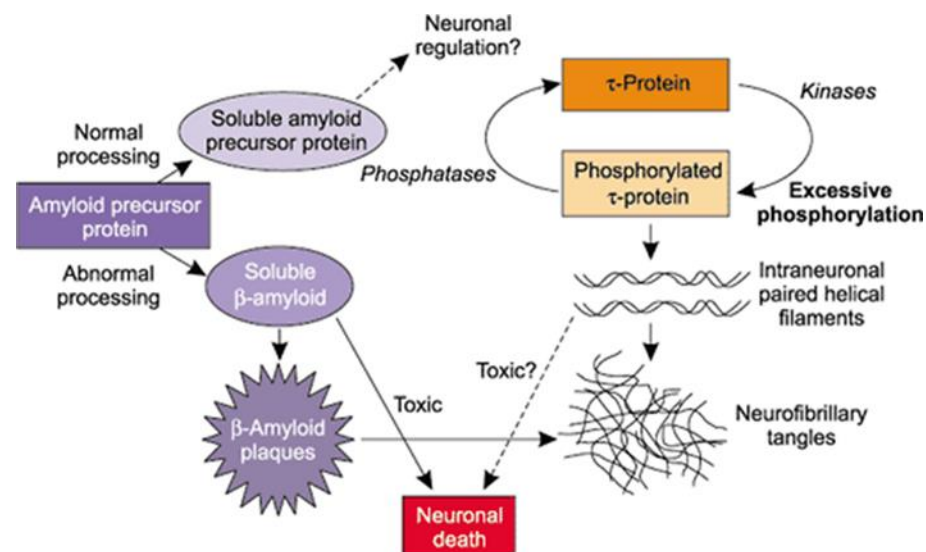
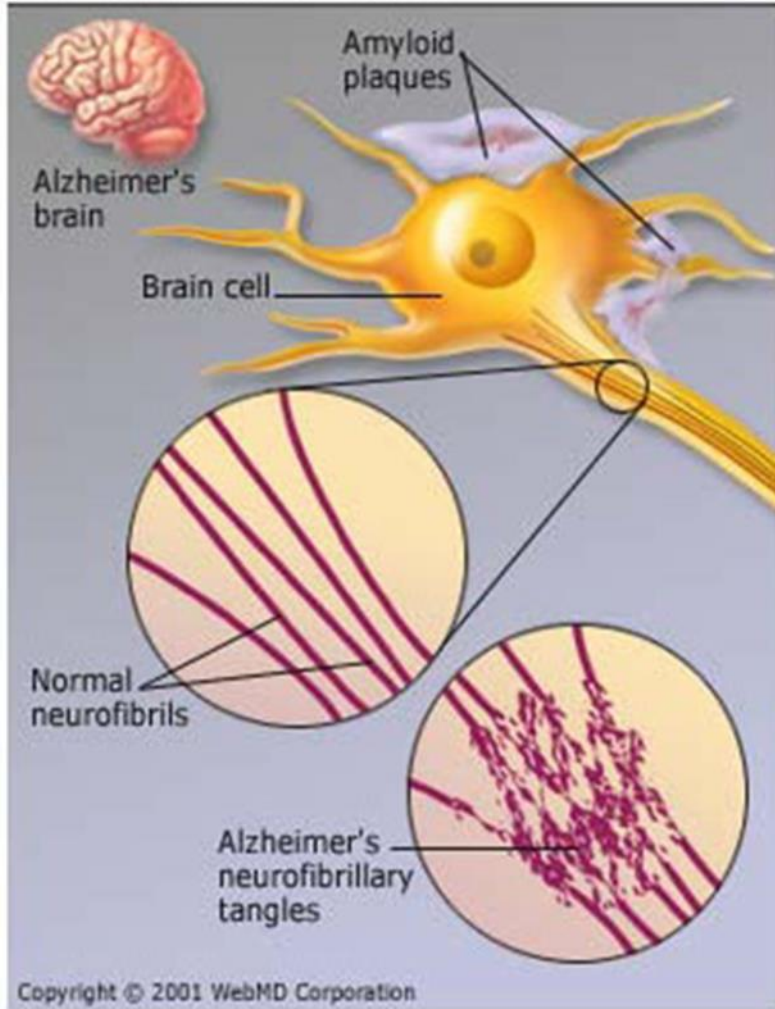


Figure 1. Proteolytic processing pathway of APP.

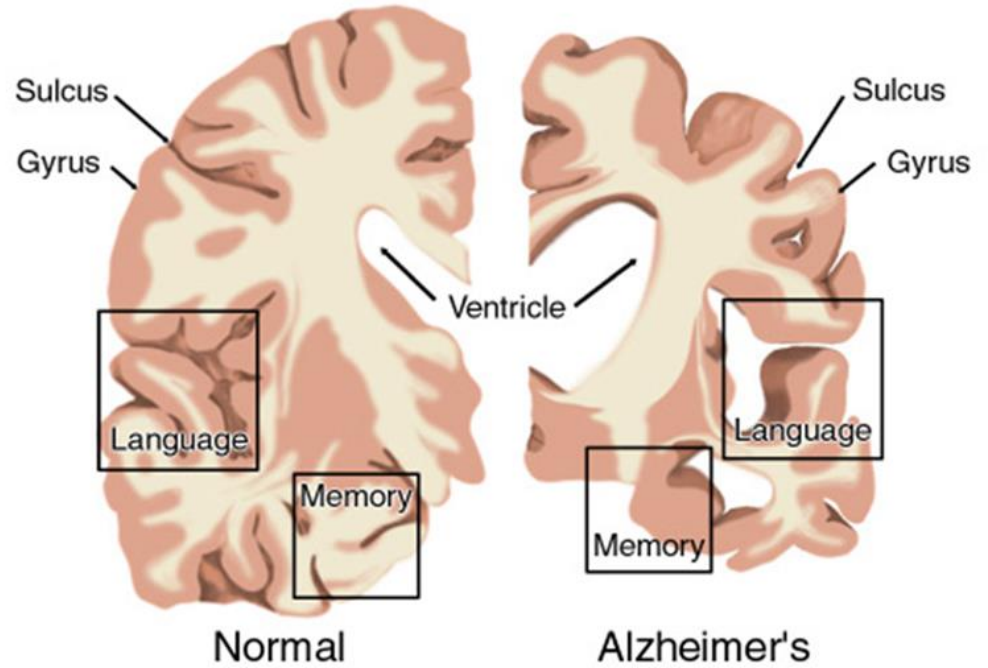


# Alzheimerova choroba - demence

Alzheimer's Brain Cells



Brain Cross-Sections



# Alzheimerova choroba - demence

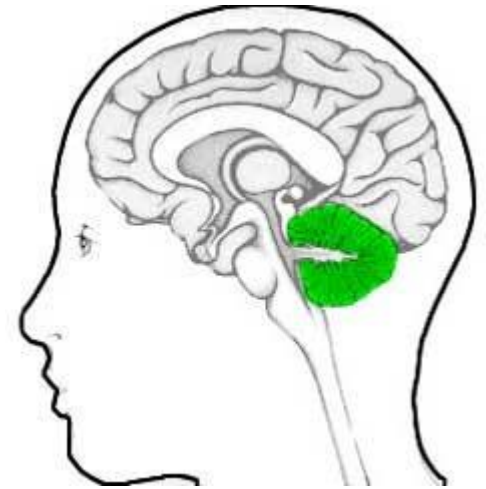
- nejprve
  - ztráta paměti (zejména krátkodobé; tj. porucha učení a zapamatování si učeného)
  - rapidně se zhoršuje zapomnětlivost
  - problémy najít vhodné slovo při výkladu
  - problémy s vykonáváním běžných domácích úkolů
  - poruchy řeči a plynulého vyjadřování (nedokončování myšlenek)
  - zhoršená orientace i ve známém prostředí
  - zhoršující se schopnost úsudku, stále obtížnější rozhodování
  - problémy s abstraktním myšlením
  - ukládání věcí na jiná místa, problémy s úklidem
  - problémy při oblékání
  - změny osobnosti, nálady a chování
  - ztráta zájmu o koníčky a zaměstnání
  - ztráta iniciativy
- pak pokles tzv. kognitivních funkcí
  - myšlení
  - paměť
  - úsudek
- později bývá nejčastější příčinou demence
  - závislost nemocného na každodenní pomoci jiného člověka
  - stadia
    - lehká demence: obtížné dorozumívání, zapomínání, zakládání věcí, podezíravost, vztahovačnost, popírání problémů a poruchy paměti, dezorientace v čase, blouzení na známých místech, obtížné rozhodování a bezradnost, ztráta iniciativy, známky deprese, úzkosti a agresivity, ztráta zájmu o koníčky, změna osobnosti – sobeckost a egocentričnost
    - střední: poruchy soudnosti, nekritičnost, prohlubování změn osobnosti, neschopnost vykonávat běžné aktivity jako je vaření a nakupování, potřeba pomoci při vykonávání osobní hygieny a oblékání, obtížná komunikace, toulání, blouzení, poruchy chování, halucinace, podezírání, stavy zmatenosti
    - těžká: poruchy příjmu potravy, nerozpoznání blízkých osob, nechápání okolního dění, ztráta schopnosti souvislé řeči, velké stavy zmatenosti, obtížná chůze, poruchy vylučování moči a stolice, úplná ztráta soběstačnosti, upoutání na invalidní vozík, tělesné i duševní chátrání, hubnutí, smrt



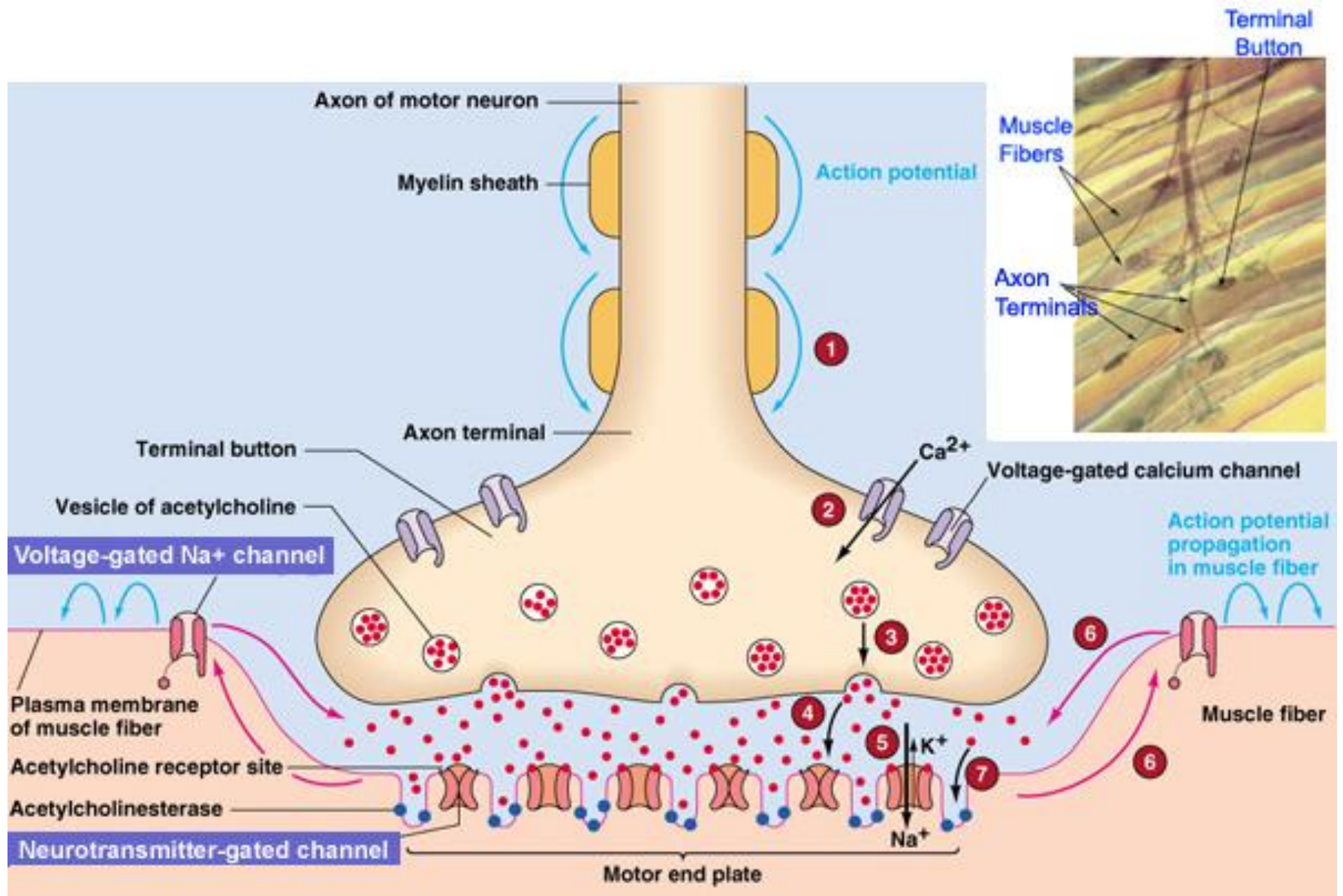


# Poruchy mozečku

- nezahajuje motorickou aktivitu, ale je nezbytný pro provádění pohybů zaměřených na cíl (prostorová a časová koordinace)
- důsledku
  - vestibulocerebellární symptomatologie
    - nutná vizuální kontrola, jinak není možná orientace v prostoru
  - mozečková ataxie
    - snížená přesnost pohybů, zejm. kroků, a porucha rovnováhy
  - adiadochokineze
    - neschopnost provádět opakované synchronní pohyby
  - dysmetrie
    - nepřiměřenost pohybu
  - mozečkový (intenční) tremor

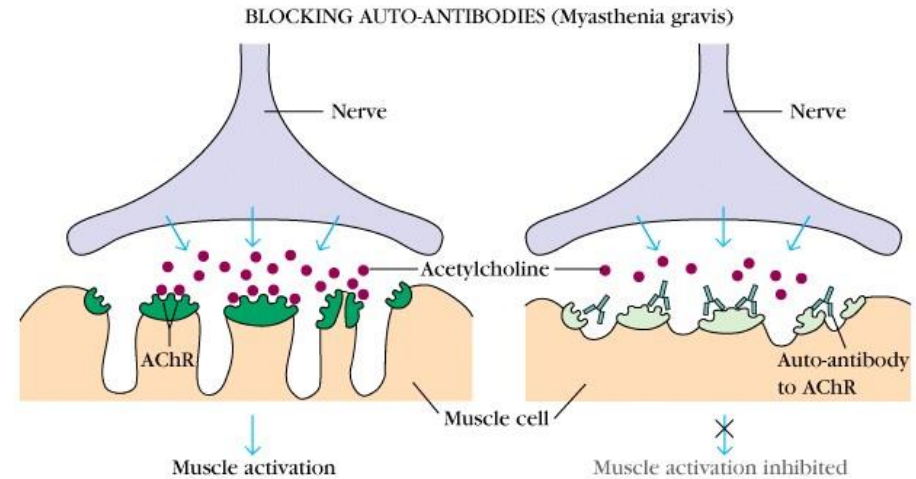


# Nervosvalová ploténka



# Poruchy nervosvalové ploténky

- chemické ovlivnění
  - kurare-tyt
    - blok aktivace Ach receptorů (reverzibilní)
  - botulotoxin-tyt
    - blok uvolnění Ach (ireverzibilní)
  - organofosfáty
    - blok Ach-esterázy
- **myasthenia gravis**
  - typický nástup mezi 20. – 30. rokem, 2× častěji ženy
  - etiologie
    - jako u jiných autoimunit přesně neznámá, ale 75% případů MG je spojeno s přítomností thymomu či hyperplazie thymu
  - patogeneze - autoimunitní
    - produkce blokujících Ab proti Ach receptorům
    - autoprotilátky rovněž stimulují degradaci AchR komplementem, což má za následek progresivní slabost svalů
  - symptomy
    - sval. slabost (ptóza, diplopie, žvýkání, řeč, respirace)
    - únava
- Lambert-Eatonův syndrom
  - blokáda presynaptického uvolňování Ach
  - paraneoplastický (malob. ca plic)

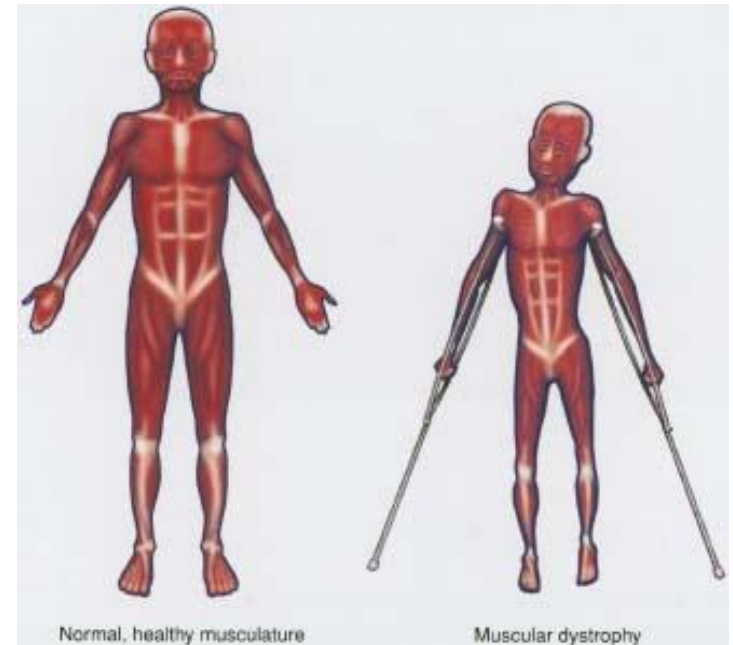
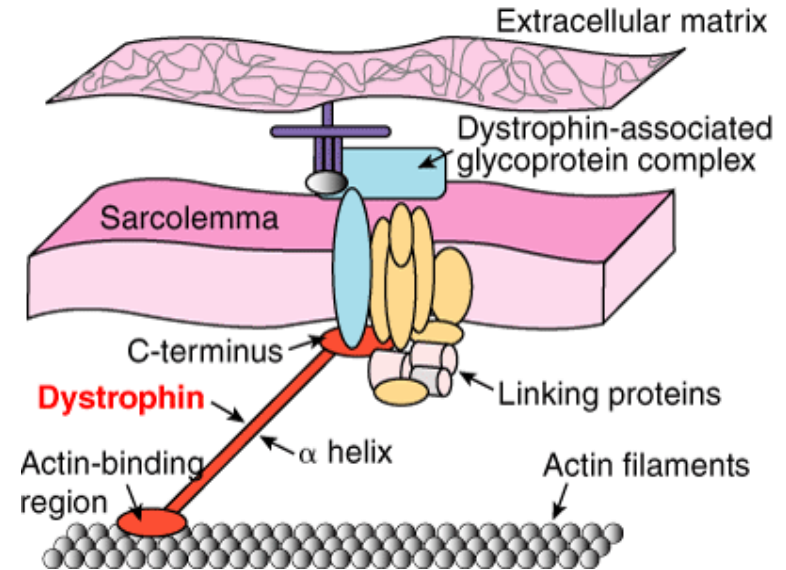


# Poruchy funkce kosterních svalů (myopatie)

- v důsledku vrozené nebo získané poruchy metabolismu nebo struktury svalu
- manifestace
  - funkční porucha – slabost, myotonie, paralýza
  - atrofie svalu – imobilizace, denervace, katabolismus
  - myodystrofie – strukturální přestavba sval. tkáně (nahrazení vazivem a tukem)
- onemocnění
  - metabolické myopatie → sval. slabost
    - vrozená enzym. porucha metabolismu cukrů (glykogenózy), MK (sfingolipidózy) a mitochondriálního metabolismu
  - poruchy cyklu excitace-kontrakce-relaxace
    - maligní hypertermie - mutace ryanodinového receptoru (↑ intracel. Ca – kontrakce – hypertermie)
    - mutace kanálů pro ionty (Na, Cl, Ca, K) → myotonie nebo paralýzy
  - poruchy kontraktilního aparátu (aktin, tropomyosin)
  - myodystrofie (muskulární dystrofie)

# Myodystrofie

- progresivní degenerace, zánik a přestavba svalu
- typy
  - poruchy dystrofinu
    - spojuje sarkolemu s kontraktálním aparátem (prostřednictvím syntrofinů) i ECM (lamininem) a tím poskytuje svaly mechanickou pevnost a odolnost vůči poškození
    - projevy - pseudohypertrofie svalu, slabost, kontraktury, lordóza a skolióza páteře, kardiomyopatie, porucha ventilace, ↑ CK v plazmě
  - Duchennova muskulární dystrofie (AR, X-chrom. - pouze muži)
    - úplné chybění dystrofinu v důsledku mutace v genu
    - postihuje také myokard
  - Beckerova muskulární dystrofie (AR)
    - částečné chybění dystrofinu nebo jiného proteinu komplexu
- ostatní



# Myodystrofi

