

Patofyziologie nervového systému II:

Poruchy motorického systému – část 2

Role bazálních ganglií a mozečku (extrapyramidový systém) v kontrole pohybu

Nemoci/léze bazálních ganglií (vč. Parkinsonovy a Huntingtonovy nemoci jako příkladů)

Nemoci/léze mozečku

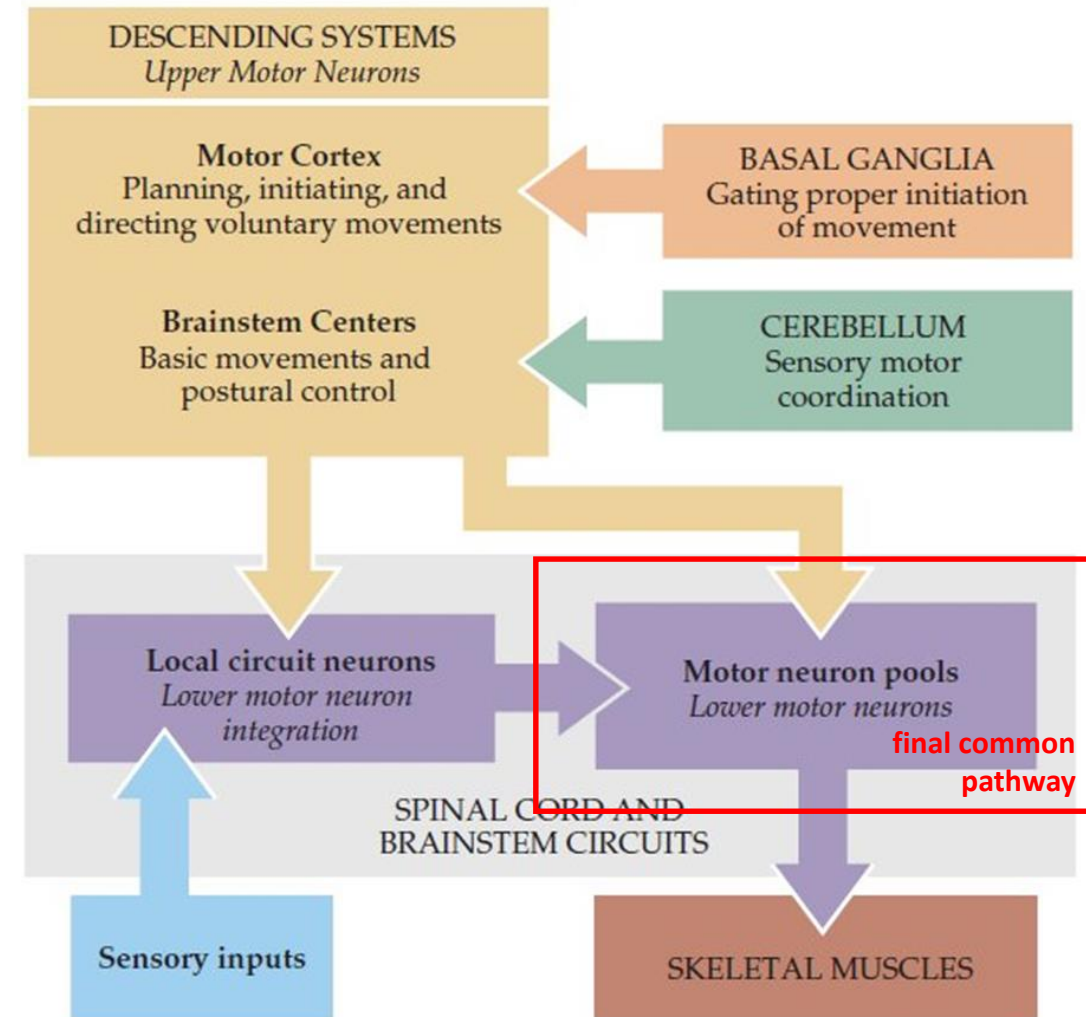
Nervosvalová ploténka a její poruchy (myasthenické syndromy)

Svalové poruchy (muskulární dystrofie)



Funkční segregace a hierarchická organizace motoriky

- ladnost a jednoduchost (fyziologického) pohybu člověka je fascinující a je možná díky spolupráci mnoha systémů, z nichž část funguje automaticky bez volní kontroly
- (1) funkční segregace
 - motorický nervový systém je tvořen resp. zahrnuje spolupráci **mnoha různých oblastí NS**, které kontrolují různé parametry motoriky (**“rozděl a panuj”** strategie)
 - pochopení jejich funkční role je zásadní pro pochopení projevů poruch motoriky
- (2) hierarchická organizace
 - nadřazená centra mají vždy globálnější a komplexnější funkci (např. volní rozhodnutí, výběr nejvhodnější sekvence pohybů vzhledem k cíli/záměru) a koordinace končetin a kloubů) než níže řazená
 - zajišťují **„go“ signál**
 - nemusí se zabývat aktivitou jednotlivých svalů, koordinací pohybů svalů dané končetiny a změnami polohy a rovnováhy
 - tento **mikro-management pohybu** zajišťují nižší úrovně kontroly (mozkový kmen a spinální mícha – reflexy)



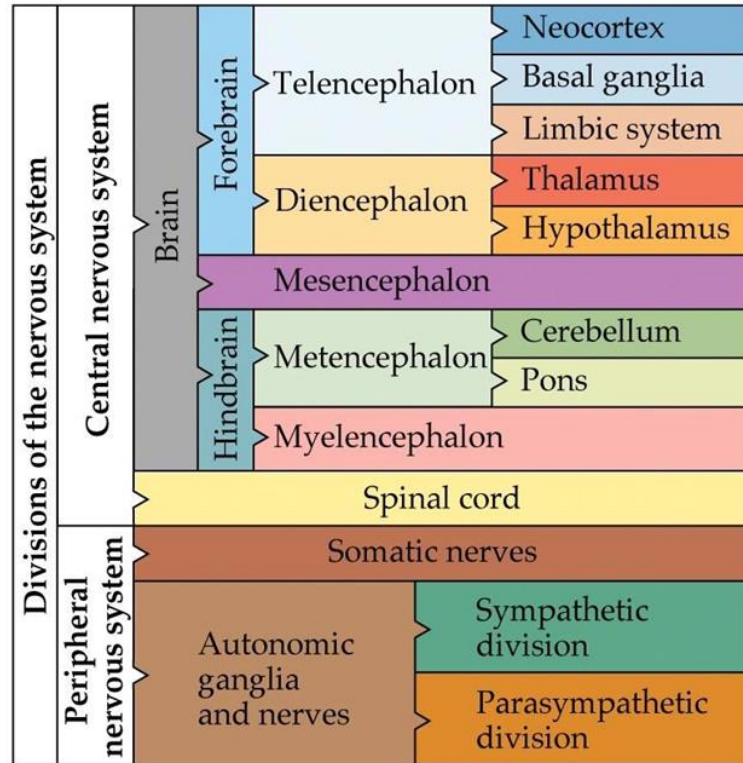
Poruchy pohybu a svalového tonu

- paralýza/obrna (DMN vs. HMN vs. smíšené)
 - porucha volní motoriky vč. poruch sval. tonu
 - spasticita nebo ochablost
- extrapyramidové syndromy (bazální ganglia (BG))
 - porucha přiměřenosti pohybů, koordinace a posturální motoriky vč. rigidity či abnormálních pohybů
- poruchy mozečku (cerebellum)
 - ataxie aj.
- poruchy neuromuskulárního spojení (nervosvalové ploténky)
 - myasthenické syndromy
- poruchy svalů
 - muskulární atrofie
 - muskulární dystrofie
- abnormální elektrická aktivita mozku zahrnující motorický systém
 - některé typy epilepsií

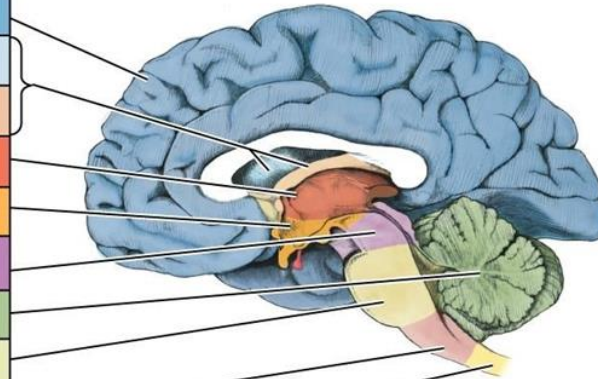


Anatomie a fyziologie NS v kontextu tématu

(b) Organization of the adult human brain



(c) Adult brain



- **periferní nervový systém**

- spinální a kraniální nervy

- **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)**

- **diencephalon**

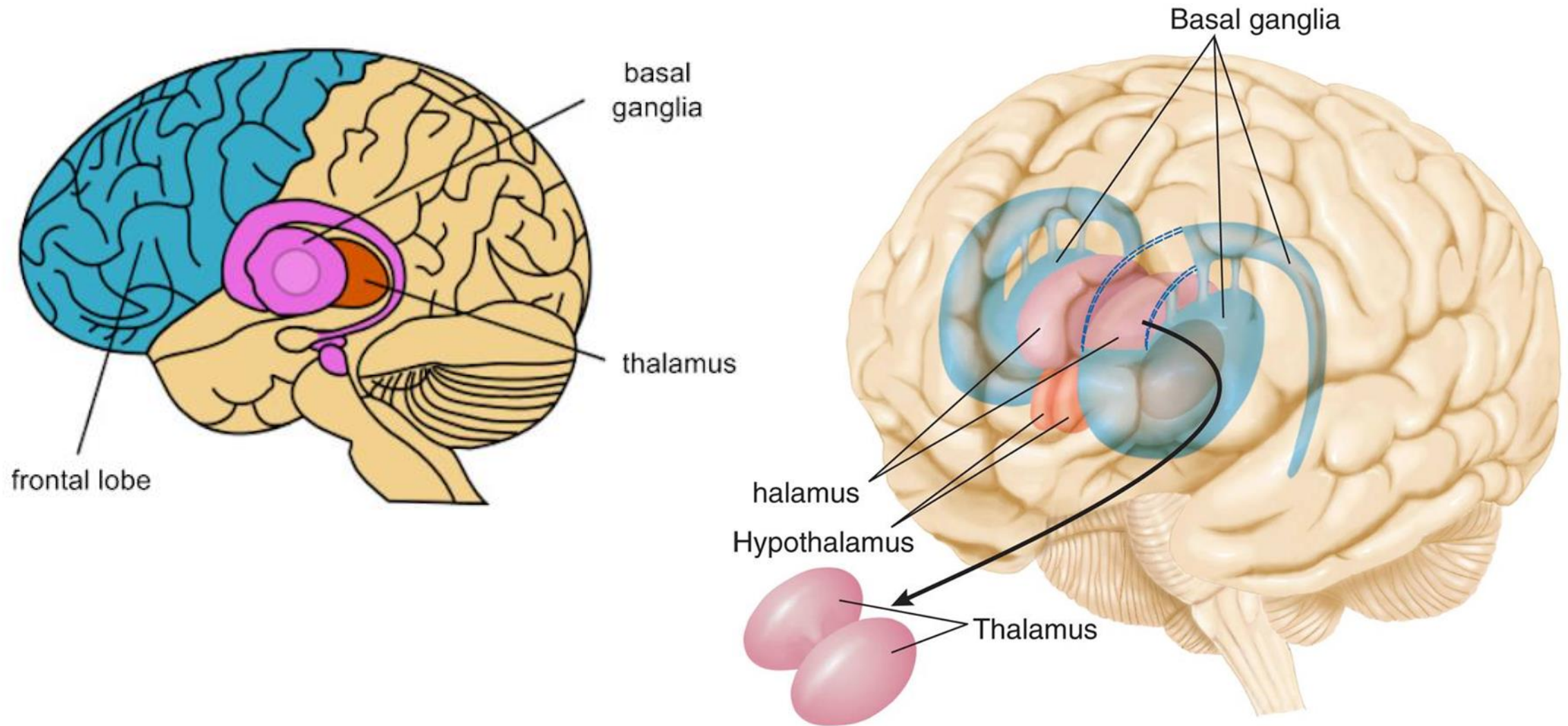
- **thalamus** – zpracovává většinu příchozí (sensorické) informace
- **hypothalamus** – reguluje autonomní systém, kontroluje endokrinní žlázy (chronobiologie)

- **telencephalon**

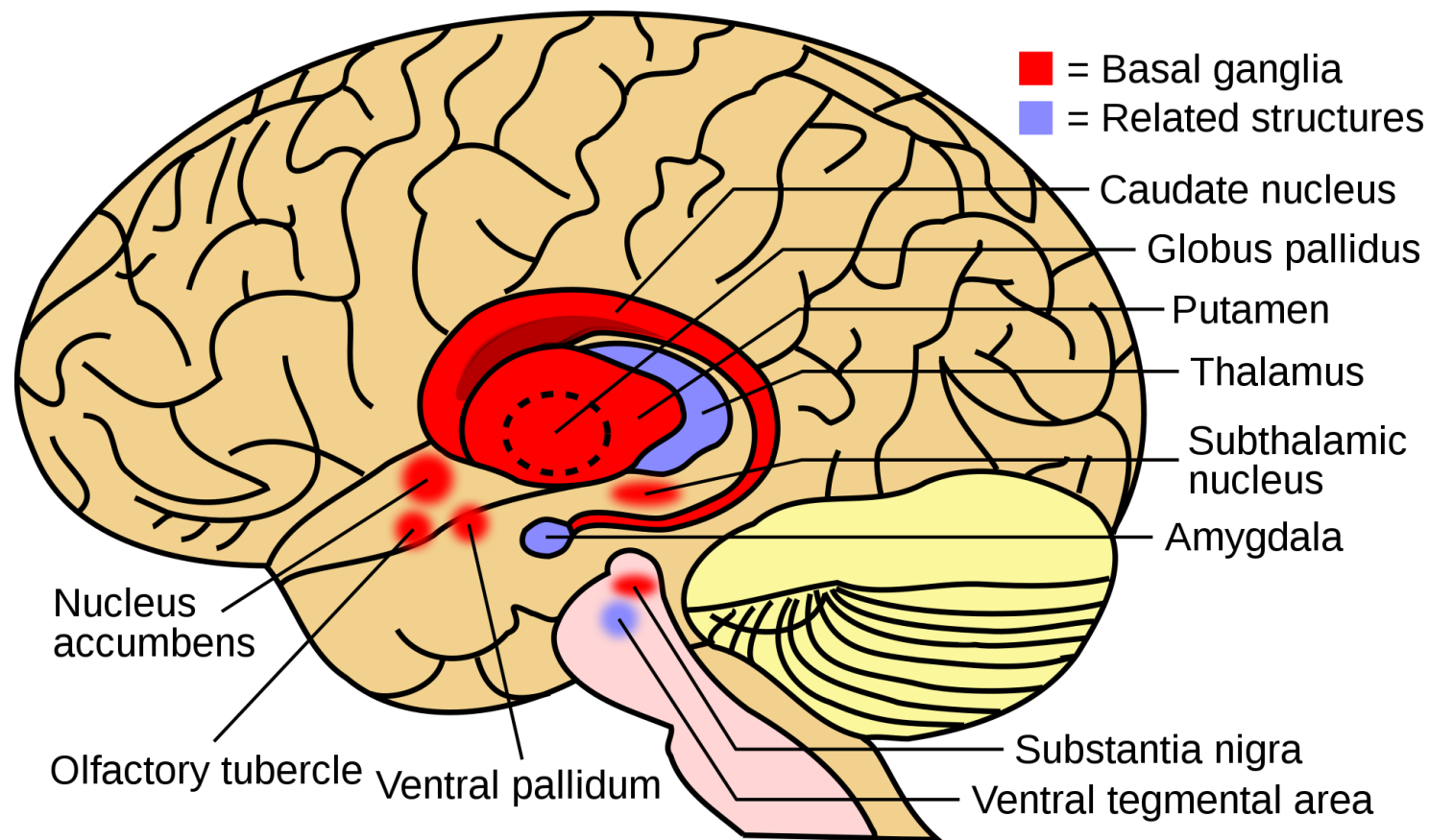
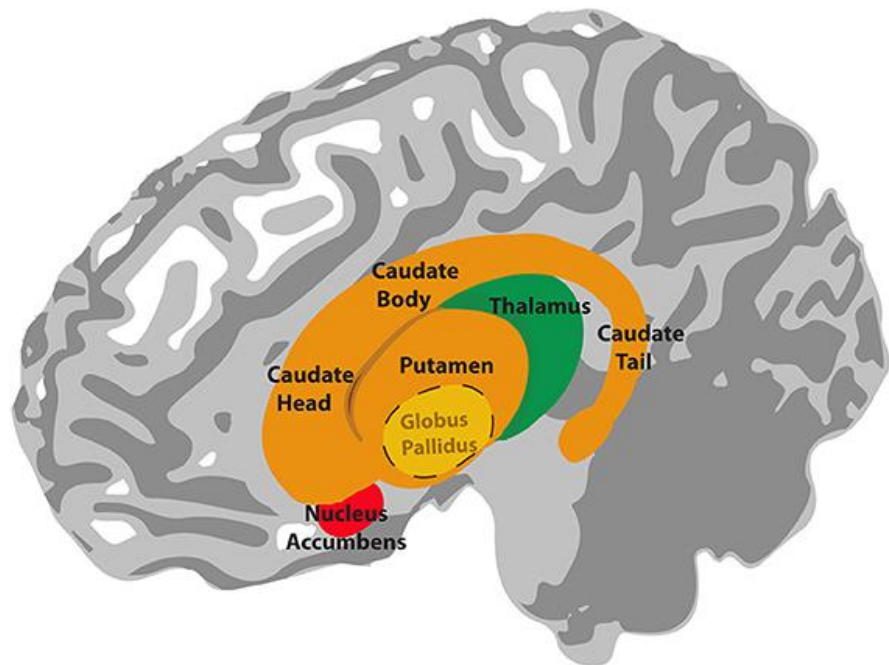
- hemisféry - mozková kůra (primární kortexy, asociace, paměť, učení, intelekt, ...)
- **bazální ganglia**

© 2001 Sinauer Associates, Inc.

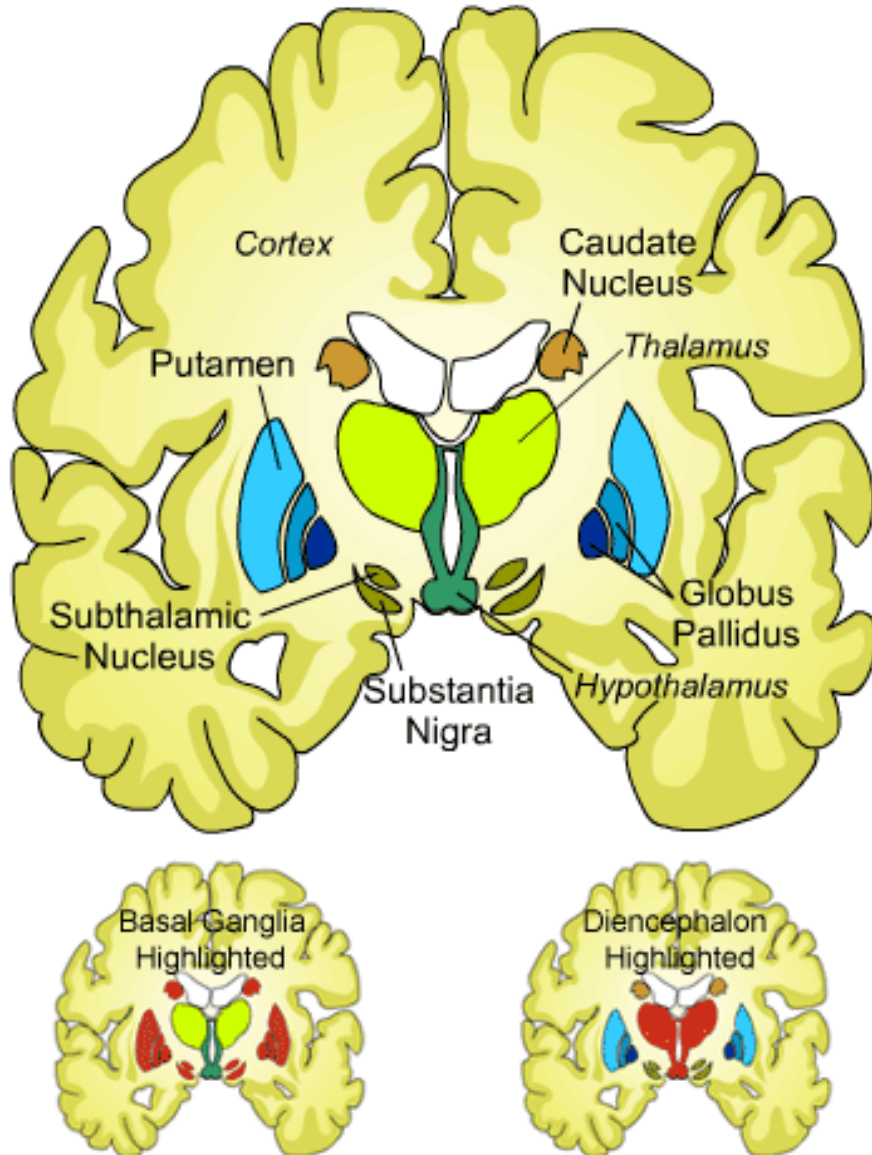
Anatomie BG (měla by se správně nazývat jádra) a thalamu



Části BG (měla by se správně nazývat jádra)



Části BG



- přední mozek
 - telencephalon

- **striatum**

- n. caudatus
- putamen
- n. accumbens = ventrální striatum

„input“ nuclei

- **pallidum**

- globus pallidus - interní segment (GPI)

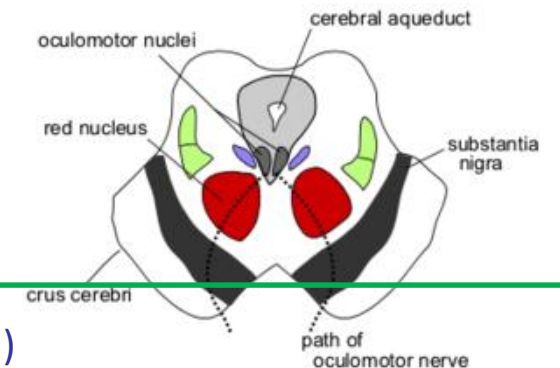
„output“ nuclei

- globus pallidus - externí segment (Gpe)

„intrinsic“ nuclei

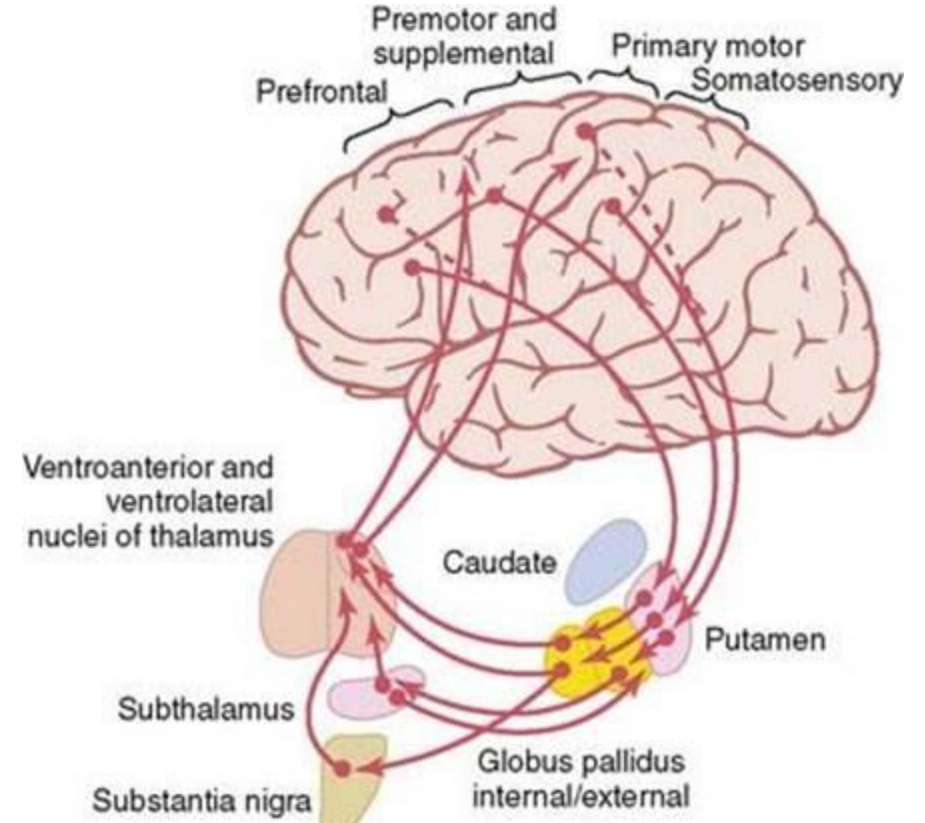
- diencephalon
 - n. subthalamicus
- stř. mozek = mesencephalon
 - substantia nigra
 - pars compacta

- pars reticularis (funkčně pallidum)



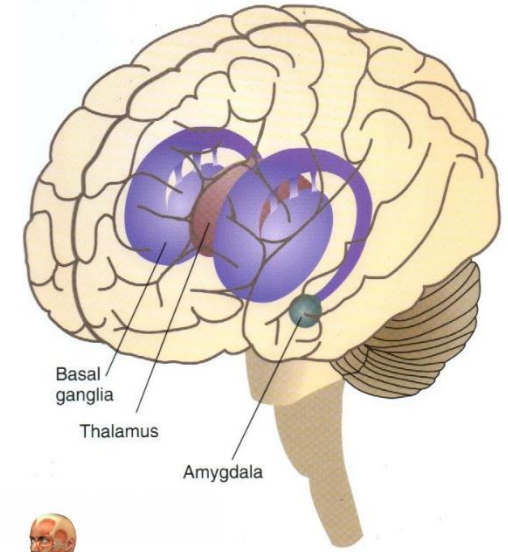
Jak jsou BG integrována do kontroly pohybu – k čemu je potřebujeme?

- dokážeme s našimi končetinami a trupem a rovněž mimickými svaly provádět obrovské spektrum pohybů a určitý „motorický plán“ může být tudíž realizován vícero způsoby
 - nicméně v dané situaci je vzhledem k záměru (a taky díky zkušenosti, kontextu – např. emoce, stres aj.) je zpravidla jeden z nich optimální
 - vybíráme tento nejlepší z vícero právě za pomoci BG
- Jak dostávají BG informaci o zamýšlením/plánovaném pohybu?
 - díky **širokému systému propojení z mozkovou kůrou**
- Jak výstupy z BG ovlivňují pohyb?
 - cestou **motorického thalamu**
 - BG generují tonickou **inhibiční kontrolu nad motorickým thalame**
 - toto drží naše pohyby „na uzdě“
 - dočasné odstranění/zrušení inhibice thalamu umožňuje provést optimální pohyb a ne celou řadu nepatřičných, nechtěných a kompetitivních pohybů
- Proto **BG operují ve smyčce mozková kůra → BG (a mnohočetná propojení mezi nimi) → thalamus → mozková kůra**
 - součástí kontroly jsou i výstupy z mozkového kmene

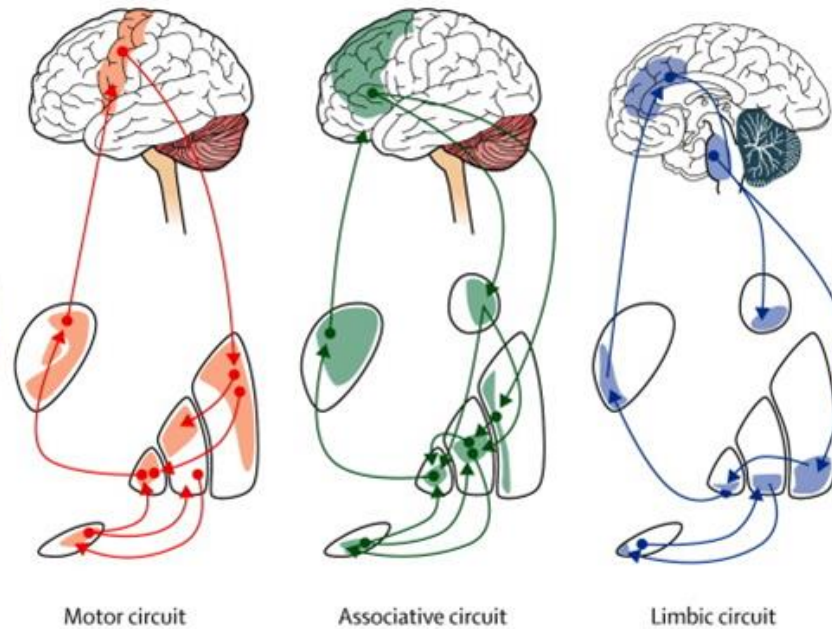
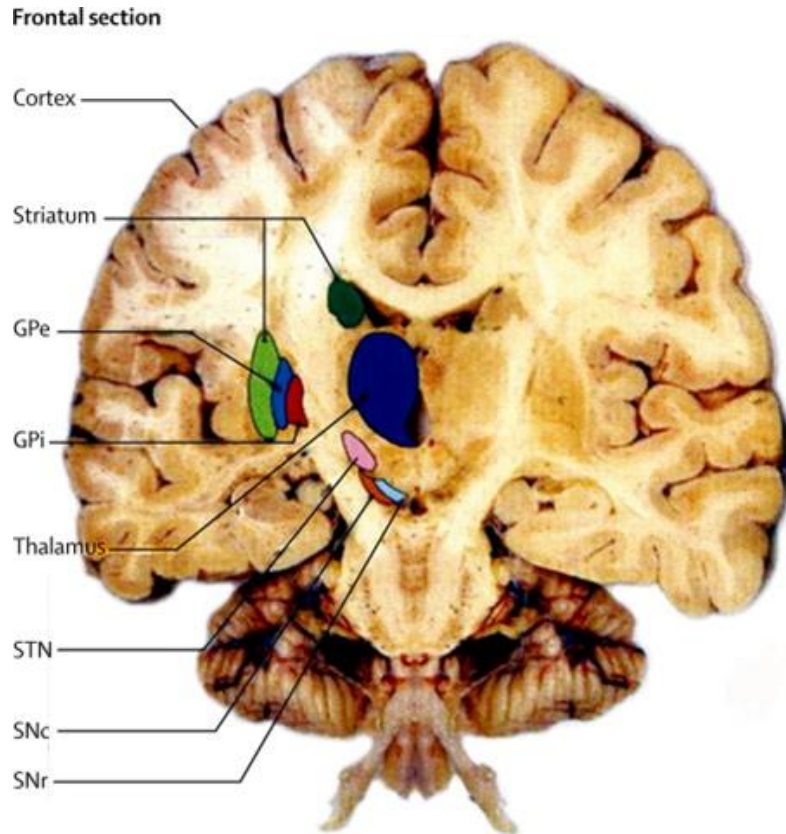


Funkce BG – stále mnoho hypotéz k ověření

- (A) kontrola motorických funkcí
 - volní pohyby nejsou iniciovány BG (to je záležitost kortexu); ale správná funkce BG je nezbytná pro přenos informace k nižším centřům kontroly motoriky
 - BG se účastní kontroly kortikální aktivity
 - selekce z naučených a stereotypických pohybů (motorických programů)
 - koordinace, přesnost, přiměřenost a hladkost pohybů
 - BG ovlivňují a modulují aktivitu motorického kortexu a sestupných motorických drah způsobem, který určuje klinický projev v případě jejich poškození
 - **poruchy BG se manifestují motorickými abnormalitami, ne paralýzou!**
 - třes
 - nechtěné pohyby či nedokonalé provedení chtěných pohybů
 - změny svalového tonu (hypertonicita/rigidita nebo hypotonicita)
 - nepřiměřená rychlost a rozsah pohybů (příliš pomalé nebo rychlé)
 - **BG jsou masivně napojena na kortikální struktury a mozkový kmen**
 - dráhy viz dále

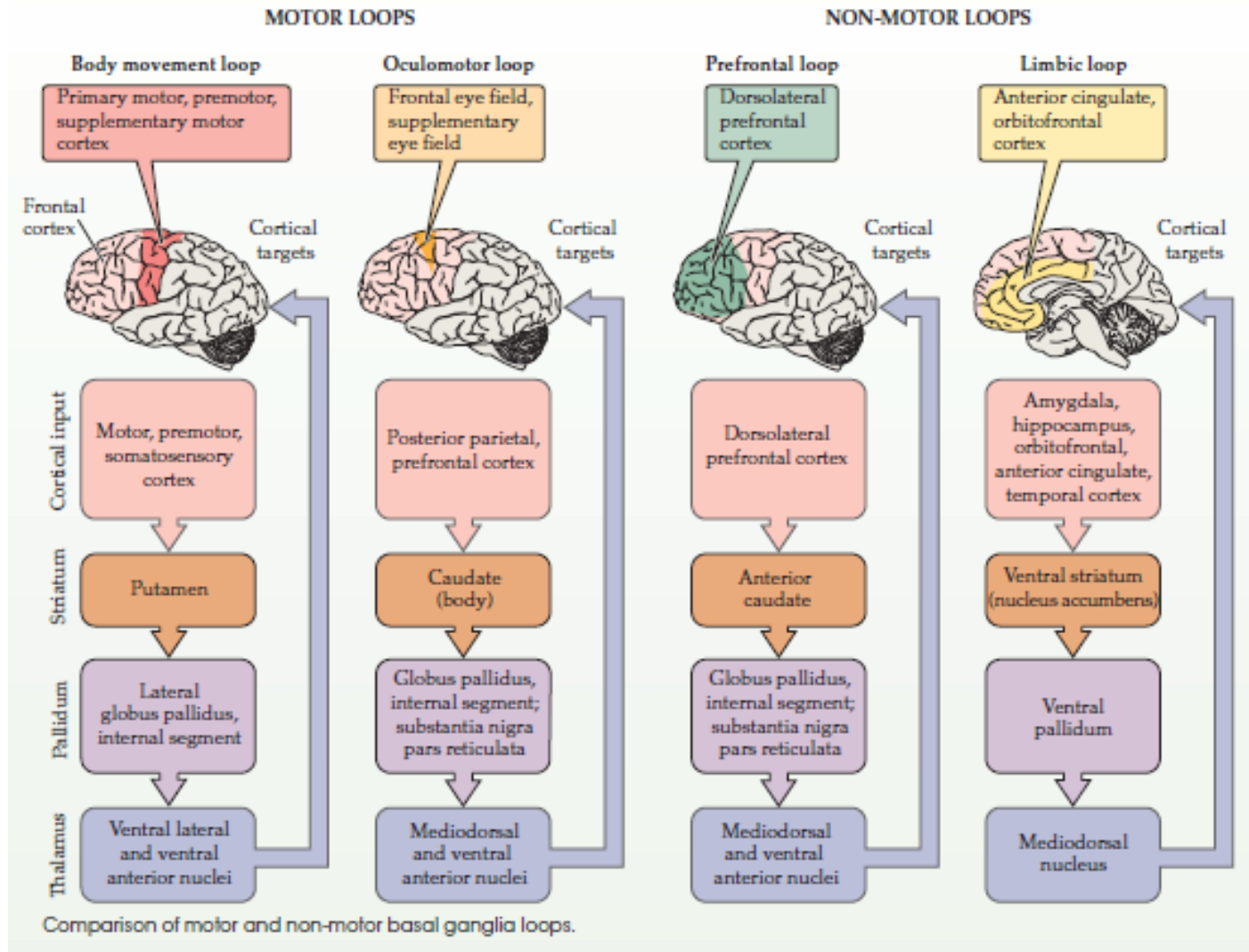


Funkce BG – stále mnoho hypotéz k ověření



- (B) kognitivní funkce
 - mnoho spojení přes BG má původ v prefrontálním asociačním a limbickém kortexu
 - tyto smyčky prochází posteriorní, anteriorní a ventrální striatum a tvoří anatomicky ohraničené spoje
 - BG jsou evidentně zavzata do dalších procesů než jen selekce motorických programů – např. selekce kognitivních, exekutivních nebo emočních programů, které jsou uloženy v kortikálních oblastech
 - BG jsou zřejmě rovněž účastny procesu učení (alespoň některých typů)
- BG zásadně participují na výběru odpovědi generující maximální „odměnu“ (**reward**)
 - propojení s hipokampem, amygdalou aj.

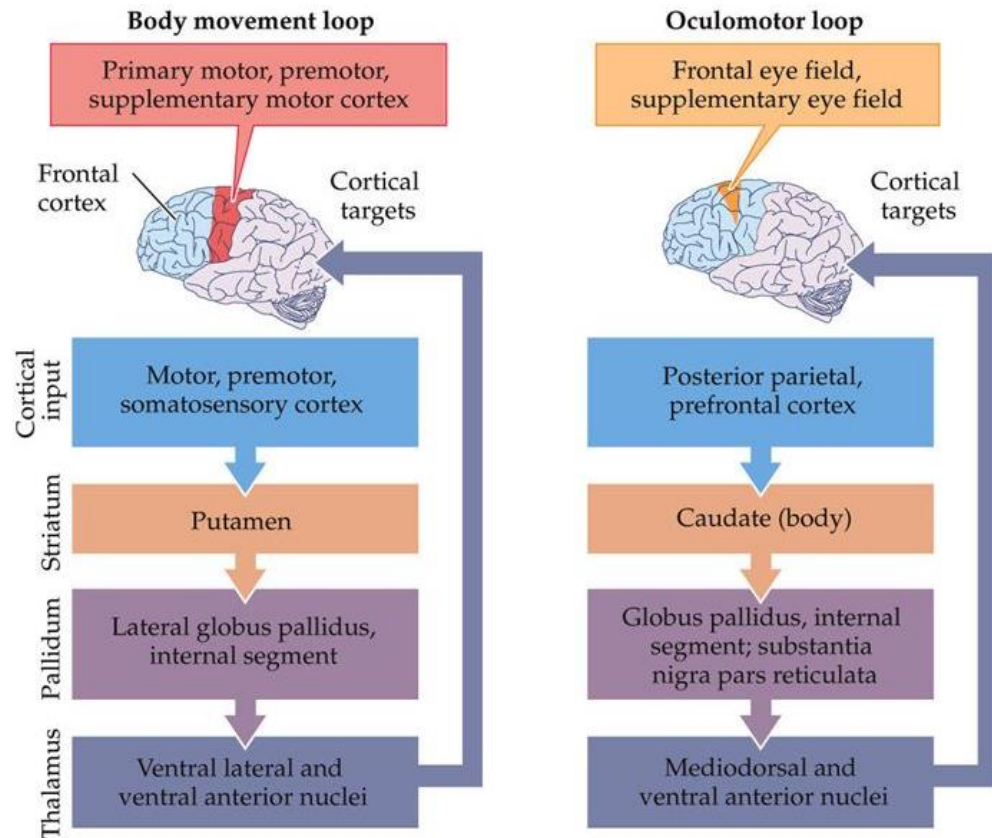
BG zpracovávají několik paralelních kortiko-BG-thalamo-kortikálních okruhů (CBGTC loops)



- klinická relevance pro
 - **poruchy motoriky**
 - hyperkinetické
 - jako např. Huntingtonova nemoc
 - hypokinérické poruchy
 - jako např. Parkinsonova nemoc
 - **mentální a emoční poruchy**
 - kontroly
 - jako např. attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)
 - obsesivně–kompulsivní porucha (OCD)
 - Tourettův syndrom
 - **závislosti**

Okruhy BG kontrolující pohyb těla

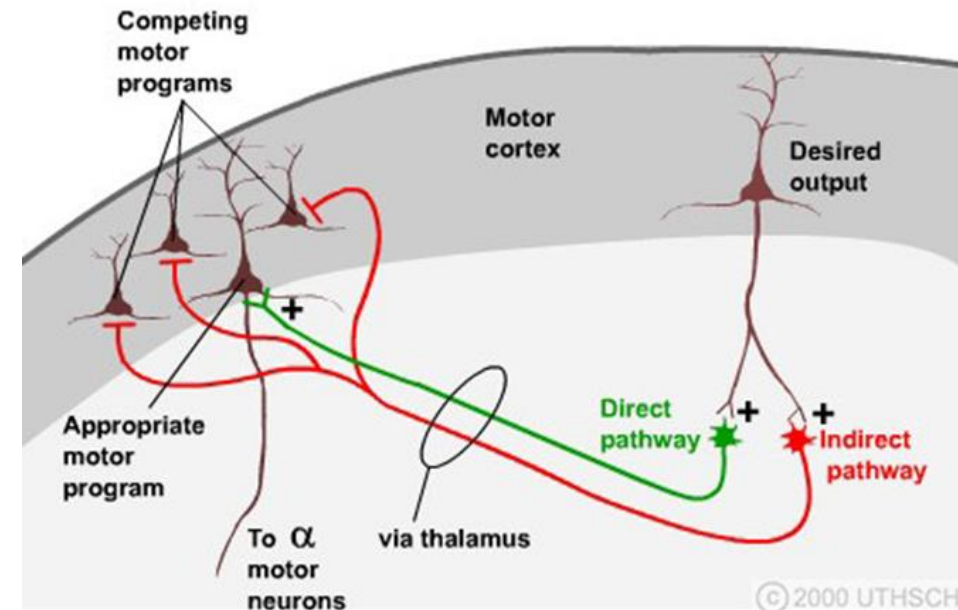
MOTOR LOOPS



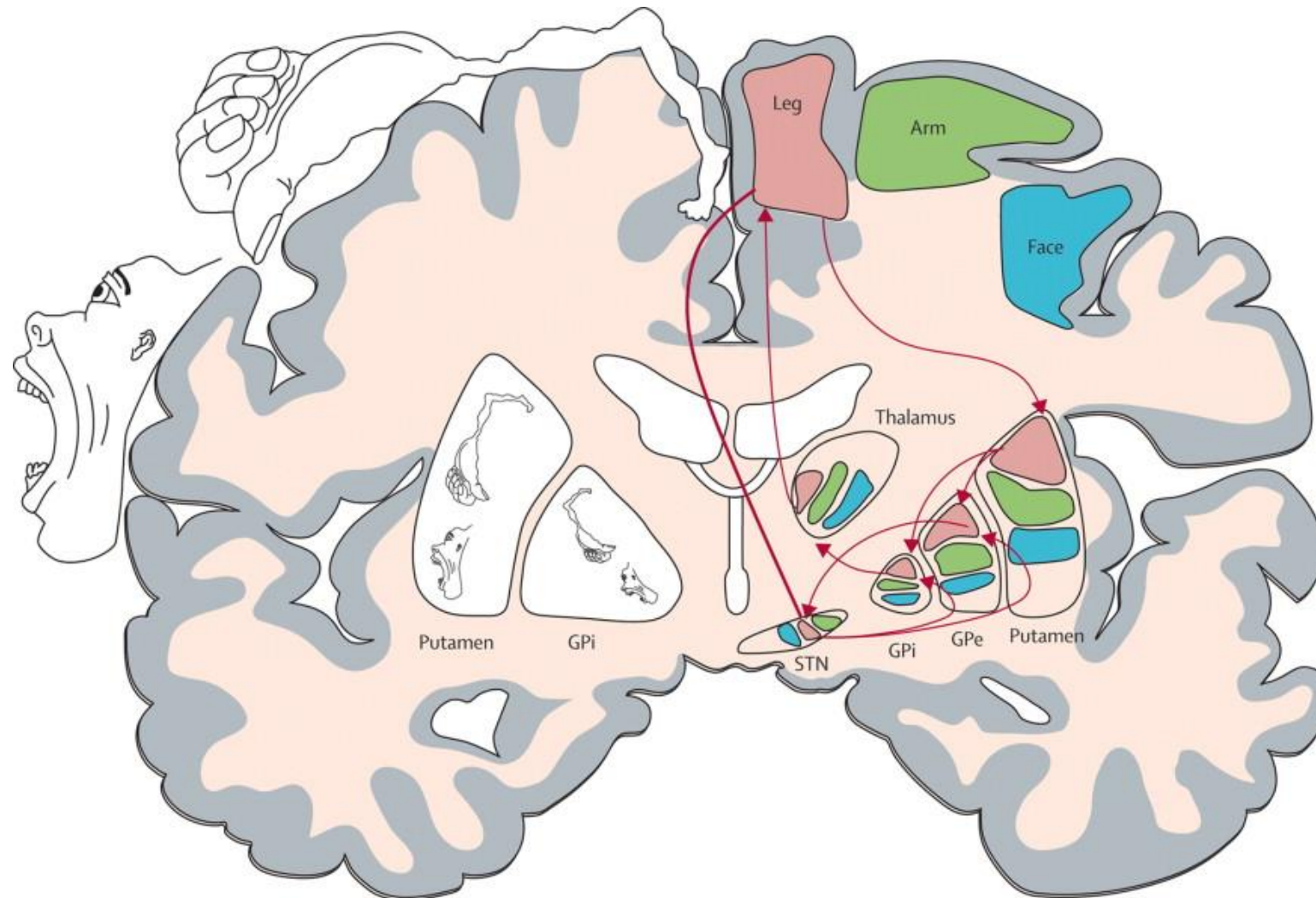
NEUROSCIENCE, Fourth Edition, Box 18D (Part 1)

© 2008 Sinauer Associates, Inc.

- BG selektují a modulují motorické programy uložené v motorickém kortexu
 - BG a motorický kortex tvoří operační kličku v níž BG potencují realizaci vhodného motorického programu tzv. **přímou drahou** a inhibují protichůdné (antagonistické) programy tzv. **nepřímou drahou**

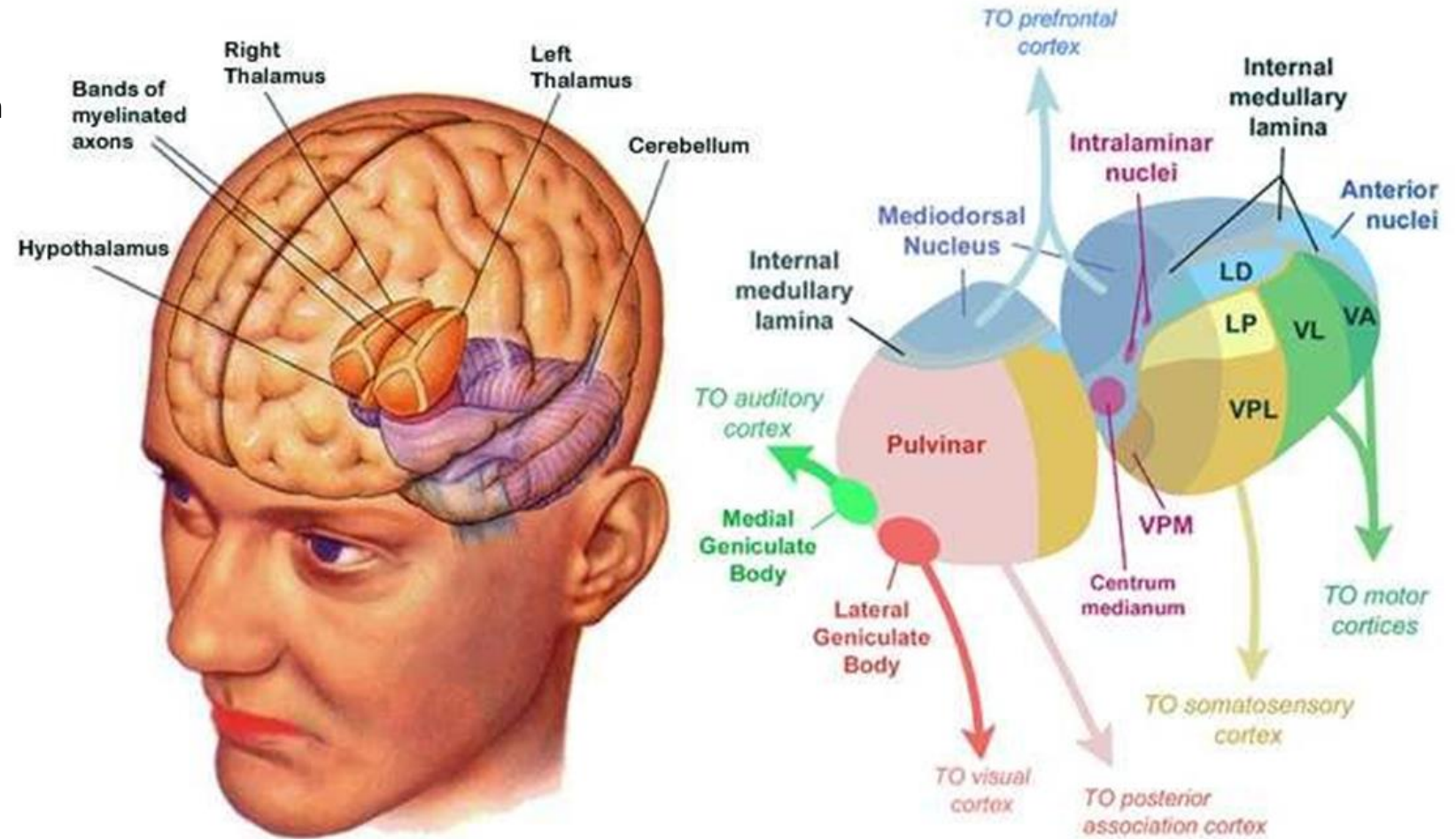


BG mají somatotopickou organizaci podobnou motorickému kortexu

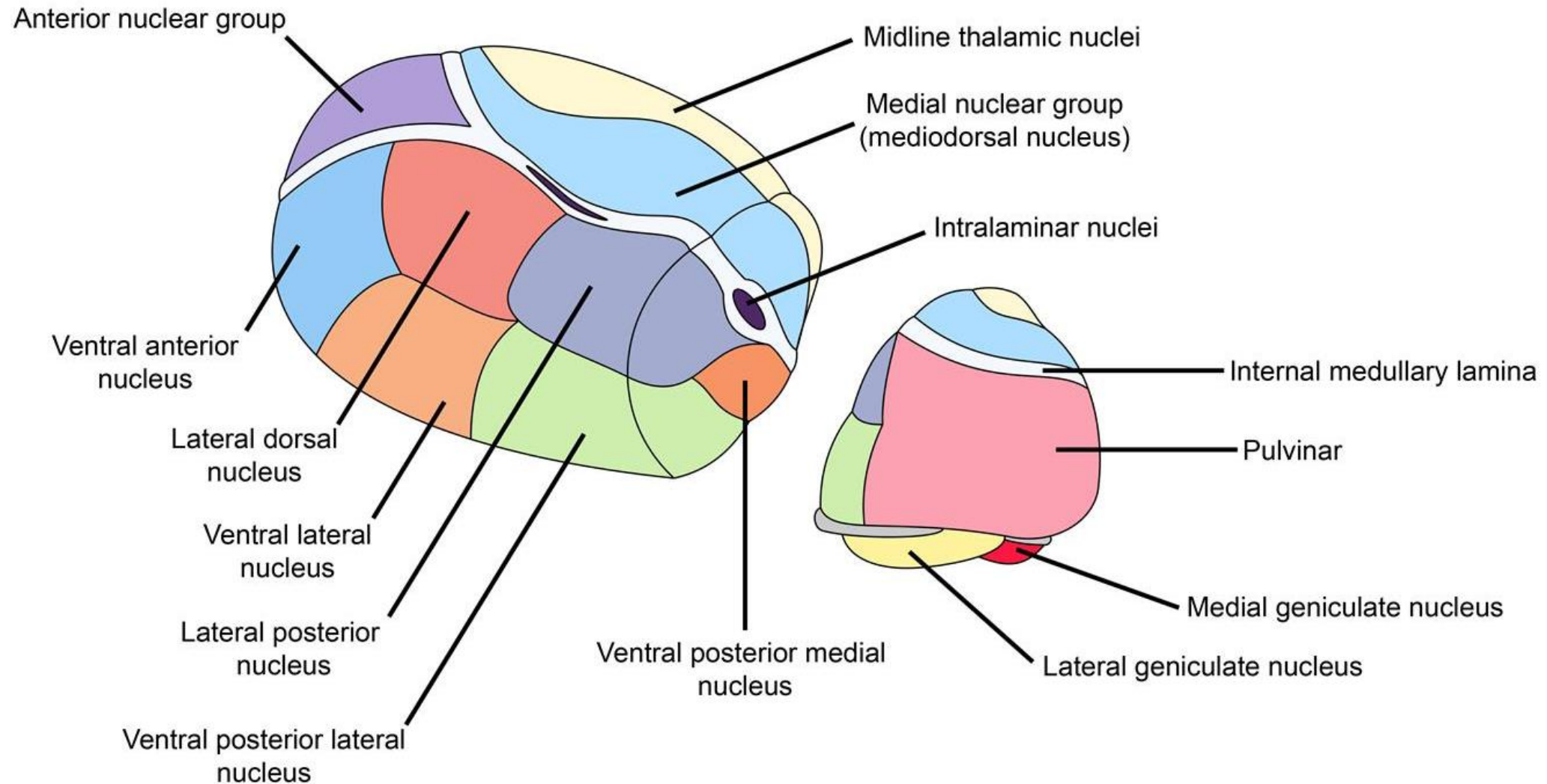


Thalamus

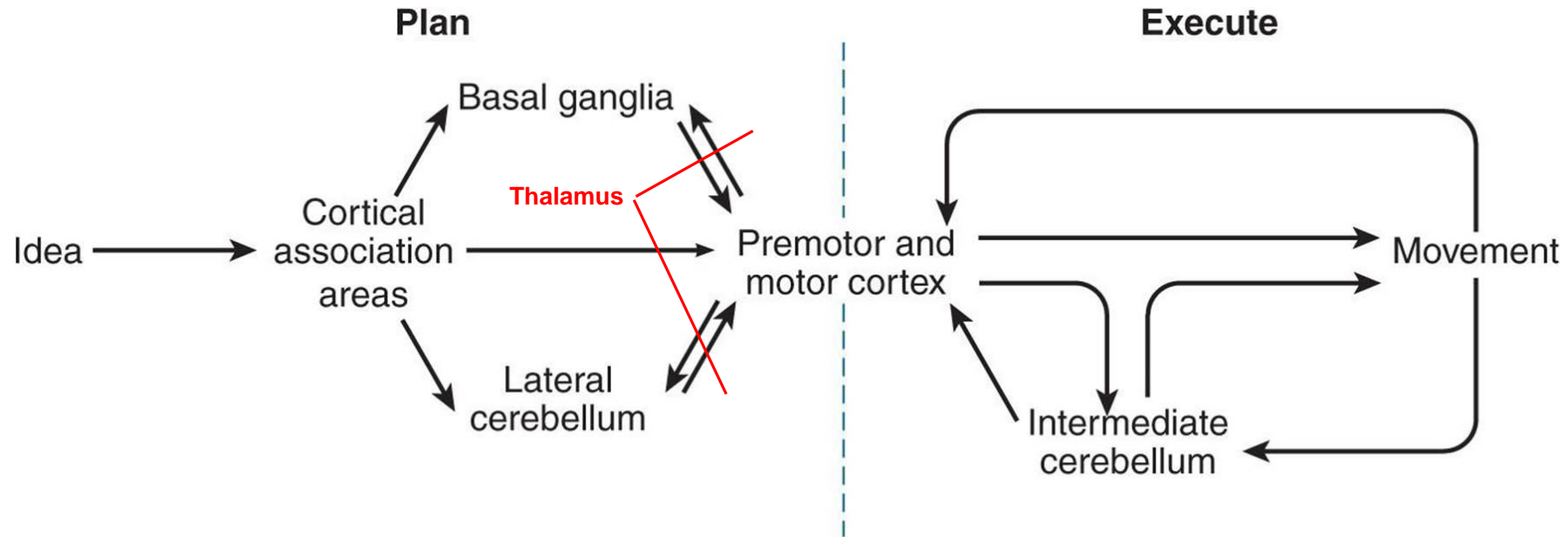
- ovoidní, párový útvar šedé hmoty lokalizovaný v centru mozku nad mozkovým kmenem
- každá strana thalamu obsahuje šest skupin jader
 - anteriorní nucleí
 - laterální nucleí
 - mediální nucleí
 - intralaminární nucleí
 - paraventriculární (středové) nucleí
 - retikulární nucleus
- thalamická jádra převádí a modulují informaci přicházející z periferie k mozkové kůře
 - téměř všechny ascendentní dráhy se přepojují (mají synapse) v thalamických jádrech
 - informace je zde tříděna, integrována a analyzována před jejím posunem do mozkové kůry
- tato funkce činí z thalamu tzv. brány (“**gateway**”) k mozkové kůře pro limbické, motorické a všechny senzorycké modality krom čichu (tj. vč. zraku, sluchu, chuti a somatické percepce)



Thalamus – „motorická“ – jádra v řízení pohybu



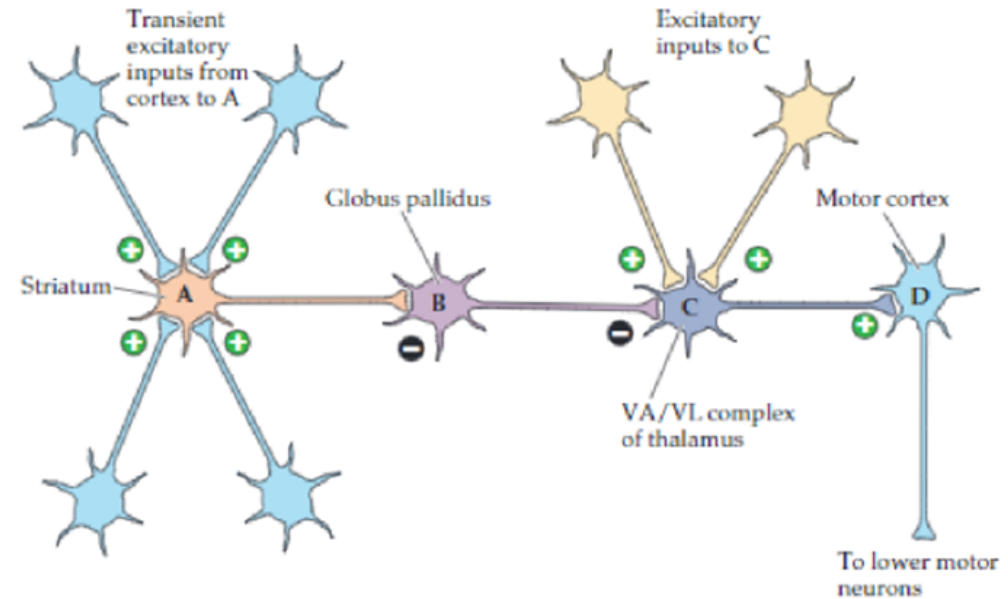
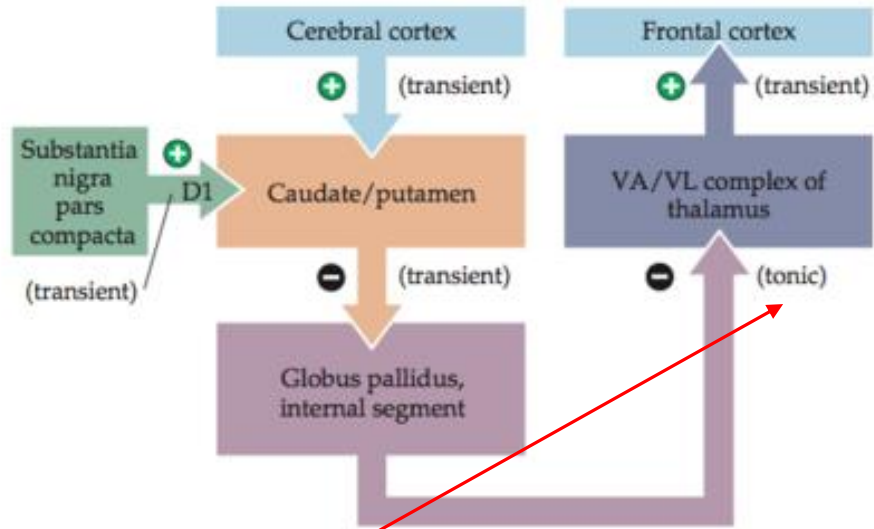
Shrnutí (úrovně 5-6): Kontrola volných pohybů



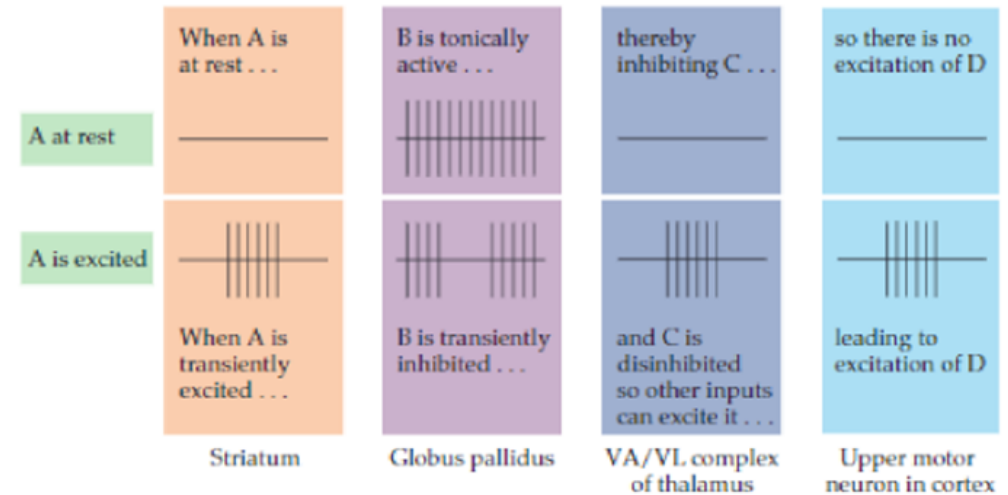
- Pokyny pro volní pohyby vznikají v kortikálních asociačních oblastech
- Mozková kůra, bazální ganglia a cerebellum spolupracují na výběru a plánování nejlepší motorické sekvence
- Vlastní pohyb je iniciován primárním motorickým kortexem a příkazy vedeny cestou kortikospinální (či kortikobulbární) dráhy ke spinálním motoneuronům
- Mozeček poskytuje zpětnou vazbu a zajišťuje úpravu pohybů

Přímá dráha přes BG a disinhibice thalamu

(A) Direct pathway

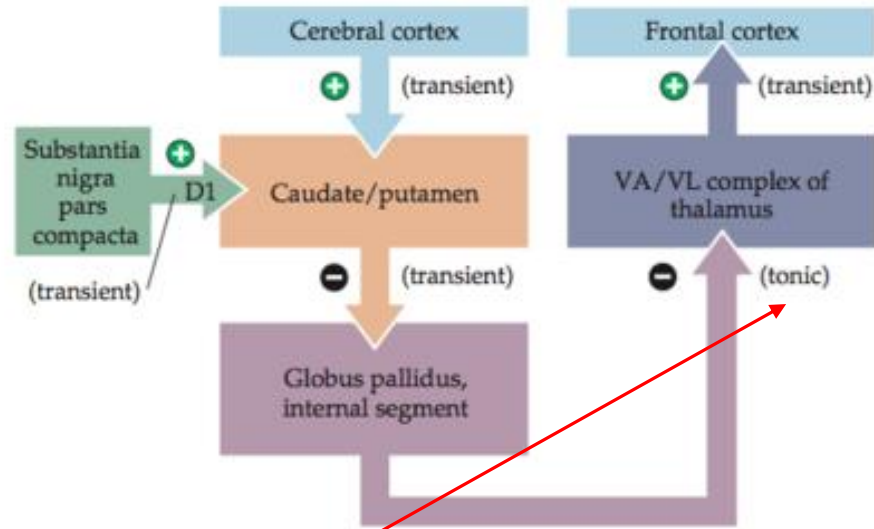


- **GPI má tonický (permanentní) inhibiční efekt** na thalamus a tudíž i cerebrální kortex
 - máme-li se hýbat, je třeba přechodně zrušit tuto inhibici
- pozitivní zpětná vazba
 - 2. a 3. neuron/synaptické spojení jsou inhibiční, tudíž inhibice inhibice (= **disinhibice**) způsobuje excitaci



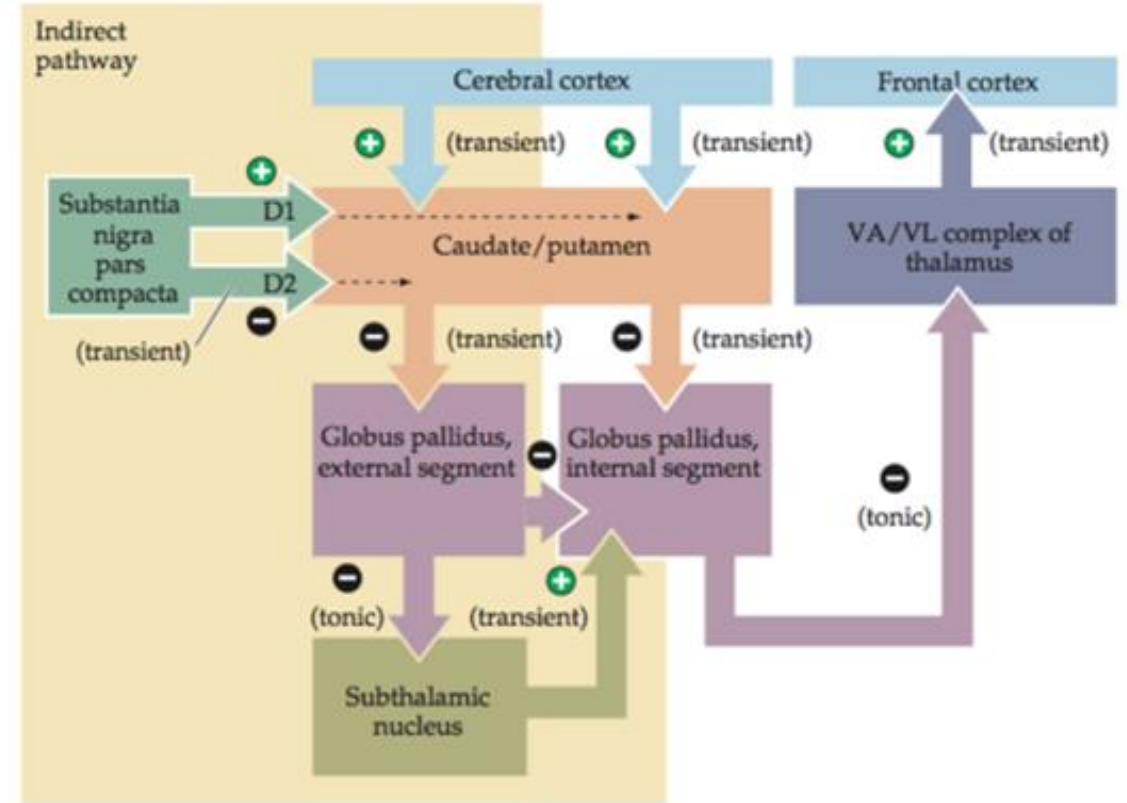
Přímá (+) vs. nepřímá (-) dráha přes BG

(A) Direct pathway



- **GPI má tonický (permanentní) inhibiční efekt** na thalamus a tudíž i cerebrální kortex
 - máme-li se hýbat, je třeba přechodně zrušit tuto inhibici
- pozitivní zpětná vazba
 - 2. a 3. neuron/synaptické spojení jsou inhibiční, tudíž inhibice inhibice (= **disinhibice**) způsobuje excitaci

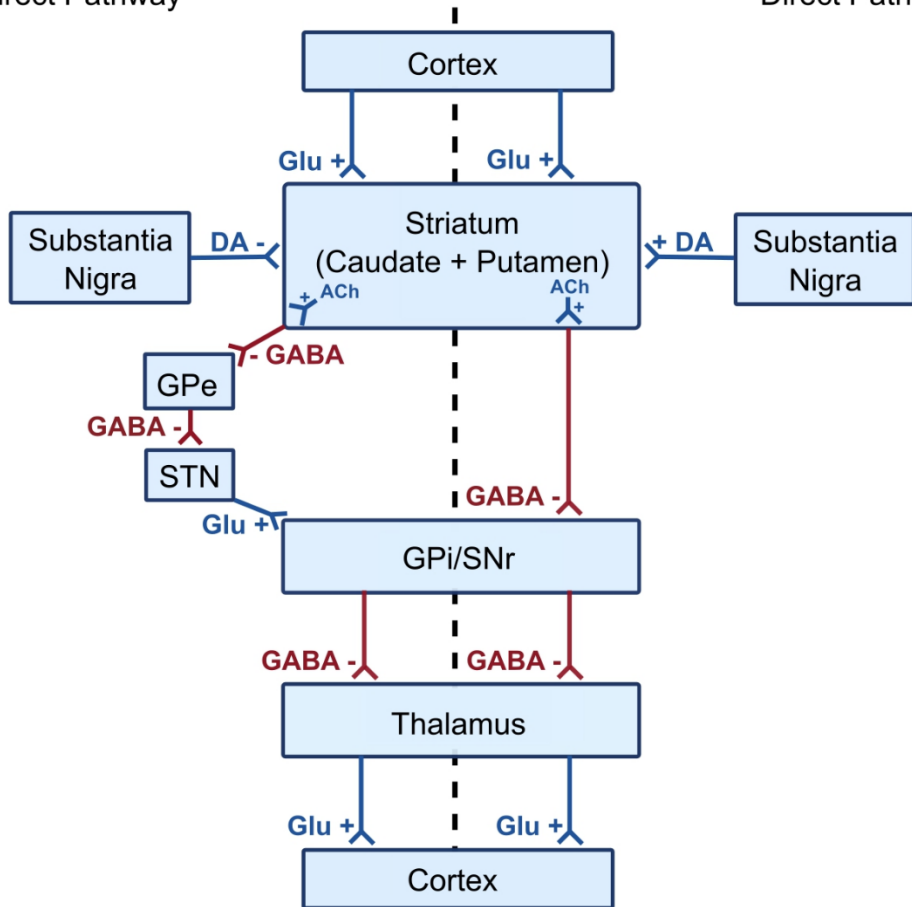
(B) Indirect and direct pathways



- **zesílení tonického inhibičního efektu GPI** na thalamus a tedy i cerebrální kortex
 - negativní zpětná vazba
 - subthalamické jádro dostává inhibiční stimuly z GPe a navíc jako jedno z mála BG realizuje n. subthalamicus excitační (glutamát) vliv na GPI

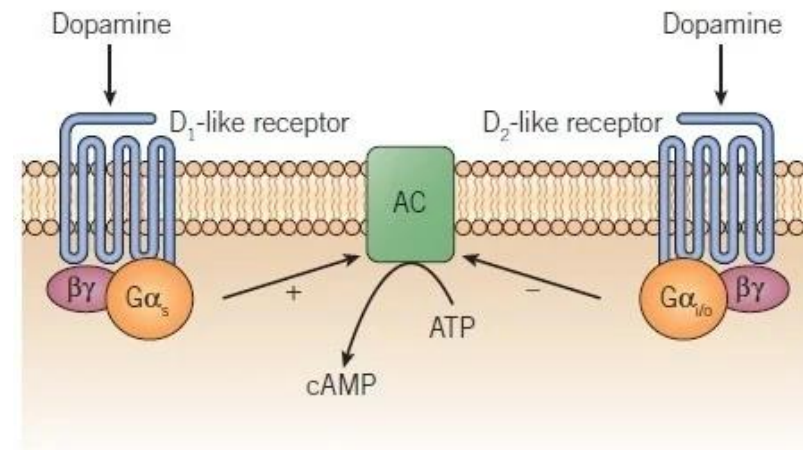
Kritická role dopaminu na aktivitu BG

Indirect Pathway

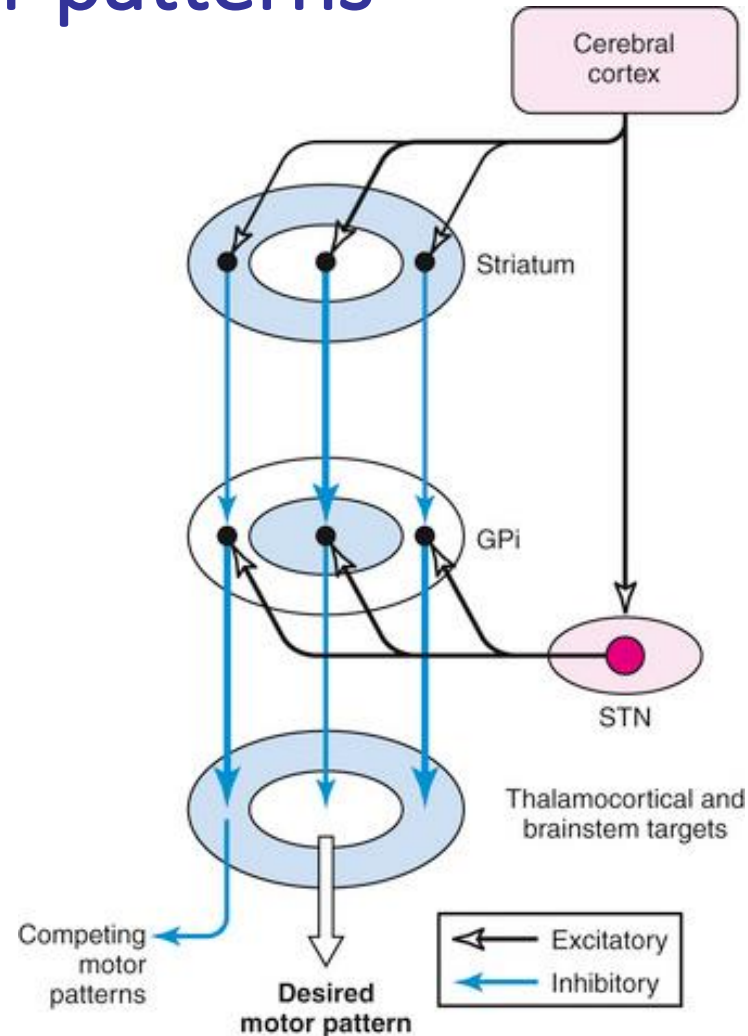


Direct Pathway

- Přímá a nepřímá dráha skrze BG mají víceméně **opačný výsledný efekt** na thalamická motorická centra
 - jak to že se tedy vůbec dokážeme pohnout?
 - normální funkce BG zjevně vyžaduje důslednou rovnováhu mezi aktivitou přímé a nepřímé dráhy
- přímá dráha
 - výsledný efekt je excitace motorického kortexu (positive feedback loop)
 - **striatální neurony přímé dráhy mají D1 dopaminové receptory, které depolarizují bb. v odpovědi na dopamin**
- nepřímá dráha
 - výsledný efekt je inhibice motorického kortexu (negative feedback loop)
 - **striatální neurony nepřímé dráhy mají D2 dopaminové receptory, které hyperpolarizují bb. v odpovědi na dopamin**
- **nigrostriatální projekce** ze substantia nigra pars compacta do striata je naprosto zásadní drahou při modulaci přímé a nepřímé dráhy prostřednictvím **dopaminu**
 - amplifikuje efekt přímé a zesiluje inhibici nepřímé dráhy na kortex

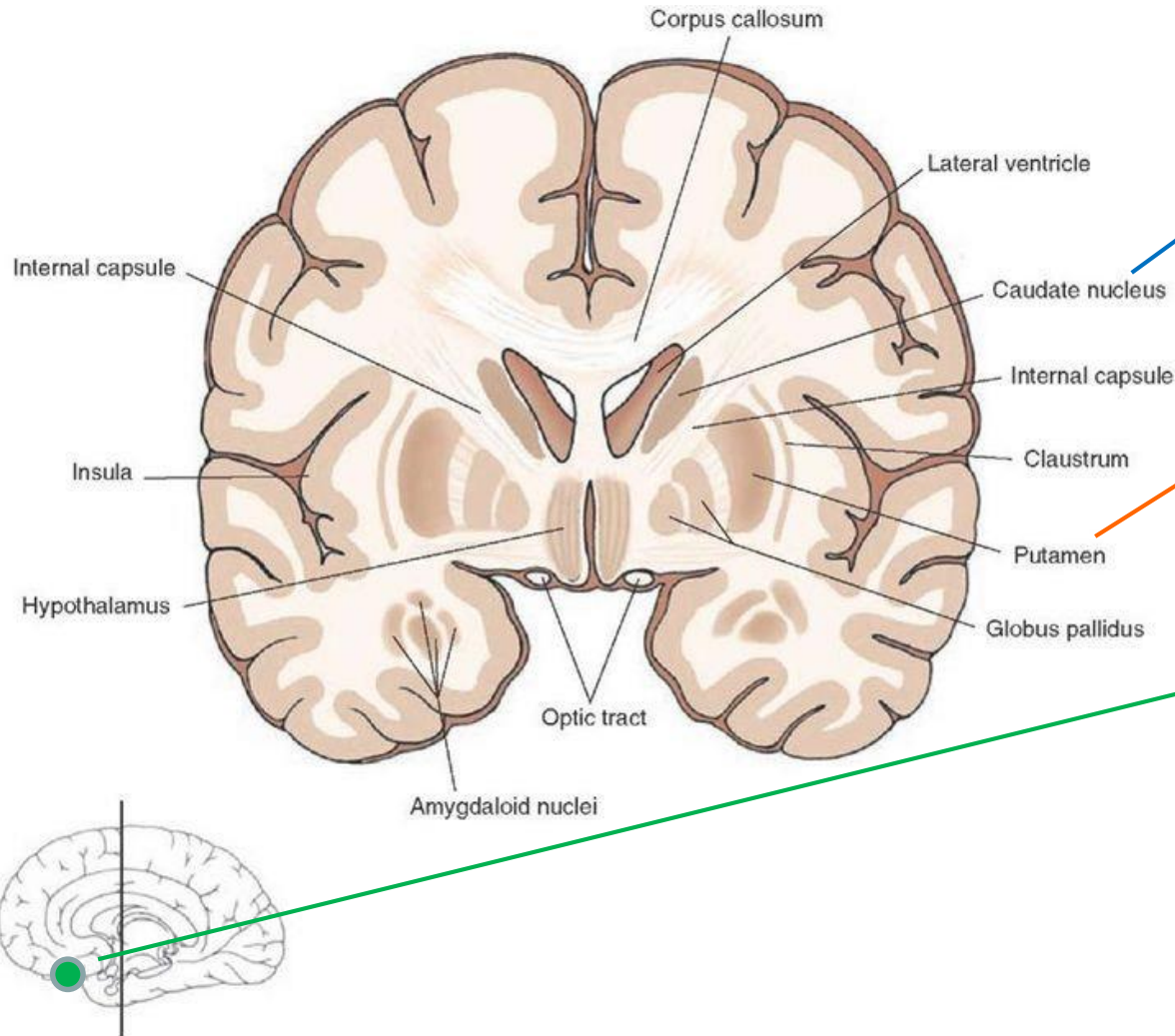


Model of the functional organization of basal ganglia output for selective facilitation and surround inhibition of competing motor patterns



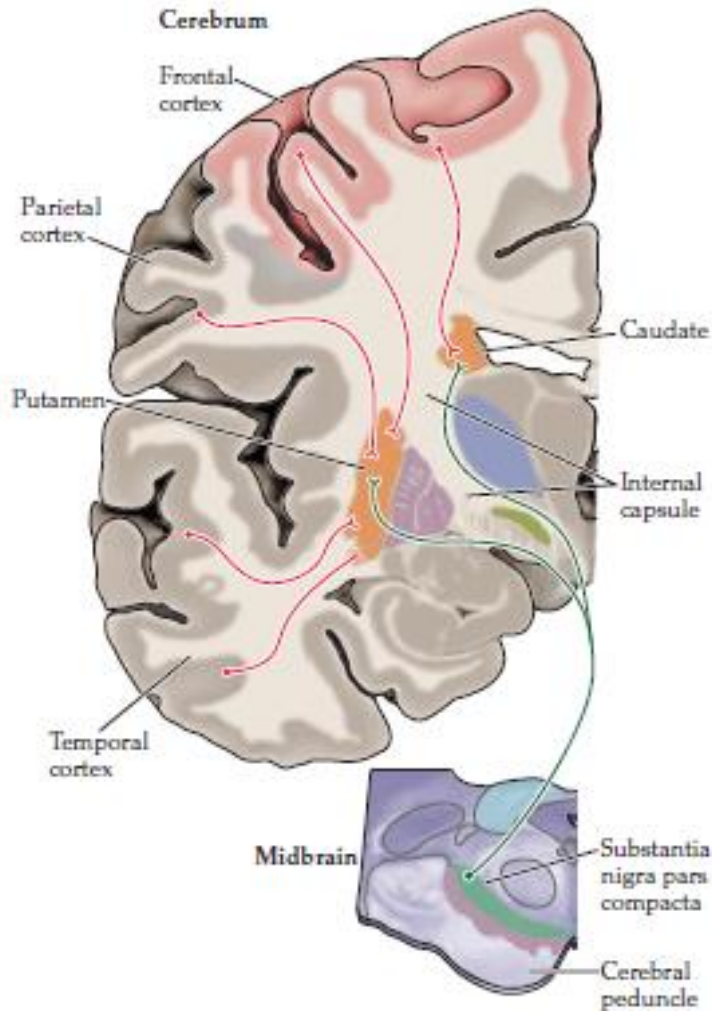
Excitatory projections are indicated with black arrows; inhibitory projections are indicated with blue arrows. Relative magnitude of activity is represented by line thickness. GPi, globus pallidus internal segment; STN, subthalamic nucleus

Role různých částí BG v kontrole pohybu



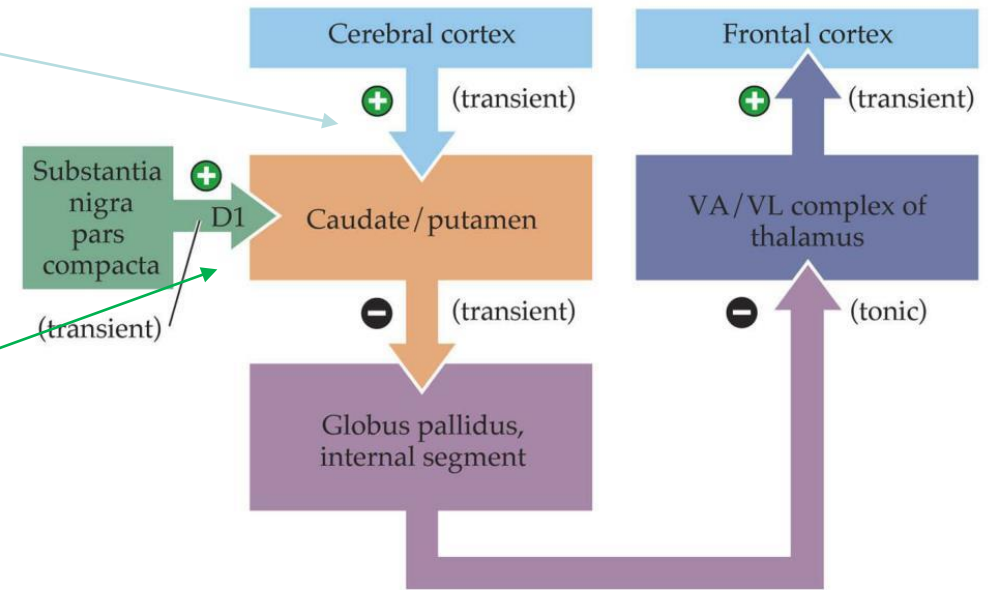
- **vstup – striatum (hl. vstupní brána BG)**
 - NC dostává informace/pokyny z pre-frontálního kortexu a vizuálních oblastí = pohyb očí („okulomotorická smyčka“) a kognitivní schopnosti
 - PU dostává projekce z motorické a senzorické kůry = kontrola pohybu těla („motorická smyčka“)
 - n. accumbens (nezobrazeno na příčném řezu) dostává projekce z ventro-mediální části mozku zpracovávající emoce = modulace afektu
- **výstup – pallidum (GPI) a SNr**
 - ascendentní – thalamus
 - modulace aferentních informací do kůry
 - descendentní – stř. mozek a kmen

Vstupy do BG a vnitřní spojení



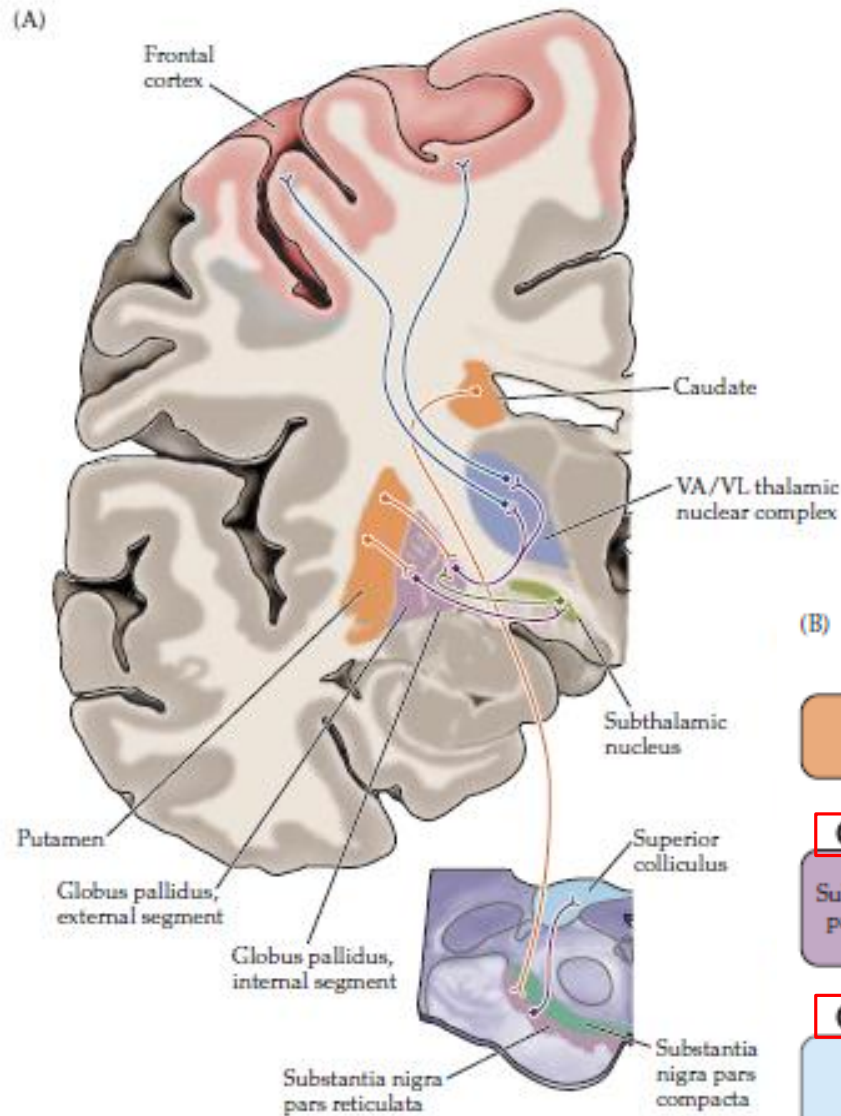
- existují dva hlavní vstupy do BG končící ve striatu
 - (1) z mnoha míst mozkového kortexu (**kortikostriatální dráhy**)
 - **excitatorní – glutamát**
 - rovněž z intralaminárních jader thalamu (**thalamostriatální dráha**)
 - (2) ze substantia nigra pars compacta (**nigrostriatální dráha**)
 - **excitatorní – dopaminergní**
 - vč. dopaminergního spojení z ventrální tegmentální oblasti k n. accumbens v „limbické smyčce“

Direct pathway

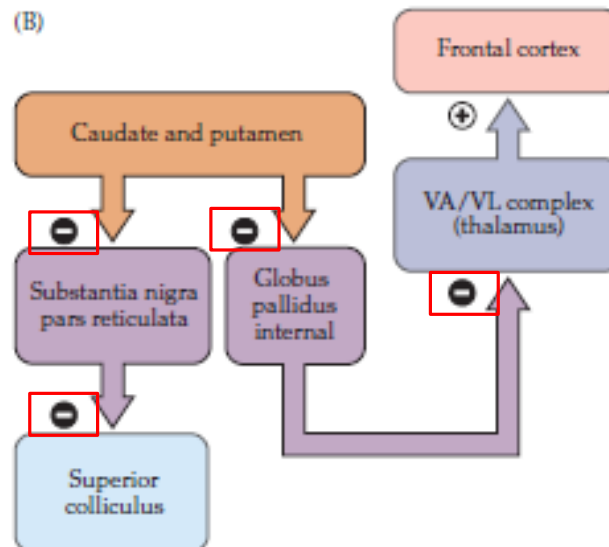


NEUROSCIENCE, Third Edition, Figure 17.8 (Part 1) © 2004 Sinauer Associates, Inc.

Výstupy z BG a vnitřní spojení

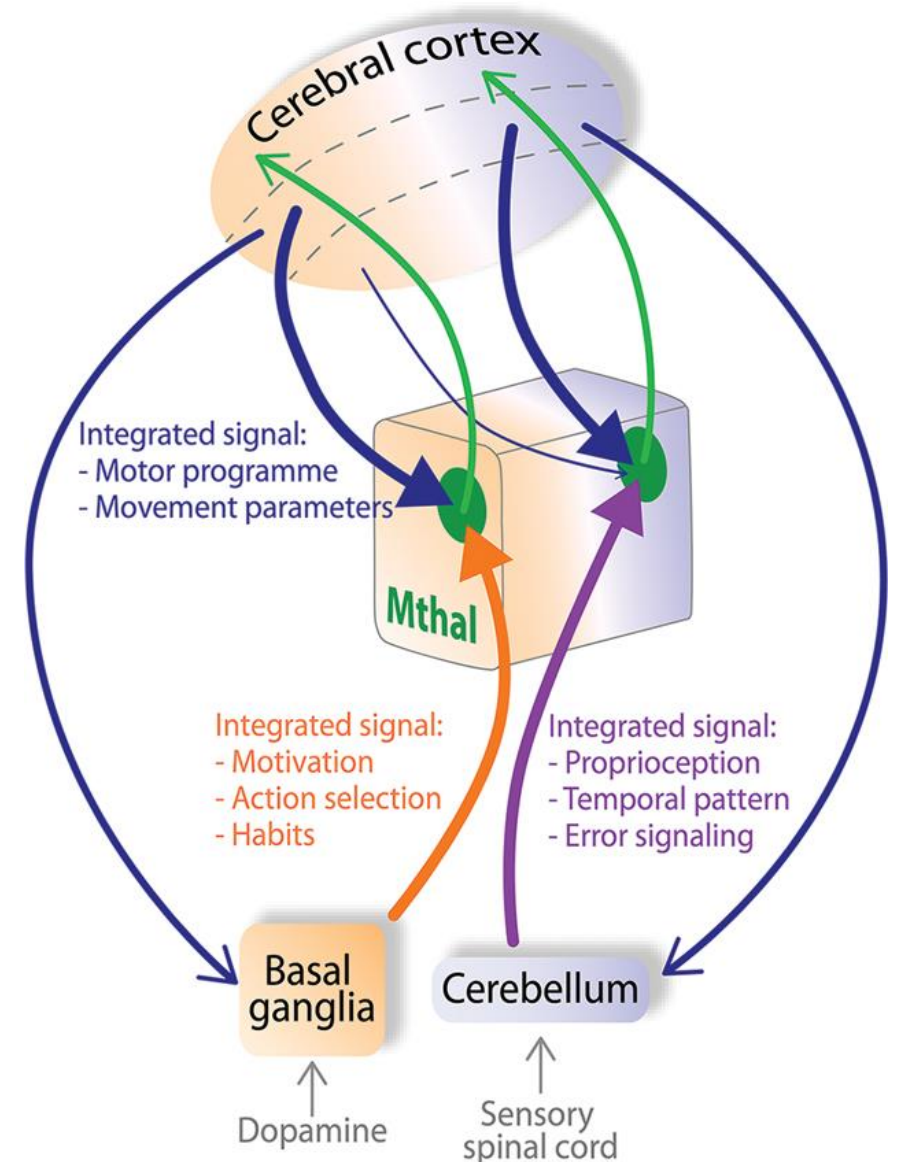


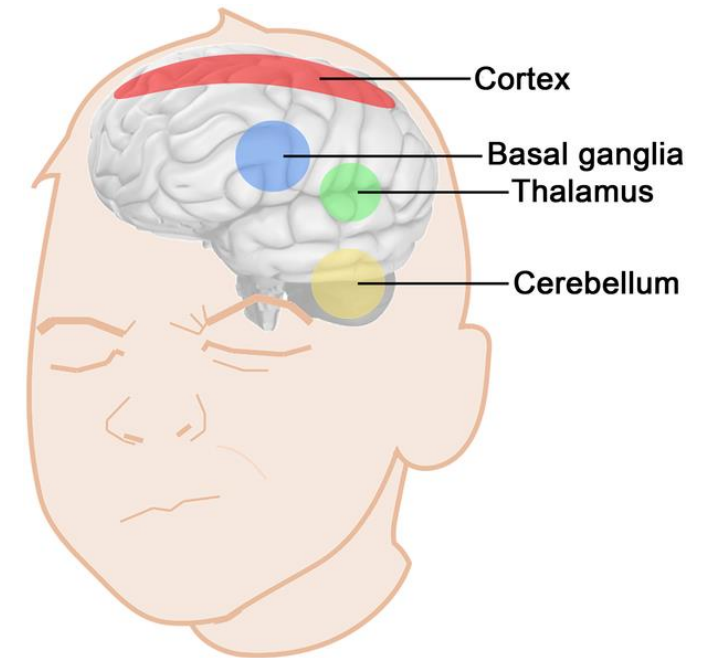
- Striatum komunikuje pomocí inhibičních **GABAergních** spojení
 - se substantia nigra pars reticulata
 - s GPi
 - a také GPe
- Dva hlavní výstupy z BG (oba inhibiční **GABAergní**) projikují
 - z GPi do thalamu
 - k mnoha thalamickým strukturám cestou dvou svazků:
 - ansa lenticularis a fasciculus lenticularis
 - ze substantia nigra pars reticularis do colliculus superior zapojeného v kontrole pohybů očí a také k VA/VL thalamickým jádrům



Aferentní a eferentní spoje mozkové kůry

- eferentní spojení
 - přímo k alfa motoneuronům míchy cestou kortikospinální dráhy
 - kortikorubrální, kortikotektální a kortikoretikulární trakty modulující přísl. descendní dráhy (rubrospinální, tektospinální a retikulospinální trakty)
 - **kortikostriatální trakt k n. caudatus a putamen striata bazálních ganglií**
 - **kortikopontinní trakt a kortiko-olivární trakt k cerebellu**
 - kortikokortikální dráhy k dalším mozkovým oblastem
- aferentní dráhy
 - nepřímo cestou kortikothalamických drah (vč. těch z mozečku a bazálních ganglií)





PORUCHY EXTRAPYRAMIDOVÉHO MOTORICKÉHO SYSTÉMU

Poruchy extrapyramidového systému / BG

- (1) hypo-/akineticko-hypertonický/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) hyper-/dyskineticko-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)
 - L-DOPA indukované dyskinesie

Table 20.15

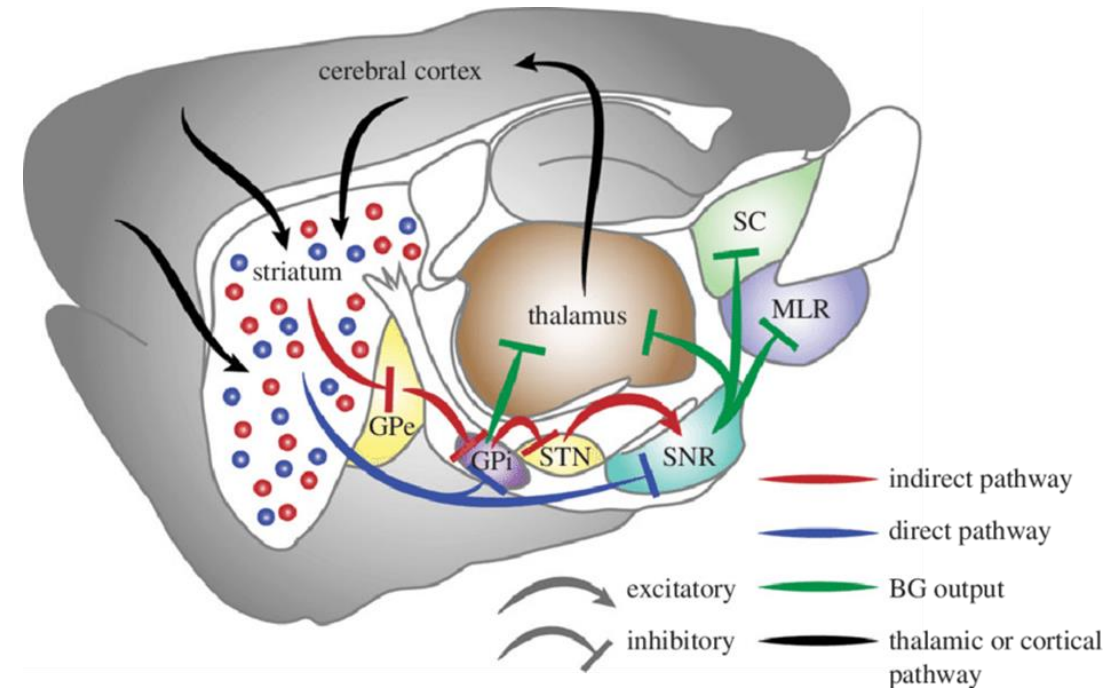
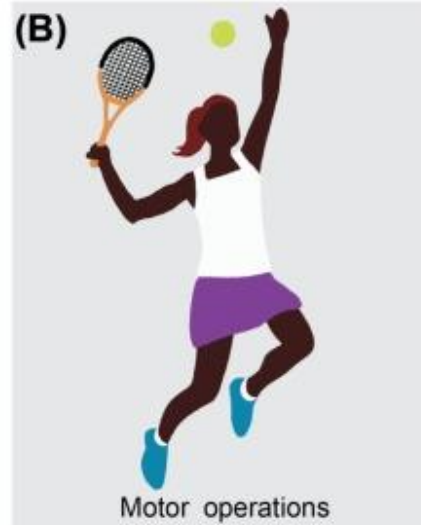
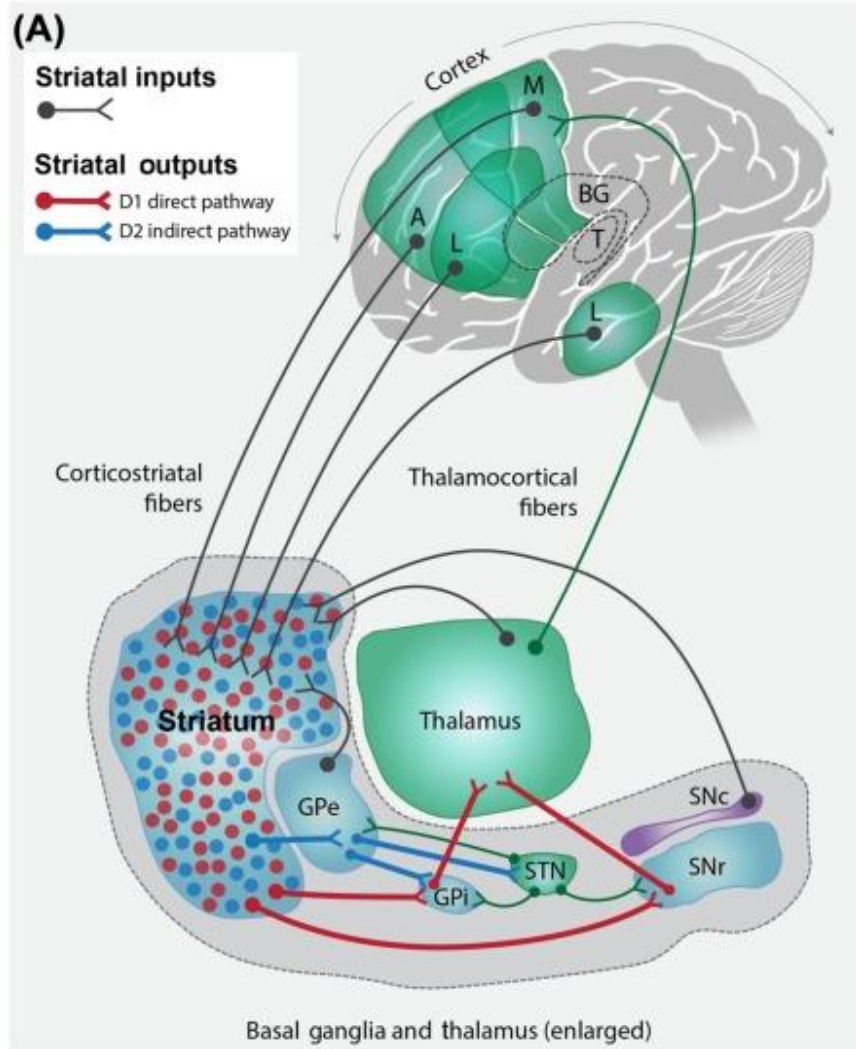
Changes in the major neurotransmitter profile in Parkinson's and Huntington's diseases

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

© Elsevier Science Ltd

Striatum tvoří dvě populace neuronů



Medium spiny neurons (MSNs) striata

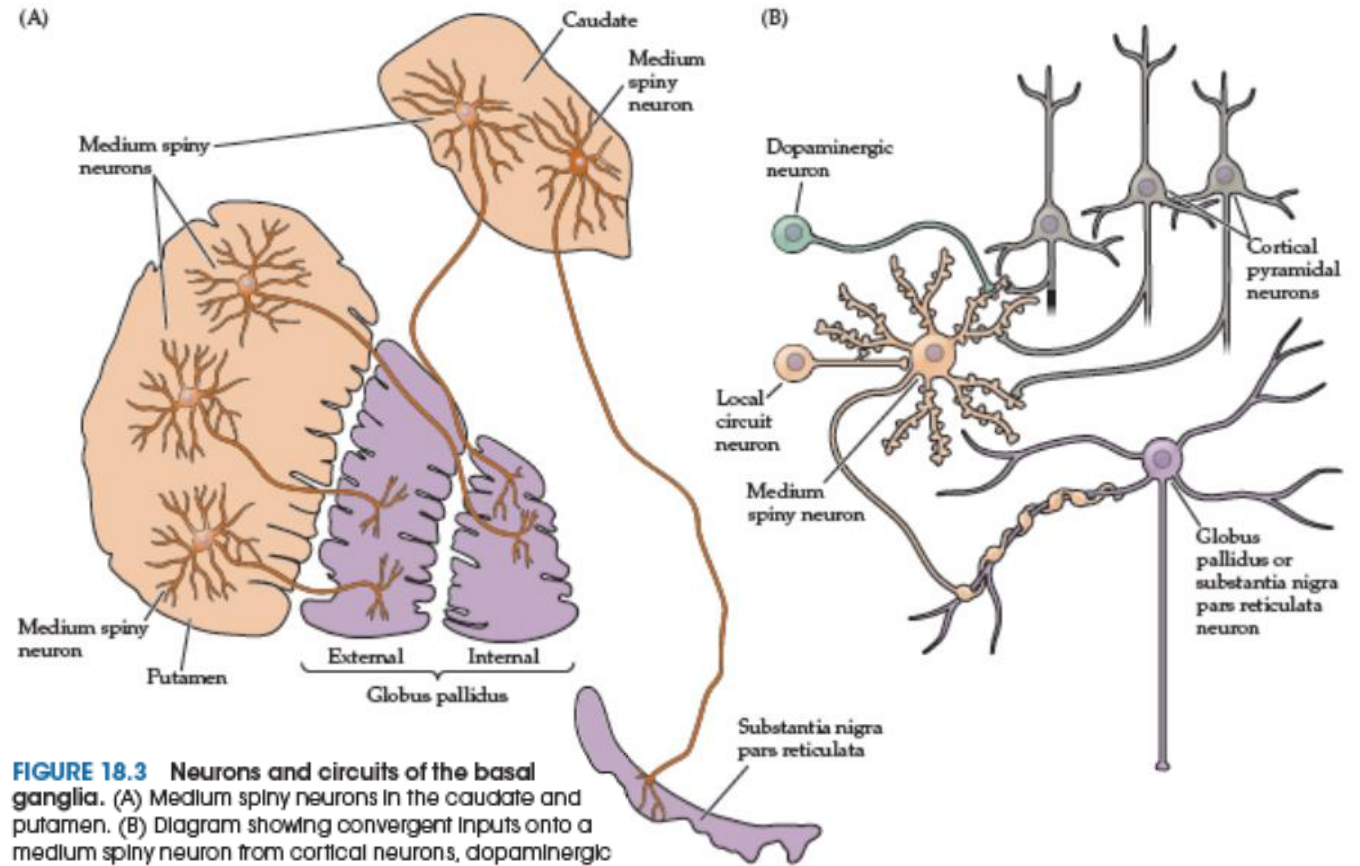
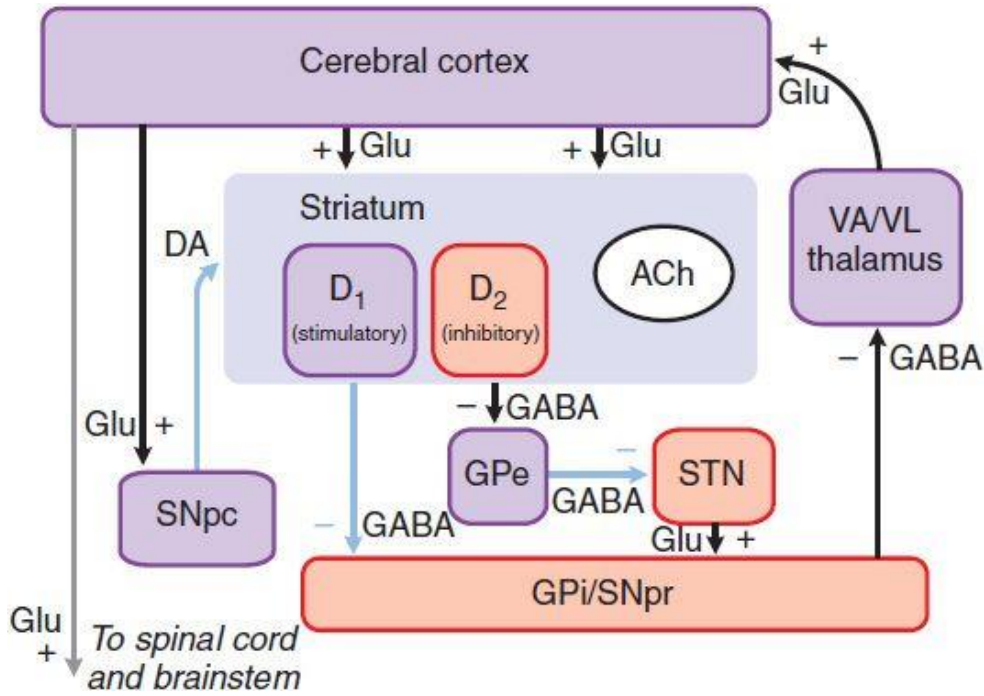
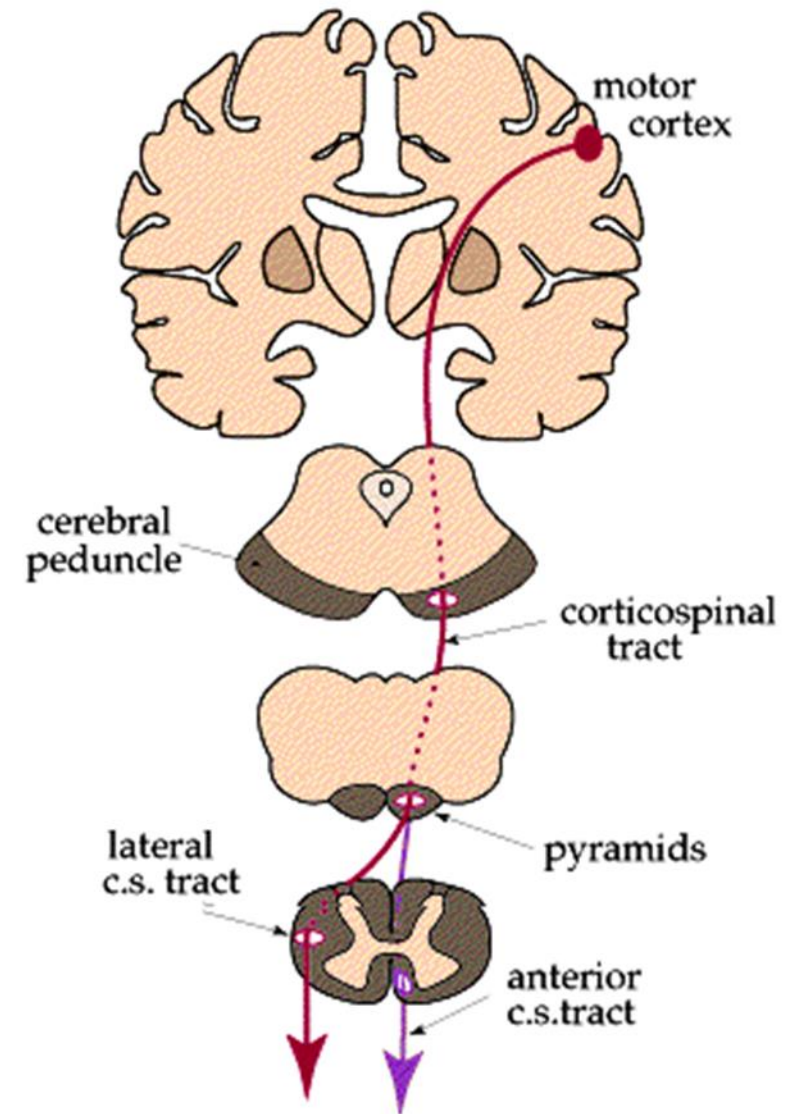


FIGURE 18.3 Neurons and circuits of the basal ganglia. (A) Medium spiny neurons in the caudate and putamen. (B) Diagram showing convergent inputs onto a medium spiny neuron from cortical neurons, dopaminergic cells of the substantia nigra, and local circuit neurons within the striatum. The arrangement of these synapses indicates that the response of the medium spiny neurons to their principal input, derived from the cerebral cortex, can be modulated by dopamine and the inputs of local circuit neurons. The primary output of the medium spiny cells is to neurons in the globus pallidus and substantia nigra pars reticulata.

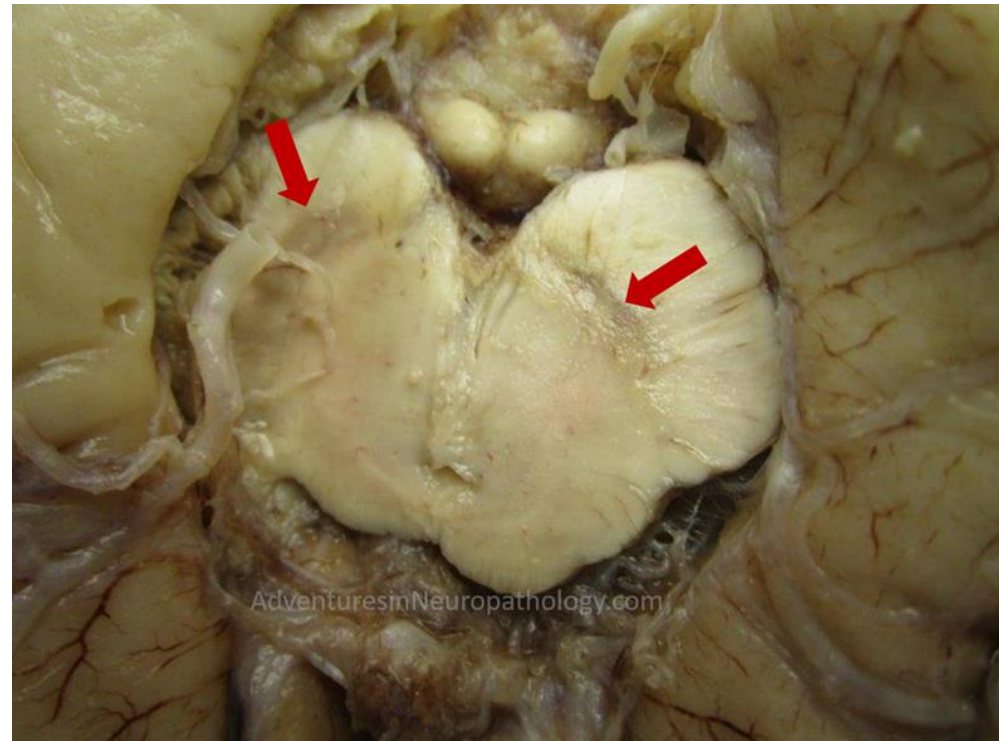
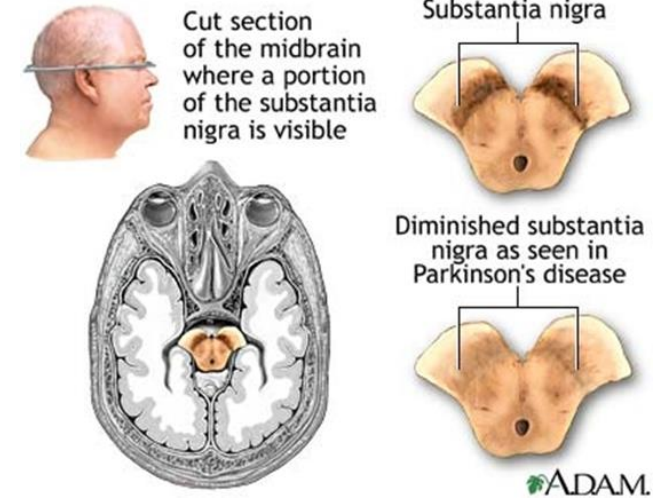
Centrální motorické řídicí systémy

- (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 **změně svalového tonu** a ke změnám výbavnosti reflexů
- (2) **extrapyramidový** systém podporuje rychlé, přiměřené a 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, k řízení rovnováhy a korekci chyb
 - poruchy cerebella vedou k nepravidelnému, nekoordinovanému a trhavému pohybu (**ataxií**), s charakteristickými příznaky, jako je dysmetrie, adiadochokineza, intenční tremor a nebo porucha chůze a pohybů trupu



Parkinsonova choroba

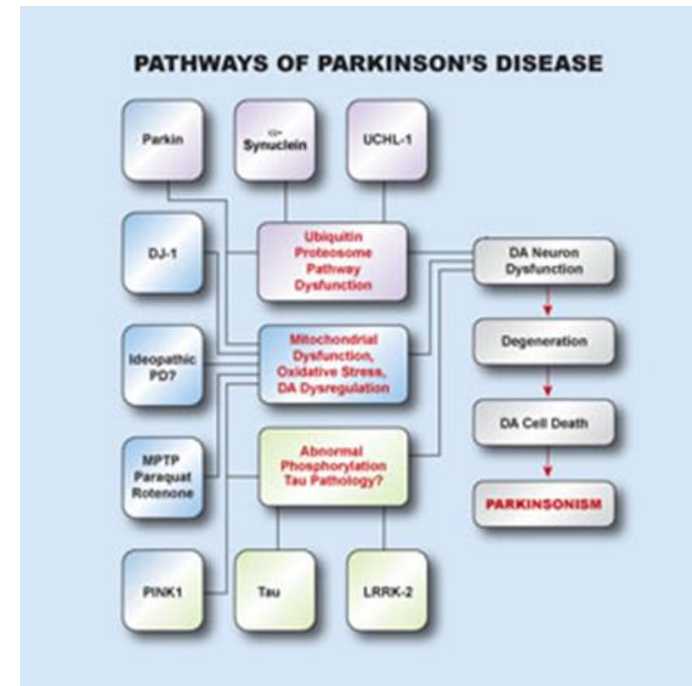
- degenerativní **postižení/destrukce buněk SNc** produkujících **dopamin**
 - progresivní destrukce nigrostriatální dráhy s následnou redukcí dostupnosti dopaminu ve striatu a jeho nadměrné GABA-ergní (inhibiční) aktivitě
 - **příznaky při 70-85% destrukci**
- typicky po 50. roku věku, vzácně i časněji
- etiologie
 - idiopatická – degenerace bb. substantia nigra
 - cévní onemocnění mozku - ischemie
 - toxické (např. po otravě CO)
 - časný nástup – genetické příčiny
 - mutace v genech pro α -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



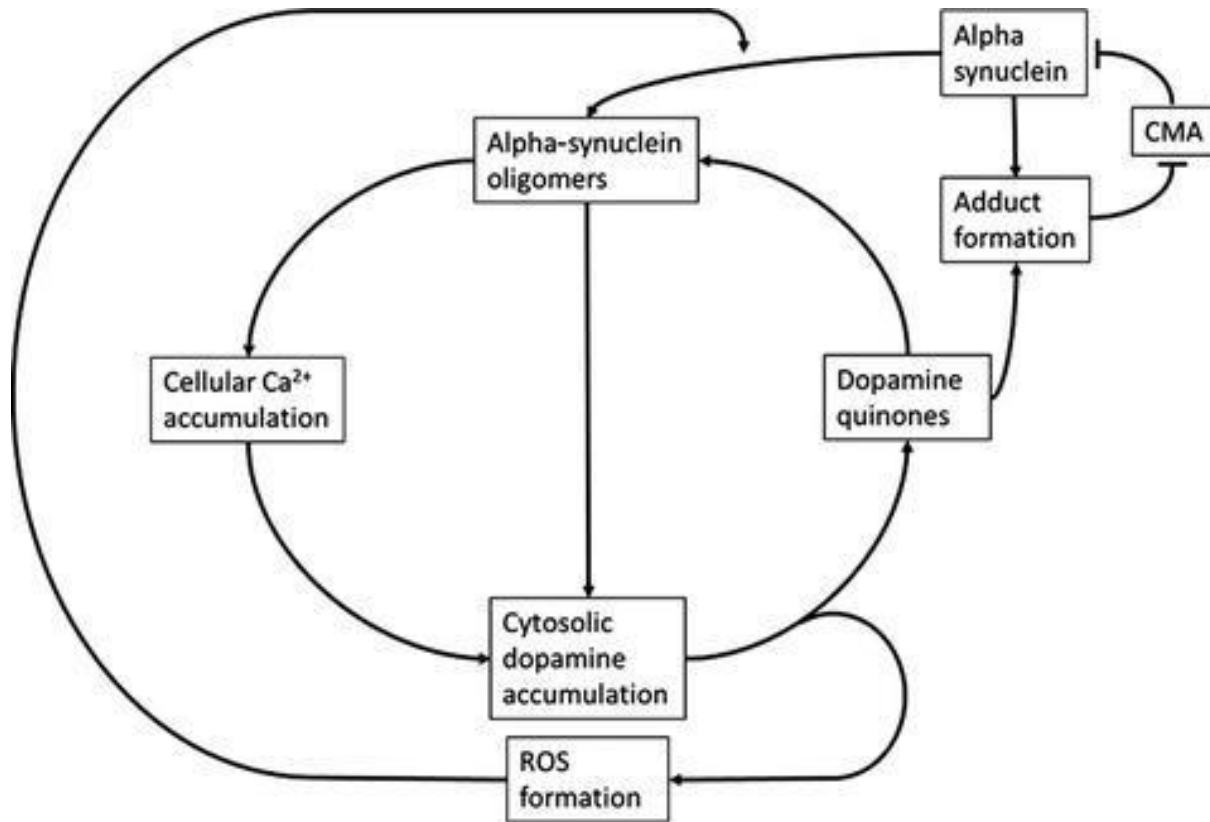
Etiopatogeneze PD

- 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 (**α -synuclein** → **Lewyho tělíčka**)
 - (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 – antioxidační 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
PARK2	6q25.2-q27	<i>parkin</i>	AR
PARK3	2p13	unknown	AD
PARK5	4p14	<i>UCH-L1</i>	AD
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



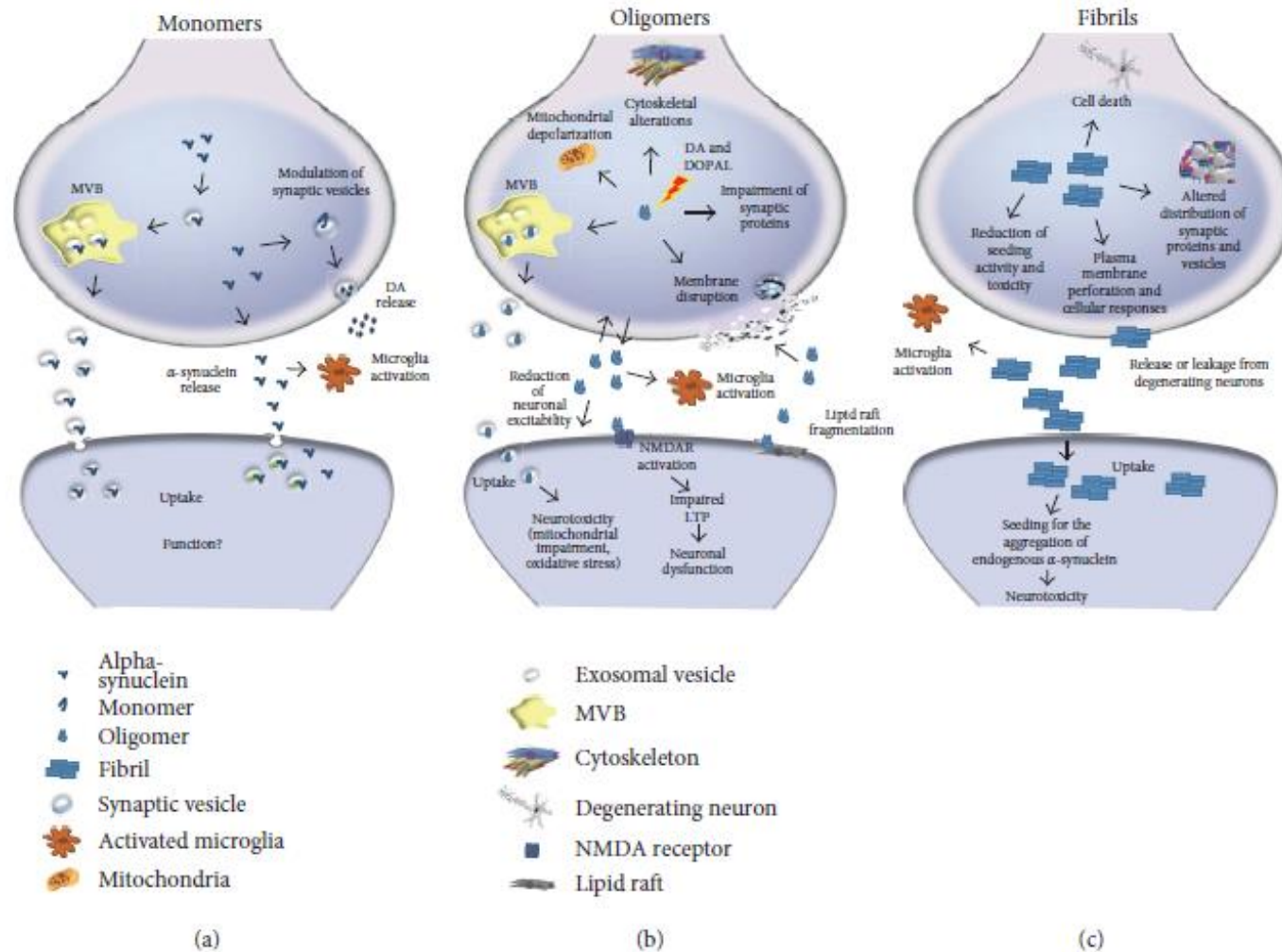
Parkinsonova nemoc – etiologie



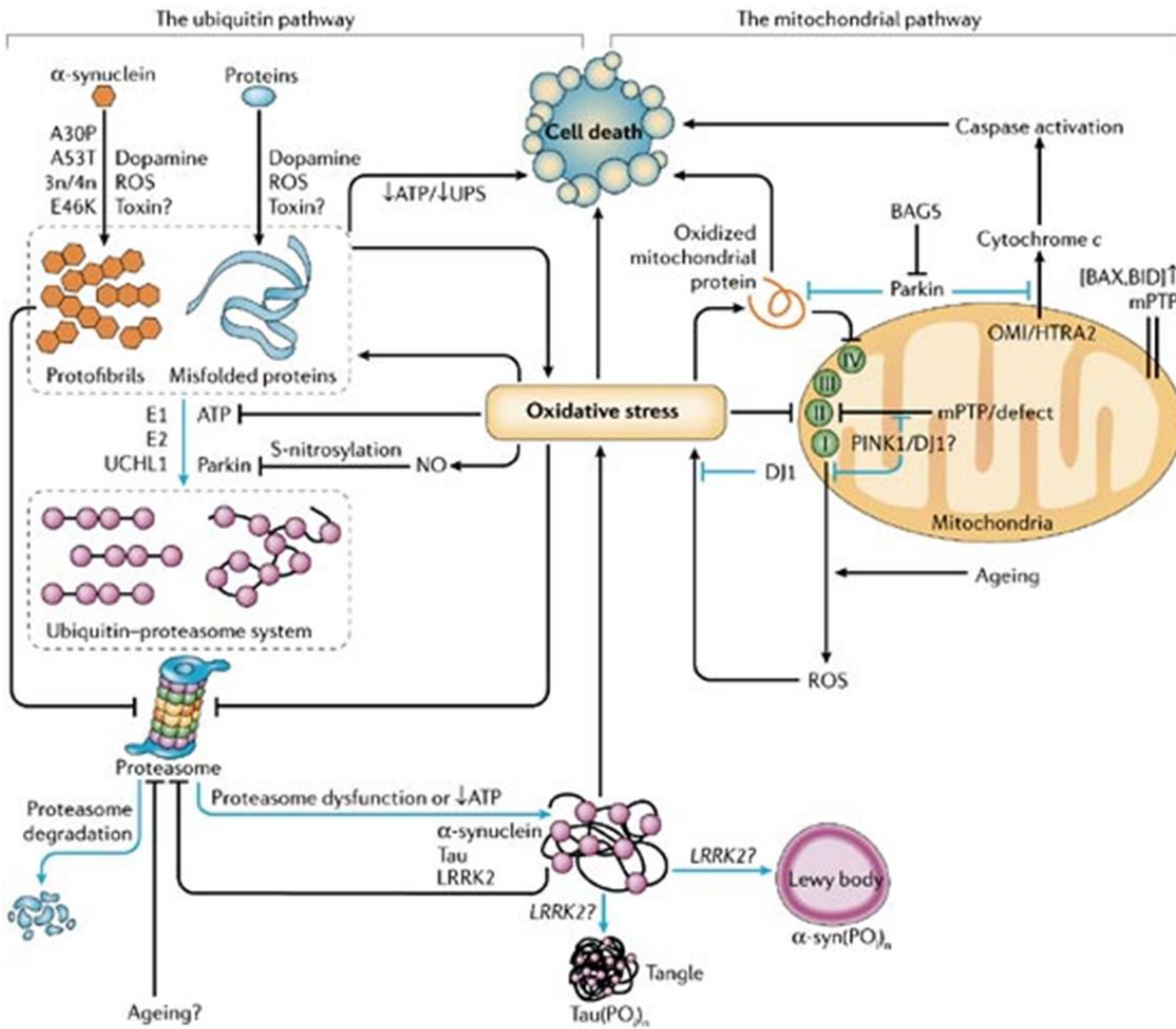
- Parkinson's disease (PD) is characterised by selective and severe degeneration of the substantia nigra pars compacta and the locus coeruleus (LC), which underlies the most prominent symptoms
- An α -synuclein deposition at synaptic sites can impair synaptic dopamine release and induces the death of nigrostriatal neurons
- Although α -synuclein accumulation has long been established to play a causal role in the disease, it alone cannot explain the selective degenerative pattern
- Recent evidence shows that the selective vulnerability could arise due to the large presence of cytosolic catecholamines and Ca^{2+} ions in the substantia nigra pars compacta and LC specifically that can be aberrantly affected by α -synuclein accumulation
- Moreover, each has its own toxic potential, and disturbance of one can exacerbate the toxic effects of the others
- This presents a mechanism unique to these areas that can lead to a vicious degenerative cycle
- Interestingly, in familial variants of PD, the exact same brain areas are affected, implying the underlying process is likely the same
 - however, the exact disease mechanisms of many of these genetic variants remain unclear. Here, we review the effects of the PD-related genes Parkin, PINK1 and DJ-1.

Monomerní, oligomerní a fibrilární α -synuclein na synaptických zakončeních

- (a) **Monomeric α -synuclein** modulates synaptic function by controlling synaptic vesicle release. This form of the protein can be released in association with exosomes, activates microglial cells, and can be internalized at postsynaptic sites.
- (b) **Oligomeric α -synuclein** formation is enhanced by the interaction of monomeric protein with DA. Alpha-synuclein oligomers can form a stable adduct with the toxic dopamine metabolite DOPAL. Oligomers can be released in association with extracellular vesicles and then activate microglia. Alpha-synuclein oligomers can disrupt synaptic vesicles membranes as well as presynaptic and postsynaptic membranes. Exogenous α -synuclein oligomers can damage lipid rafts and affect LTP by activating NMDA receptors. Intracellular α -synuclein oligomers with endogenous or exogenous origin impair mitochondrial functions and cytoskeletal architecture.
- (c) **Fibrillary-aggregated α -synuclein** alters synaptic vesicle release by clustering synaptic vesicles and by perforating plasma membrane. Extracellular fibrils deriving from degenerating neurons in the PD brain can activate microglial cells and actively contribute to alpha-synuclein pathology spreading. The formation of endogenous α -synuclein fibrils can reduce seeding activity and toxicity although exogenous α -synuclein fibrils function as a seed for the aggregation of endogenous α -synuclein in recipient cells.

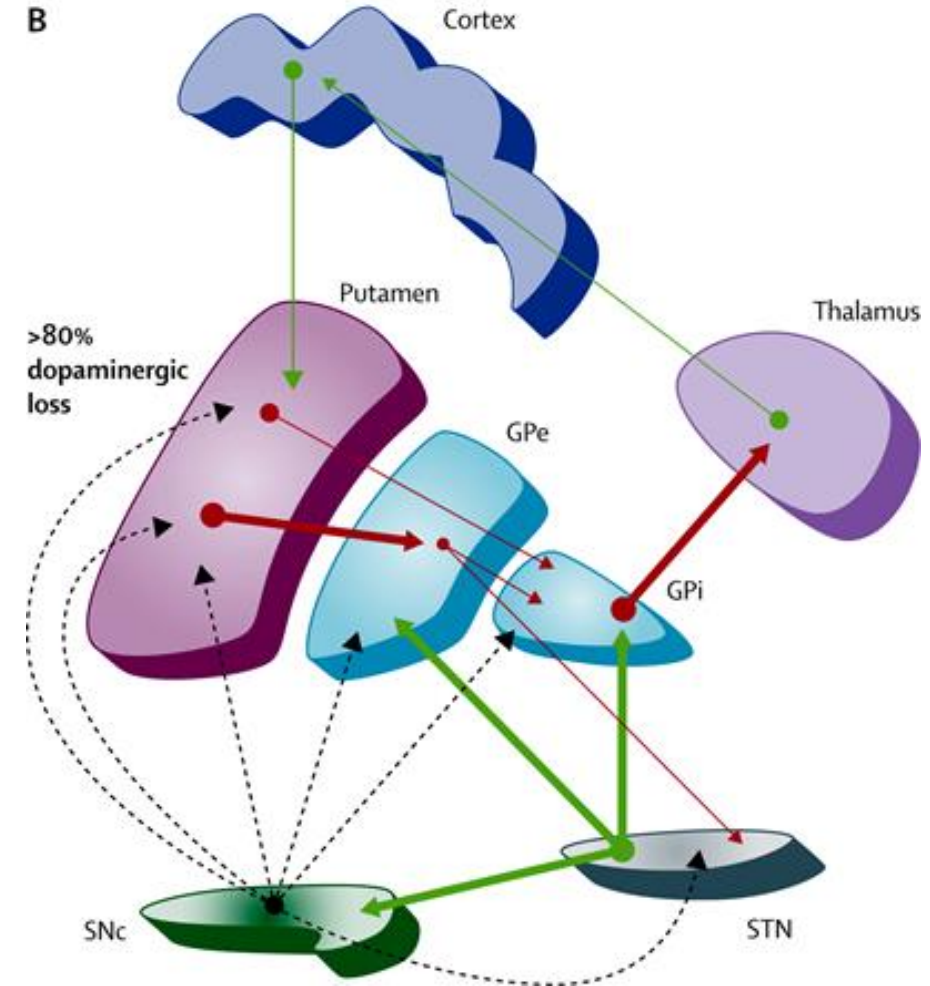
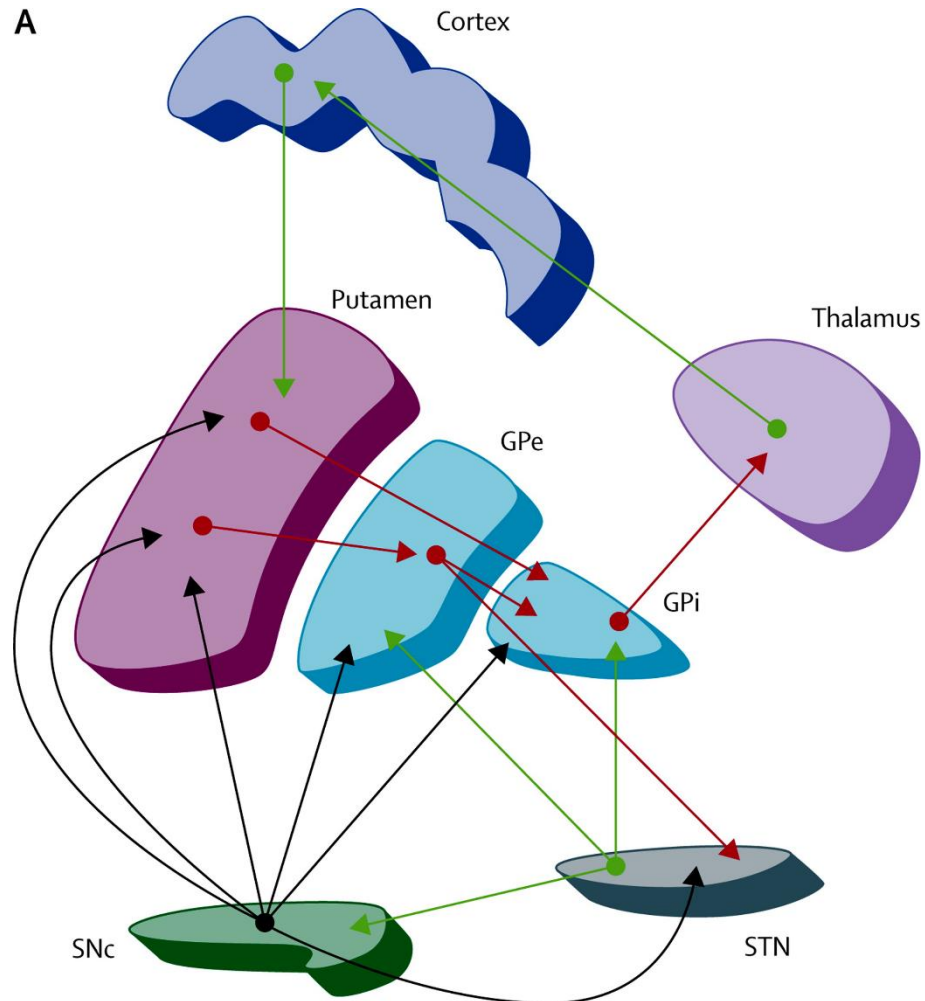


Neurodegeneration pathways in Parkinson's disease

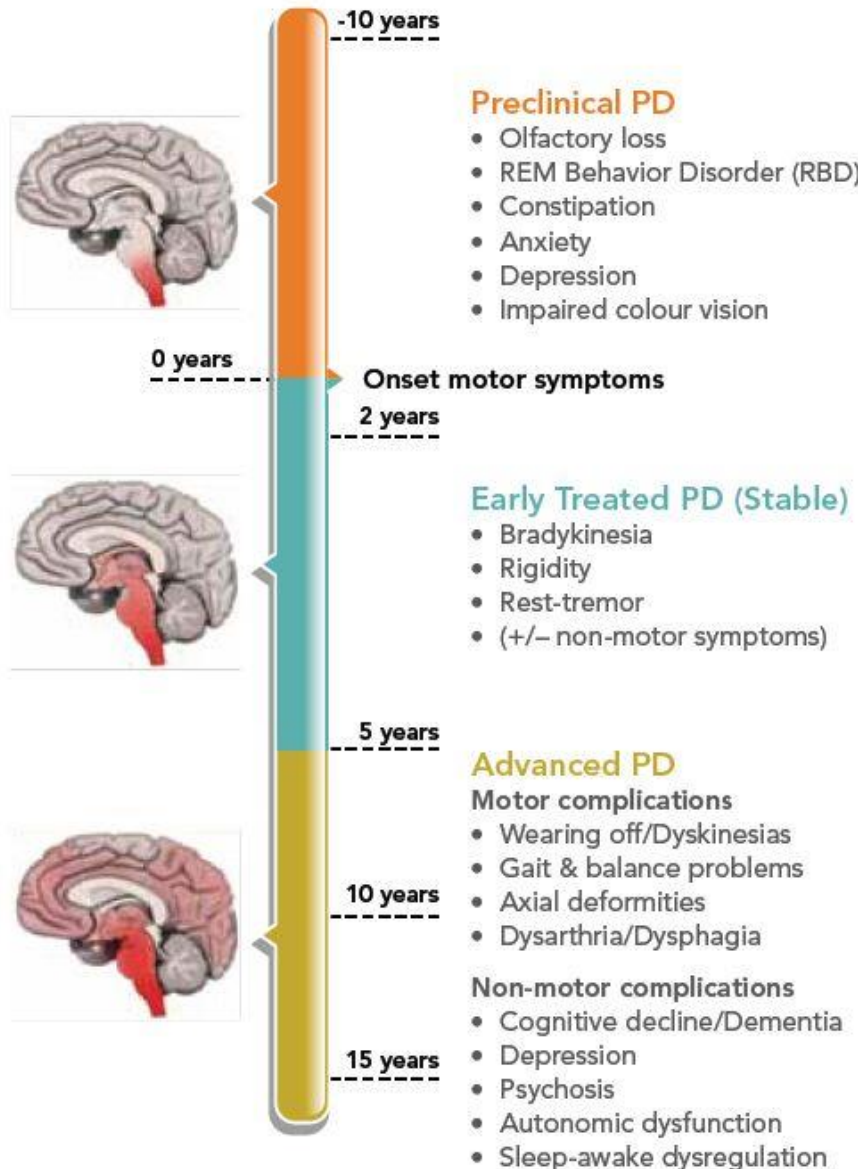


- The discovery of Mendelian inherited genes has enhanced our understanding of the pathways that mediate neurodegeneration in Parkinson's disease.
- One main pathway of cell toxicity arises through α -synuclein, protein misfolding and aggregation.
 - These proteins are ubiquitinated and initially degraded 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. 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 α -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; $-\text{syn}(\text{PO}_4)_n$, phospho--synuclein; A30P, alanine to proline substitution at $-\text{synuclein}$ amino acid residue 30; A53T, alanine to threonine substitution at $-\text{synuclein}$ residue 53; E₁, ubiquitin activating enzyme; E₂, ubiquitin conjugating enzyme; E46K, glutamic acid to lysine substitution at $-\text{synuclein}$ residue 46; NO, nitric oxide; 3n/4n, 3 or 4 copies of α -synuclein; Tau(PO)_n, Tau (PO)_n, phospho-Tau; UCHL1, ubiquitin carboxyl-terminal esterase L1.

Patofyziologie Parkinsonovy nemoci – převaha nepřímé dráhy



Parkinsonova nemoc – symptomatologie



Various Stages of Parkinson Disease

- resting tremor
 - characteristically disappears with purposeful movement but is evident when the extremities are motionless
 - often unilateral
 - slow turning motion (pronation– supination) of the forearm and the hand and a motion of the thumb against the fingers as if rolling a pill
- rigidity
 - passive movement of an extremity may cause the limb to move in jerky increments referred to as cogwheeling
 - increases when another extremity is engaged in voluntary active movement
- bradykinesia (slow movements)
 - take longer to complete most activities and have difficulty initiating movement, such as rising from a sitting position or turning in bed
 - freezing phenomenon
 - shuffling gait with decreased arm swings
- loss of postural reflexes
 - standing with the head bent forward due to forward flexion of the neck, hips, knees, and elbows
 - difficulty in pivoting and loss of balance places the patient at risk for falls
- speech and swallowing problems
 - dysphonia (soft, slurred, low-pitched, and less audible speech)
 - dysphagia, drooling and risk for choking and aspiration
- loss of facial mimics
 - masklike and expressionless and the frequency of blinking decreases
- psychiatric symptomatology
 - depression
 - sleep disturbances
 - hallucinations
 - dementia (late onset, in 20% patients)
- vegetative dysbalances
 - excessive and un-controlled sweating, paroxysmal flushing, orthostatic hypotension, gastric and urinary retention, constipation, and sexual disturbances

Parkinsonova nemoc – symptomatologie

Typical appearance of Parkinson's disease

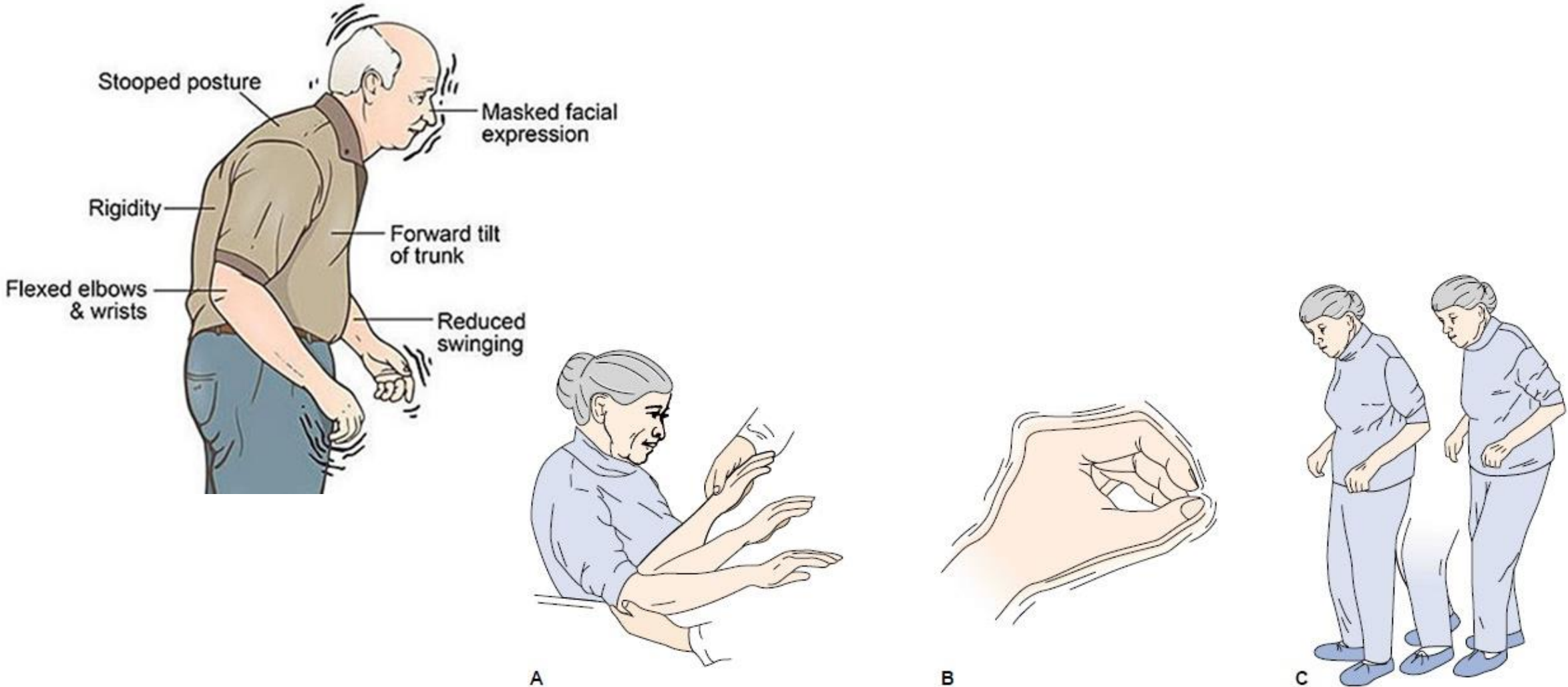
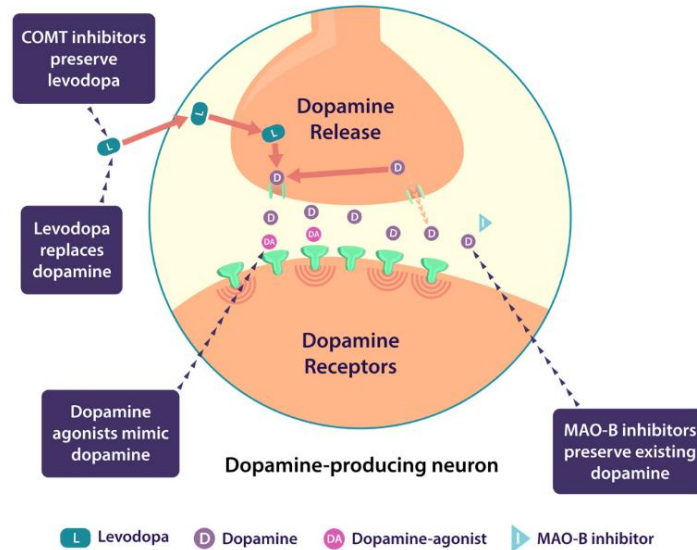


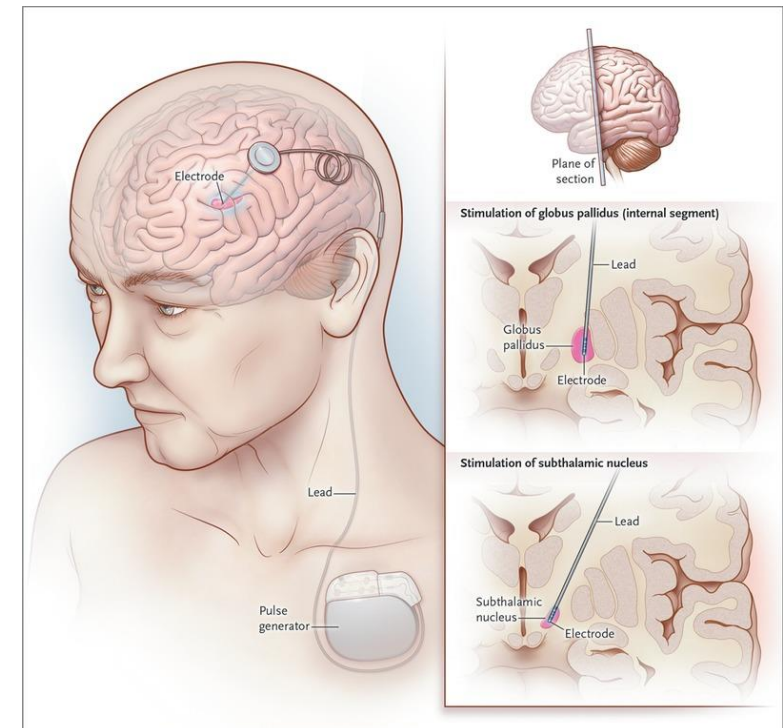
FIGURE 65-5 Manifestations of Parkinson's disease: (A) "cogwheeling" accompanies passive movement of the hand and arm; (B) "pill-rolling" tremor; (C) postural instability, forward stoop, shuffling gait.

Parkinsonova nemoc – léčba

- farmakoterapie – potenciace dopaminergního systému
 - L-DOPA a dopaminoví agonisté
 - další léky prodlužující poločas dopaminu
 - inhibitory cathechol-O-methyltransferázy (COMT)
 - inhibitory monoaminoxidázy B (MAO-B)

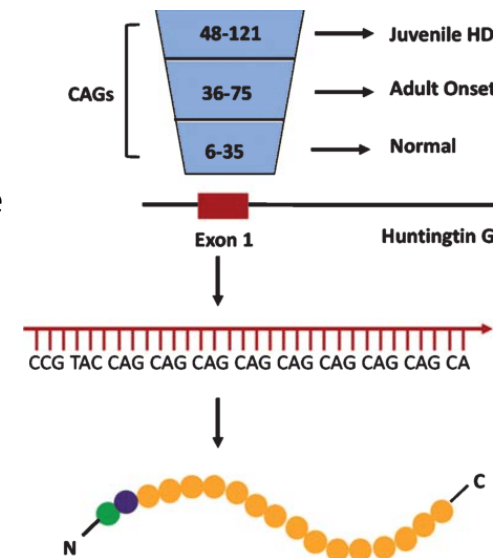
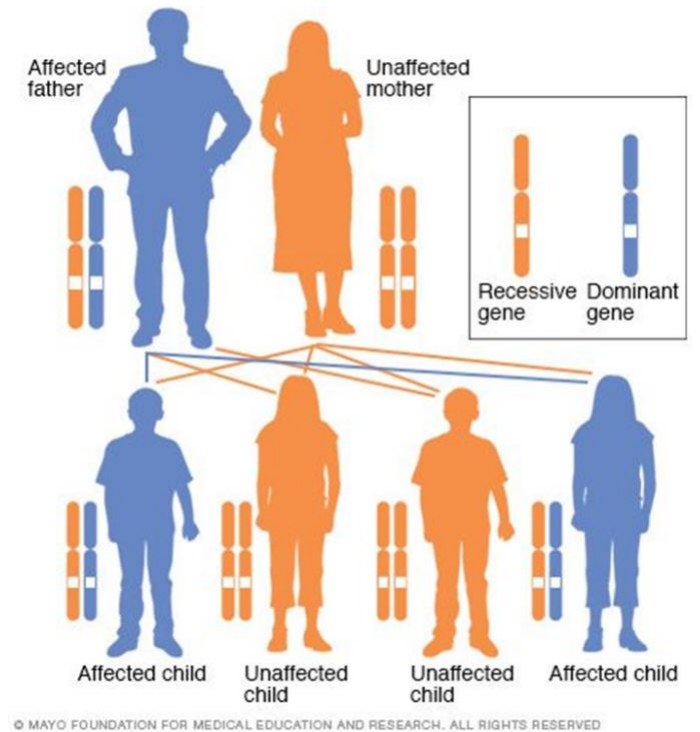


- hluboká mozková stimulace
 - (DBP, deep brain stimulation)



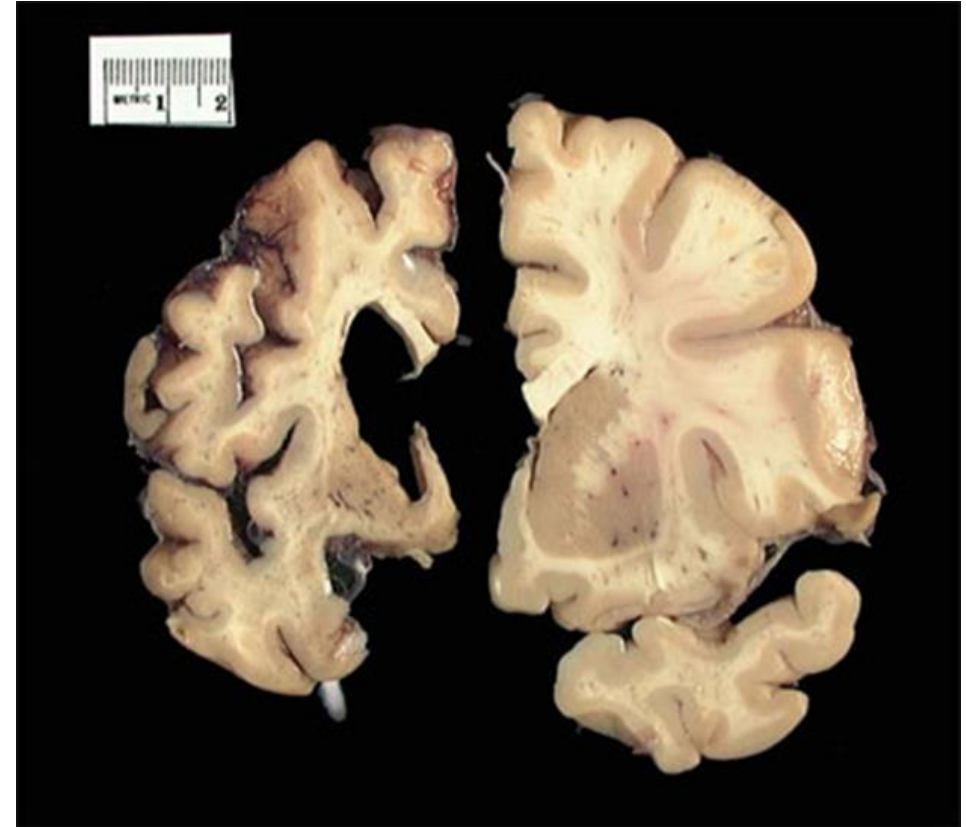
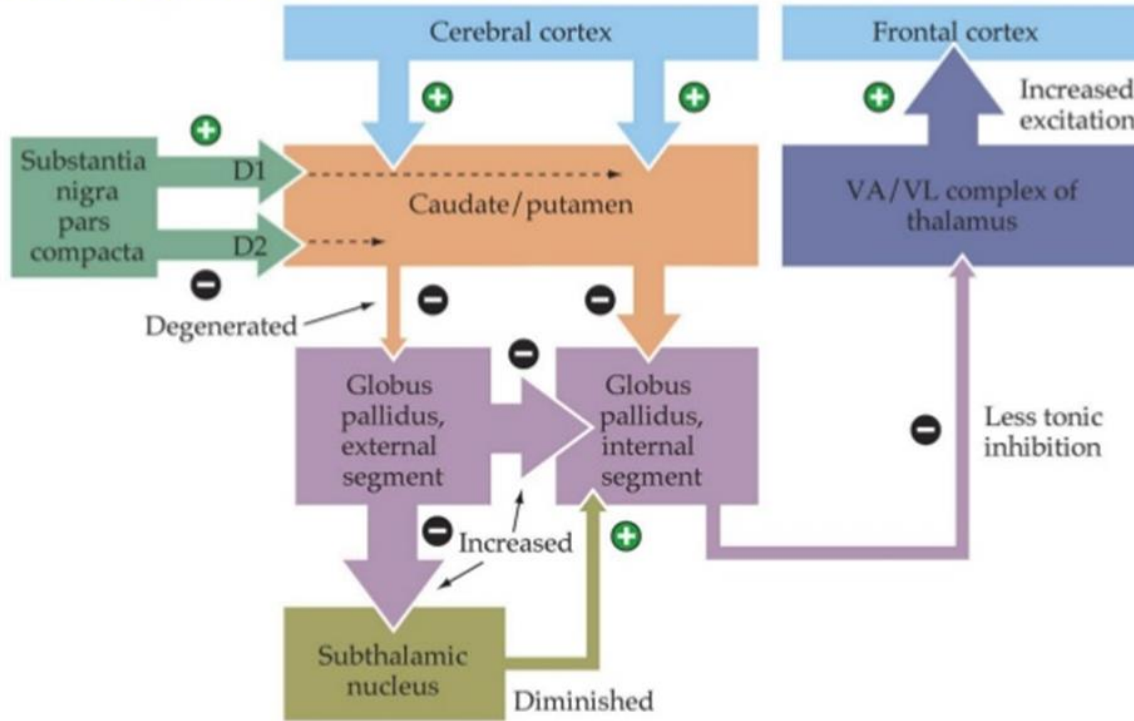
Huntingtonova nemoc (chorea)

- 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 **D2 pozitivních GABA-ergních neuronů striata** a posléze bb. **kortexu**
- etiopatogeneze
 - genetika - expanze CAG (Gln) trinukleotidových repetit v exonu 1 (celkem 67 exonů) genu kódujícího huntingtin (ch. 4p16.3)
 - htt je 350kDa protein kódovaný genem s normálním počtem CAG repetit 6 - 35
 - u HD je repetit 36 - 121
 - pozdější manifestace CAG <60
 - časná manifestace CAG >60
 - ale u jedinců s 36-40 repeticemi < 100% penetrance !!
 - délka repetit 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



Simplifikované schéma HD patofyziologie

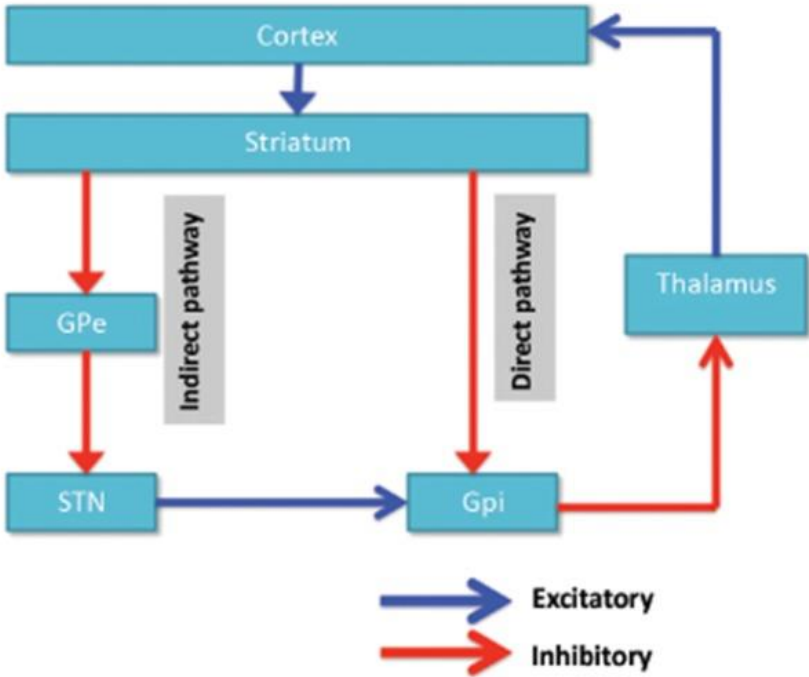
Huntington's disease



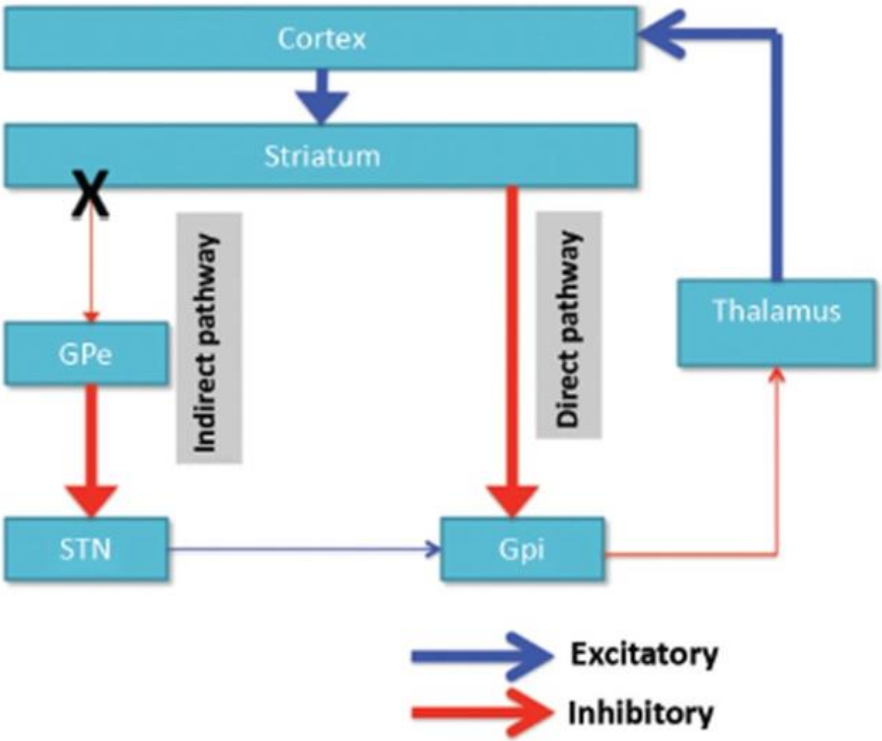
NEUROSCIENCE, Third Edition, Figure 17.10 (Part 2) © 2004 Sinauer Associates, Inc.

Patologie nepřímé dráhy je klíčem k HD

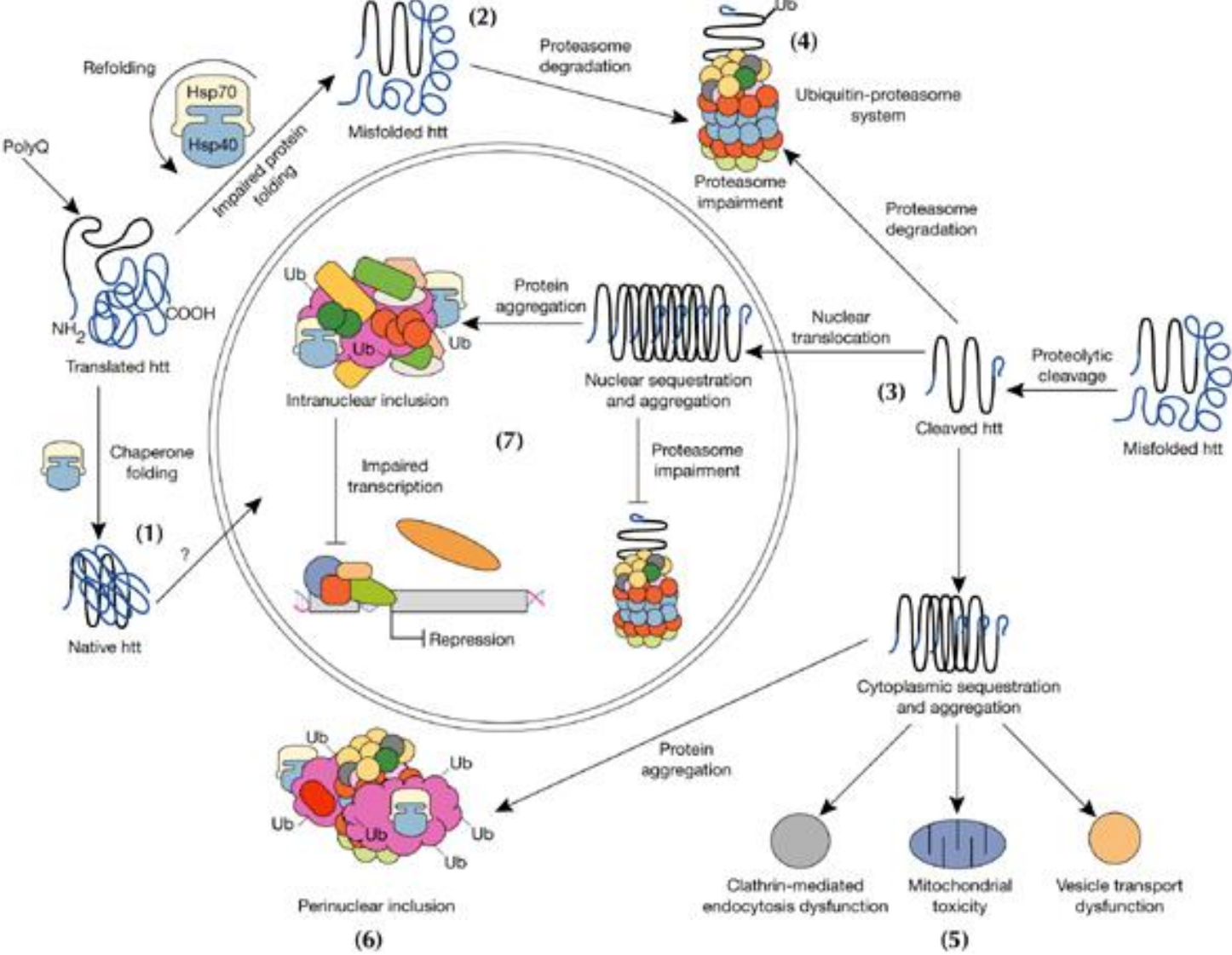
A General Basal Ganglia Scheme



B Huntington's Disease



HD - huntingtin

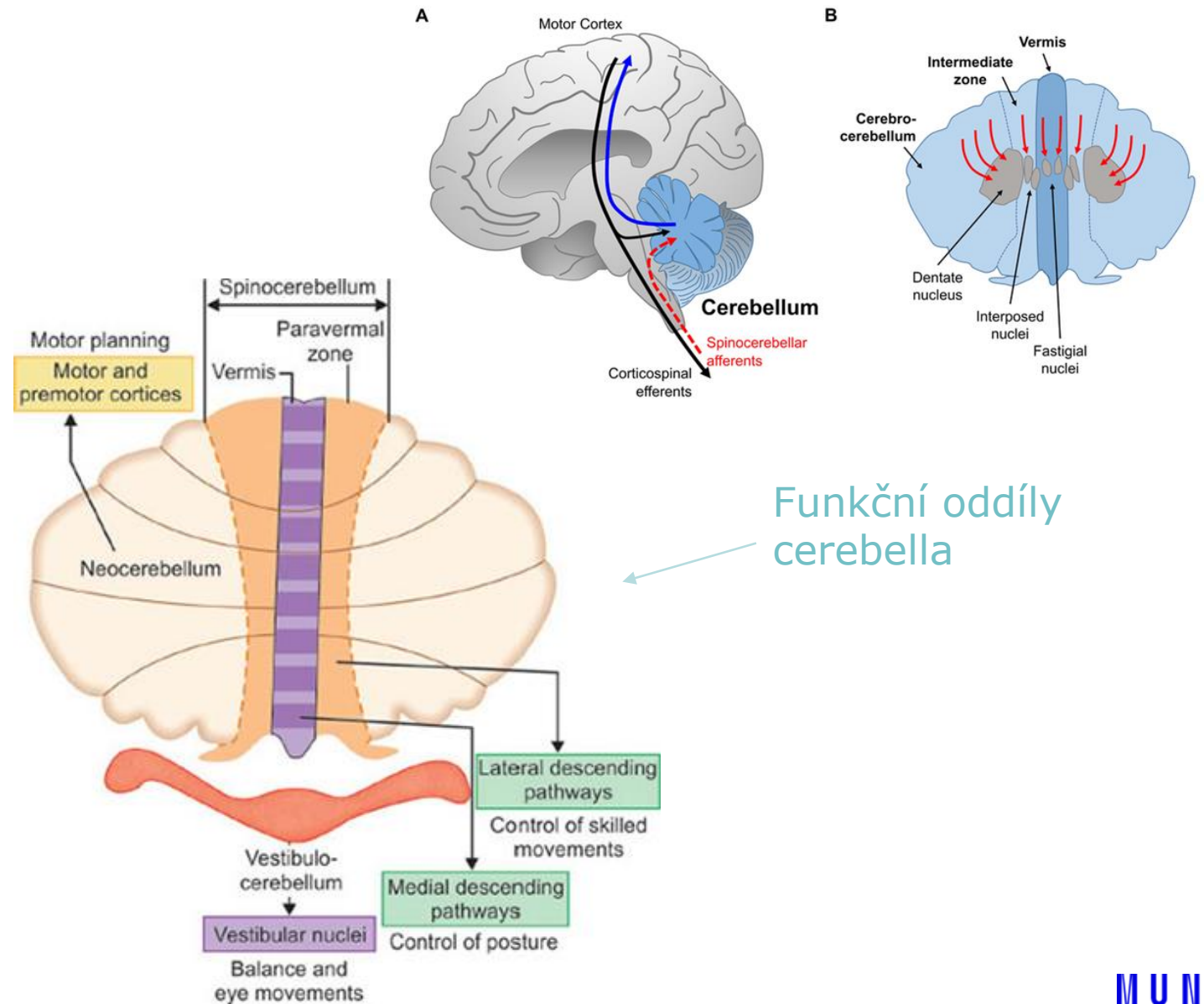




CEREBELLUM = ERROR CORRECTION

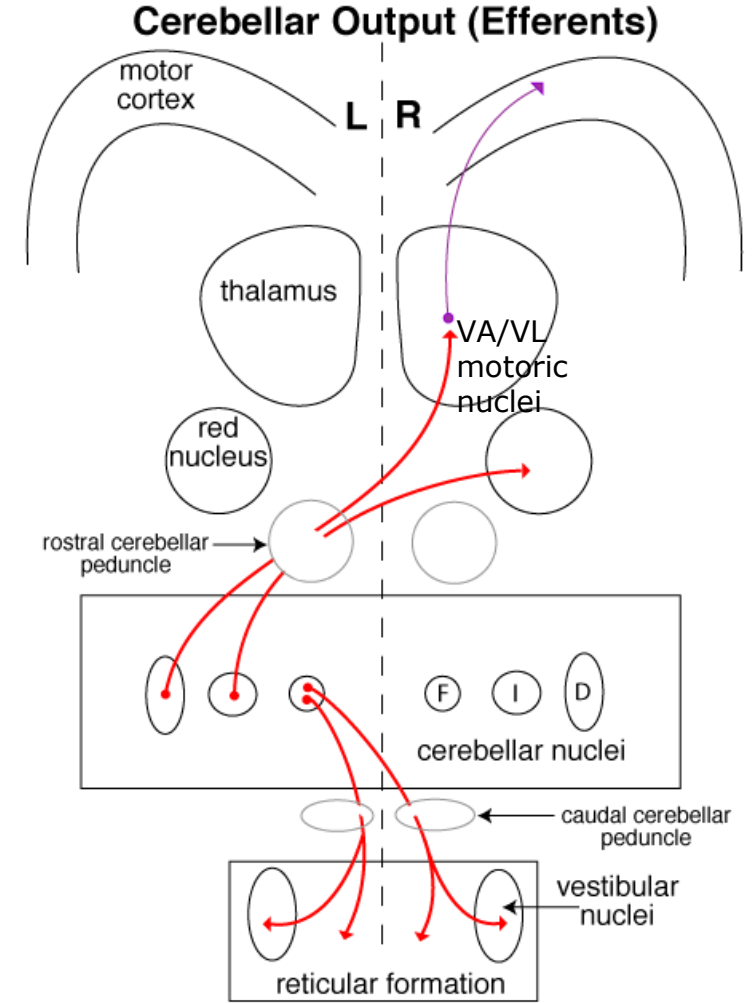
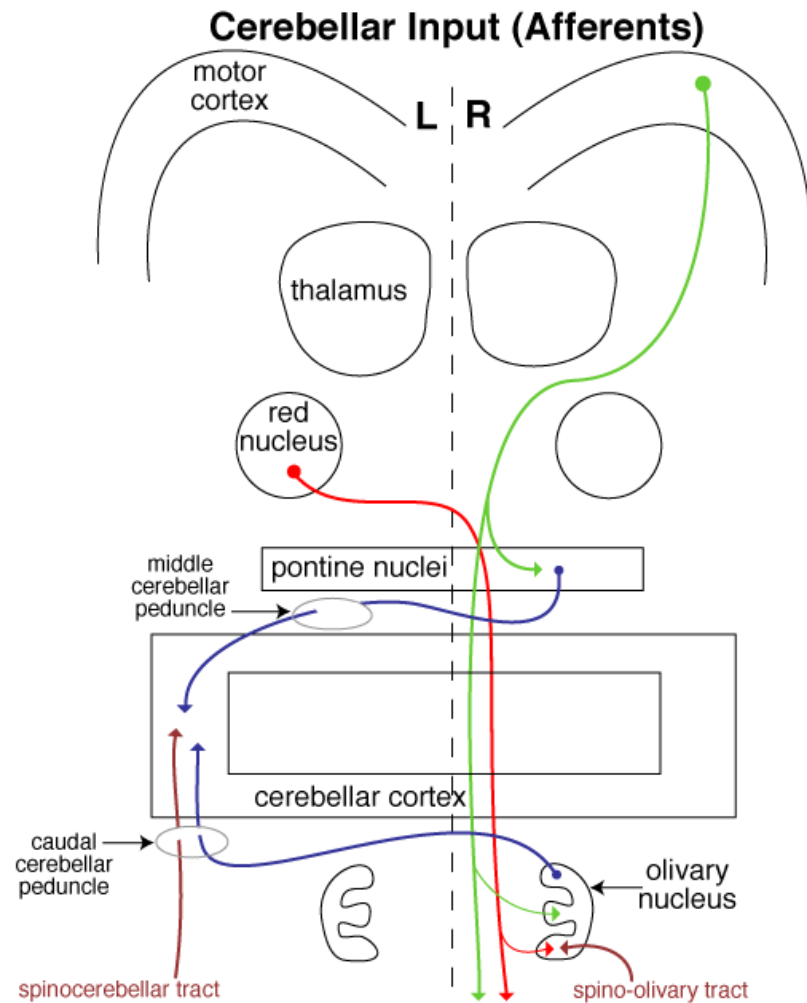
Jak je cerebellum integrováno do kontroly pohybu – k čemu jej potřebujeme?

- ačkoliv mozeček představuje pouhou cca 10% objemu mozku, obsahuje více jak 50% neuronů mozku!!!
 - jeho plocha povrchu je cca 75% plochy mozkového kortexu
- mozeček neinicuje motorickou aktivitu, ale modifikuje motorické příkazy probíhající cestou descendtních drah a činí probíhající pohyb adaptivním a přesným
- hlavní funkce
 - **koordinace** volných pohybů zahrnující vícero kloubů s cílem zlepšit stabilitu
 - nezbytný pro udržení rovnováhy a postoje
 - při poškození mozečku je toto hlavním důsledkem a porucha vyžaduje posturální strategie kompenzující tento problém (např. postoj či chůze se širokou basí)
 - motorické **učení** s cílem **zlepšení motorického výkonu**
 - kognitivní funkce



Vstupy a výstupy cerebella

pozn.: daná strana těla je reprezentována v mozkové hemisféře kontralaterálně ale v mozečku ipsilaterálně



conveying info on proprioception and position of the head

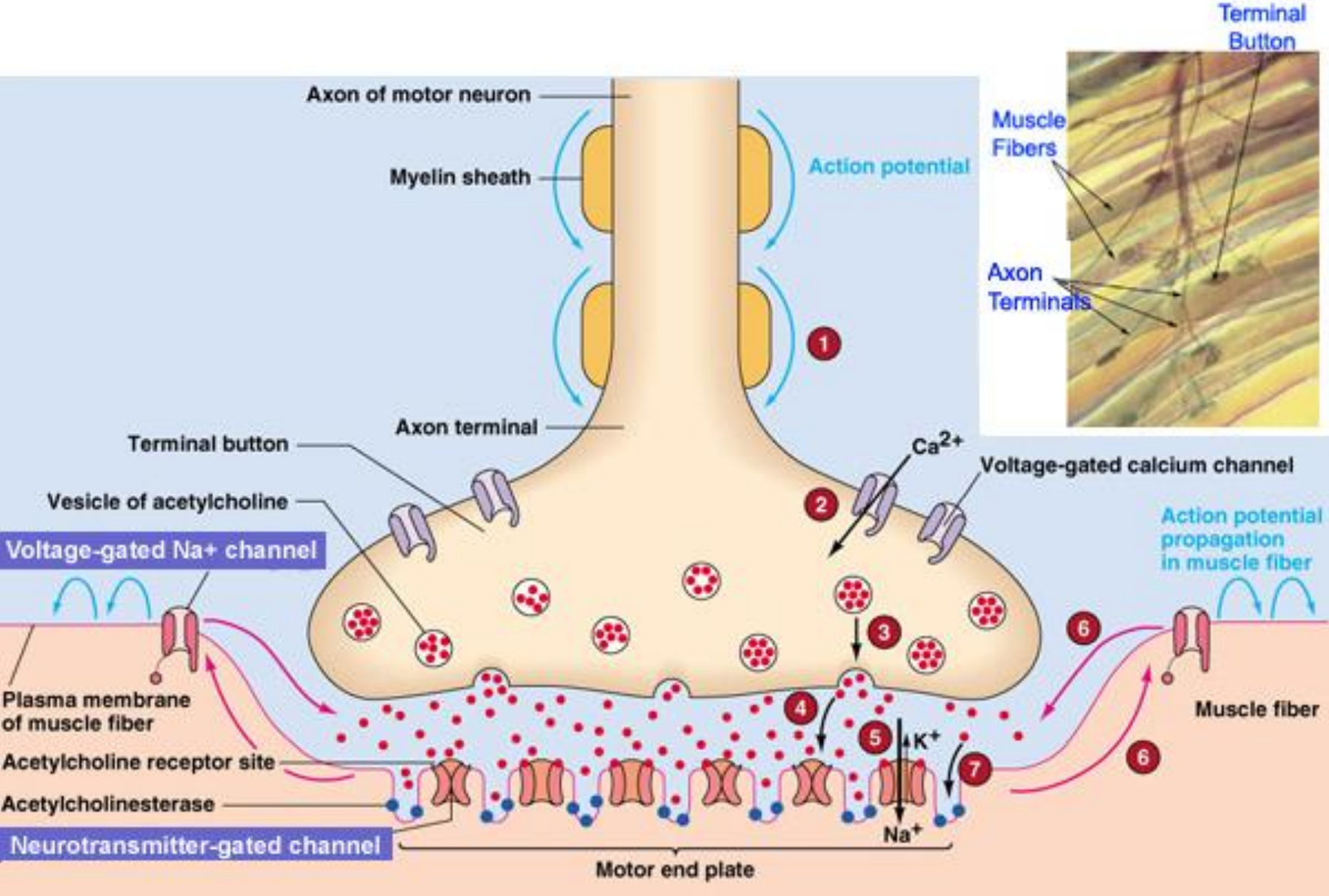
Poruchy cerebella

- nezahajuje motorickou aktivitu, ale je nezbytný pro provádění pohybů zaměřených na cíl (prostorová a časová koordinace)
- projevy poškození cerebella nejsou závislé na vizuální kontrole (perzistující při zavřených očích)
- 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
- Fridrichova (spinocerebellární) ataxie (AR)
 - FA (podobně jako HD) jednou z mnoha genetických poruch postihujících nervový systém v důsledku **expanze trinukleotidových repetitiv**
 - všechny jsou exonech právě s výjimkou Friedrichovy ataxie
 - frataxin gen – mitochondriální dysfunkce
 - náchylné k oxidačnímu poškození
 - neurologické symptomy se kombinují se ztrátou sensorických funkcí, diabetem a kardiomyopatií



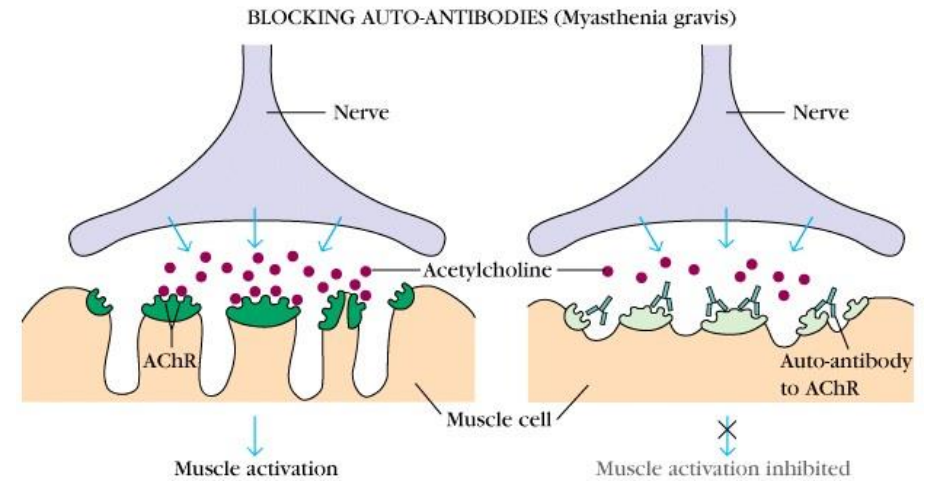
Disease	Expanded Trinucleotide Repeat	Affected Protein
Huntington disease	CAG	Huntingtin
Spinocerebellar ataxia, types 1, 2, 3, 7	CAG	Ataxin 1, 2, 3, 7
Spinocerebellar ataxia, type 6	CAG	α_{1A} subunit of Ca^{2+} channel
Dentatorubral-pallidoluysian atrophy	CAG	Atrophin
Spinobulbar muscular atrophy	CAG	Androgen receptor
Fragile X syndrome	CGG	FMR-1
Myotonic dystrophy	CTG	DM protein kinase
Friedreich ataxia	GAA	Frataxin

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)

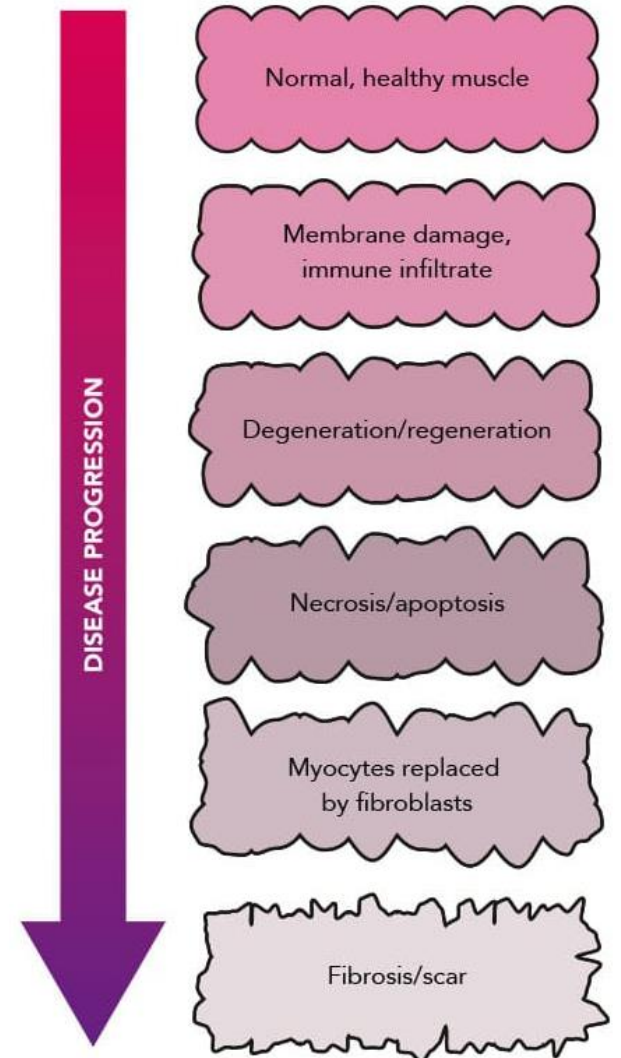
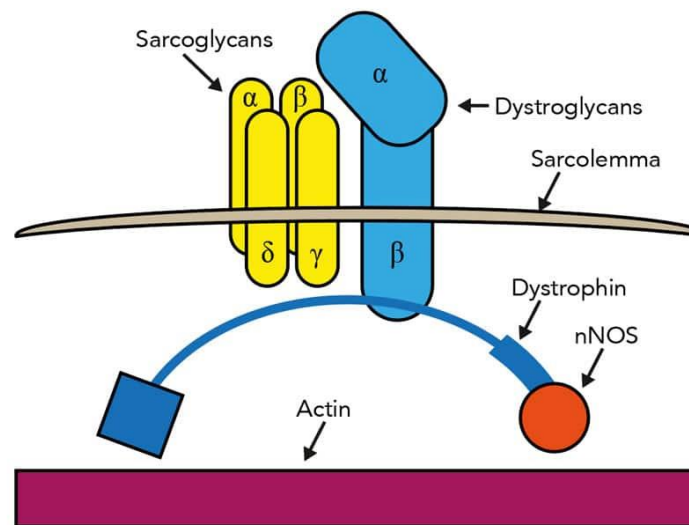
- v důsledku vrozené nebo získané poruchy metabolismu nebo struktury svalu
- manifestace
 - funkční porucha – slabost, myotonie, paralýza
 - atrofie svalu – imobilizace, denervace, katabolismus
 - myodystrofie – strukturální přestavba sval. tkáně (nahrazení vazivem a tukem)
- onemocnění
 - metabolické 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)

Svalové dystrofie

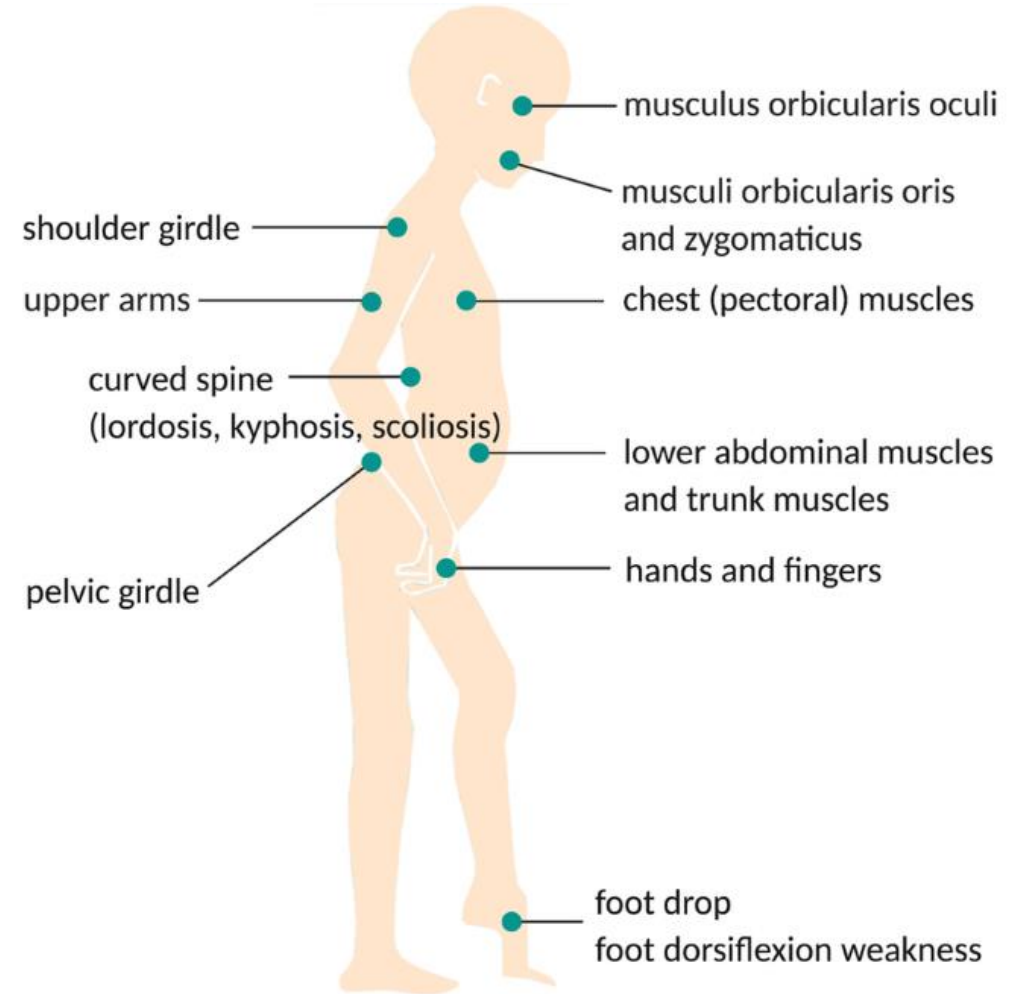
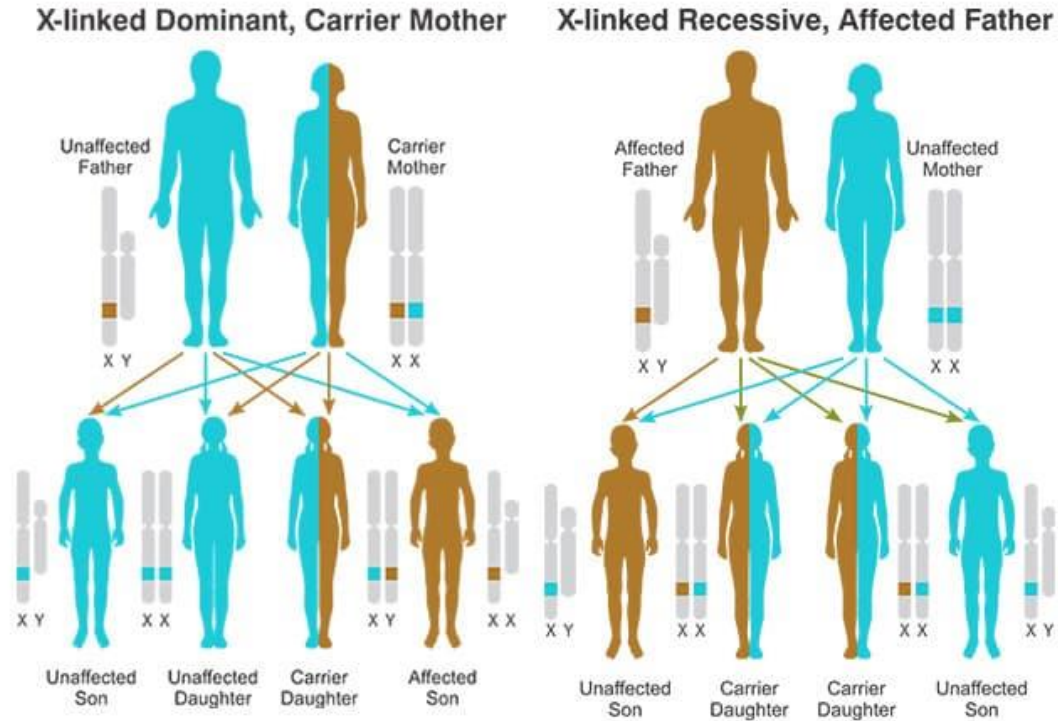
- progresivní degenerace, zánik a přestavba svalu
- typy
 - poruchy dystrofinu
 - spojuje sarkolemu s kontraktiním aparátem (prostřednictvím syntrofinů) i ECM (lamininem) a tím poskytuje svalu mechanickou pevnost a odolnost vůči poškození
 - projevy - pseudohypertrofie svalu, slabost, kontraktury, lordóza 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 – jiné ne-dystrofinopatie nebo mitochondriální myopatie

	DMD	BMD
Dystrophin protein	Absent	Partially functional
Incidence	1:5,000 male births	1:19,000
Mean age at onset, yrs	3-5	12
Mean age of becoming nonambulatory, yrs	~12	~27
Mean life expectancy, yrs	Mid to late 20s	40s
Onset of cardiomyopathy, yrs	16-18	Variable; cardiomyopathy may precede skeletal symptoms

BMD = Becker muscular dystrophy; DMD = Duchenne muscular dystrophy.



Svalové dystrofie



Affected muscles are generally involved asymmetrically regarding the left-right body axis

NOTE: women could be manifesting carriers since one copy of X ch gets inactivated (lyonisation) and if this happens with majority of non-mutated X ch. symptoms develop in a carrier female

