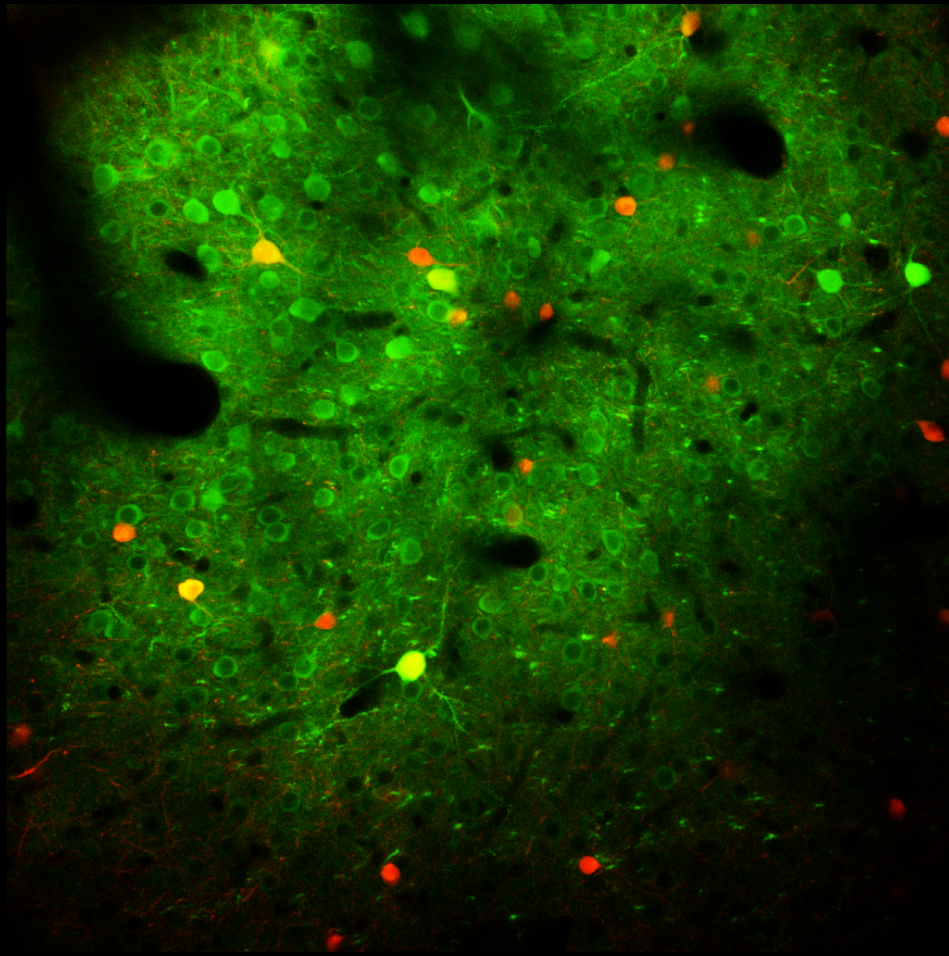


NEUROVĚDY



Ondřej Zelenka

OBSAH

1. Struktura a funkce buněčné membrány	3
2. Membránový transport	6
3. Excitabilita nervových buněk a iontové kanály	10
4. Membránový a akční potenciál	18
5. Vedení vzruchu nervovými vlákny	25
6. Gliové buňky a jejich funkce	31
7. Struktura a funkce synapse	44
8. Synaptické receptory	54
9. Přehled mediátorů	59
10. Acetylcholin na nervosvalové ploténce a v CNS	63
11. Katecholaminové mediátory, serotonin	67
12. Opioidní peptidy a jejich receptory	73
13. Neuropeptidy a funkce hypothalamu	77
14. Excitační aminokyseliny jako synaptické mediátory	83
15. Glutamátové receptory	85
16. GABA a glycin	90
17. Oxid dusnatý, úloha v CNS	96
18. G proteiny a cyklické nukleotidy v CNS	98
19. Fosforylace proteinů a regulace nervové funkce	101
20. Axonový transport	104
21. Vývoj CNS a neurální lišty – úloha genů	107
22. Neuronální plasticita a regulace	115
23. Vliv stárnutí na nervový systém	126
24. Cerebrospinální mok a hematoencefalická bariéra	130
25. Cirkulace krve v mozku a energetický metabolismus mozku	137
26. Extracelulární prostor CNS	144
27. Struktura a funkce periferních nervů	148
28. Struktura a funkce míchy	158
29. Struktura a funkce vegetativních nervů	164
30. Sensorické funkce, přehled, receptory obecně	167
31. Somatosensorický systém	173
32. Bolest	180
33. Okno – receptory a nervové buňky	186
34. Anatomie a fyziologie centrální části zrakového systému	191
35. Sluch – vnitřní ucho a centrální část sluchového systému	197
36. Vestibulární systém	211
37. Chronobiologie	214
38. Motorický systém mozku	219
39. Řízení hybnosti – úloha basálních ganglií a mozečku	236
40. Mozek a emoce – úloha limbického systému	258
41. Mozková kůra a integrační funkce CNS	268
42. Úloha thalamu	279
43. Elektrická aktivita mozku	283
44. Elektrická aktivita mozku – pomalé potenciály	288
45. Elektrická aktivita mozku – evokované potenciály	293
46. Funkční zobrazovací metody mozku: PET, fMRI, magnetoencefalografie	296
47. Snímání aktivity neuronů a glie – extracelulární a intracelulární záznam	304
48. Patch clamp, použití	310

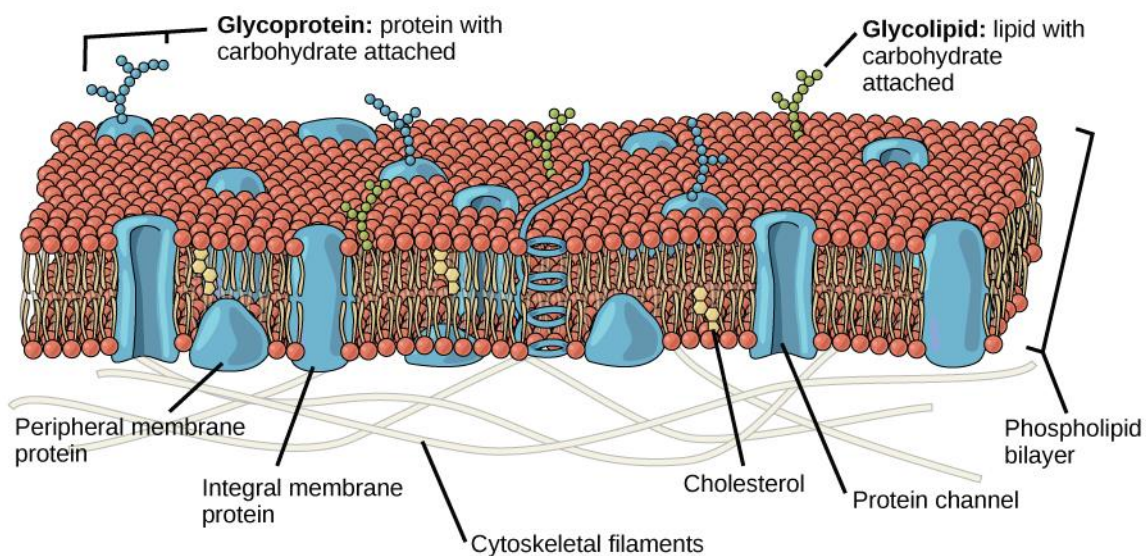
49.	Iontově-selektivní mikroelektrody, principy funkce, využití	312
50.	Mozkové řízky, princip metody, využití	314
51.	Imunocytochemické metody v CNS	316
52.	Histochemie enzymů CNS	318
53.	Klasické metodiky neuroanatomie – Nissl, Golgi apod., autoradiografie	319
54.	Ischemie a hypoxie CNS	324
55.	Epilepsie	328
56.	Poruchy funkce bazálních ganglií a jejich mediátorů	336
57.	Alzheimerova choroba, symptomatologie, biochemie, genetika	352
58.	Biochemické aspekty psychických poruch	360
59.	Genetické aspekty psychických poruch	377
60.	Neuroendokrinologie	385
61.	Poruchy synaptického přenosu	391
62.	Vliv toxických látek na nervový systém	394
63.	Demyelinizační onemocnění	396
64.	Behaviorální modely učení a paměti	412
65.	Neurofyziologie učení a paměti	416
66.	Spánek a bdění	428
67.	Poruchy řeči a poruchy gnózie	436
68.	Stereotaxe CNS, radiochirurgie pomocí GAMA nože	441
69.	Modelování neuronu a neuronových sítí	446
70.	Základy anatomie mozku	452

Text © MUDr. Ondřej Zelenka, 2015

Obrázky a ilustrace použity z knih a publikací bez vědomí jejich autorů (s výjimkou dvoufotonových in vivo obrázků na titulní a poslední straně, jejichž autorem je autor textu), celý materiál je tudíž určen pouze ke studijním účelům.

1. Struktura a funkce buněčné membrány

- buněčná membrána = plasmalemma
- základní strukturou fosfolipidová dvojvrstva se šířkou cca 7,5 nm
- složení membrány neuronů
 - lipidy (cca 40% suché hmotnosti)
 - fosfolipidy
 - glycerolfosfolipidy (převážná složka)
 - fosfatidylcholin (lecithin)
 - fosfatidylethanolamin (kefalin)
 - fosfatidylserin
 - fosfatidylinositol (PLC a PI3/Akt signální dráhy)
 - sfingofosfolipidy
 - sfingomyeliny
 - glykolipidy
 - glykosfingolipidy
 - cerebrosidy
 - gangliosidy
 - sulfatidy
 - cholesterol
 - proteiny
 - transmembránové
 - periferní membránové
 - integrální



- glycerolfosfolipidy

- na glycerolové kostře dvě mastné kyseliny (hydrophobic tail) a jedna fosfátem navázaná polární skupina (hydrophilic head)
- jedna mastná kyselina typicky nasycená a druhá nenasycená (dvojitá cis vazba), délka zpravidla C14-C24
- výsledné složení ovlivňuje fluiditu membrány

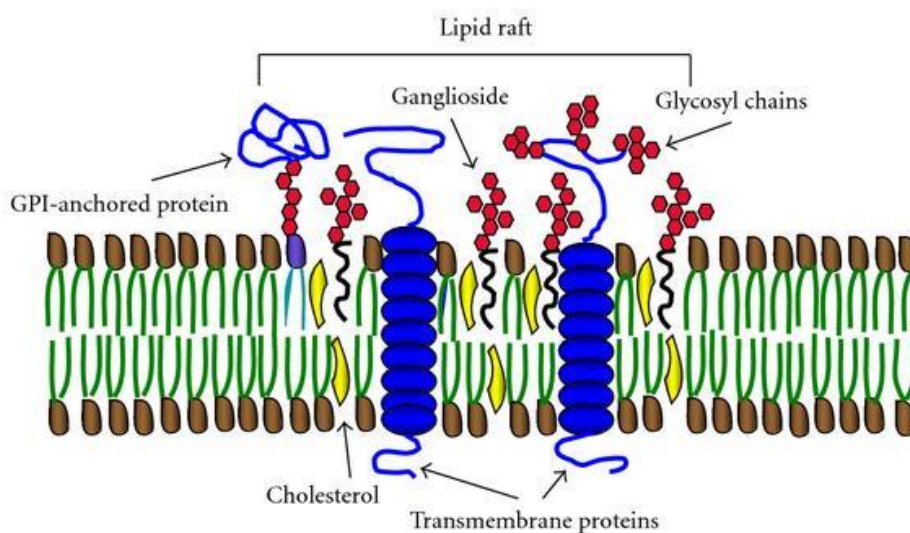
- self-assembly membrány: sférické uspořádání energeticky výhodné

- fluidní, dynamická struktura → planární (laterální) difúze

- fluidní mozaika

- lipid rafts

- mikrodomény → funkční kompartmentalizace membrány
 - zvýšená denzita sfingolipidů a cholesterolu
 - clustering proteinů → např. signalizace



- lipid droplets

- zásobní pool lipidů pro průběžnou obnovu membrány
- tvorba odštěpováním z plasmatického retikula

- spectrin/ankyrin

- napojení membránových proteinů na cytoskelet

- GPI anchors (GPI = glucophosphatidylinositol)

- ukotvení proteinů k membráně
 - extracelulárně

- scaffold proteiny

- „lešení“ pro prostorovou organizaci proteinů asociovaných s membránovými proteiny
 - např. signalizační dráhy (navazující kinázy apod.)

- funkce membrány

- separace
 - odlišné intracelulární prostředí
 - semipermeabilita
 - membránový potenciál
 - přenos látek přes membránu vezikulárním nebo membránovým transportem
- signalizace
 - intracelulární signalizační kaskády
 - excitabilita

- patologicko-klinické souvislosti:

- tezaurózy
 - lyzozomální střídavá onemocnění → mj. poškození neuronů
 - enzymopatie → metabolický defekt vede k hromadění lipidových prekurzorů
 - cca 40 podtypů, významnější např.
 - Niemann-Pick, Gaucher, Fabry → sfingolipidózy
 - Tay-Sachs → gangliosidóza



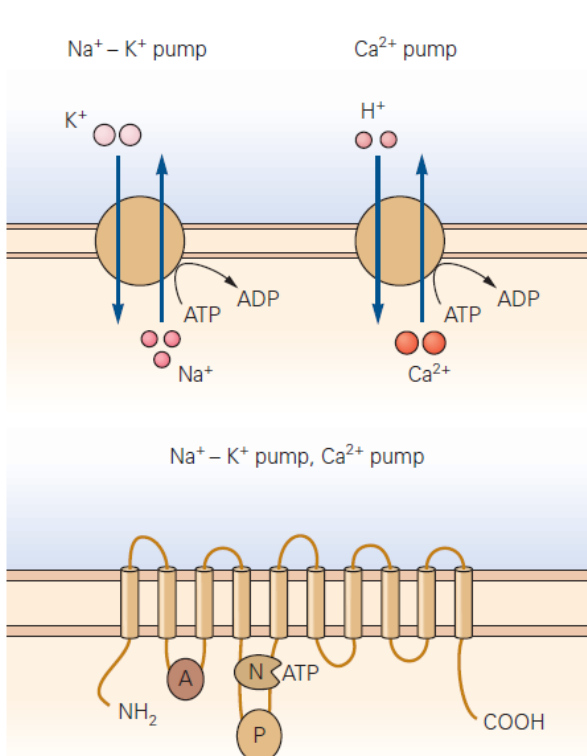
2. Membránový transport

- membránou prochází prostou difúzí pouze lipofilní a malé hydrofilní molekuly bez náboje
→ semipermeabilita
- ionty a větší hydrofilní molekuly se přes membránu dostávají pomocí membránových kanálů, pump a transportérů
 - neurotransmitery, aminokyseliny, glukóza ad.
- transport makromolekul a synaptické (kvantové) uvolňování transmiterů vezikulárním, ne membránovým transportem
 - např. clathrin-coated pits při endocytóze
- membránový transport probíhá také intracelulárně mezi cytosolem a membránovými organelami

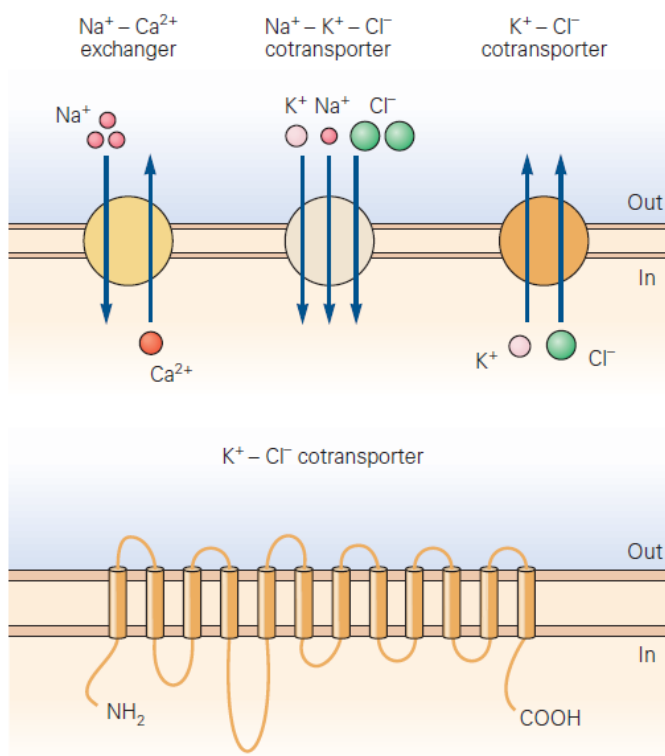
- formy membránového transportu

- **pasivní** → **kanály**
 - facilitovaná difúze iontovými kanály
- **aktivní**
 - **primárně aktivní** → **pumpy**
 - ATP-dependenční, např. Na^+/K^+ -ATPáza
 - **sekundárně aktivní** → **transportéry**
 - iontový koncentrační gradient využít jako hnací síla pro transport jiné látky (často také iontu)
 - závislý na koncentračních gradientech udržovaných Na^+/K^+ -ATPázou (tudíž sekundárně aktivní)

A Primary active transport



B Secondary active transport

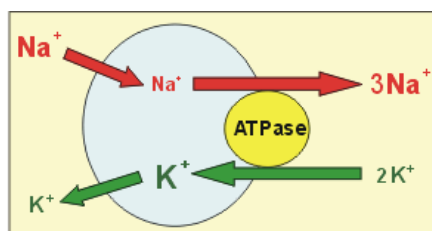


Pasivní transport

- facilitovaná difúze iontů přes otevřené membránové kanály
 - nezávislá na ATP
 - závisí na elektrochemickém gradientu daného iontu
 - tok iontů = (elektrický + chemický gradient) x vodivost membrány
 - elektrický gradient determinován membránovým potenciálem a nábojem iontu
 - chemický rozdílem extra- a intra- celulárních koncentrací
 - vodivost závisí na počtu a vlastnostech kanálů
- iontový kanál zvyšuje permeabilitu membrány pro daný iont (nebo skupinu iontů)
- kationtové kanály (část kanálů propustná pro více druhů iontů zároveň)
 - sodíkové, draslíkové, vápníkové
- aniontové kanály
 - chloridové
- aquaporiny
 - urychlení transportu vody přes membránu nad rámec prosté osmózy
 - nepropustné pro ionty
 - aquaporin-1
 - role v produkci mozkomíšního moku v plexus choroideus (viz 24)
 - aquaporin-4 exprimován astrocyty
 - produkce protilátek proti aquaporinu-4 → neuromyelitis optica (Devic)
 - demyelinizace zrakového nervu
- iontové kanály blíže viz následující otázka

Aktivní transport

- zdroj energie pro transport je ATP
 - přímým v případě primárně aktivního a nepřímým v případě sekundárně aktivního transportu
- primárně aktivní transport → ATPázové iontové pumpy
 - transport iontů proti jejich elektrochemickému gradientu
 - **Na⁺-K⁺-ATPáza**
 - udržuje klidový membránový potenciál (koncentrační gradienty)
 - 3 molekuly Na⁺ ven a 2 K⁺ dovnitř / 1 molekula ATP
 - disparitní elektrogenní příspěvek k hodnotě klidového membránového potenciálu je minimální (jednotky milivoltů)
 - inhibátorem oubain



- **Ca²⁺-ATPáza**

- evolučně homologní s Na⁺-K⁺-ATPázou
- 2 molekuly Ca²⁺ / 1 molekula ATP (+ 2H⁺ v opačném směru)
- rychlé obnovování nízkých cytoplasmatických koncentrací kalcia po jeho přechodném zvýšení je nezbytné pro efektivní axonální i intracelulární signalizaci a pro prevenci excitotoxicity
- v cytoplasmatické membráně
 - PMCA = plasma membrane Ca-ATPase
- v membráně endoplasmatického retikula
 - SERCA = sarco-endoplasmatic reticulum Ca-ATPase
 - sekvestrace kalcia v ER → intracelulární signalizace
- také v mitochondriích

- sekundárně aktivní transport → transportéry

- spřažení transportu látky proti jejímu koncentračnímu gradientu s transportem iontu ve směru jeho koncentračního gradientu → kontransport
 - symport
 - antiport
- konformační změny mění afinitu k ligandu na vnitřní a vnější straně membrány

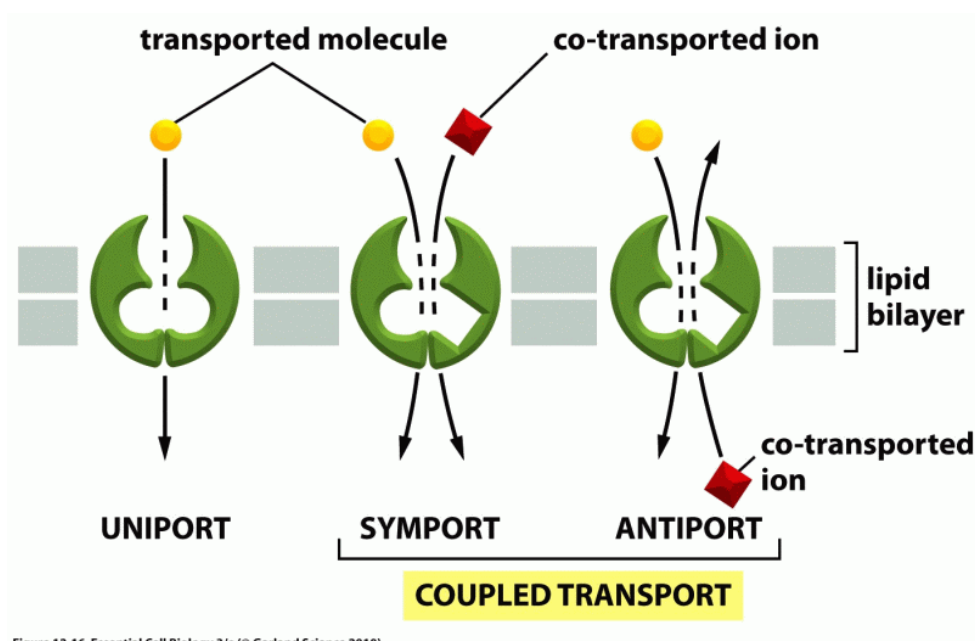
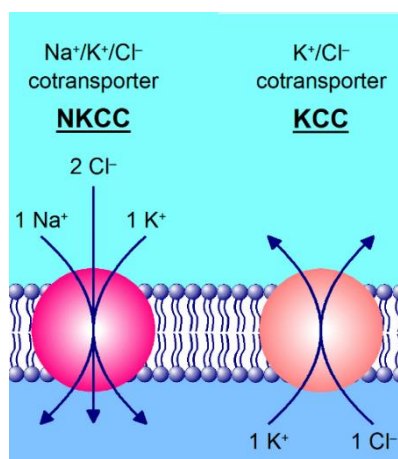


Figure 12-16 Essential Cell Biology 3/e (© Garland Science 2010)

- významné neuronální iontové transportéry
 - **Na-Ca exchanger** (3 IN : 1 OUT)
 - druhý mechanismus udržování cytoplasmatických koncentrací kalcia
 - nízkoafinitní, vysokokapacitní, ve srovnání s Ca^{2+} pumpou nižší exprese
 - role při výraznějším IC zvýšení koncentrace kalcia
 - kromě transportérů a pump hladina volného kalcia regulována bufferovacími calcium-binding proteiny (např. parvalbumin a calbindin)
 - **K-Cl symporter** (1:1 OUT)
 - udržování nízkých intracelulárních koncentrací Cl^- nezbytné pro inhibiční synaptický přenos
 - nízká exprese transportéru v raných fázích ontogeneze
 - excitační efekt GABA namísto inhibičního
 - reverzní potenciál Cl^- blízký klidovému membránovému potenciálu
 - při zvýšené koncentraci chloridů uvnitř buňky eflux namísto influxu → depolarizace
 - **Na-K-Cl cotransporter** (1:1:2 IN)
 - v mozku není v dospělosti exprimován, pouze během vývoje
 - pumpuje chloridy intracelulárně → gabaerní excitace viz výše



- glukózový transportér GLUT
 - kotransport glukózy hnaný elektrochemickým gradientem Na^+
 - GLUT1
 - v astrocytech (a hematoencefalické bariéře)
 - GLUT3
 - v neuronech
 - využití při dlouhodoběji zvýšených energetických nárocích, jinak neurony jako zdroj energie metabolizují primárně laktát produkovaný astrocyty (astrocyte-neuron lactate shuttle, viz 25)



3. Excitabilita nervových buněk a iontové kanály

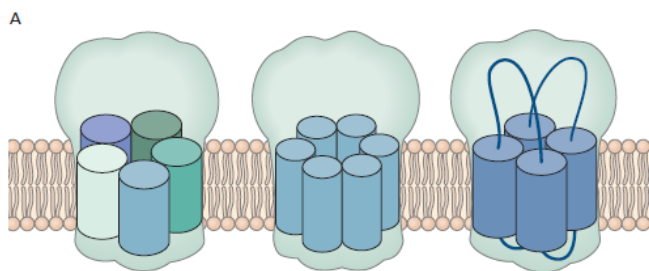
- excitabilita → schopnost neuronů měnit membránový potenciál a generovat akční potenciály
 - změna permeability membrány pro ionty → změna membránového potenciálu
 - iontové mechanismy excitability úzce souvisí s membránovým a akčním potenciálem, viz 4
 - přechodná selektivní změna permeability (fyzikálně vodivosti) membrány pro ionty umožněna iontovými kanály → póry v membráně
- rheobáze → minimalní intenzita proudu (jeho obdelníkového pulsu), která vyvolá podráždění/odpověď
- chronaxie → minimalní čas nutný pro podráždění při stimulaci o intenzitě dvojnásobku rheobáze

Iontové kanály

- proteinové komplexy umožňující tok iontů přes membránu
- jsou mechanickým podkladem neuronální excitability a elektrické signalizace
 - kanály jsou samy o sobě excitovatelné molekuly

- vlastnosti

- **struktura**
 - zpravidla více podjednotek, každá s více membránovými doménami



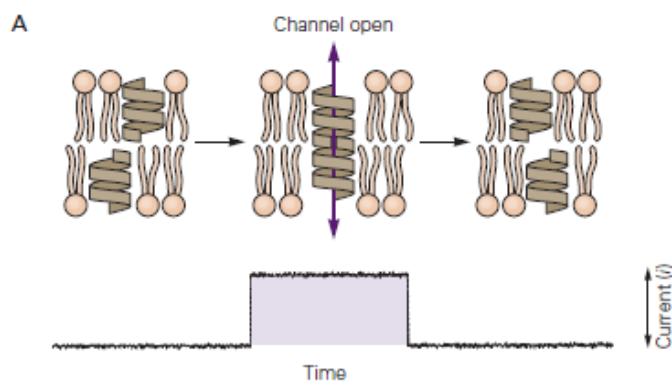
- u části kanálů reverzibilní regulační kovalentní modifikace
 - např. fosforylace může ovlivnit vodivost a kinetiku AMPARs (e-LTP, viz 65)
 - stanovení pomocí 3D krystalografie
 - determinuje níže uvedené
- selektivita
 - podmíněna strukturálně velikostí póru a přítomností nabitých aminokyselinových zbytků v jeho zúžené části → selectivity filter
 - ionty vstupují v (různě) hydratované formě
 - jeden typ kanálu může být prostupný pro více typů iontů (např. monovalentní kationty), ale s různou permeabilitou

○ **vodivost**

- vodivost společně s elektrochemickým gradientem determinuje výsledný tok iontů kanálem (proud) → unitary current:

$$i_K = (\gamma_K \times V_m) - (\gamma_K \times E_K) = \gamma_K \times (V_m - E_K).$$

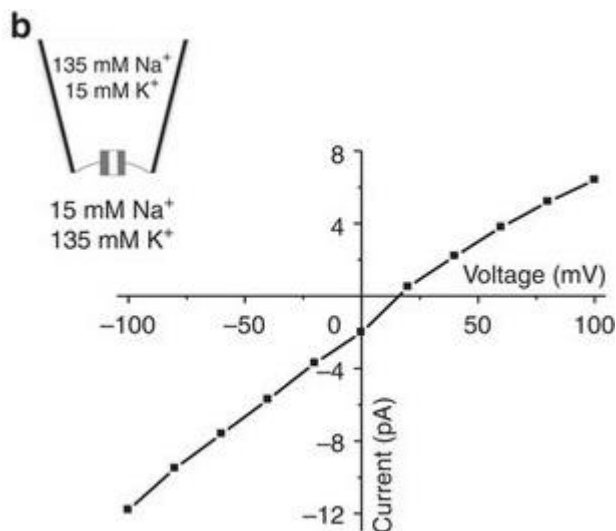
- řádově v pikoampérech
- lze experimentálně měřit i pro jednotlivý kanál pomocí metody patch clamp (viz 48):



- výsledný proud podmíněný tokem daného iontu přes membránu je součtem proudů procházejících celkovým počtem kanálů:

$$g_K = N_K \times \gamma_K$$

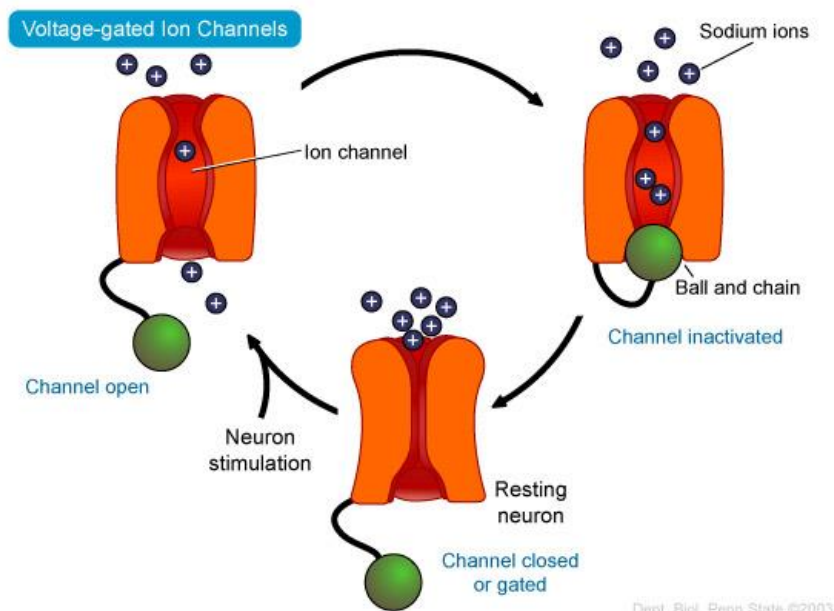
- charakterizace vodivosti pomocí I-V curve:



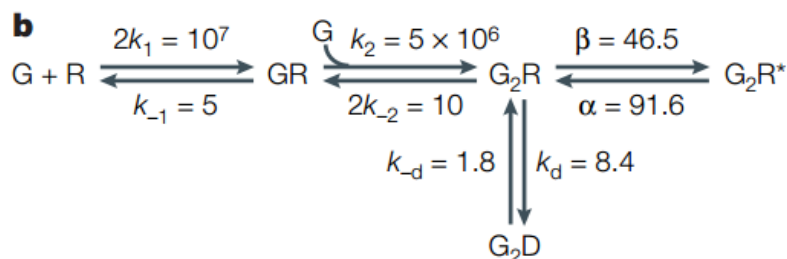
- vodivost první derivací v daném bodě: $dG = dI/dV$
 - z Ohmova zákona $R = U/I \rightarrow G = I/U$
 - v případě lineární závislosti směrnice funkce (v obecném případě směrnice tečny v daném bodě, i.e. první derivace)

○ **kinetika**

- přechody mezi stavy iontového kanálu
 - otevřený
 - zavřený
 - ball and chain mechanismus viz obr. níže
 - inaktivovaný

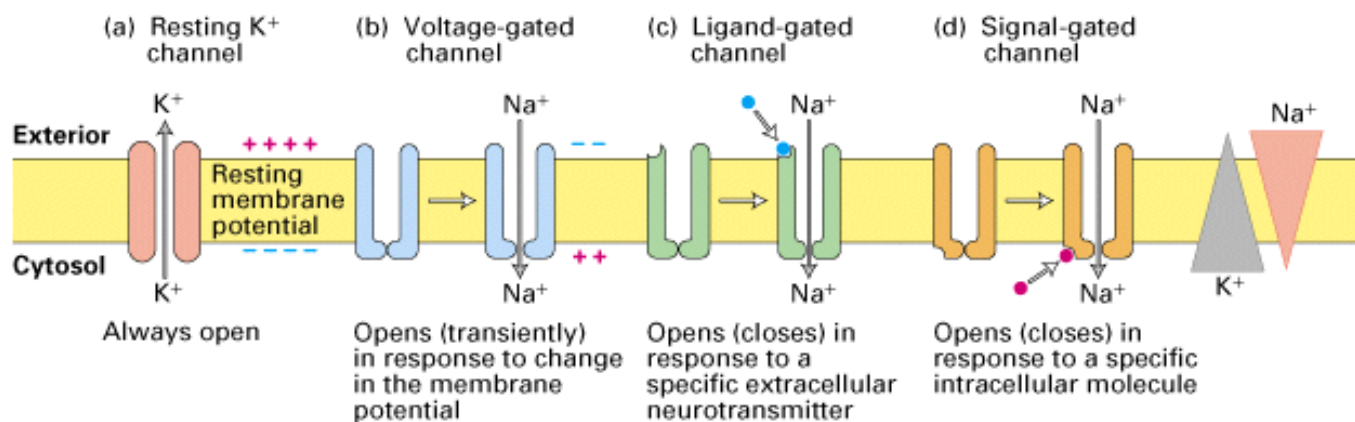


- desenzitizovaný
 - u ligandem-řízených kanálů (obecněji receptorů)
 - snížená odpověď vůči agonistovi při jeho protrahované přítomnosti, s plynulým přechodem až k jejímu úplnému vymizení → uzavřený kanál s navázaným ligandem
- reprezentací kinetické schéma (v tomto případě NMDA receptoru):
 - G = glutamát, GR navázaný na receptor, G₂R navázané dvě molekuly, G₂R* otevřený kanál, G₂D desenzitizovaný, k – rychlostní konstanty přechodu mezi konformačními stavy, α a β rychlostní konstanty otevírání a zavírání kanálu)



- typy iontových kanálů podle mechanismu aktivace

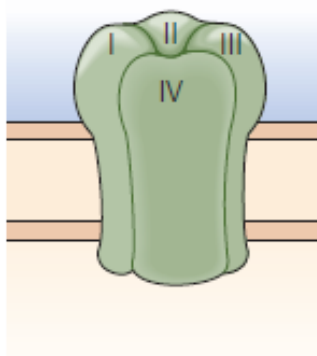
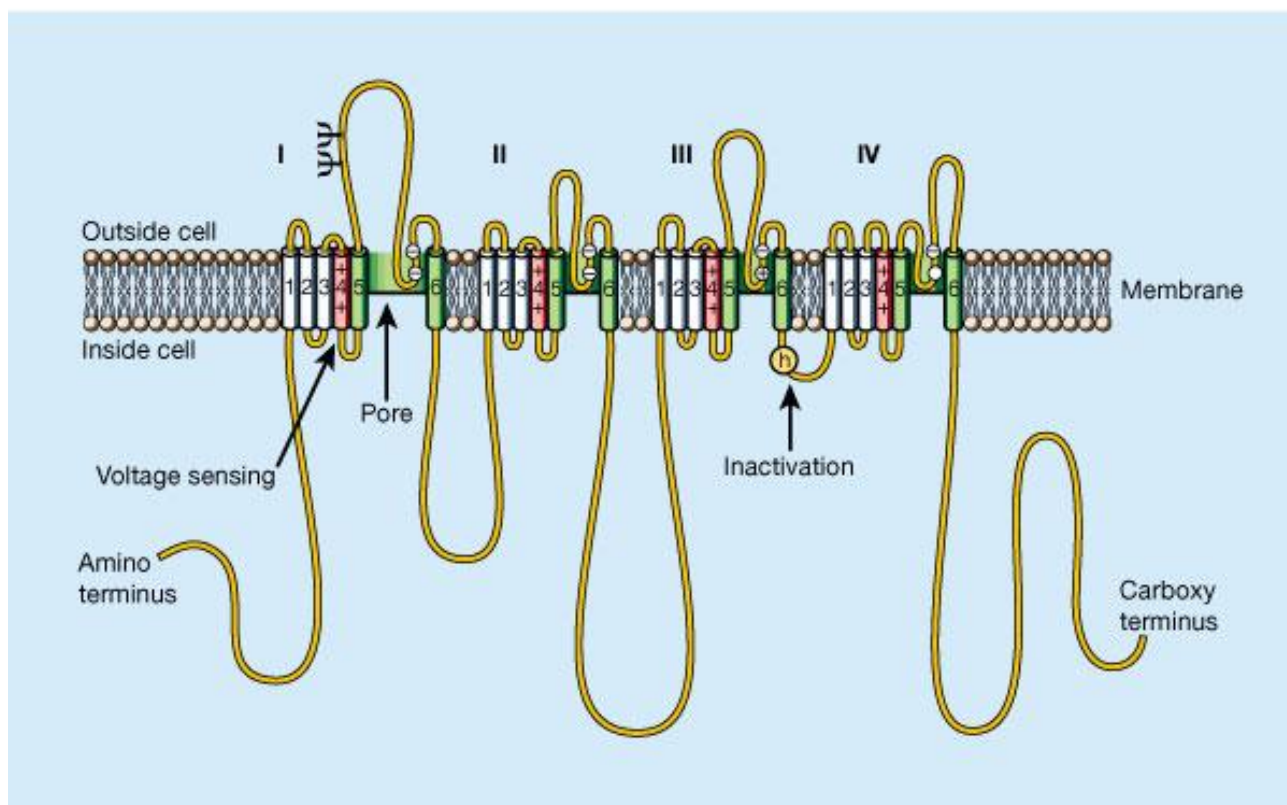
- řízené napětím (voltage-gated)
 - Na^+
 - K^+
 - Ca^{2+}
 - Cl^-
 - např. ClC-2
 - regulace excitability aj.
- řízené ligandy (ligand-gated), někdy též jako chemicky řízené
 - ionotropní a metabotropní receptory (viz 8)
- signal-gated
 - aktivované intracelulárními signály, např.
 - GIRK
 - SK a BK kanály (viz dále)
- klidové
 - permanentně otevřené, přesněji permanentně otevírané
 - K^+ leak channels \rightarrow membránový potenciál
- **mechanoreceptor, termoreceptor** (viz senzorické systémy)



Sodíkové napětově řízené kanály

- struktura

- podjednotky
 - konstitutivní velká α -podjednotka
 - 4 homologní domény I-IV
 - každá má 6 transmembránových α -helixů
 - S4 \rightarrow voltage sensor
 - S5-S6 loop \rightarrow tvoří pór, selektivita
 - loop III-IV \rightarrow inaktivace
 - auxiliární β -podjednotky (1-2)



- podtypy

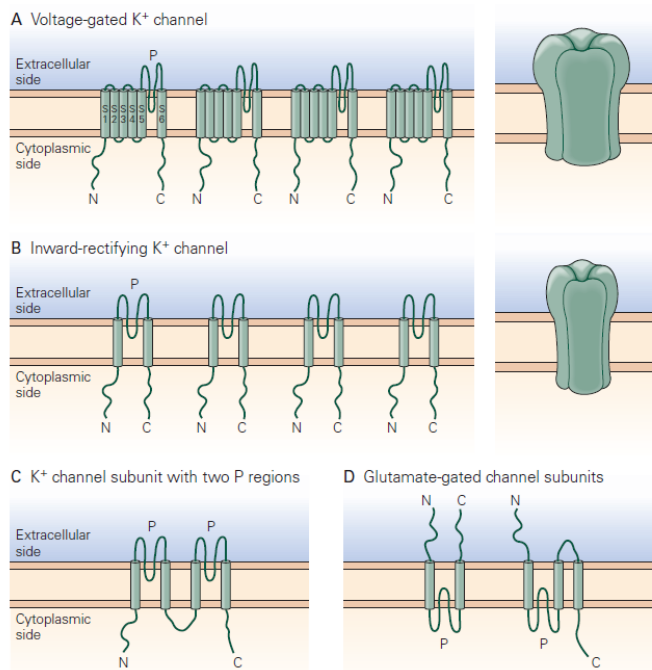
- Nav1.1-1.9
 - mutace např.
 - Nav1.1 a 1.2 → některé formy epilepsie
 - Nav1.7 → congenital insensitivity to pain

- **funkce:** depolarizace a AP viz další otázka

Drasíkové kanály

- **hlavní podtypy** (ne kompletní výčet, jedná se o nejheterogennější rodinu kanálů)

- **voltage-gated** (Kv1-9, homologie s Nav, ale TM domény separátní)
 - **A-type** (více podtypů Kv1.x, Kv3.x, Kv4.x), 6TMD
 - rychlá aktivace a inaktivace
 - repolarizace při akčním potenciálu (zejména Kv3, HVA, pomalejší aktivace – některými autory řazen mezi DR viz níže), dále vliv na excitabilitu a frekvenci repetitivních AP (zejména Kv1, LVA)
 - **delayed-rectifier** (Kv2)
 - v souladu s názvem pomalá aktivace
 - příspěvek k repolarizaci při izolovaných AP malý, role hlavně při protražovanější neuronální aktivitě
 - **M-type** (Kv7, geny KCNQ2-5)
 - neinaktivující, aktivace i při mírné depolarizaci
 - uzavření via muskarinové receptory (PIP2): pomalá depolarizace → zvýšení excitability, fázický firing
- **inward rectifying** (Kir), 2TMD
 - dovnitř významně propustnější, polyaminový blok (spermin)
 - e.g. GIRK → efektoem metabotropních receptorů, např. GABA_B
- **tandem pore domain** (K2P) leak channels, 4TMD
 - klidově otevřené → membránový potenciál
 - TREK, TASK, TALK ad.
- **calcium-activated** → aktivovány částí metabotropních (Gq) receptorů, 6TMD
 - BK, IK, SK (big, intermediate, resp. small conductance)

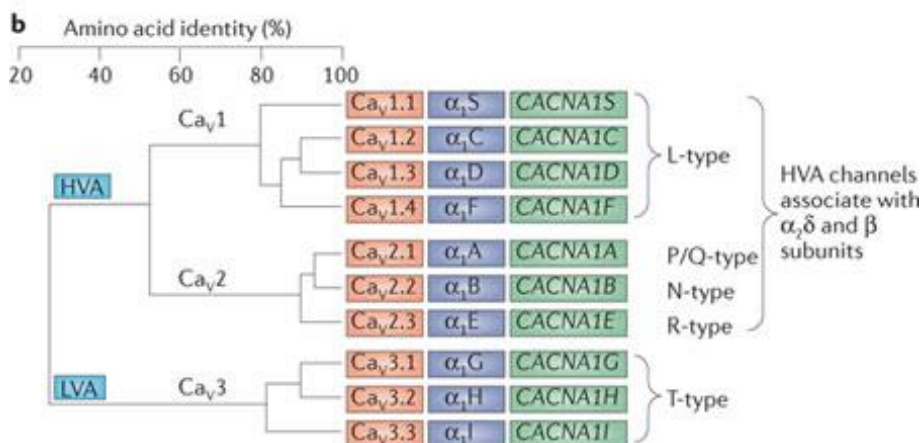
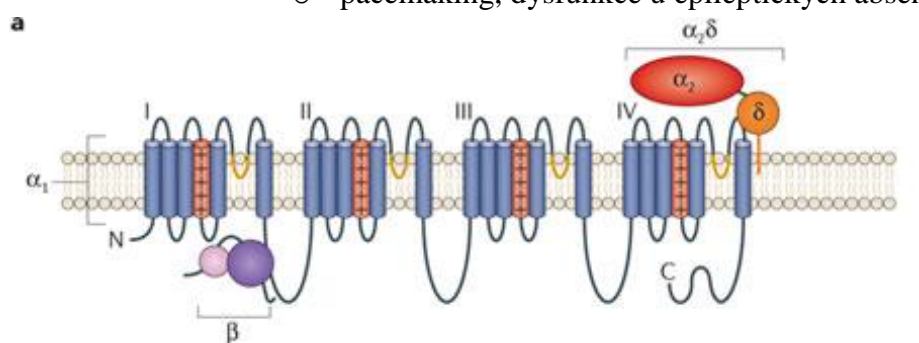


Vápníkové napětově řízené kanály

- homologní s Nav

- podtypy a jejich základní funkční význam

- **high-voltage activated**
 - Cav1
 - **L-type**
 - L = long-lasting, dihydropyridinové
 - plasticita, kalciové dendritické spiky ad.
 - Cav2
 - **P/Q type**
 - P = Purkinje → (nejen) v Purkyňových buňkách mozečku
 - presynaptické Ca²⁺-dependentní uvolňování transmiterů
 - výskyt též na dendritickém stromu, vliv na dendritickou integraci vstupů a plasticitu
 - **N-type**
 - N = neuronal
 - presynapticky dtto, dále také somatodendritická lokalizace
 - **R-type** (intermediate-voltage-activated)
 - R = residual
 - v kůře, v hippocampu aj. → mj. bursting
 - **low-voltage activated**
 - Cav3
 - **T-type**
 - T=transient
 - pacemaking, dysfunkce u epileptických absencí (viz 55)



- $\alpha 2\delta$ ligandy

- gabapentin, pregabalin
- antiepileptika, také využití v léčbě chronické bolesti
 - presynaptické oslabení uvolňování transmiterů



4. Membránový a akční potenciál

Membránový potenciál

- separace pozitivního a negativního náboje na extracelulární a intracelulární straně membrány
→ membránový potenciál
 - závisí na rozdílech extracelulárních/intracelulárních koncentrací, náboji a valenci iontů
 - hlavním intracelulárním iontem K^+
 - extracelulárně Na^+ , Cl^- a méně Ca^{2+}
 - elektrogenní příspěvek Ca^{2+} vzhledem k nízkým koncentracím zanedbatelný
 - intracelulární potenciál vzhledem k extracelulárnímu negativní
 - na podkladě dominující klidové propustnosti pro K^+ a konsekventní ztráty intracelulárního pozitivního náboje
 - K^+ leak channels
 - průměrná hodnota klidového membránového potenciálu -70 mV
 - $V_m = V_i - V_o$
- rozdílná extra- a intracelulární koncentrace iontů → koncentrační gradienty
 - nositelem intracelulárního negativního náboje organické anionty
 - např. negativně nabitě aminokyseliny (glutamát, aspartát)
 - koncentrační gradienty udržovány aktivním transportem

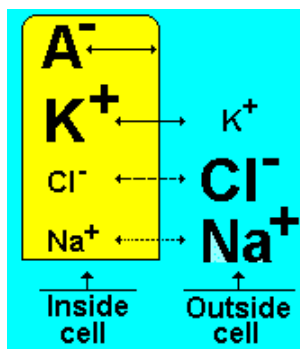


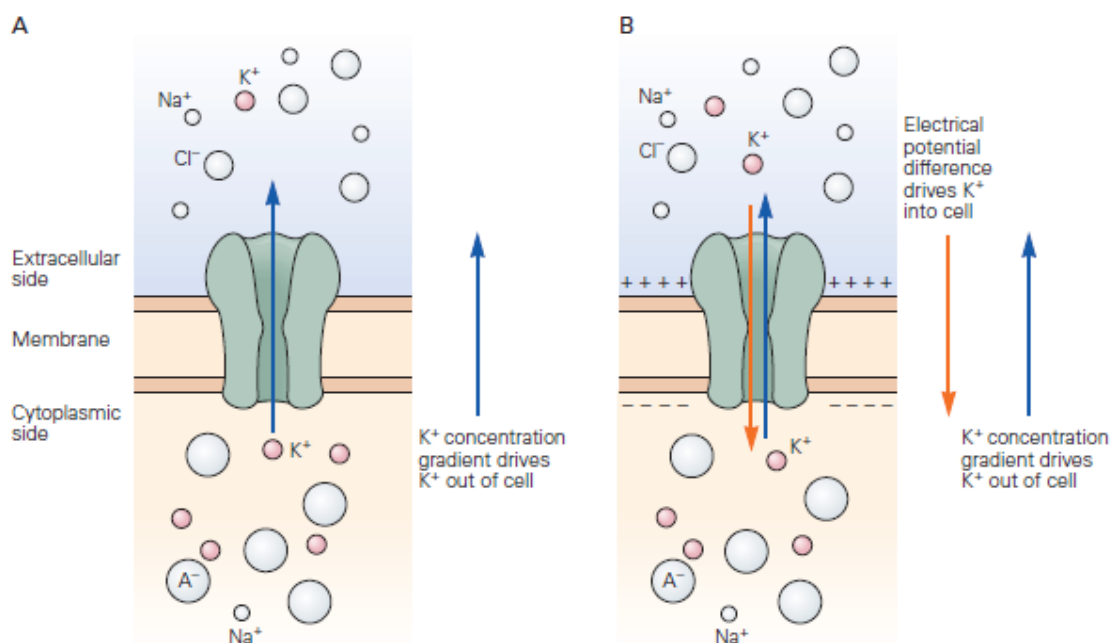
TABLE 2.1
Extracellular and Intracellular Ion Concentrations

Ion	Concentration (mM)	
	Intracellular	Extracellular
Mammalian neuron		
Potassium (K^+)	140	5
Sodium (Na^+)	5–15	145
Chloride (Cl^-)	4–30	110
Calcium (Ca^{2+})	0.0001	1–2

Pozn.: Uváděná extracelulární koncentrace K^+ 5 mmol/l je horní hranicí, fyziologické rozmezí 3,8 – 5,2 mmol/l

- rovnovážný potenciál

- koncentrační gradient → difúze iontů na opačnou stranu membrány
 - „chemical driving force“
- tok iontů po koncentračním gradientu → ztráta náboje na příslušné straně membrány → působení elektrostatické síly v opačném směru
 - „electrical driving force“
- výsledná elektrochemická hnací síla (elektrochemický gradient) → determinuje tok iontů přes membránu
 - dalším faktorem (ovlivňujícím proud, ne rovnovážný potenciál) je vodivost membrány pro daný iont



- v určité chvíli dojde k vyrovnání obou opačných hnacích sil → nulový elektrochemický gradient → nulový výsledný tok iontů přes membránu
 - rovnovážný potenciál daného iontu
- výpočet rovnovážného potenciálu Nernstovou rovnicí:

B)

Nernst equation

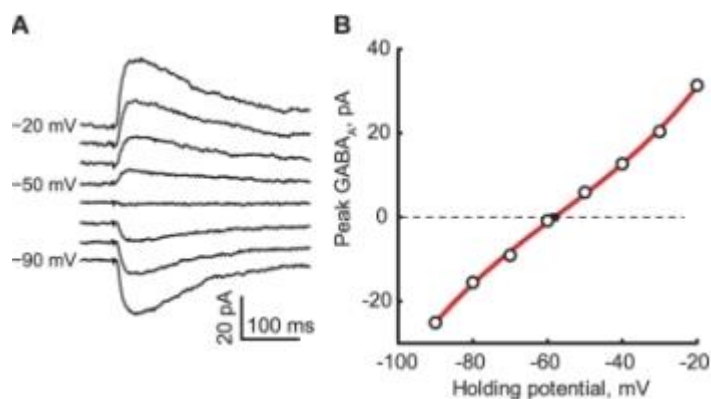
$$V_k = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[K^+]_{out}}{[K^+]_{in}}$$

V_k : K⁺ equilibrium potential
 R : Gas constant
 T : Absolute temperature
 F : Faraday constant
 z : Valence

Based on the K⁺ concentration values inside and outside the cell, the K⁺ equilibrium potential is calculated as:

$$58 \times \log \frac{5}{130} = -82 \text{ (mV)}$$

- označení též reverzní potenciál → překlopení směru toku daného iontu
 - např. reverzní potenciál Cl^- je cca -60 mV
 - při membránovém potenciálu > -60 mV → influx Cl^-
 - hyperpolarizace
 - při membránovém potenciálu < -60 mV → eflux Cl^-
 - depolarizace
 - E_{Cl} blízký klidovému membránovému potenciálu, proto praktickým důsledkem možnost paradoxní excitace v důsledku aktivace jinak inhibičního GABA_A receptoru, blíže viz 16



- klidový membránový potenciál (V_{rest})

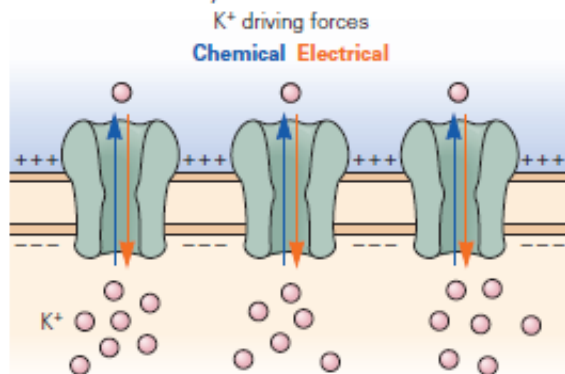
- klidový membránový potenciál mají všechny buňky, u excitabilních se může (dynamicky) měnit
- v případě permeability membrány pouze pro jeden iont by se V_{rest} rovnal rovnovážnému potenciálu tohoto iontu
 - např. u glií membrána klidově permeabilní prakticky pouze pro K^+
 - → $V_{\text{rest}} = E_{\text{K}}$
 - částečný posun membránového potenciálu od rovnovážného potenciálu K^+ po přidání kanálů permeabilních pro Na^+ ilustruje obr. na další straně
 - velikost závislá na poměru permeabilit
- membrána neuronů klidově propustná převážně pro K^+ , ale méně také pro Cl^- a ještě méně pro Na^+
- výsledná hodnota klidového membránového potenciálu je produktem rovnovážných potenciálů pro K^+ , Na^+ a Cl^-
 - zároveň závisí na jejich relativních permeabilitách

$$P_{\text{K}} : P_{\text{Na}} : P_{\text{Cl}} = 1.0 : 0.04 : 0.45.$$

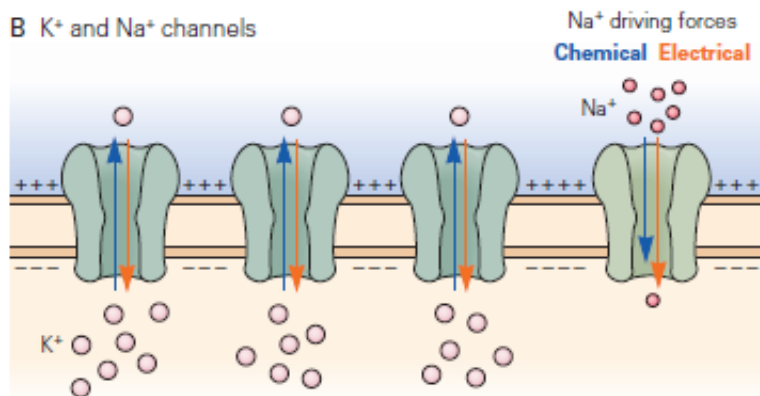
- výpočet → **Goldman-Hodgkin-Katzova rovnice**:
 - odvozená od Nernstovy rovnice

$$V_m = \frac{RT}{F} \ln \frac{P_{\text{K}}[\text{K}^+]_o + P_{\text{Na}}[\text{Na}^+]_o + P_{\text{Cl}}[\text{Cl}^-]_i}{P_{\text{K}}[\text{K}^+]_i + P_{\text{Na}}[\text{Na}^+]_i + P_{\text{Cl}}[\text{Cl}^-]_o}$$

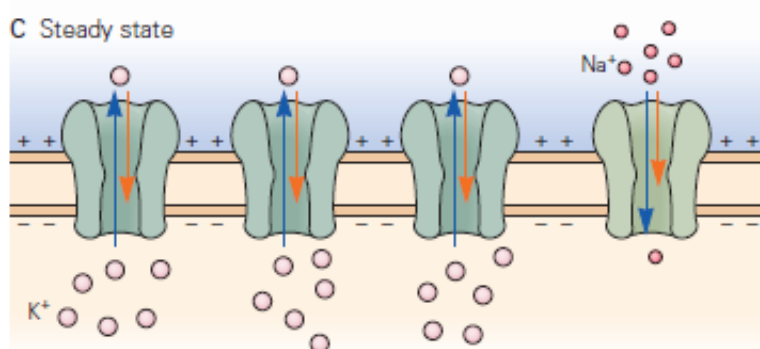
A K⁺ channels only



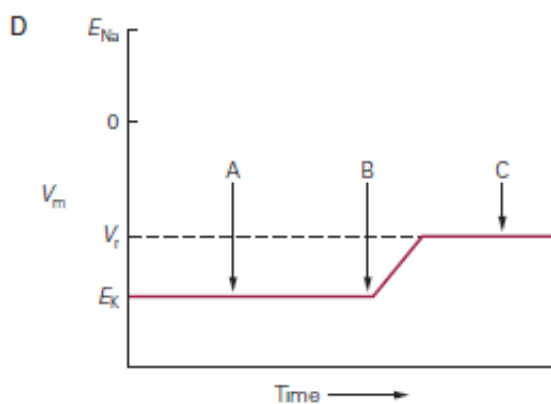
B K⁺ and Na⁺ channels



C Steady state



Net driving forces		Net currents	
K ⁺	Na ⁺	K ⁺	Na ⁺
—		—	
—	↓	—	↓
↑	↓	↑	↓



- excitační/inhibiční postsynaptický potenciál (EPSP, IPSP)

- přechodná změna membránového potenciálu v důsledku aktivace iontových kanálů
 - EPSP → depolarizace
 - IPSP → hyperpolarizace
- synaptické a receptorové potenciály
 - synaptické potenciály při komunikaci mezi neurony
 - receptorové při senzorické transdukci
- amplituda EPSP 1-2 mV
 - pro vznik akčního potenciálu nutná depolarizace membrány v řádu desítek milivoltů (cca 15 - 30 mV) → sumace většího počtu EPSP
 - spatiotemporální sumace

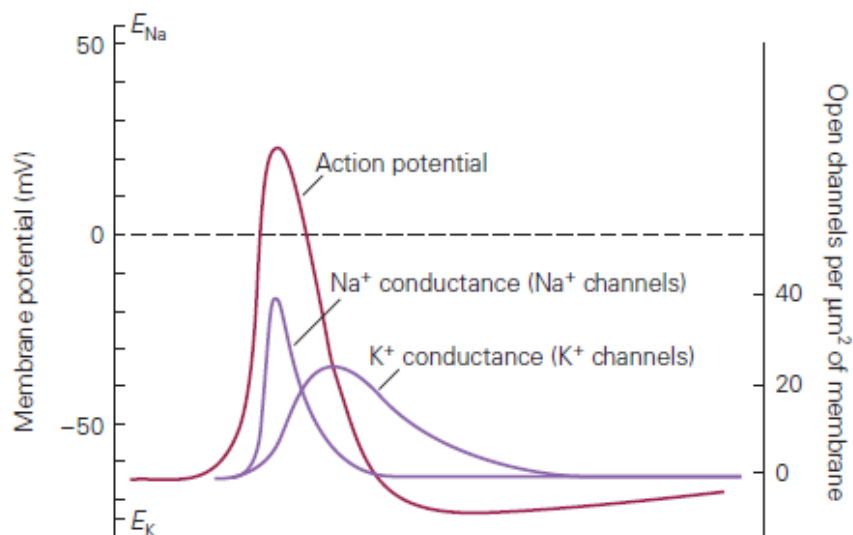
Akční potenciál

- objev iontové podstaty AP: Hodgkin a Katz (1949)

- iontový mechanismus vzniku AP

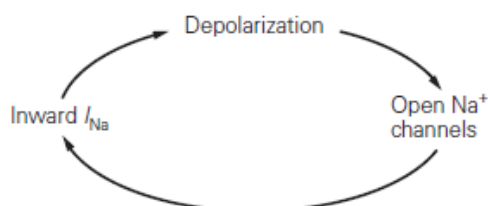
- depolarizace membrány vede k otevření voltage-gated Na_v kanálů
 - narůstající depolarizace vede k otevírání dalších Na_v
 - mohutná vlna depolarizace → akční potenciál
 - akční potenciál se přibližuje, ale nedosáhne $E_{\text{Na}} = 55 \text{ mV}$
 - relativní permeabilita při maximální amplitudě (peaku) AP:

$$P_{\text{K}} : P_{\text{Na}} : P_{\text{Cl}} = 1.0 : 20 : 0.45$$
 - tetrodotoxin-senzitivní složka AP (TTX blokuje Na_v , viz 62)
- dochází k vnitřní inaktivaci Na^+ kanálů → počátek repolarizace
- zároveň narůstá aktivace napěťově řízených K^+ kanálů → repolarizace
 - tetraethylammonium-senzitivní složka AP (TEA blokuje K_v)
- afterhyperpolarizace („undershoot“)
 - část K_v stále v otevřeném stavu
 - při expresi některých kanálů aktivovaných hyperpolarizací (e.g. HCN1) může plynule přejít v další depolarizaci a akční potenciál (pacemaker cells)



- práh AP, all-or-none aktivace

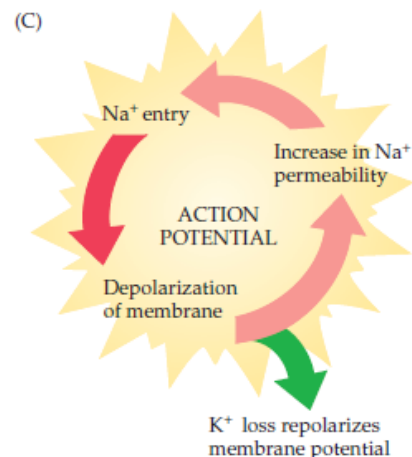
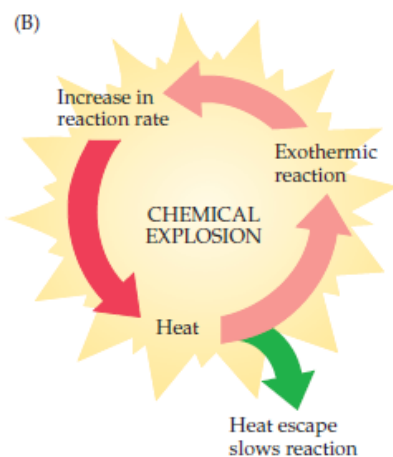
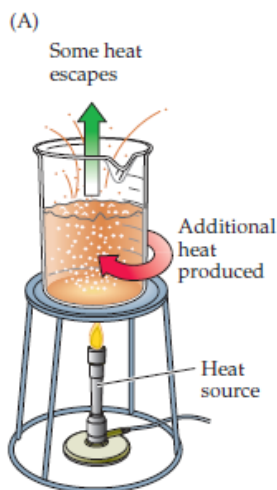
- práh (threshold)
 - akční potenciál vzniká pouze a právě tehdy když depolarizace překročí prahový membránový potenciál (práh) → all-or-none
 - v průměru – 55mV
 - jeho hodnota se i v rámci jednoho neuronu může měnit
- mechanismus
 - depolarizace vede k otevření Na_V kanálů
 - influx Na^+ a další depolarizace membrány, otevírání dalších Na_V



→ depolarizace zároveň vede naopak k efluxu K^+ klidovými permanentně otevřenými (+ LVA K_V) kanály, který nakonec převáží → repolarizace

→ při aktivaci určitého počtu Na_V se depolarizující a repolarizující složky vyrovnají → práh

→ při další depolarizaci už k repolarizaci nedojde a nastává masivní zvýšení vodivosti pro Na^+ → akční potenciál



A positive feedback loop underlying the action potential explains the phenomenon of threshold.

- **refrakterní perioda**
 - **absolutní**
 - krátké časové okno, ve kterém neuron není schopný odpálit další AP
 - inaktivace Na_V (jejich vlastní refrakterní perioda), také perzistující otevření části K_V
 - trvání několik milisekund
 - **relativní**
 - pravděpodobnost odpálení AP snížena, nutná silnější stimulace
 - v inaktivovaném (Na_V)/aktivovaném (K_V) stavu menší počet kanálů
 - společně s absolutní dohromady 5-10 ms

- vlastnosti AP

- amplituda (maximální depolarizace): + 20-30 mV
 - v rámci jednoho neuronu zhruba konstantní, AP má pokaždé stejnou velikost
- trvání 1-2 ms
- vzniká v iniciálním segmentu axonu
- aktivní propagace → šíření bez dekrementu
 - viz 5
- jednosměrné šíření po axonu → nutná podmínka jednosměrného, efektivního přenosu informací
 - inaktivace Na^+ → refrakterní perioda brání zpětnému axonálnímu šíření
- rychlost firingu (frekvence AP) limitována
 - refrakterní perioda

- kalciové AP

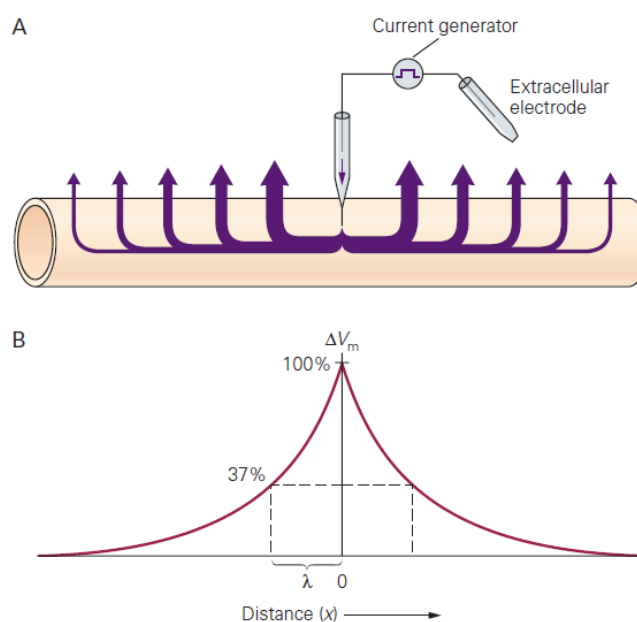
- dendritické spiky (primárně via VGCC, voltage-gated calcium channels)
 - zpětná propagace → mj. jako mechanismus detekce koincidence
 - backpropagation-activated coupling
 - významné pro dendritickou integraci a plasticitu



5. Vedení vzruchu nervovými vlákny

- aktivní vs. pasivní vedení elektrických signálů axony a dendrity

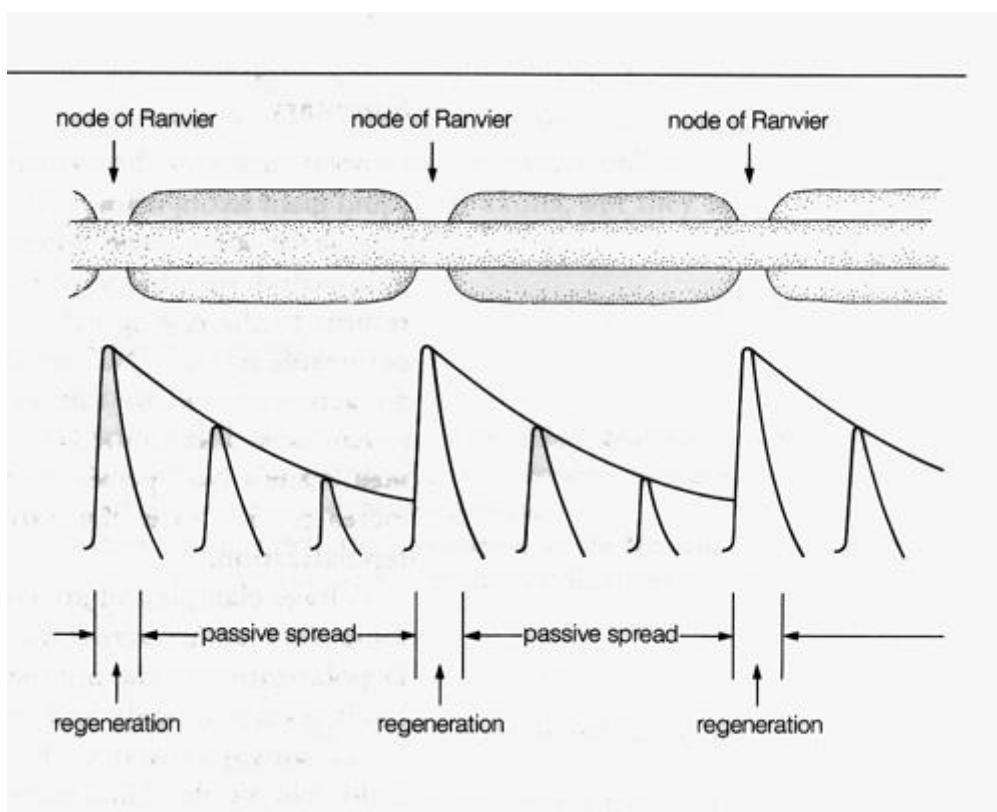
- postsynaptické potenciály se dendrity šíří pasivně (elektronicky)
 - elektrotonické šíření → tok náboje bez přímého příspěvku napětově řízených kanálů
 - velikost potenciálu se snižuje exponenciálně se vzdáleností → dekrement
 - faktory ovlivňující pasivní šíření (a velikost dekrementu)
 - vodivost membrány
 - ↑ membránová vodivost → rychlost šíření ↓
(čím větší vodivost, tím rychlejší ztráta náboje vně buňky)
 - vnitřní (axiální) odpor
 - ↑ axiální odpor → rychlost šíření ↓
(odpor kladený cytoplasmaticky toku náboje - průchodu proudu)
 - kapacitance membrány
 - ↑ kapacitance → rychlost šíření ↓
(část náboje v aktuálním místě se spotřebuje na nabití membrány jako kondenzátoru – kapacitní proud)

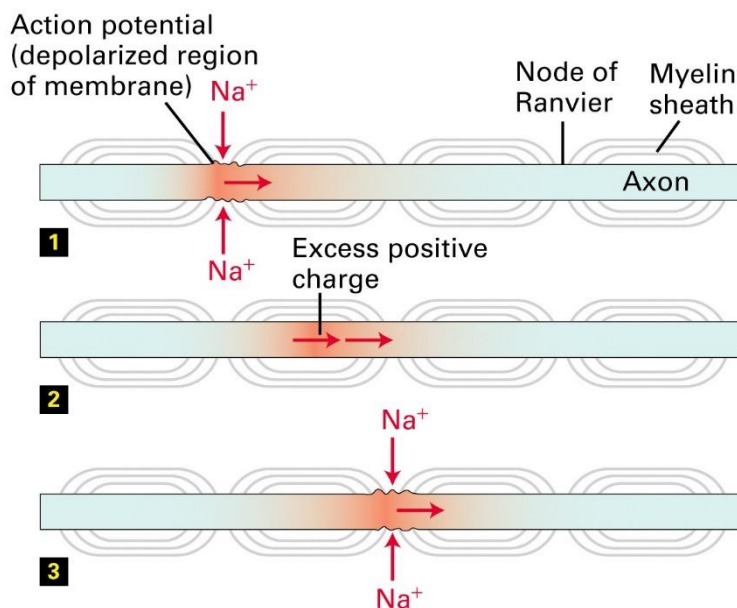


- kvantitativní popis diferenciálními rovnicemi → „cable theory“
 - součástí mj. membránová délková konstanta λ
 - vzdálenost do poklesu velikosti potenciálu na 37% (resp. $1/e$ násobku) jeho maximální amplitudy
 - závisí na membránovém a axiálním odporu (tím dále na průměru axonu)

$$\lambda = \sqrt{(r_m / r_a)}$$

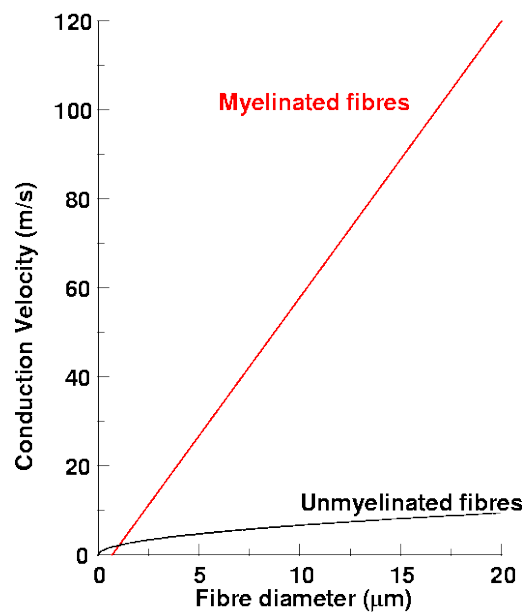
- akční potenciály se šíří aktivně (přesněji aktivně i pasivně, viz dále)
 - aktivní propagace → opakovaná regenerace signálu → šíření bez dekrementu
 - aktivace Na_V kanálů v iniciálním segmentu axonu
 - pasivní šíření směrem k prvnímu Ranvierovu zářezu (v případě myelinizovaných axonů)
 - depolarizace membrány a aktivace Na_V kanálů
 - regenerace AP (obnovení amplitudy → nevzniká dekrement)
 - další pasivní propagace
 - k následujícímu zářezu a opětovná regenerace
 - jednosměrnost propagace AP je zajištěná rychlou inaktivací Na_V kanálů (refrakterní perioda), která zabrání regeneraci AP v sousedním zářezu proximálně k tělu a tím dalšímu zpětnému šíření AP a reverberantní aktivitě („zacyklení“)



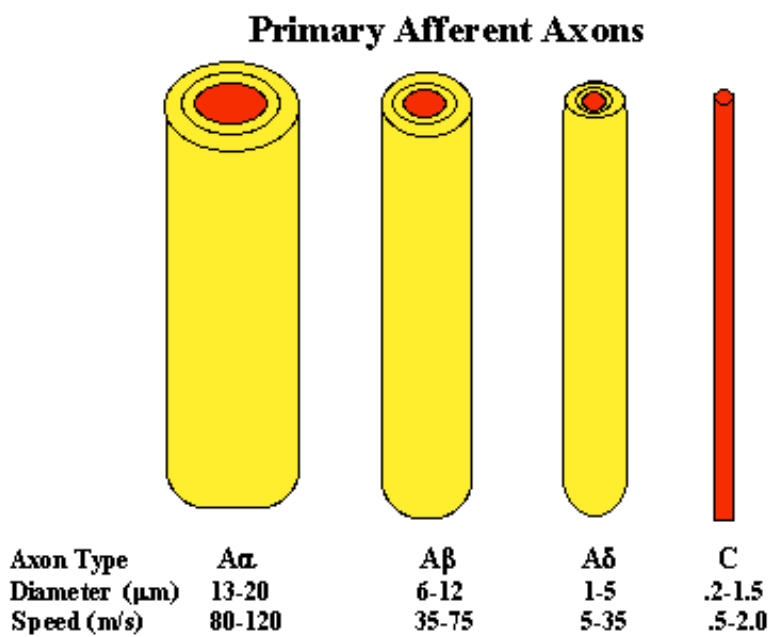


- rychlost šíření akčního potenciálu

- rychlost pasivní složky šíření determinována stejnými faktory jako v případě postsynaptických potenciálů
- dvě cesty ke zvýšení rychlosti vedení
 - zvětšení průměru axonů → snížení axiálního odporu
 - naráží na prostorová omezení (velikost hlavy)
 - přítomné u mořských bezobratlých živočichů
 - např. squid giant axon (průměr 1 mm) → první popis iontových mechanismů excitability Hodgkinem a Huxleym
 - lepší izolace axonu
 - myelinizace → snížení membránové vodivosti a kapacitance
 - zvyšuje membránový odpor a snižuje kapacitanci membrány (analogické sériovému zapojení mnoha kondenzátorů)
 - další funkcí izolace (myelinizace) je prevence efaptického přenosu („přeskakování“ AP z axonu na sousední vlákna)
 - role v patofyziologii důsledků demyelinizačního nebo traumatického poškození drah a nervů (mj. vznik neuropatické bolesti)

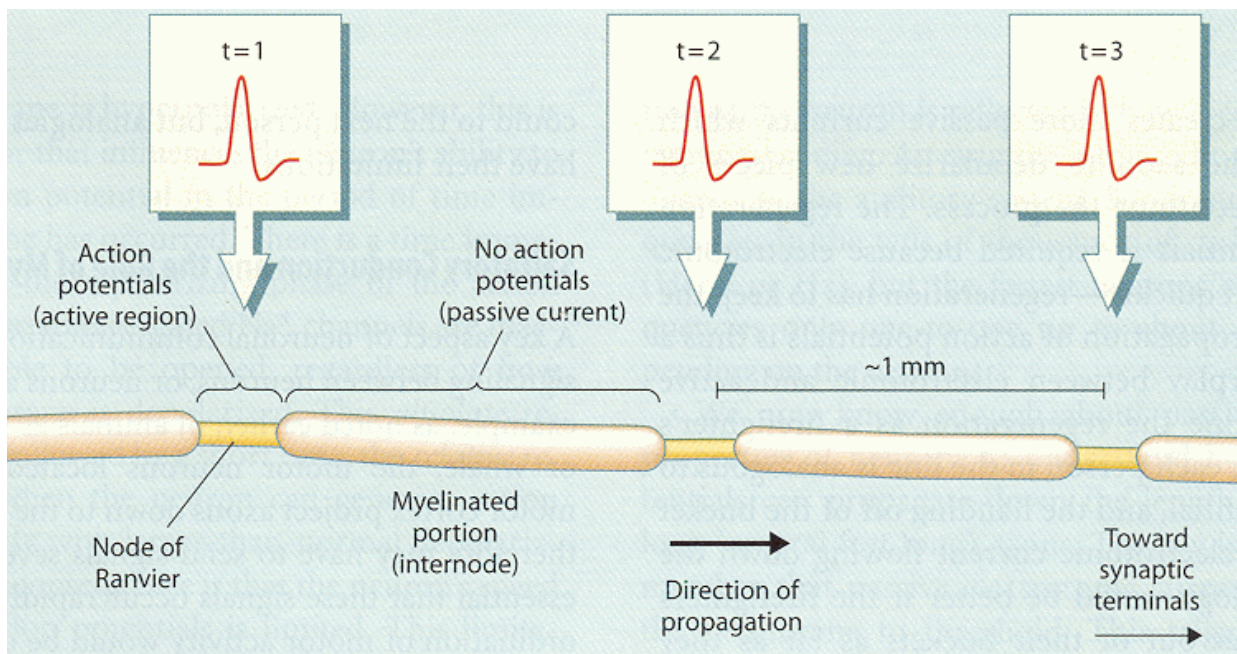
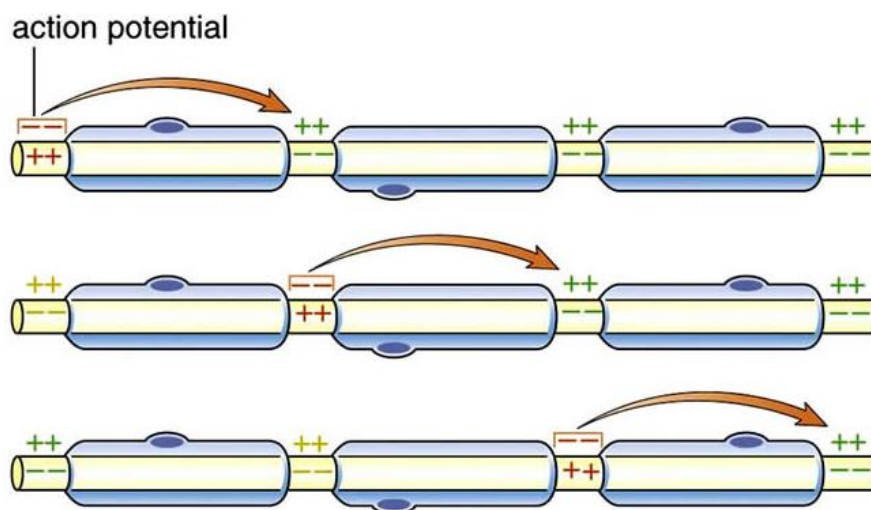


- → rychle vedoucí axony jsou vysoce myelinizované a mají větší průměr

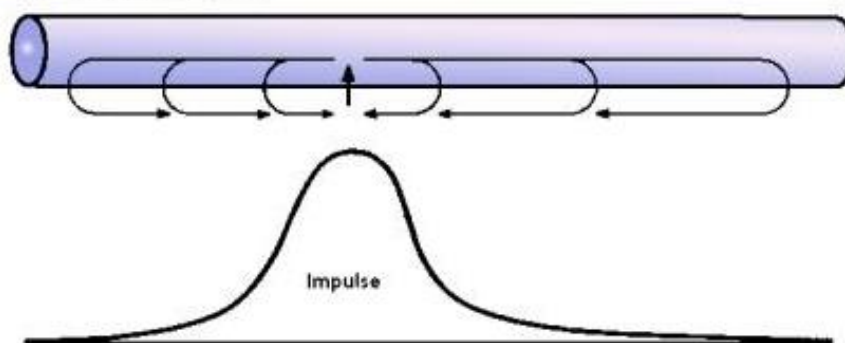


- saltatorní kondukcce (skokové vedení vzruchů)

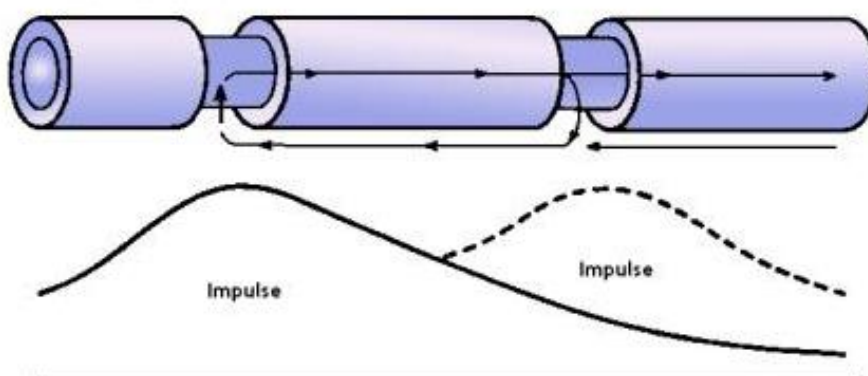
- skokové nespojité šíření depolarizace (akčního potenciálu) z jednoho Ranvierova zářezu na druhý
- u nemyelinizovaných axonů spojitá šířící se vlna depolarizace
 - bez dekrementu (kontinuální regenerace AP), významně pomalejší šíření (a nepřímo větší metabolická náročnost)



A. UNMYELINATED AXON



B. MYELINATED AXON



6. Gliové buňky a jejich funkce

- glia/neuron ratio lidského mozku 0.99, s lokálními rozdíly
 - často chybně uváděn poměr 10:1 a více
- přehled gliových buněk a jejich funkcí:
 - **astrocyty**
 - typy
 - fibrilární (bílá hmota)
 - protoplasmatické (šedá hmota)
 - Bergmannovy glie v mozečku a Müllerovy glie v retině (elongované glie)
 - podpůrné funkce
 - trofické/metabolické, blíže viz 25
 - astrocyte-neuron lactate shuttle
 - laktát hlavním energetickým substrátem neuronů
 - zásoby glykogenu
 - uptake látek z krve (end-feet nasedající na BBB) a transport vody (aquaporiny)
 - např. glukóza via GLUT1
 - recyklace neurotransmiterů po jejich uvolnění
 - např. glutamát-glutaminový cyklus, viz 14
 - regulace průtoku cévami mozku (jeden z více mechanismů)
 - neurovascular coupling → adaptivní regulace průtoku cévami v závislosti na lokální neuronální aktivitě
 - kontrola pH (na pomezí s další skupinou)
 - protektivní/detoxifikační
 - buffering extracelulárního kalia
 - kritický zejména při zesílené excitační aktivitě, při selhání a nárůstu EC koncentrace K⁺ riziko excitotoxicity
 - role při ischemii a epileptogenezi
 - uptake glutamátu (prevence excitotoxicity) a GABA
 - glutamátové transportéry EAAT1-2 (GLAST, resp. GLT)
 - GAT
 - zároveň metabolická role viz výše
 - ochrana proti oxidativnímu stresu
 - podíl na vytváření hematoencefalické bariéry, glia limitans (perivaskulární), blíže viz 24
 - kromě perivaskulární asociované s BBB, ještě perimengeální a příp. perilesionální glia limitans
 - strukturální podpora

- reparační procesy (astroglióza), nepřímá imunitní role
 - reaktivní astroglióza → zvýšený výskyt reaktivních astrocytů v místě infarktu
 - separace patologických ložisek v parenchymu od okolní zdravé tkáně → perilesionální glia limitans
 - tvorba gliové jizvy → funkční bariéra, ochrana zdravého parenchymu
 - regulace zánětu a migrace leukocytů do CNS
 - reaktivní astrocyty uvolňují cytokiny (např. TNF- α), mohou exprimovat MHC II
- modulace synaptické transmisí, regulace plasticity (viz dále)
 - tripartitní synapse (perisynaptické výběžky astrocytů)
 - gliotransmitery a exprese receptorů
 - kalciová signalizace
- podíl na regulaci vývoje CNS
 - např. diferenciallyně exprimují semaforiny ve ventrálních a dorzálních rozích míšních → vliv na prorůstání axonů
- **oligodendrocyty a Schwannovy buňky**
 - myelinizace
 - oligodendrocyty v CNS a Schwannovy buňky v PNS
- **mikroglie**
 - imunokompetentní buňky CNS → rezidentní makrofágy
 - regulace plasticity, ovlivňují vývoj mozku (synaptogeneze, apoptóza)
- **NG2 glie (polydendrocyty)**
 - v klasickém pojetí prekuzory oligodendrocytů
 - dále prekuzory astrocytů, sekrece chemokinů a trofických faktorů
- **ependymové buňky a tanocyty**
 - ependym tvoří výstelku komorového systému
 - tanocyty jsou specializované ependymové buňky vyskytující se zejména ve třetí komoře
 - apikálně mikrokly, bazálně dlouhý plastický výběžek prostupující do nervové tkáně (kontakty s kapilárami i neurony)
 - funkcí mj. komunikace mezi likvorem a hypothalamem (neuroendokrinní regulace)
 - část tanocytů má neurogenní potenciál (v eminentia mediana)
- **radiální glie**
 - přechodný výskyt při vývoji
 - progenitory a „lešení“ pro migraci neuronů při genezi kůry, viz 22
- **satelitní glie**
 - gliové buňky spinálních a autonomních ganglií

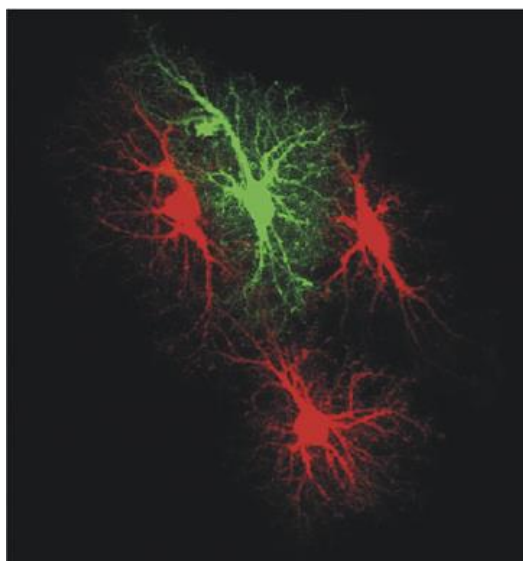
Astrocyty

- astrocytům dlouhou dobu přisuzovány pouze podpůrné funkce, ale astrocyty také významně ovlivňují synaptickou transmisí a plasticitu

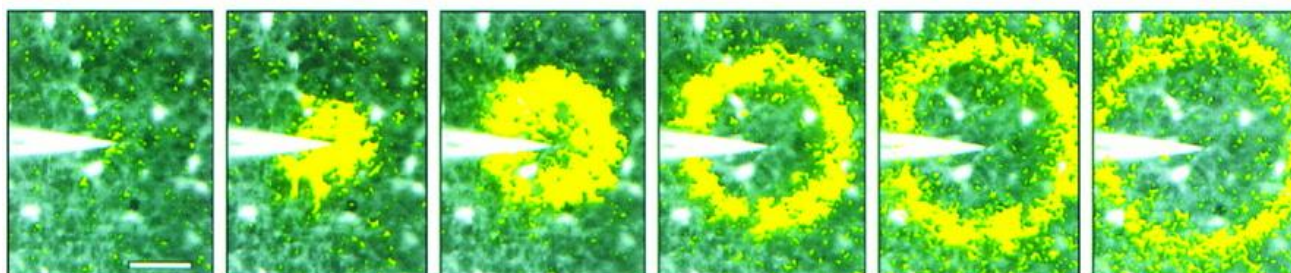
- další překonanou představou jejich funkční homogenita
→ lokální subpopulace s rozdílnými funkcemi

-vlastnosti:

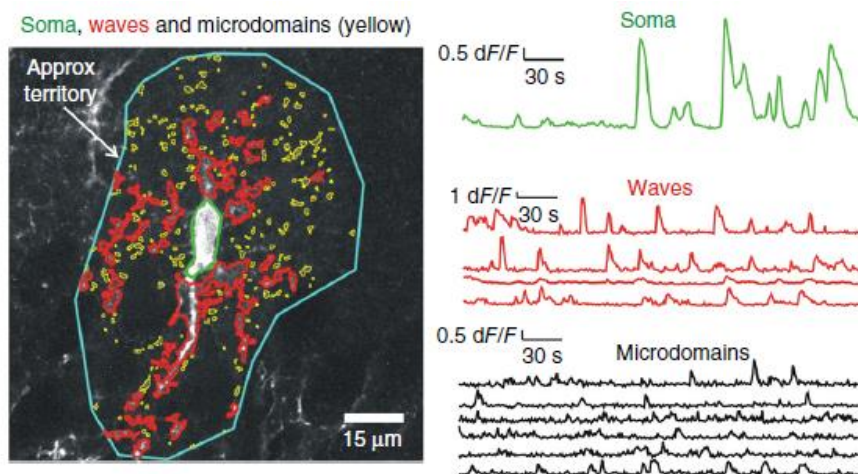
- astrocyty tvoří 20-40% všech glií
- v kůře více astrocytů než neuronů, v cerebellu naopak méně
 - jeden protoplazmatický astrocyt v kontaktu s více než 100 000 synapsemi
- v souladu s názvem hvězdicovitý tvar s bohatě ramifikovanými výběžky
 - velikost astrocytů se fylogeneticky zvyšuje úměrně komplexnosti mozku
 - lidské astrocyty jsou skoro třikrát větší a mají desetkrát více výběžků než astrocyty myši
 - transplantace lidských astrocytů myším zlepšuje jejich výkonnost v paměťových testech
 - v hypothalamu morfologické změny astrocytů při laktaci nebo dehydrataci
- sousedící astrocyty mají svá nepřekrývající se teritoria:



- vzájemné propojení astrocytů přes gap junctions
 - rychlá kalciová signalizace → calcium spreading waves
 - lokální elevace kalcia se šíří na okolní astrocyty:



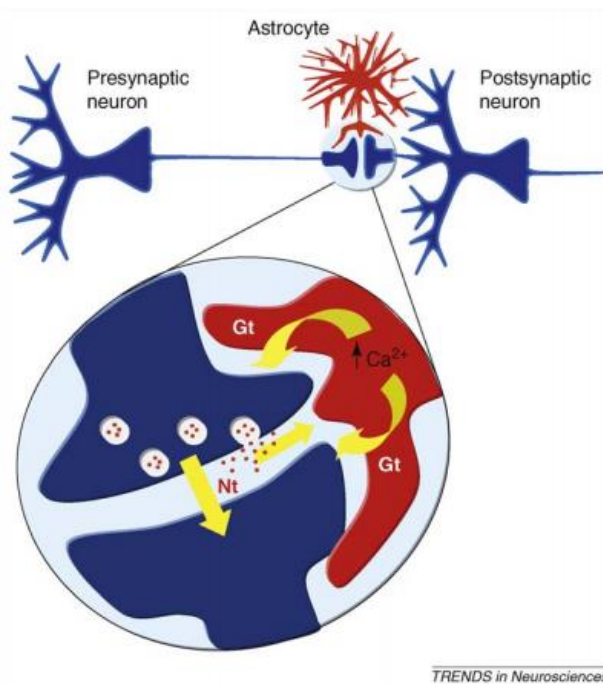
- nově popsána též diferenciovaná role lokální kalciové signalizace v podčástech jednotlivých astrocytů:



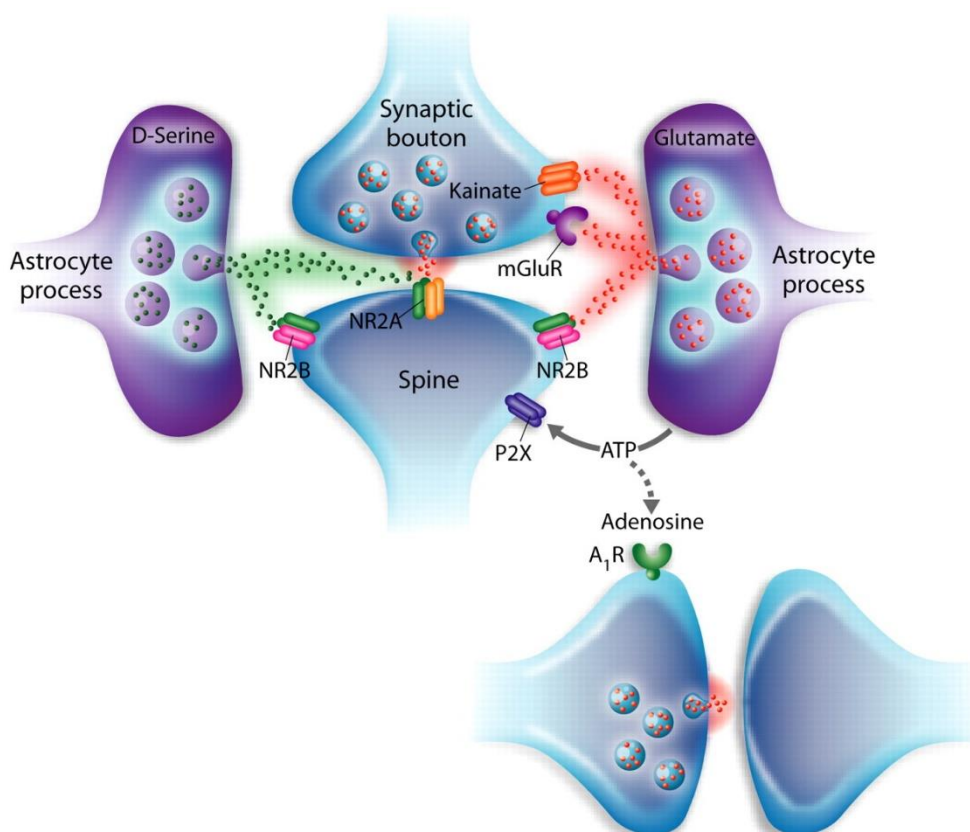
- klasickým markerem astrocytů je GFAP (glial fibrillary acidic protein)
 - spolehlivý marker pro reaktivní astrocyty, ale za fyziologických okolností nízká senzitivita
 - alternativou S100 β , EAAT-1 nebo 2
 - příp. glutamin syntetáza, Aldh1L1 nebo aquaporin-4
- role v patofyziologii řady patologických procesů (blíže viz příslušné otázky), např.
 - ischemie
 - neurodegenerace (Alzheimerova choroba ad.)
 - roztroušená skleróza
 - epileptogeneze
 - Huntingtonova choroba

- modulace synaptické transmise: gliotransmise, synaptická plasticita

- tripartitní synapse
 - obousměrná komunikace mezi astrocyty a pre- i postsynaptickými neurony
 - astrocyty exprimují receptory → senzory synaptické aktivity
 - AMPARs (neobvyklá permeabilita pro kalcium, Q/R editing GluA2)
 - NMDARs (neobvyklé složení s GluN3 a GluN2C/D podjednotkou → Mg²⁺ insensitivita → aktivace Glu i při klidovém membránovém potenciálu)
 - mGluR
 - funkčně významné změny exprese s věkem, mGluR5 v dospělosti neexprimován → podle některých názorů zpochybnění stávajícího konceptu tripartitní synapse
 - elevace cytosolického kalcia v důsledku synaptické aktivity
 - endokannabinoidní CB1 ad.
 - astrocyty uvolňují gliotransmitery → modulace excitability neuronů
 - glutamát, d-serin, ATP



- synaptická plasticita → vliv astrocytů na synaptickou plasticitu prostřednictvím gliotransmisy
 - gliotransmitery uvolňované astrocyty aktivují postsynaptické i presynaptické receptory
 - presynapticky hlavní role mGluRs, postsynapticky NMDARs
 - purinergní a endokannabinoidní modulace
 - vliv na funkci i stabilitu synapsí
 - astrocyt mj. jako „buffer“ (ve smyslu počítačové vyrovnávací paměti) předcházející synaptické aktivity → pomalejší dynamika kalcia
 - zvýšení výpočetní komplexity synapsí



- oscilace
 - astrocyty ovlivňují oscilační aktivitu neuronů
 - včetně rychlých gamma oscilací
 - stimulace astrocytu → aktivace dalších astrocytů → synchronizace up-states okolních neuronů
 - role purinergní signalizace

Oligodendrocyty a Schwannovy buňky

- společně s astrocyty makroglie
- prekurzorem NG2 glie (OPC, viz dále)

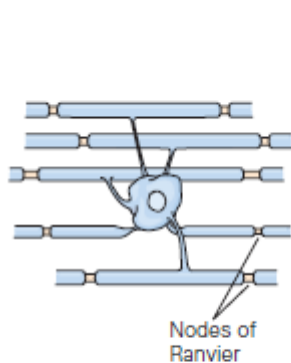
- oligodendrocyty myelinizují axony v CNS x Schwannovy buňky v PNS

- oligodendrocyt myelinizuje segmenty více axonů (až 30)
- periferní Schwannova buňka pouze jeden segment (úsek mezi dvěma Ranvierovými zářezy) jednoho axonu

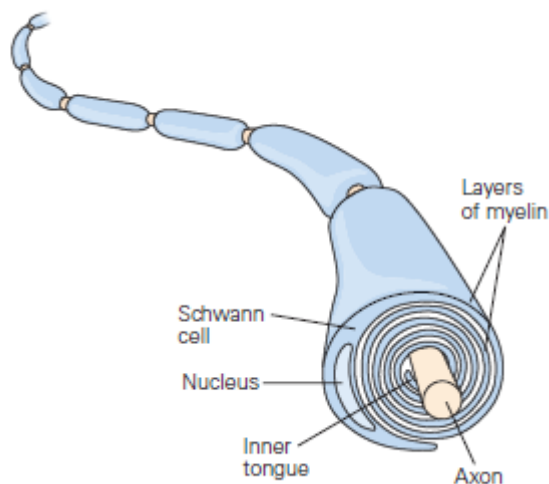
- myelin:

- lamelární struktura myelinové pochvy (tvořena plasmalemmou oligodendrocytů), počet vrstev myelinu koreluje s průměrem axonu
- myelinová izolace axonů zvyšuje rychlost vedení (saltatorní kondukce) akčního potenciálu až na 100-120 m/s (u nemyelinizovaných 1 m/s)
 - blíže viz 5
- tvořen cholesterolem, lipidy (70%) a proteiny (30 %),
 - hlavní složkou v CNS je myelinový bazický protein (MBP) a proteolipidový protein (PLP), dále myelinový oligodendrocytární glykoprotein (MOG) a myelin-associated glycoprotein (MAG)
 - v PNS významný myelin protein zero (P0) a PMP22

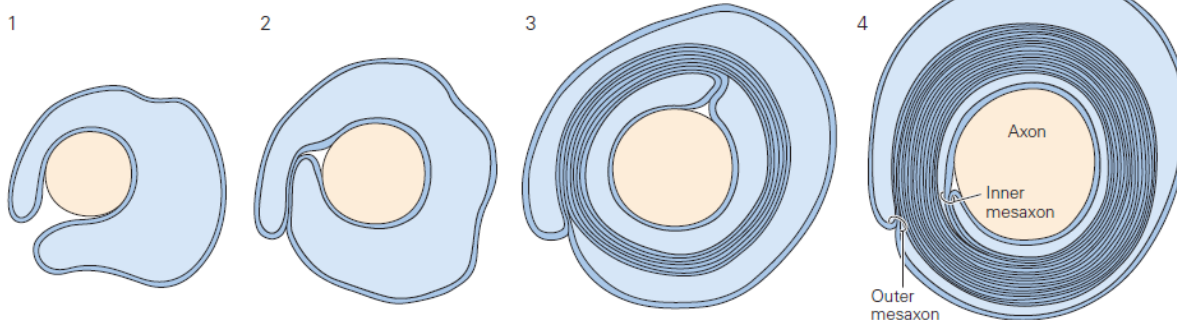
A Oligodendrocyte



B Schwann cell



C Development of myelin sheath in the peripheral nervous system

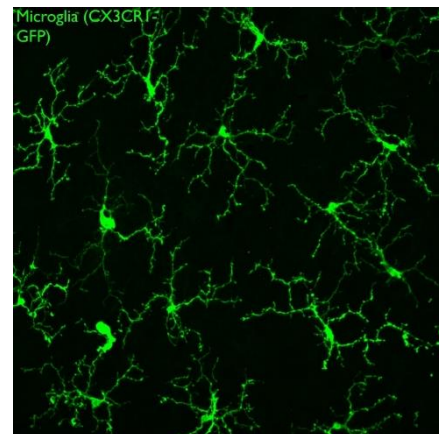


Mikroglie

- imunokompetentní buňky CNS → po aktivaci rezidentní makrofágy
- klidové mikroglie mají i neimunitní funkce, viz dále

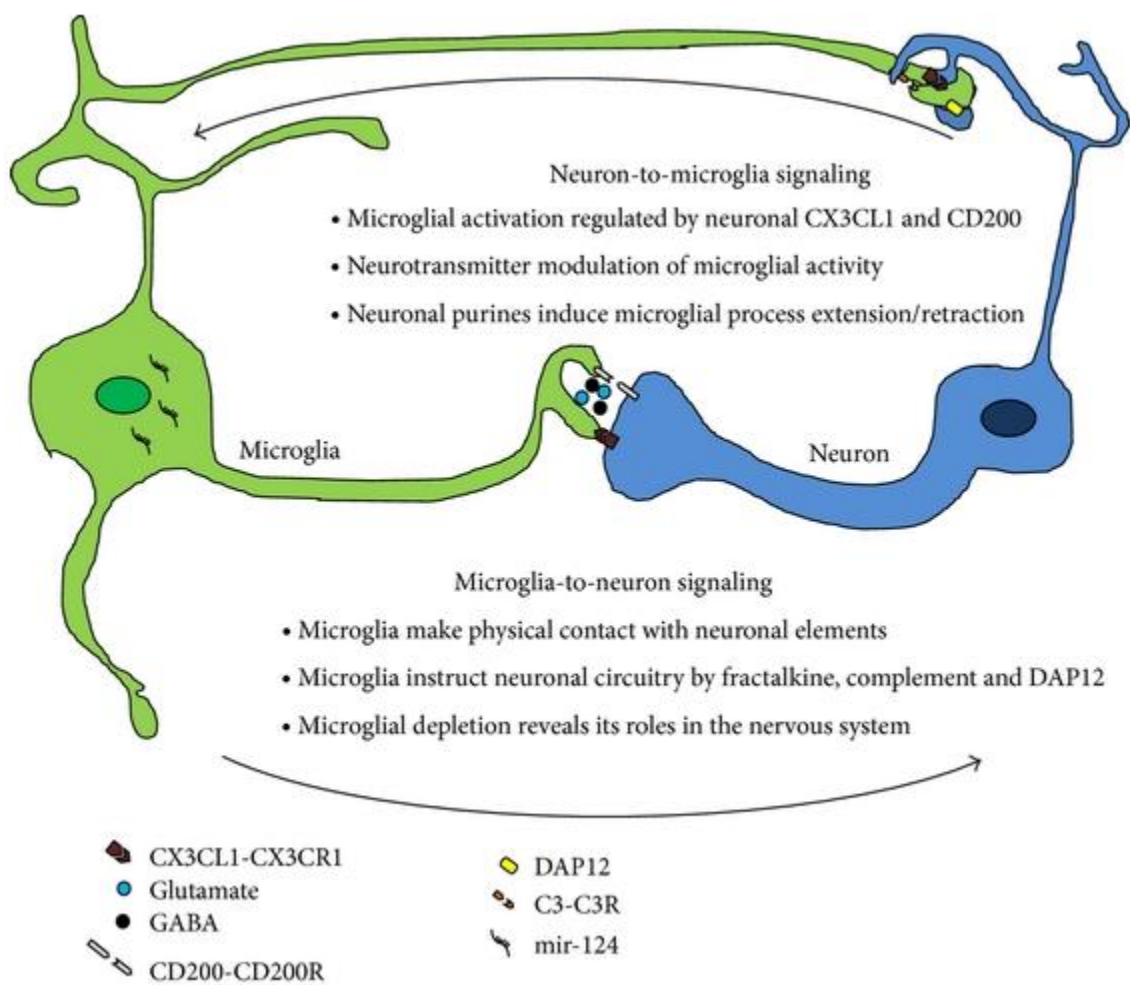
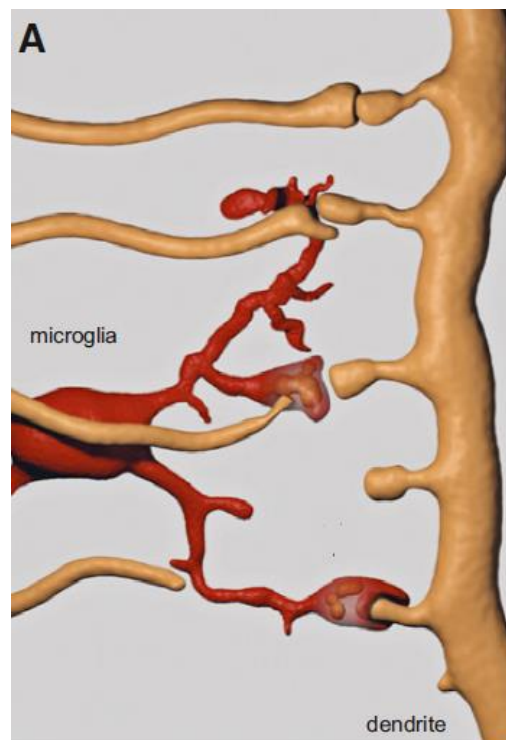
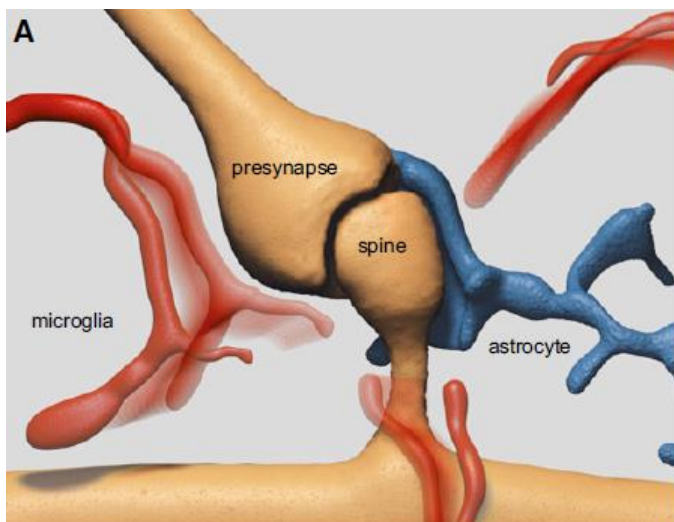
- vlastnosti mikroglíí

- mezenchymální původ, infiltrace CNS v rané embryogenezi
- 10-15 % buněk v mozku, v distribuci značné lokální rozdíly
- v neaktivovaném stavu ramifikovaná morfologie s četnými výběžky
- obousměrná komunikace s neurony i astrocyty (blíže viz supl.)
 - mikroglie → cytokiny (např. TNF- α), růstové faktory (např. BDNF) a neurotransmitery (NO, glutamát nebo koagonista NMDAR D-serin)
 - mikroglie exprimují receptory
 - purinoceptory
 - metabotropní glutamátové receptory
 - noradrenalinové a dopaminové receptory
- při stárnutí mikroglíální dystrofie a dysfunkce
- imunohistochemickým markerem CX3CR1 (receptor pro fractalkine) a Iba-1



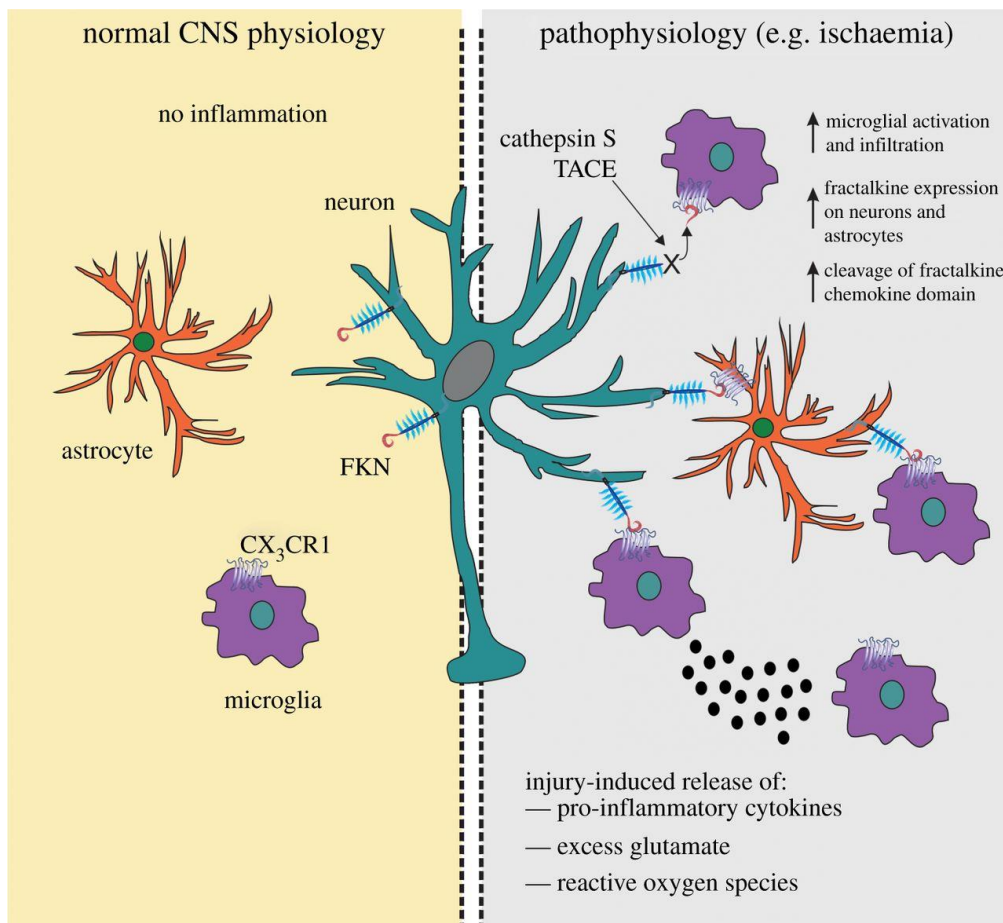
- funkce klidových (resting, quiescent) mikroglíí

- pojem klidové zavádějící → konstantní aktivita a explorace okolí vysoce motilními výběžky → monitorace stavu parenchymu (surveillance)
 - repetitivní protruze a retrakce
 - rychlost pohybu 1-3 $\mu\text{m}/\text{min}$
 - výběžky tvoří přechodné kontakty se synapsemi
 - délka jednoho kontaktu 2-5 minut
 - „osahávání“ synapsí → selektivní eliminace (activity-dependent plasticita v dospělém mozku i vývojový pruning) nebo modifikace synapsí (remodelace trnů)
 - „fagocytóza“ synapsí („fagosynaptóza“)
 - zvýšená neuronální aktivita vede ke zvýšené frekvenci vzájemných kontaktů
 - při ischemii dochází k prodloužení doby kontaktu z jednotek minut na více než hodinu → zvýšený monitoring stavu synapsí
- plasticita
 - např. pikomolární koncentrace TNF- α → gliotransmise (glutamát) → aktivace presynaptických metabotropních receptorů
 - purinergní signalizace
 - strukturální plasticita viz surveillance výše
 - některé formy deprese mohou být podmíněně narušenou plasticitou v důsledku mikroglíální dysfunkce (mikrogliepatie)

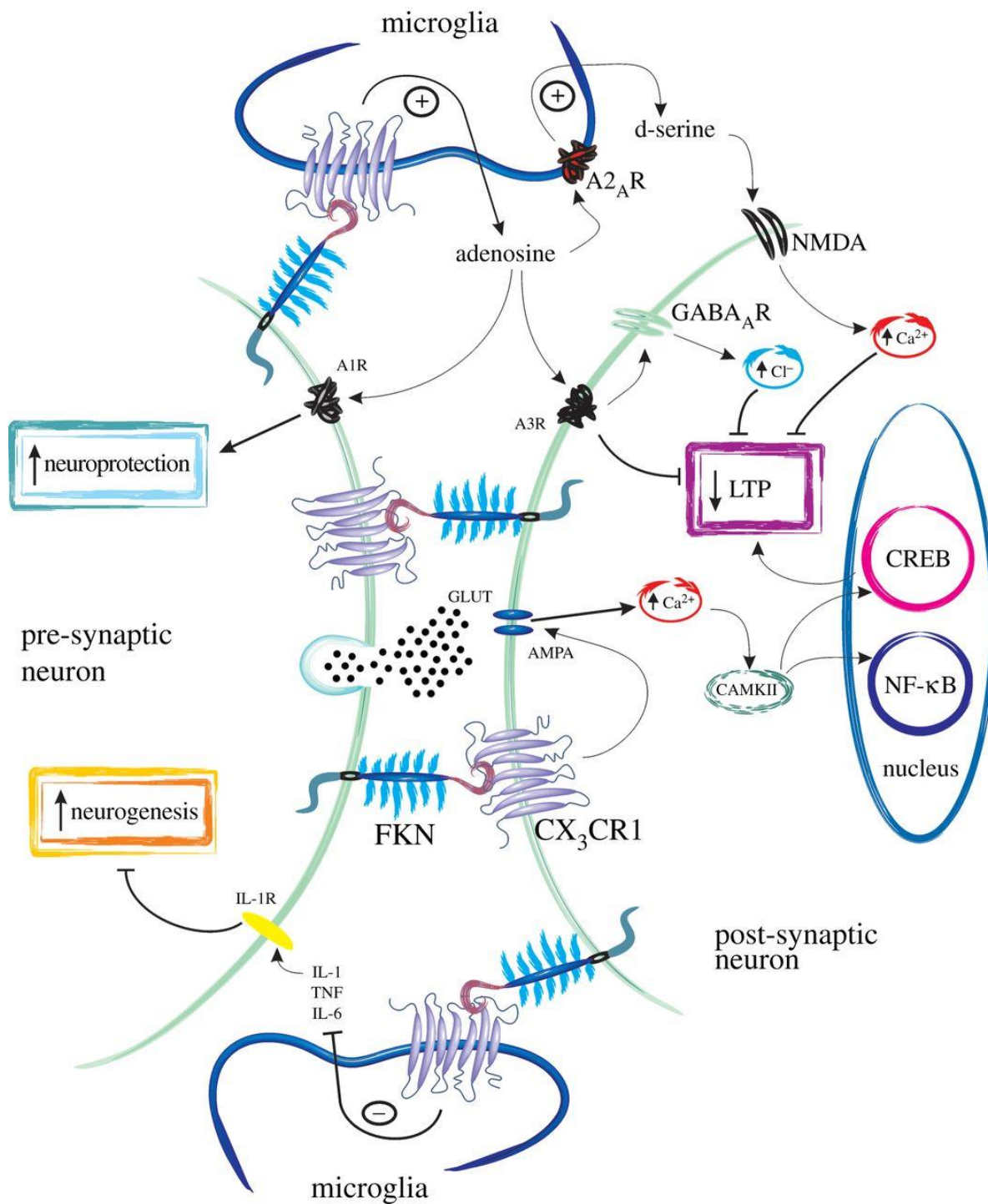


- aktivované mikroglie → makrofágy

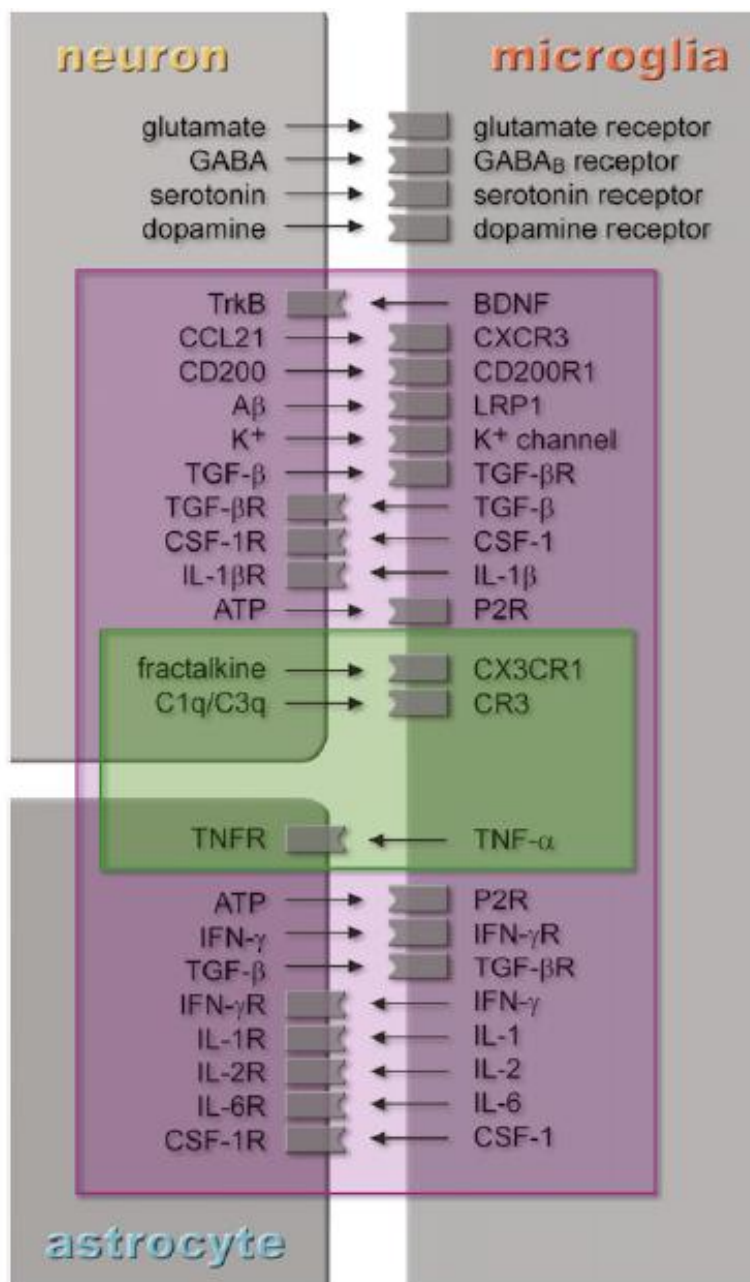
- aktivace
 - inzulty mozku (traumata, infekce, neurodegenerace, RS) → detekce poškození mikroglie
 - retrakce filopodií → ameboidní tvar
- dva typy signálů z poškozených neuronů
 - „find-me“ → migrace mikroglíí k místu poškození
 - „eat-me“ → fagocytóza
- sekrece cytokinů, chemokinů, ROS a růstových faktorů
 - proapoptická i neurotrofická signalizace v závislosti na patofyziologickém kontextu
 - dva aktivované fenotypy (obdoba polarizace extracerebrálních makrofágů), aparentní význam pro ischemii a neurodegenerace
 - M1-like (klasický) → prozánětlivá, cytotoxická role
 - TNF- α , IL-1 β , IL-6 ad.
 - M2-like (alternativní) → reparační a neuroprotektivní role
 - IL-4, BDNF ad.
- odstraňování debris, obrana proti infekčním agens
- antigen-prezentující buňky (APC)
- eliminace poškozených neuronů a dysfunkčních synapsí (synaptic stripping)
- neurogeneze → mikroglíální aktivace facilituje neurogenezi
- neurodegenerace → overactivated microglia → (mj.) produkce ROS → akcelerace degenerativních procesů



- overview interakcií mikroglíí a neuronů (suppl.):



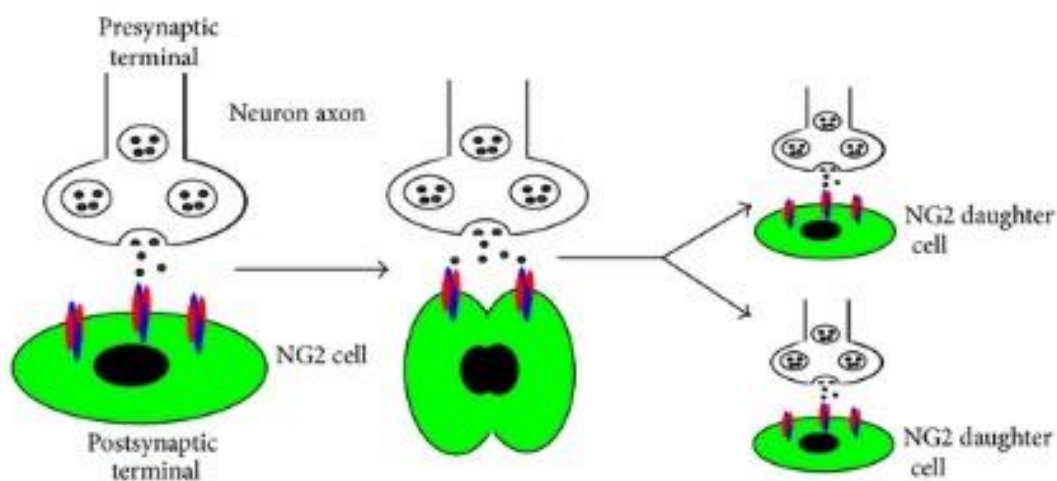
- přehled reciproční signalizace mezi mikroglie, neurony a astrocyty (suppl.):



NG2 glie (polydendrocyty)

- vlastnosti:

- charakterizováni expresí NG2 (neuron-gliální antigen 2) aka CSPG4
 - CSPG = chondroitin sulphate proteoglycan
- přítomnost v bílé i šedé hmotě, také v neurogenických zónách (DG a SVZ)
 - nejvyšší míra proliferace ze všech buněčných typů CNS
- ramifikovaná morfologie
- pravděpodobně se nejedná o homogenní populaci
 - regionální heterogenita
- neurotransmiterově ovlivňováni excitací i inhibicí neurony
 - exprimují AMPA a GABA_A receptory
 - exprese NMDARs sporná
 - klasická synaptická i (častější) volumová transmise
 - na klasických synapsích přítomna postsynaptická denzita
 - neuronální aktivita reguluje chování NG2 glií
 - adaptivní reaktivita
 - proliferace, diferenciace, migrace a nepřímo myelinizace
 - selektivní myelinizace závislá na neuronální aktivitě je nově popsanou formou plasticity
 - synapse v průběhu mitózy perzistují a původní neuron-gliální spojení jsou zachována i u dceřiných buněk
 - po diferenciaci dochází k rychlému zániku synapsí
 - kromě neuronů také pod vlivem mikroglíí a astrocytů



- funkce:

- prekurzory oligodendrocytů (OPC) → myelinizace
 - v případě poškození myelinu zvýšená diferenciace a cílená migrace
 - jedním z faktorů selhání remyelinizace v pokročilejších stádiích roztroušené sklerózy je deplece a (významněji) zablokování diferenciace nebo poruchy migrace NG2 buněk
- progenitory dalších buněčných typů
 - protoplazmatické astrocyty
 - neurony sporné
- neuromodulační a neuroprotektivní aktivita
 - exprese růstových faktorů, cytokinů a chemokinů



7. Struktura a funkce synapse

- pojem synapse zaveden významným neurofyziologem Charlesem Sherringtonem

- dva způsoby synaptické transmise

- **chemické synapse**
 - hlavní cesta přenosu informací v CNS
 - synaptické zpoždění okolo 1 ms
- **elektrické synapse**
 - gap junctions
 - tvořené konexony složené z konexinů → póry umožňující tok náboje
 - zejména rychlá synchronizace a koordinace neuronální aktivity

Table 8-1 Distinguishing Properties of Electrical and Chemical Synapses

Type of synapse	Distance between pre- and postsynaptic cell membranes	Cytoplasmic continuity between pre- and postsynaptic cells	Ultrastructural components	Agent of transmission	Synaptic delay	Direction of transmission
Electrical	4 nm	Yes	Gap-junction channels	Ion current	Virtually absent	Usually bidirectional
Chemical	20–40 nm	No	Presynaptic vesicles and active zones; postsynaptic receptors	Chemical transmitter	Significant: at least 0.3 ms, usually 1–5 ms or longer	Unidirectional

Chemická synapse

- celkem v mozku cca 100 bilionů synapsí

- počet neuronů okolo 86 miliard (flow cytometrické stanovení z homogenizované tkáně)

- průměrný neuron v kůře má několik tisíc synaptických vstupů

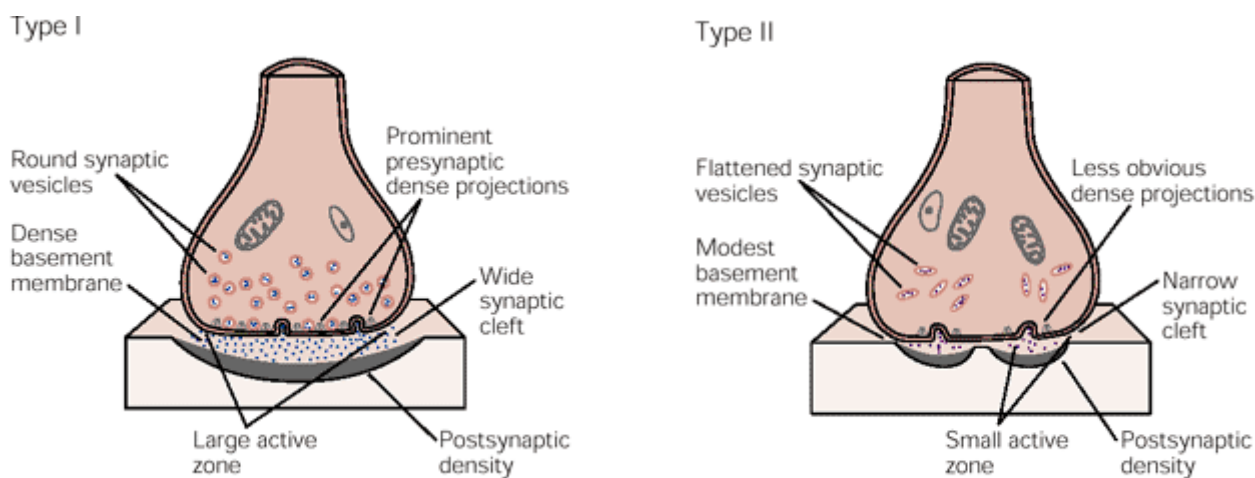
- extrémem Purkyňovy buňky mozečku s cca 200 000 synapsemi

- **části synapse** (bližší popis presynaptické a postsynaptické části v samostatných sekcích dále):

- **presynaptický terminál** → uvolnění a následný reuptake neurotransmiterů
- **synaptická štěrbin** → difúze uvolněného neurotransmiteru
 - šířka 20-40 nm
 - synaptické zpoždění cca 1ms
 - často obalena nasedajícím výběžkem astrocytu → tripartitní synapse (viz 6)
 - stabilizační elementy
 - transsynaptické proteinové komplexy (neurexin/neuroigin, cadheriny, ephrinB)
 - perineuronální síť (viz 26)
- **postsynaptická část** → postsynaptické receptory aktivované transmitterem

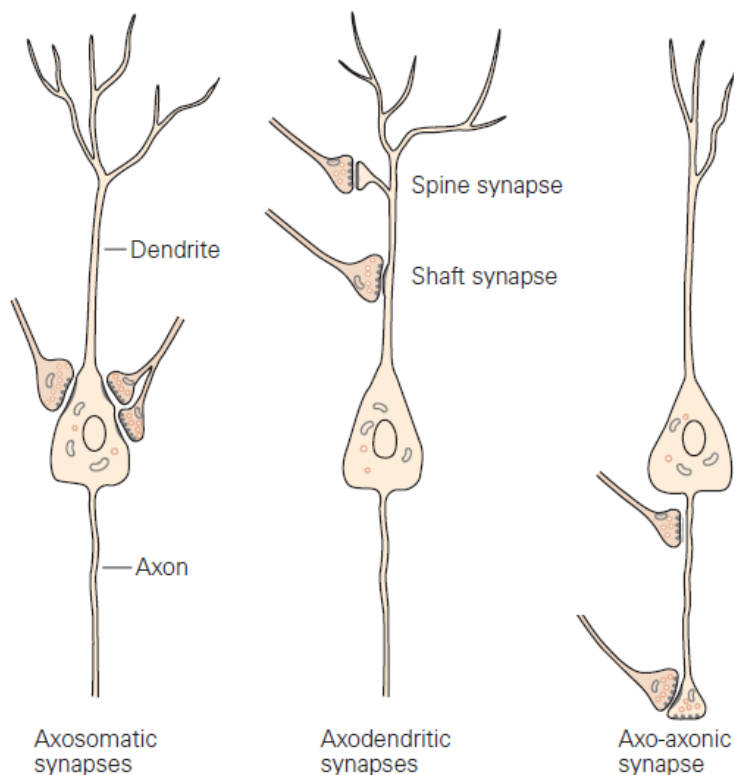
- morfologické dělení synapsí (podle obrazu v elektronové mikroskopii)

- **asymetrické (Gray type I)**
 - výrazná postsynaptická denzita
 - široká, slaběji (asymetricky) elektrondenzní aktivní zóna
 - synaptické vezikuly kulaté
 - excitační (glutamátergní)
- **symetrické (Gray type II)**
 - méně vyjádřená lokální specializace → menší aktivní zóna a postsynaptická denzita (symetrické)
 - oválné až oploštělé vezikuly
 - inhibiční (gabaerní)



- synapse podle cílové oblasti postsynaptického neuronu

- **axosomatické**
 - nejvýznamnější u gabaerních basket cells (parvalbumin+)
- **axodendritické**
 - excitační na dendritických trnech (Gray I)
 - inhibiční na dendritických šaftech
 - nejvýznamnější u gabaerních somatostatin+ interneuronů
- **axoaxonální**
 - chandelier cells
 - v oblasti iniciálního segmentu axonu → „veto power“
- **dendro-dendritické**
 - vzácné, výskyt např. v retině nebo glomerulech čichového bulbu



Presynaptická část

- presynaptický terminál zajišťuje uvolnění transmitteru v návaznosti na depolarizaci (excitation-secretion coupling)

- za popis souvisejících mechanismů Thomas Südhof NC 2013

- elementy presynaptického terminálu

- vezikuly s neurotransmitery
 - v případě glutamátu v jedné vezikule 3000 – 20 000 molekul
- molekulární aparát pro Ca^{2+} -dependentní uvolnění transmitterů
- podpůrné proteiny
 - cytoskelet, enzymy
- mitochondrie
 - kromě metabolické funkce pokrývající energetickou náročnost synaptického přenosu v nich probíhá také syntéza některých transmitterů
- transportéry pro reuptake transmitterů
- presynaptické receptory (zpětnovazebná regulace, plasticita)

- presynaptický terminál obsahuje v průměru cca 300 vezikul naplněných transmittery

- pouze část dostupná k okamžitému uvolnění
 - readily releasable pool vs. reserve pool
- vezikulární fúze → uvolnění kvanta transmitterů → kvantový synaptický přenos
 - existuje i nekvantové uvolňování transmitterů, funkční význam menší

- k vlastnímu uvolnění transmitteru dochází v tzv. aktivní zóně

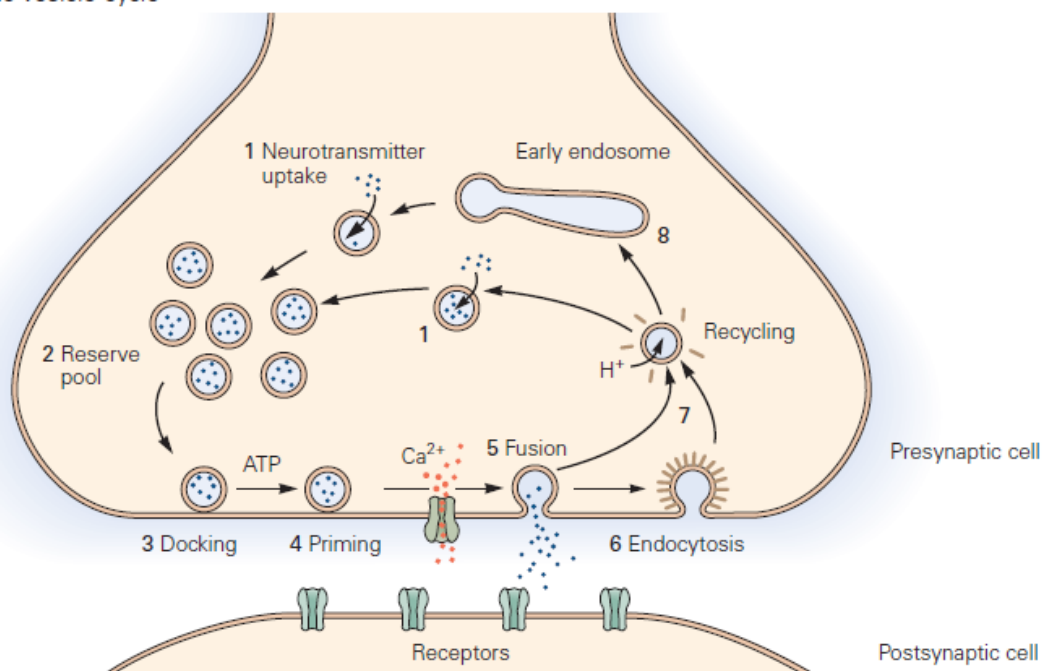
- uvolnění transmitteru:

- depolarizace membrány vede k otevření napěťově řízených vápníkových kanálů (N-type a P/Q-type)
 - kalcium-dependentní fúze vezikuly s membránou a exocytóza neurotransmiteru do synaptické štěrbiny

- vezikulární cyklus

- **uptake**
 - vezikulární transportéry → naplnění neurotransmitery
- **docking**
 - přesun do aktivní zóny a uchycení k membráně
 - reserve pool → readily releasable pool
 - regulováno synapsiny (hlavně synapsin II)
 - synapsiny po kalcium-dependentní fosforylaci (v návaznosti na synaptickou aktivitu) uvolňují vezikuly z rezervního poolu
- **priming**
 - příprava vezikulu na fúzi (ATP-dependentní)
 - regulováno komplexem Rab3a/RIM-Munc13 → prostorová asociace s vápníkovými kanály
- **fusion** → exocytóza
 - otevření napěťově-řízených vápníkových kanálů → fúze → release
 - SNARE komplex
- **recyklace vezikul**
 - endocytóza
 - clathrin-coated pits
 - endosomální budding

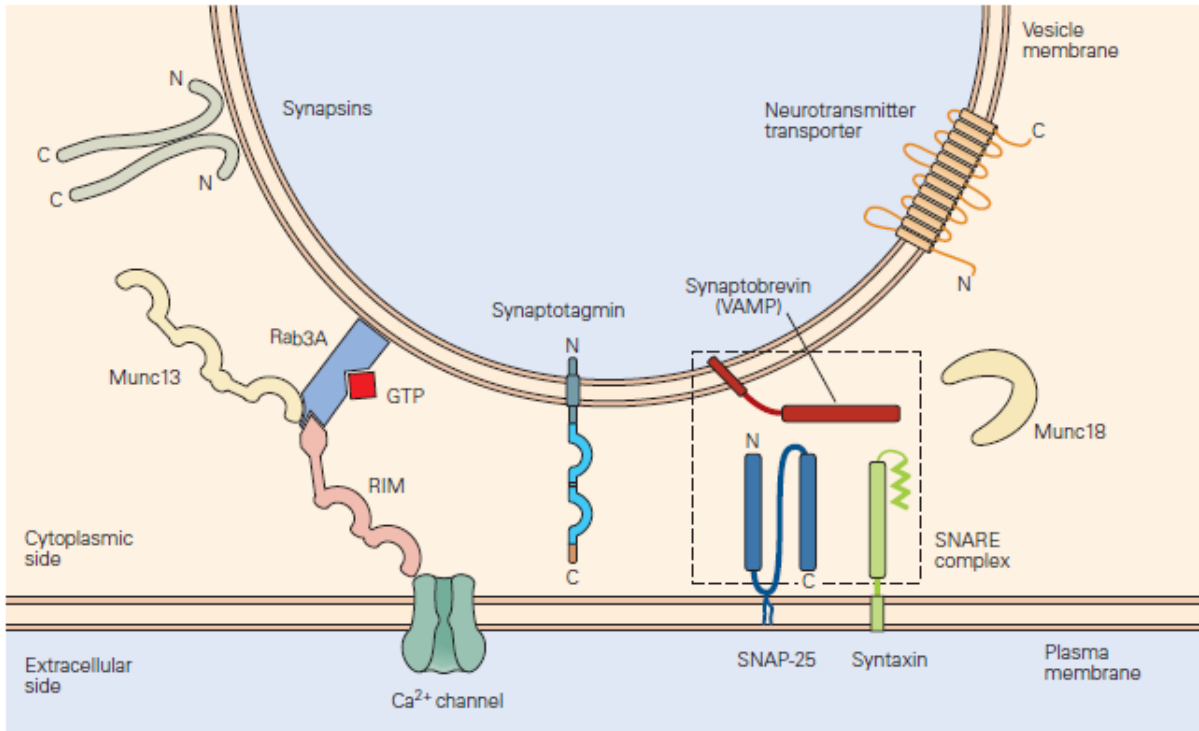
A Synaptic vesicle cycle



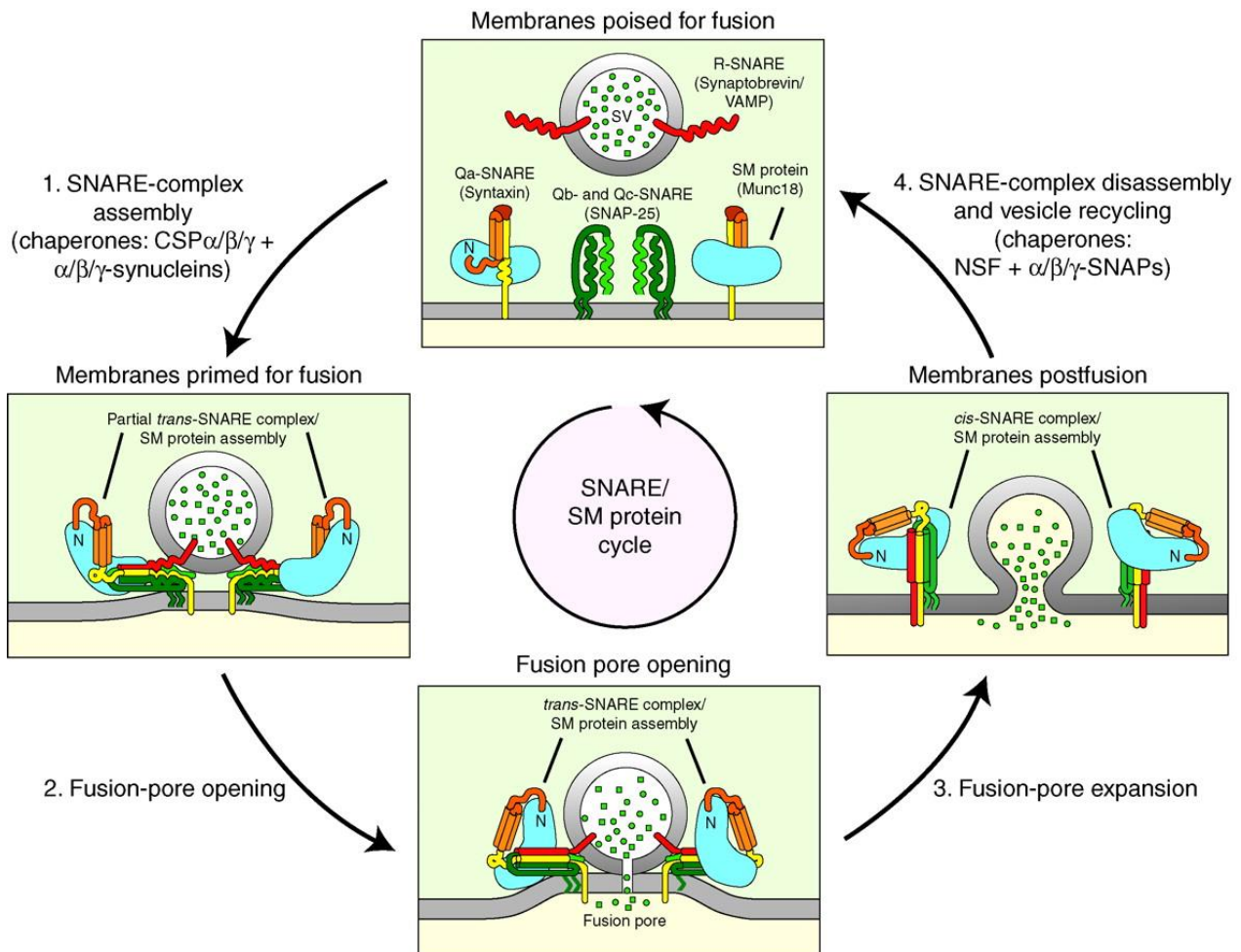
- **dva režimy interakce vezikulu s presynaptickou membránou** (exocytózy)
 - **kiss-and-go** (kiss-and-run) → vytvoření transientního fúzního póru, uvolnění pouze části vezikulárního obsahu a recyklace vezikulu
 - častější (závislost na presynaptické koncentraci kalcia)
 - nejen z pohledu vezikul chytřejší způsob interakce než kiss-and-stay
 - **kiss-and-stay** → fúze vezikuly s membránou a uvolnění celého obsahu
 - animace - http://www.neuroworld.it/aBC/kis_run.htm

- **SNARE proteiny** realizují fúzi vezikuly s membránou

- SNARE = SNAP receptors
 - SNAP = soluble NSF-attachment protein (bez vztahu ke SNAP-25 dále)
 - NSF = n-ethylmaleimide sensitive fusion protein
- interagují mezi sebou prostřednictvím SNARE motivů (sekvence 60 aminokyselin)
- **SNARE komplex**
 - **v-SNARE (R-SNARE)**
 - vesicular SNARE, nověji R-SNARE (R=arginin)
 - synaptobrevin (VAMP)
 - **t-SNARE (Q-SNARE)**
 - target SNARE, nověji Q-SNARE (Q=glutamin)
 - syntaxin a SNAP-25
 - další proteiny asociované se SNARE komplexem
 - Munc18
 - patří mezi SM proteiny
 - váže se na syntaxin → regulace fúze
 - Synaptotagmin
 - vezikulární vápníkový senzor → iniciace fúze
 - Synaptophysin
 - vazba na synaptobrevin, funkce nejasná
 - Synucleiny
- vazba na SNARE je mechanismem interference botulotoxinu a tetanotoxinu se synaptickou transmisí

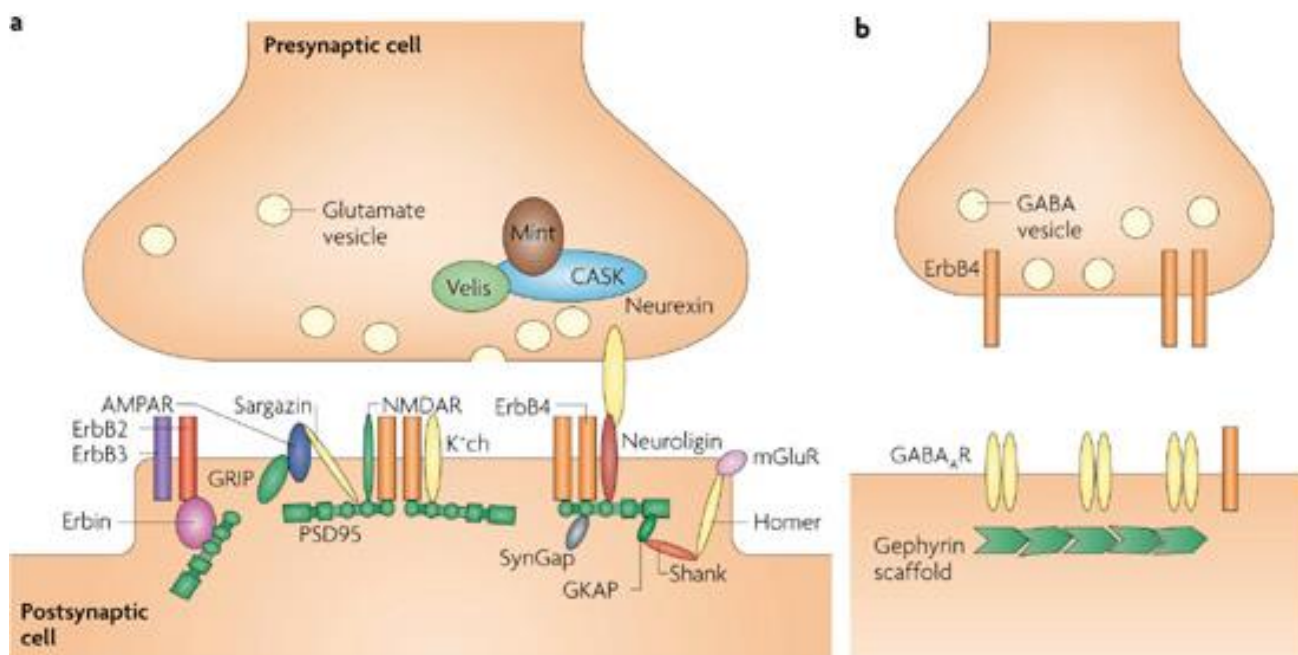


o mechanizmus fúze (suppl.):



Postsynaptická část

- postsynaptická organizace komplexnější u excitačních synapsí → postsynaptická denzita



- postsynaptické receptory
 - nejsou distribuovány rovnoměrně, ale v clusterech
 - na excitačních synapsích cca 15-100 AMPARs a 2-30 NMDARs
 - jedním kvantem glutamátu aktivováno v průměru 20 AMPARs a 3 NMDARs
- proteiny organizující a regulující receptory
 - SAPs = synapse associated proteins
 - scaffold proteiny → prostorová organizace a stabilizace (v souladu s názvem)
 - prostorová asociace receptorů s efektorovými a regulačními proteiny
 - PSD-95 → marker excitačních synapsí
 - gephyrin → marker inhibičních synapsí
 - pozn.: PSD-95 a gephyrin nejvýznamnější zástupci, ale SAPs je více
 - kinázy a fosfatázy
 - efekторы metabotropních a NMDA receptorů
 - regulace receptorů
 - vliv na genovou expresi
 - vybrané proteiny postsynaptické denzity excitačních synapsí
 - Homer, Shank a GKAP
 - scaffolding (→ tvorba komplexů) mezi NMDARs a metabotropními glutamátovými receptory
 - GKAP napojení na PSD-95
 - přes cortactin spojení s actinem (anchoring)

- Stargazin
 - spojuje AMPARs a PSD-95 → regulace traffickingu AMPARs
 - kromě toho je podjednotkou napěťově řízených vápníkových (L-type) kanálů
 - Stargazer mouse
 - mutace stargazinu se projevuje choreiformními „stargazing“ záklony hlavy (chorea je druh mimovolních pohybů při poškození bazálních ganglií)
 - dále ataxie a epileptické absence (ataxie je zjednodušeně porucha koordinace pohybů, absence jsou přechodné poruchy vědomí → projevem často upřený pohled, „zírání“)

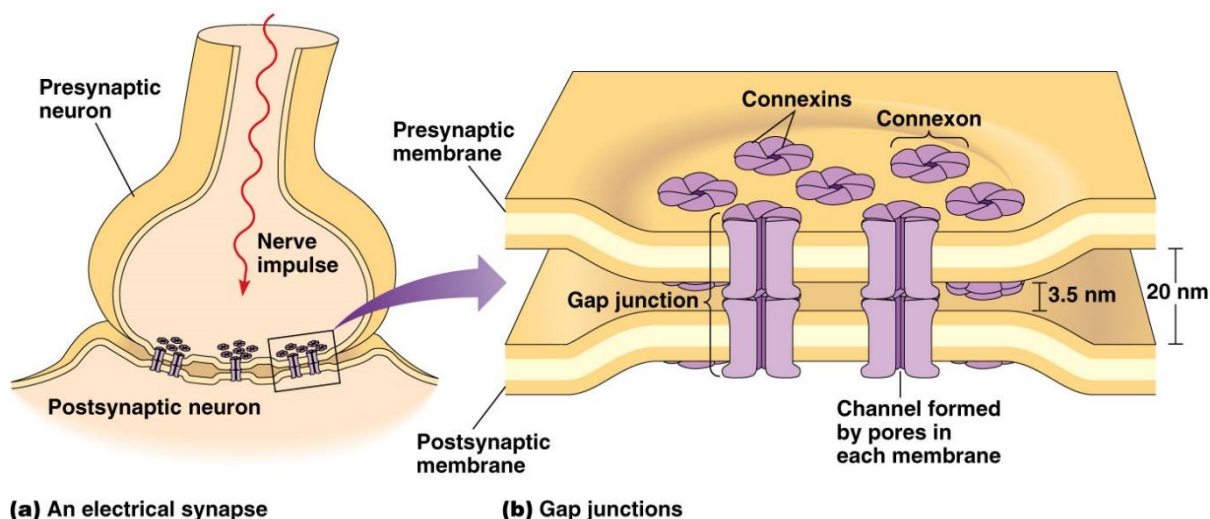


- TARP a GRIP
 - TARP= transmembrane AMPAR regulatory protein
 - GRIP = glutamate receptor interacting protein
 - regulují trafficking a gating AMPARs
 - ErbB4
 - role ve formování synapsí
- cytoskelet ovlivňuje velikost a tvar postsynaptické části synapse (a dendritických trnů)
→ aktin-dependentní remodelace při plasticitě (viz 22)
- napojení na scaffold proteiny
- abnormality proteinů postsynaptické zóny jsou jedním z faktorů patogeneze pervazivních vývojových poruch (mj. různé formy autismu)
- např. Shank KO jako animální model autismu

Elektrická synapse

- morfologie

- gap junctions tvořené dvěma přiléhajícími connexinovými hemikanály (connexony) → tok elektrického náboje iontů
 - connexony mohou být v otevřeném nebo uzavřeném stavu
 - na části gap junctions pouze jednosměrná transmise v rychlosti
- stejně jako chemické synapse mohou být axo-dendritické, axo-somatické, axo-axonální i dendro-dendritické
 - rozdíl ve větší frekvenci a významu dendro-dendritických elektrických synapsí
- pannexiny a pannexony na rozdíl od connexonů tvoří jeden kanál namísto dvou hemikanálů



- funkce

- elektrický přenos má oproti chemické transmissi zřejmou výhodu v rychlosti
 - rychlá koordinace a synchronizace v neuronálních sítích
 - funkčně významná je koordinace pomocí gap junctions mezi inhibičními parvalbumin+ interneurony → lokální generování gamma oscilací pomocí přechodných vln synchronizované inhibice
 - CPG (central pattern generators) → coupling neuronů pro efektivní generátorovou aktivitu (CPG u automatizovaných rytmických pohybů, např. dýchání nebo chůze)
 - gap junctions mezi astrocyty
 - prostorové bufferování K^+ při intenzivnější neuronální aktivitě
 - šíření kalciových vln

- patofyziologické důsledky poruchy elektrických synapsí → connexinopathies
 - Cx-36 a 43 → epilepsie
 - v souladu s rolí gap junctions v synchronizaci neuronální aktivity → u epilepsie hypersynchronní oscilace
 - Cx-32 a 47 → poruchy myelinizace (dysmyelinizace a demyelinizace)
 - přítomné v oligodendrocytech a Schwannových buňkách
 - dysfunkce jednou z příčin Charcot-Marie-Tooth disease
 - periferní porucha myelinizace
 - Cx-26 → kongenitální porucha sluchu
 - exprimován ve vláskových buňkách



8. Synaptické receptory

- proteinové komplexy schopné reagovat konformační změnou na navázání ligandu (transmiteru)
- receptory lokalizovány postsynapticky, ale také presynapticky i extrasynapticky
 - presynaptické mají autoregulační funkci (feedback)
 - některé též umožňují retrogradní transmissi na synapsi
 - extrasynaptické pro volumovou transmissi (nesynaptická difúze neuromodulátorů)
- dvě základní skupiny synaptických receptorů podle mechanismu účinku na postsynaptický neuron

- **ionotropní**

- iontový kanál otevíraný neurotransmiterem (ligand-gated channels)
- zajišťují hlavně (ale ne výlučně) rychlou synaptickou transmissi
- ionotropní receptor se může nacházet ve čtyřech základních stavech
 - deaktivovaný (uzavřený a aktivovatelný)
 - přesněji v klidovém stavu není uzavření absolutní – občasné spontánní otevírání
 - aktivní (otevřený)
 - inaktivovaný (uzavřený a neaktivovatelný)
 - desenzitizovaný
 - kontinuum mezi deaktivací a inaktivací
 - typicky při prolongované přítomnosti agonisty
- aktivita receptoru může být modulována fosforylací nebo auxiliárními podjednotkami
- **dvě hlavní skupiny na základě evoluční homologie**
 - **rodina nikotinových receptorů (pentamery)**
 - nikotinové receptory (acetylcholin)
 - GABA_A a glycinové
 - 5-HT₃ (serotonin)
 - **glutamátové ionotropní receptory (tetramery)**
 - AMPA receptory
 - kainátové receptory
 - NMDA receptory

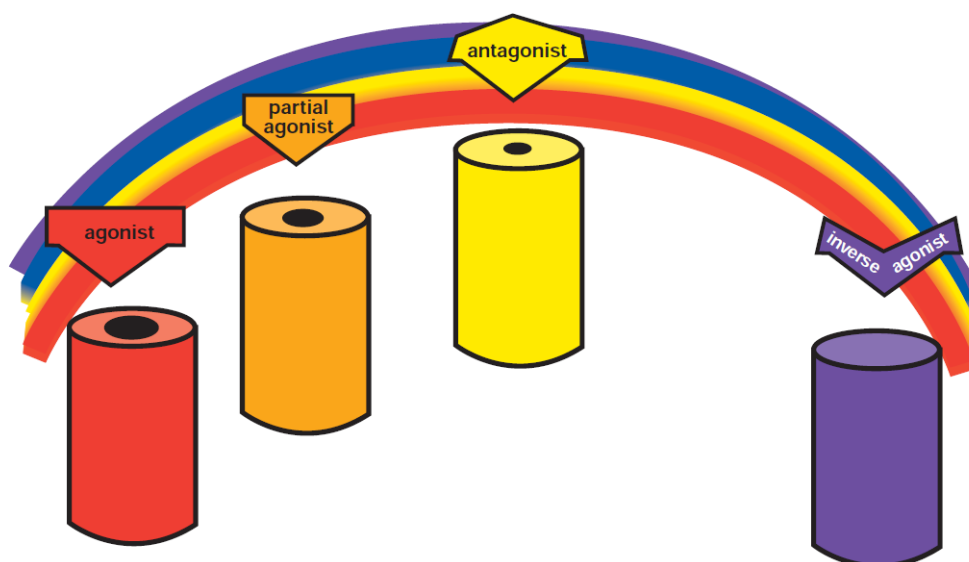
- **metabotropní**

- **GPCR** (G-protein coupled receptors, blíže viz 18)
 - sedm transmembránových podjednotek (7TM receptory)
 - působení na postsynaptický neuron buď prostřednictvím druhých (a dalších) posílů nebo G-proteinem mediovanou interakcí s iontovými kanály (typicky draslíkovými nebo vápníkovými)
 - v porovnání s ionotropními obecně pomalejší a dlouhodobější působení – modulační vliv

- GPCR signalizace může být ale i extrémně rychlá, např. vidění v sítnici realizováno pomocí metabotropních, nikoliv ionotropních fotoreceptorů
- mohou ovlivňovat nejen synaptický přenos, ale i genovou expresi
- receptory pro všechny neuromodulátory (dopamin, noradrenalin, serotonin, acetylcholin-muskarinové, histamin ad.) a neuropeptidy
- své metabotropní receptory mají kromě ionotropních také glutamát (mGluR1-8) a GABA (GABA_B)
- aktivita receptoru může být regulována auxiliárními podjednotkami
- **receptory s tyrosin-kinázovou aktivitou**
 - po navázání ligandu homodimerizace a autofosforylace
 - následně fosforylace dalších cílů
 - receptory pro trofické faktory (např. NGF a BDNF)
 - zpravidla extrasynaptická lokalizace (s výjimkami, např. TrkB v hippocampu synapticky, role v regulaci plasticity)

- ligandy ionotropních receptorů podle účinku:

- **agonista**
 - aktivuje receptor v maximální možné míře
- **parciální agonista**
 - částečná aktivace → z farmakologického hlediska stabilizátor aktivity receptoru („ani moc, ani málo“)
 - např. vareniclin, parciální agonista $\alpha 4\beta 2$ nikotinových receptorů používaný při odvykání kouření
- **antagonista**
 - blokuje účinky neurotransmiteru a udržuje kanál v klidovém stavu
 - přítomno konstitutivní sporadické náhodné otevírání
- **inverzní agonista**
 - blokuje účinky neurotransmiteru a zároveň kompletně uzavírá kanál



- **pozitivní allosterický modulátor**
 - jiné vazebné místo než transmitter
 - prodlužuje délku nebo zvyšuje frekvenci otevírání kanálu po jeho aktivaci neurotransmiterem
 - např. alkohol nebo benzodiazepiny na GABA_A receptoru
- **negativní allosterický modulátor**
 - snižuje dtto

Suplementum

- přehled receptorů dle transmitterů (majících ionotropní i metabotropní receptory)
 - Glutamátové
 - Iotropní
 - AMPA
 - NMDA
 - Kainátové
 - Metabotropní
 - mGluR1-5
 - GABA receptory
 - Iotropní
 - GABA_A
 - Metabotropní
 - GABA_B
 - Acetylcholinové
 - Iotropní
 - Nikotinové
 - Metabotropní
 - muskarinové
 - Serotoninové
 - Iotropní
 - 5HT_{3A}
 - Metabotropní
 - 5HT₁, 5HT₂, 5HT₄₋₇
 - jejich další subtypy

- přehled hlavních receptorů v mozku:

○ **Ionotropní**

- receptorové rodiny
 - Nicotine-like (pentamery)
 - Nikotinové
 - GABA_A a glycinové
 - 5HT₃
 - Ionotropní glutamátové (tetramery)
 - AMPA
 - Kainátové
 - NMDA
 - Purinergní P2X receptory (heterodimery)

○ **Metabotropní**

- GPCR (G-protein coupled receptors, blíže viz ot. 18)
 - Glutamátové metabotropní receptory
 - mGluR1-5
 - Group I (Gq): mGluR 1 a 5 //postsynaptické
 - Group II (Gi/o): mGluR2-3 //presynaptické
 - Group III(Gi/o): mGluR4-8 //presynaptické
 - GABA_B
 - heterodimery GABAB1 a GABAB2 //pre- i postsynap.
 - inhibiční efekt přímý přes asociované iontové kanály (draslíkové a vápníkové)
 - Serotoninové receptory (s výjimkou 5HT_{3A})
 - Gi/o : 5HT₁ a 5HT₅
 - Gq : 5HT₂
 - Gs : 5HT₄, 5HT₆₋₇
 - Dopaminové receptory
 - „D1-like“ (Gs) : D1 a D5
 - „D2-like“ (Gi) : D2-D4
 - Noradrenalinové
 - α₁ (Gq)
 - α₂ (Gi) – presynaptické autoreceptory
 - β₁ a β₂ (Gs)
 - Muskarinové (M1-M5, v mozku hlavně M1-M2)
 - M1 (Gq) // postsynapticky
 - M2 (Gi) // presynapticky
 - Histaminové (v mozku H1-H3)
 - H1(Gq)
 - H2 (Gs)
 - H3 (Gi)

- Opioidní (všechny Gi)
 - μ
 - δ
 - κ
- Kanabinoidní
 - CB1 (Gi/Gs)
 - CB2 (Gi)
- Purinerní
 - P1 (A1-Gi, A2-Gs) //adenosin
 - P2Y (Gi/Gq) //ATP
- řada různých receptorů pro neuropeptidy (GPCR)
- **receptory s enzymatickou (tyrosin-kinázovou) aktivitou**
 - TrkA (ligand NGF=nerve growth factor)
 - TrkB (ligand BDNF = brain-derived neurotrophic factor)
 - TrkC (ligand NT-3 = neurotrophin 3, NT-4)



9. Přehled mediátorů

- **kritéria mediátoru:**
 - přítomen v presynaptickém neuronu
 - uvolňován Ca^{2+} -dependentním vezikulárním mechanismem po depolarizaci presynaptického terminálu
 - postsynapticky přítomné specifické receptory
 - existuje mechanismus pro reuptake nebo degradaci

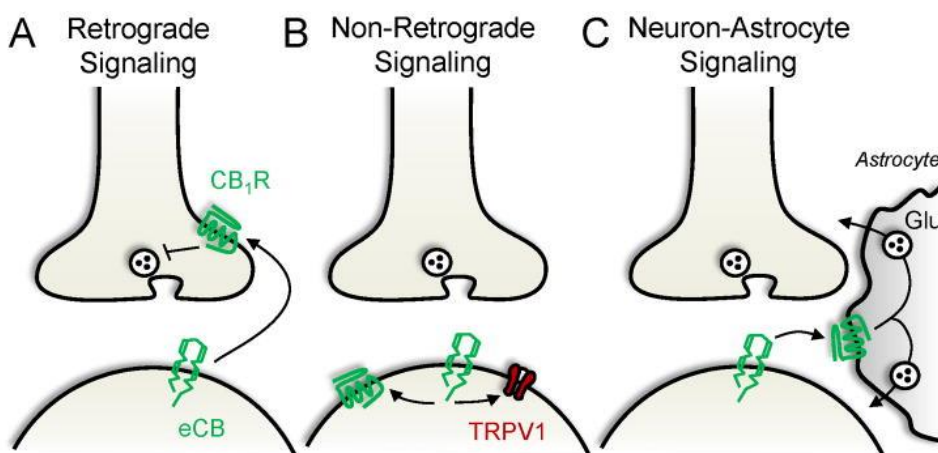
- **mediátory**
 - **neurotransmitery**
 - zodpovědné za rychlou synaptickou transmisi
 - zpracování a přenos informací v mozku
 - **neuromodulátory**
 - modulují aktivitu neuronů prostřednictvím ovlivnění jejich excitability

- **dva režimy aktivity mediátorů** (zejména u neuromodulátorů a inhibičních transmiterů)
 - **tonická** → konstantní aktivita
 - **fázická** → přechodná aktivace
 - často bursting (více akčních potenciálů krátce po sobě)

- **hlavní skupiny**
 - **excitační neurotransmitery**
 - glutamát a aspartát
 - glutamát je hlavní excitační neurotransmitter
 - význam aspartátu jako neurotransmiteru minimální
 - blíže viz 14
 - otevření kationtových kanálů, též metabotropní receptory
 - **inhibiční neurotransmitery**
 - GABA a glycin
 - GABA hlavní inhibiční transmitter v mozku
 - Glycin hlavní inhibiční transmitter v míše
 - blíže viz 16
 - otevření chloridových kanálů, GABA_B receptory metabotropní
 - **modulátory**
 - efektem může být jak zvýšení tak snížení excitability v závislosti na podtypu aktivovaném receptoru
 - působení jak přes metabotropní (častěji), tak ionotropní receptory
 - nelze dělit na excitační a inhibiční, inhibiční nebo excitační je až konkrétní varianta receptoru, na který daný modulátor působí
 - zpravidla divergentní projekce z podkorových jader
 - behaviorálně specifické role se odvíjí od funkce cílových modulovaných oblastí

- ve fázickém režimu často broadcasting, adaptivní dynamická rekonfigurace neuronálních sítí v závislosti na behaviorálním kontextu (alokace výpočetních zdrojů, desynchronizace ad.)
 - všechny modulátory se účastní regulace spánku/bdělosti
- **přehled modulátorů**
- **serotonin** (5-HT, 5-hydroxytryptamin)
 - regulace afektivity a impulsivity (nepřímo agresivity)
 - modulace plasticity a neurogeneze
 - struktury mozku: nuclei raphe
 - farmakologická relevance: deprese, schizofrenie, úzkostné poruchy
 - (blíže viz 11)
 - **dopamin**
 - motivace, učení (reinforcement – učení odměnou)
 - regulace motoriky
 - pracovní paměť, pozornost, exekutivní funkce
 - struktury: substantia nigra (pars compacta) a VTA (ventrální tegmentální area)
 - patofyziologicko-farmakologická relevance: schizofrenie, extrapyramidové poruchy (Parkinsonova choroba ad.), ADHD (attention-deficit hyperactivity disorder)
 - (blíže viz 11)
 - **noradrenalin**
 - orientovaná pozornost, kognitivní orchestrace
 - součást ascendentního retikulárního aktivačního systému
 - struktura: locus coeruleus
 - sympatikus (postganglionová část)
 - farmakologická relevance: deprese, ADHD
 - (viz 11)
 - **acetylcholin**
 - moduluje mnestické (paměťové) a kognitivní funkce
 - struktury
 - nc. basalis Meynerti
 - septální jádra
 - kmenová jádra (pedunkulopontinní a laterodorsální tegmentum)
 - parasympatikus (pre- i postganglionová část)
 - sympatikus (preganglionová část)
 - patofyziologicko-farmakologická relevance: demence (některé)
 - (viz 10)

- **histamin**
 - hlavní wake-promoting systém
 - nc. tuberomammillaris
- specifickou skupinou neuronálních signalizačních molekul jsou neuropeptidy (viz otázka 13)
- **nekonvenční mediátory**
 - jsou neuroaktivní, ale nespĺňují všechna kritéria mediátoru (minimálně nejsou vezikulárně skladovány)
 - **volatilní mediátory**
 - NO (a méně CO)
 - retrográdní transmise
 - role v plasticitě
 - viz otázka 17
 - **endokanabinoidy**
 - zástupci (chemicky eikosanoidy) :
 - anandamid (N-arachidonylethanolamide, anande = v sánskrtu blaženost)
 - 2-AG (2-arachidonoylglycerol)
 - retrográdní transmise hlavním, ale nikoliv výlučným módem aktivity
 - depolarization-induced supression of inhibition/excitation (via CB1)
 - receptory CB1 (Gi/Gs) a CB2 (Gi)
 - fyziologické role v konsensu s efekty jejich exogenních analog, ovlivňují
 - náladu
 - chuť k jídlu
 - bdělost/spánek (zejména REM)
 - paměť (regulace plasticity)
 - potlačují vnímání bolesti



- **puriny**

- ATP (ionotropní P2X a metabotropní P2Y receptory)
- adenosin (A receptory)
- antagonismus adenosinových A2A receptorů mechanismem stimulačního účinku kofeinu
- na pomezí mezi konvenčními a nekonvenčními mediátory (ATP je vezikulárně skladováno, ale adenosin nikoliv)

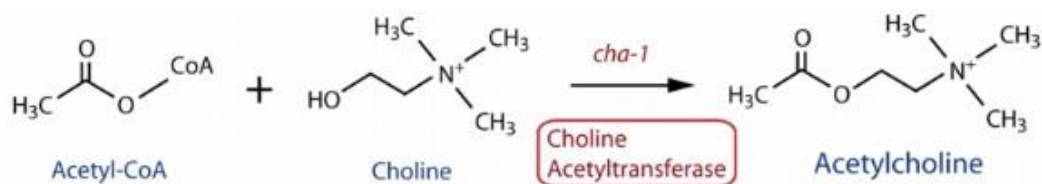
- terminologická poznámka na závěr: mediátor vs. transmitter vs. modulátor

- často různě zaměňováno, sémanticky vzato je mediátor (jakožto molekula mediující vliv jednoho neuronu na druhý) obecnější pojem, do kterého spadají jak neurotransmitery, tak neuromodulátory
- neurotransmitter přenáší (transmituje) informace, vzhledem k přímé participaci na informačním processingu by sem tedy sensu stricto spadal pouze glutamát a GABA (+ glycin)
 - jak glutamát, tak GABA může ale přes metabotropní receptory modulovat excitabilitu, tudíž jsou de facto zároveň neuromodulátory
- za transmittersy často označovány i signalizační molekuly mající primárně modulační vliv (metabotropním působením ovlivňujícím excitabilitu), např. serotonin, dopamin ad.
 - vzhledem k predominujícímu modulačnímu efektu je přiléhavější označení neuromodulátory, nikoliv neurotransmitery
 - na druhou stranu i neuromodulátory mohou v některých případech při fyzické aktivitě přenášet i konkrétní informace (např. dopaminergní signál kódující chybu predikce odměny v mesolimbické dráze, viz otázka 11) a pak plní roli neurotransmiteru



10. Acetylcholin na nervosvalové ploténce a v CNS

- **syntéza:** cholin + acetyl-CoA \rightarrow (cholinacetyltransferáza) \rightarrow acetylcholin

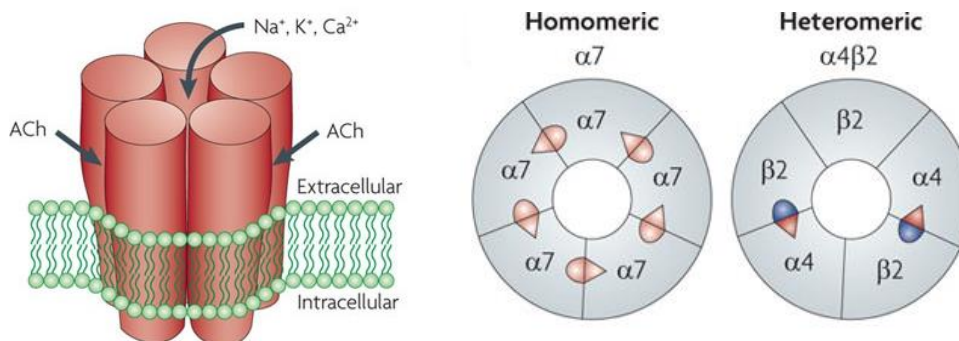


- **degradace a reuptake:** ACh \rightarrow (acetylcholinesteráza, AChE) \rightarrow cholin + acetát
 - následný reuptake cholinu (přes HCT1 - high-affinity choline transporter)
 - v astrocytech butyrylcholinesteráza namísto AChE
- **receptory:**

- o **nikotinové (NACHR)**



- ionotropní
 - pentamerický kanál
 - každá podjednotka má čtyři transmembránové domény (M1-M4), C i N konec extracelulárně
- v CNS dvě hlavní varianty (dle obsažených podjednotek):
 - $\alpha 4\beta 2$
 - $\alpha 7$
- antagonist: α -bungarotoxin (hadí jed)
- nikotin desenzitizuje NACHR (na rozdíl od Ach není hydrolyzován AChE)

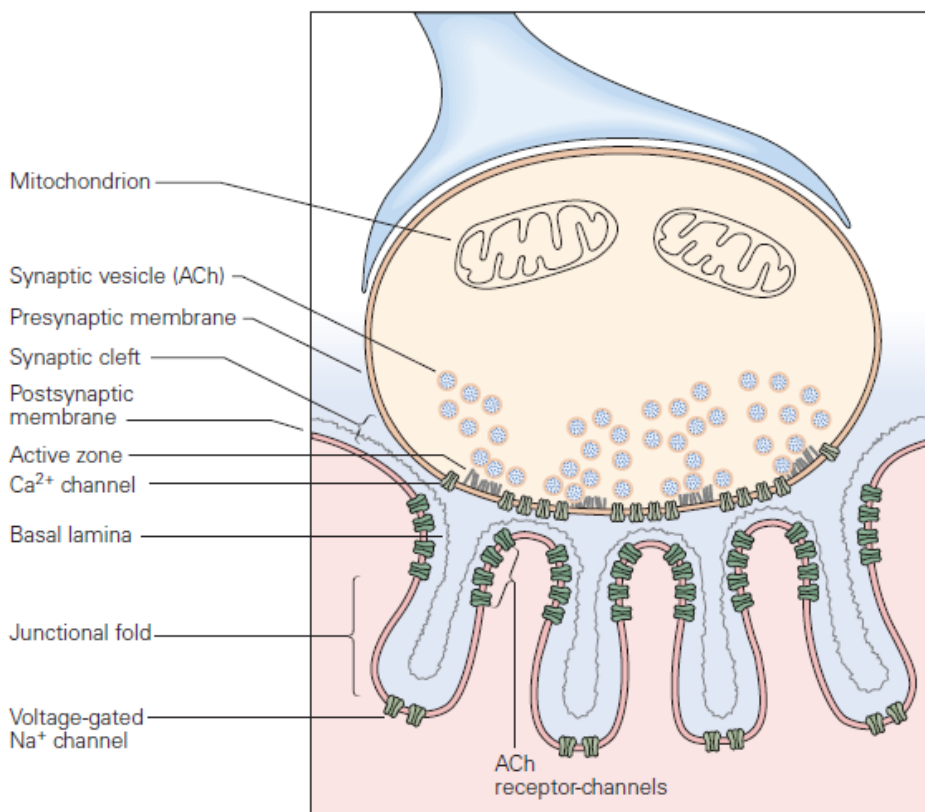


- o **muskarinové**

- metabotropní
 - klasických sedm transmembránových domén, excitační nebo inhibiční v závislosti na asociovaném G-proteinu
- podtypy M1-M5 (v mozku zejména M1 a M2)
 - M1 postsynaptické excitační (Gq), M2 presynaptické inhibiční
- významní antagonisté: atropin a skopolamin
- přirozený výskyt muskarinu v muchomůrkách červených (*Amanita muscaria*)

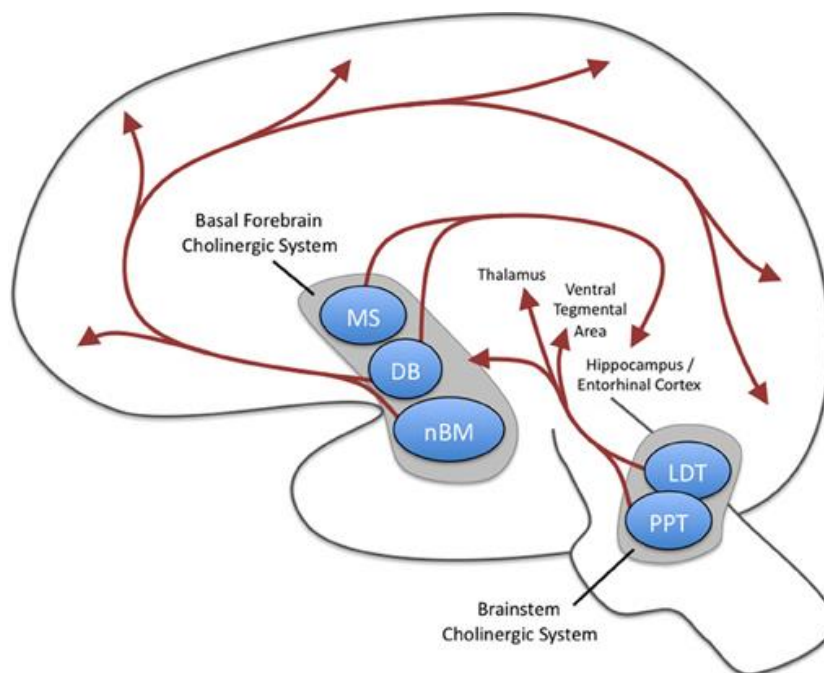
Acetylcholin na nervosvalové ploténce

- kalcium-dependentní uvolnění presynaptického acetylcholinu (ACh) aktivuje nikotinové receptory (NACHR)
 - permeabilní pro sodík i draslík
 - výsledný proud procházející kanálem závislý na elektrochemickém gradientu obou iontů při daném membránovém potenciálu
 - podjednotkové složení: $(\alpha 1)_2\beta\delta$ a pátou podjednotkou ϵ nebo γ
- následný excitační postsynaptický potenciál (end-plate potential) má vysokou amplitudu (až 70 mV, pro srovnání EPSP v neuronech < 1 mV)
- EPSP vede k aktivaci napětově řízených Na^+ kanálů a generování akčního potenciálu, který je dále propagován membránou myocytu (sarcolemma)
 - AP aktivuje napětově řízené vápníkové kanály (L-type, dihydropyridinové) v sarkolemmě
 - Ca^{2+} aktivuje ryanodinové receptory
 - další uvolněné kalcium ze sarkoplasmatického komplexu
- ACh rychle hydrolyzován AChE



Acetylcholin v CNS

- cholinergní transmise má v mozku obecně vliv zejména na kognitivní funkce (paměť, pozornost)
- **cholinergní struktury mozku a jejich projekce**
 - **nucleus basalis** (Meynerti) → difúzní projekce kortikálně (terminály převážně v L1) i subkortikálně (hipokampální formace)
 - modulace pozornosti a epizodické, asociativní i pracovní paměti
 - disinhibiční mikroobvod pro asociativní učení (NB aktivuje přes nikotinové receptory inhibiční neurony v první vrstvě kůry, ty inhibují basket cells ve vrstvě 2/3 a výsledkem je disinhibice pyramid v téže vrstvě nutná pro vytvoření asociace)
 - **septální jádra** (mediální septální jádro, nucleus of diagonal band)
 - modulace paměti, v hippocampu vztah k theta oscilacím (projekce z mediálního septálního jádra)
 - motivace, reinforcement learning (učení odměnou nebo trestem)
 - **pedunkulopontinní a laterodorsální tegmentum** (součásti mesencephala)
 - projekce do thalamu a ventrální tegmentální oblasti
 - součást ascendentního aktivačního systému (arousal)
 - regulace REM spánku (REM-on cells)



- kromě CNS a nervosvalové ploténky je acetylcholin ještě transmitterem ve vegetativním systému
 - parasympatikus
 - preganglionová (působí přes nikotinové receptory) i postganglionová část (via muskarinové receptory)
 - sympatikus
 - preganglionová část (nikotinové receptory)

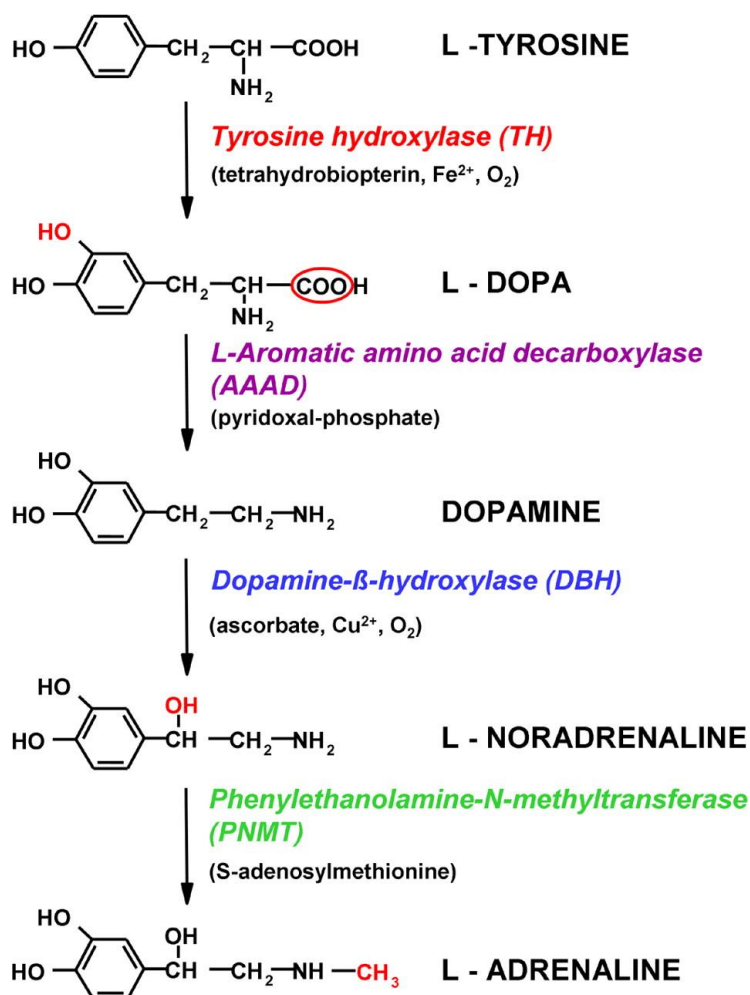
- **klinické souvislosti:**

- Alzheimerova nemoc
 - degenerace cholinergních jader bazálního telencephala přispívá ke kognitivnímu deficitu
 - inhibitory AChE (donepezil, rivastigmin a galantamin) jsou nejvýznamnějšími léky alespoň parciálně a přechodně zpomalující průběh onemocnění
- abúzus nikotinu
 - hedónický (slastný) efekt mediován aktivací nikotinových receptorů ve ventrální tegmentální oblasti (VTA)
 - vareniclin
 - agonista $\alpha 7$ a parciální agonista $\alpha 4\beta 2$ využívaný při odvykání kouření
- Parkinsonova choroba
 - anticholinergika (e.g. biperiden) se používají ke snížení relativní převahy cholinergní kotransmise ve striatu
 - cholinergní interneurony striata ovlivňují aktivitu MSN (medium spiny neurons, výstupní neurony striata)
- psychofarmakologie
 - anticholinergní (parasympatolytická) aktivita je podkladem nežádoucích účinků řady psychofarmak (tricyklická antidepresiva, klasická antipsychotika ad.)
 - centrálně je důsledkem zmatenost a kognitivní změny
 - periferně sucho v ústech, zrychlení srdeční frekvence (tachykardie), mydriáza (rozšíření zornic), rozmazané vidění, potlačení aktivity GIT, poruchy mikce
 - parasympatolytické účinky (přímé nebo relativní převahou sympatiku) též u řady drog (halucinogeny, stimulanty)



11. Katecholaminové mediátory, serotonin

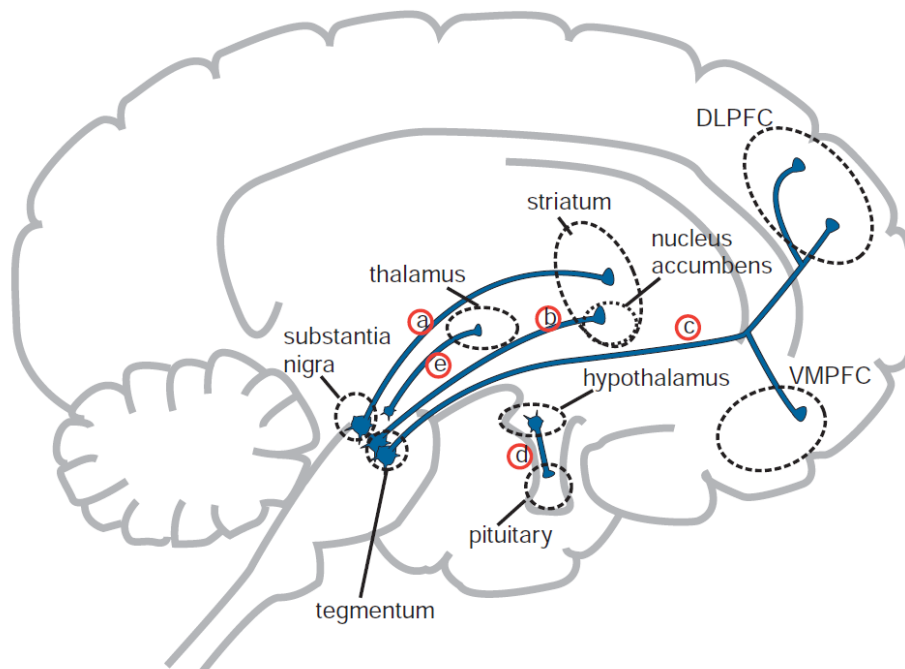
- katecholaminy (noradrenalin, adrenalin, dopamin) a serotonin → monoaminy (biogenní aminy, do skupiny patří též histamin)
- adrenalin má v mozku marginální význam
- v CNS neuromodulační funkce, zpravidla difúzní projekce z jader v mozkovém kmeni nebo mezimozku, často volumová transmise
- reuptake (transportéry) :
 - DAT (dopamine transporter), NET (norepinephrine = noradrenalin), SERT
 - VMAT (vezikulární monoaminový transportér)
- dva režimy aktivity monoaminergních systémů
 - tonická: neuromodulace, regulace excitability a plasticity
 - fázická
 - např. aktivace noradrenergního systému při orientované pozornosti nebo dopaminergního při chybných predikcích (signál pro reinforcement, temporal difference learning)
- katecholaminy syntetizovány společnou dráhou z tyrosinu:



DOPAMIN (3,4-dihydroxyphenethylamin)

- **syntéza:**
 - tyrosin → (*tyrosin hydroxyláza*) → L-DOPA → (*DOPA dekarboxyláza*) → dopamin
- **degradace:** MAO (monoaminoxidáza) A i B, COMT (catechol-o-methyltransferáza)
 - koncovým metabolitem kyselina homovanilová
- **lokalizace:**
 - 4 hlavní dráhy:
 - **mesolimbická** : ventrální tegmentální area (VTA) → nc. accumbens
 - reward prediction error (učení), motivace, nepřímo emoce (hedonie)
 - časté označování mesolimbické dráhy za „systém odměny“ je oversimplifikací (VTA nekóduje odměnu per se, navíc část neuronů ve VTA aktivována i trestem)
 - oproti klasické představě není projekce z VTA pouze dopaminergní, ale i gabaerní a glutamátergní
 - **mesokortikální** : VTA → prefrontální kůra
 - kognitivní funkce (pracovní paměť, orientovaná pozornost)
 - vliv na afektivitu (via VMPFC)
 - **nigrostriatální** : substantia nigra → striatum
 - regulace motoriky, dysfunkce při Parkinsonově chorobě
 - **tuberoinfundibulární**: nc. arcuatus → eminentia mediana
 - inhibice sekrece hormonu prolaktinu v neurohypofýze
 - dopaminergní inervace thalamu:
 - periakveduktální šed', parabrachiální jádro → thalamus
 - nově popsaná dráha, neuváděna v klasické neuroanatomii
 - pravděpodobnou funkcí sensorický gating (filtrování) na úrovni thalamu

Dopamine Pathways and Key Brain Regions

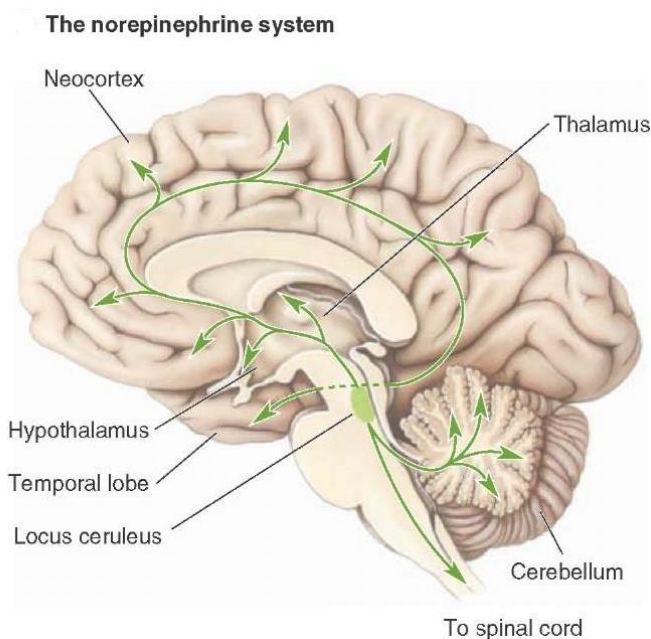


- **receptory:**
 - D1-D5 (všechny metabotropní), funkčně 2 skupiny
 - „D1-like“ (Gs) : D1 a D5
 - prefrontální kortex, striatum
 - „D2-like“ (Gi) : D2-D4
 - nc. accumbens (ventrální striatum), striatum, kortex

- **klinické souvislosti:**
 - **schizofrenie**
 - blokáda D2 receptorů v mesolimbické dráze je společným mechanismem účinku všech antipsychotik (vice versa intoxikační psychóza při excesivním užívání stimulantů, např. metamfetaminu)
 - dysfunkce mesokortikální dráhy jednou z příčin kognitivních příznaků (obtěžně léčebně ovlivnitelných)
 - **Parkinsonova choroba**
 - podkladem zánik dopaminergních neuronů v substantia nigra (pars compacta)
 - L-DOPA jako lék kompenzující sníženou produkci dopaminu (dopamin sám neprochází hematoencefalickou bariérou), inhibitor MAO B selegilin
 - **adikce**
 - stimulační drogy inhibují reuptake (kokain, via DAT) a/nebo zvyšují release (metamfetamin, via TAAR1 a VMAT2) dopaminu v nc. accumbens shell
 - vezikulární deplece dopaminu následující „high“ fázi jedním z podkladů dysforie při „dojezdu“ („what goes up must come down“)
 - ovlivnění aktivity mezolimbické dráhy obecným mechanismem vzniku psychické závislosti (kromě stimulantů, i v případě nikotinu, alkoholu nebo opioidů)
 - **ADHD** (Attention-deficit hyperactivity disorder)
 - často užívaným lékem methylfenidát (Ritalin), inhibitor DAT o něco slabší než kokain, který má poněkud paradoxně (dáno abnormální funkcí bazálních ganglií) u ADHD pacientů efekt opačný než stimulační
 - prefrontálně dále zlepšení orientované pozornosti (D1)
 - roli hraje také zvýšená tendence k repetitivnímu chování při mezolimbickém hyperdopaminergním stavu

NORADRENALIN

- **syntéza:** dopamin \rightarrow (*dopamin- β hydroxyláza*) \rightarrow noradrenalin
- **degradace:** COMT, MAO \rightarrow kyselina vanilmandlová
- **lokalizace a funkce:** projekce z locus coeruleus v kmeni (blízko pontomesencefalické junkce)
 - ascendentní: difúzně do kůry, části limbických struktur, thalamu a hypothalamu
 - regulace bdělosti, orientované pozornosti, učení
 - orchestrace kognitivních procesů
 - vliv na centrální části autonomního systému
 - např. přechodné změny průměru zornice v návaznosti na orientovanou pozornost reflektují fázickou noradrenergní aktivitu
 - descendentní: do míchy
 - modulace přenosu na úrovni zadního míšního rohu (snížené vnímání bolesti)

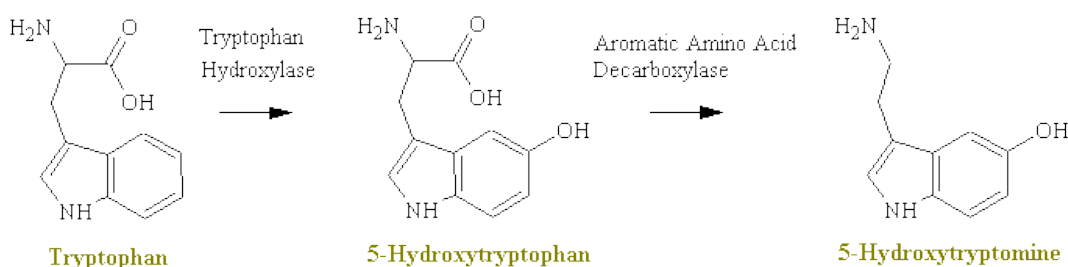


- kromě výše popsaných centrálních drah je periferně také postganglionovým transmitterem sympatiku
- **receptory** (všechny metabotropní GPCR)
 - $\alpha 1$ (G_q)
 - $\alpha 2$ (G_i)
 - presynaptické inhibiční receptory
 - synaptická autoregulace (negative feedback)
 - $\beta 1$ (G_s)
 - hlavně cortex

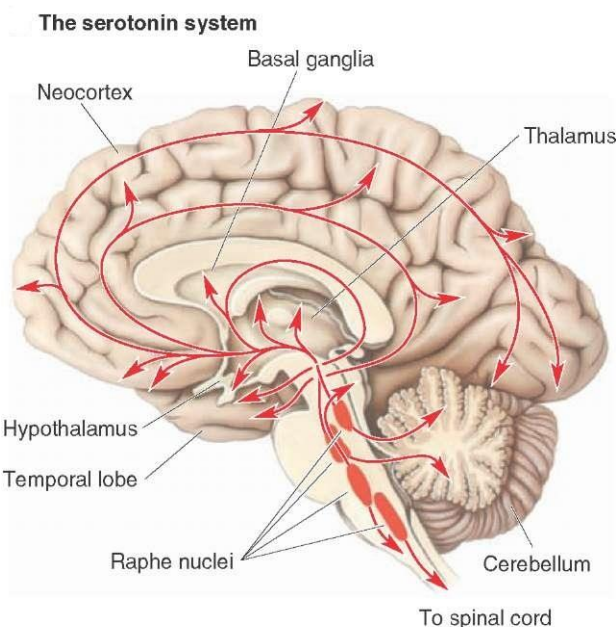
- β_2 (G_s)
 - převážně cerebellum
- **klinické souvislosti**
 - deprese
 - část antidepresiv inhibuje reuptake noradrenalinu (SNRI, NRI)
 - ADHD
 - noradrenergí signalizace implikována v patogenezi

SEROTONIN (5-hydroxytryptamin)

- **syntéza:** tryptofan \rightarrow (tryptofan hydroxyláza) \rightarrow 5-hydroxytryptofan \rightarrow (5-HTP dekarboxyláza) \rightarrow serotonin



- **degradace:** via MAO A, koncový metabolit 5-HIAA (5-hydroxyindolacetát)
- **lokalizace a funkce:** projekce z nuclei raphe (dorsalis, magnum ad.) v kmeni
 - ascendentní: difúzně do kůry, bazálních ganglií a limbických struktur
 - regulace afektivity a paměti
 - vliv na impulzivitu
 - descendentní: do míchy
 - modulace přenosu na úrovni zadního míšního rohu (inhibuje vnímání bolesti)



- **receptory:**

○ 5HT1-5HT7

- všechny s výjimkou 5HT3 metabotropní GPCR, celkem 14 podtypů
- podskupiny dle asociovaného G-proteinu
 - Gi/o : 5HT1 a 5HT5
 - Gq : 5HT2
 - Gs : 5HT4, 5HT6-7
- 5HT3 pentamerický iontový (Na⁺ a K⁺) kanál patřící do superrodiny nikotinových receptorů
- farmakologicky relevantní subtypy
 - 5HT1a : regulace nálady, agonisté mají anxiolytický účinek
 - 5HT1b, d : vazokonstrikce, agonisté (triptany) antimigrenika
 - 5HT2a : aktivace hlavním mechanismem účinku psychedelických drog (LSD, psilocybin), naopak antagonismus u atypických antipsychotik (+5HT2c), slabší aktivace anxiogenní (blokáda některými antidepresivy – NaSSA a SARI)
 - 5HT3 : antagonisté (setrony) velmi efektivní antiemetika (e.g. při chemoterapii v onkologii)

- **klinické souvislosti**

○ deprese

- řada antidepresiv inhibuje reuptake serotoninu (SSRI, SNRI ad.)
 - pro jejich účinek jsou kritické 5HT1A receptory na granulárních buňkách v gyrus dentatus
- etiopatogeneze komplexnější než pouhý nedostatek serotoninu (monoaminová teorie deprese), mechanismem efektu antidepresiv pravděpodobně pozitivní ovlivnění neuroplasticity (proto nástup účinku zpravidla až za 2-3 týdny) a neurogeneze v hippocampu
 - v hippocampu nejen stimulují neurogenezi, ale i apoptózu, výsledkem tedy zvýšený turnover a remodelace

○ serotoninový syndrom

- potenciálně život ohrožující stav v důsledku působení farmak ovlivňujících serotonergní systém
 - u nevhodných lékových kombinací, např. ireverzibilní inhibitory MAO s SSRI nebo triptany, také zvýšený přísun tyraminu při jejich monoterapii – tzv. cheese effect (→ hypertenzní krize)
 - předávkování MDMA (inhibice reuptaku serotoninu hlavním mechanismem účinku, při dlouhodobém opakovaném užívání riziko degenerace serotonergních terminálů)
- manifestace:
 - kognitivní (zmatenost, agitovanost, halucinace)
 - vegetativní (hypertenzní krize, hypertermie, neusea)
 - somatická (svalové křeče-myoklonus, tremor-třes)



12. Opioidní peptidy a jejich receptory

- opioidní peptidy jsou endogenními ligandy receptorů aktivovaných opiáty

- opioidy vs. opiáty

- opiáty jsou substance z opia (tekutina z nezralých makovic), opioidy jejich endogenní nebo syntetická analoga

- přehled opioidních peptidů a opioidních receptorů:

Table 24-1 Four Major Classes of Endogenous Opioid Peptides

Propeptide	Peptide(s)	Preferential receptor
POMC	β-endorphin	μ/δ
	Endomorphin-1	μ
	Endomorphin-2	μ
Proenkephalin	Met-enkephalin	δ
	Leu-enkephalin	δ
Prodynorphin	Dynorphin A	κ
	Dynorphin B	κ
Pro-orphanin FQ	Orphanin FQ	Orphan receptor

- opioidní peptidy

○ β-endorfin

- endorfin = endogenní morfin
- tlumí vnímání bolesti, euforizující účinky
- vazba na μ, méně δ receptory
- prekurzorem proopiomelanocortin (POMC)
 - kromě β-endorfinu, propeptid MSH (melanocyty-stimulující hormon) a ACTH (adrenocortikotropní hormon)
 - koexprese β-endorfinu a ACTH jedním z podkladů stresové analgezie (evolučně výhodné oslabení vnímání bolesti v přechodných stresových situacích)
 - koexprese β-endorfinu a MSH podkladem hedónického a analgetického efektu (přiměřeného) opalování a závislosti na expozici UV
- produkován mj. neurony hypothalamu (nucleus arcuatus), odtud projekce např. do periakveduktální šedi (PAG) a locus coeruleus

○ enkefaliny

- vazba na δ receptory
- prekurzor proenkefalin
- modulace bolesti
 - zejména na úrovni míchy, interneurony uvolňující enkefalin

○ dynorfiny

- vazba na κ receptory
- hypothalamus, kmen, ventrální striatum
 - inhibice dopaminergní transmise na úrovni ventrálního striata vysvětluje dysforické účinky dynorfinů, role v závislosti na stimulantech

- **orphanin (nociceptin)**
 - periferní i centrální modulační nocicepce (percepce bolesti)
 - periferně efekt inhibiční
 - centrálně hyperalgezie (zvýšené vnímání bolesti), také vztah k depresivní poruše

- opioidní receptory (všechny Gi/o GPCRs)

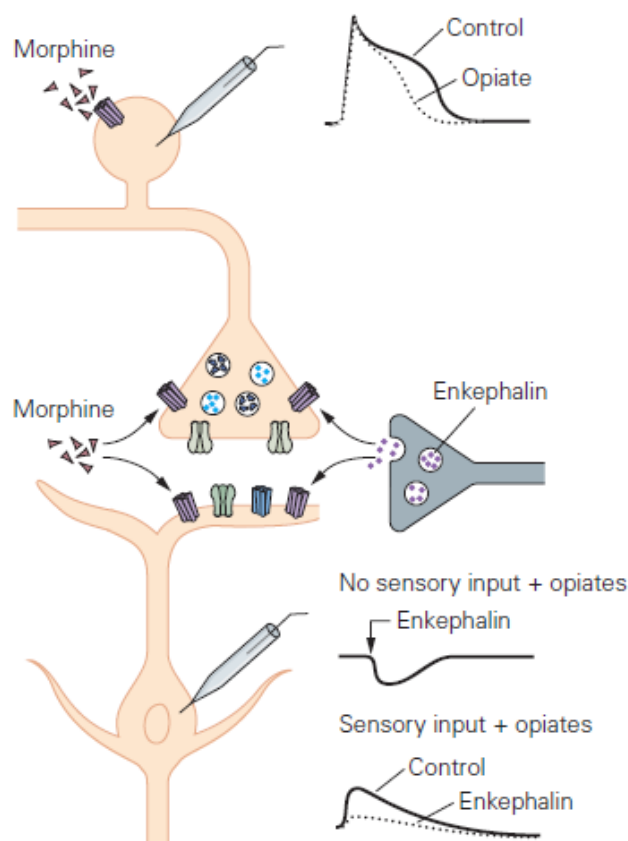
- **μ (MOR)**
 - podtypy μ1-3
 - agonisté endorfiny, morfin a jeho deriváty
 - heroin = diacetylmorfin
 - agonisté mají analgetické a euforické účinky
 - exprese ve strukturách důležitých pro vnímání bolesti (zadní rohy míšni – lamina I a II, rostrální ventromediální medulla, periaqueduktální šed')
 - cortex, thalamus, VTA a ventrální striatum
 - antagonisté naloxon (rychlejší nástup účinku, antidotum) a naltrexon
- **δ (DOR)**
 - agonisté enkephaliny, v menší míře β-endorfin
 - silná exprese na úrovni zadních rohů míšních, presynaptická lokalizace
 - přítomny také v mozkovém kmeni
 - např. v dorsálním raphe – serotonergní jádro mj. descendentně tlumící přenos bolesti v zadních rozích míchy
 - efekt antinociceptivní
- **κ (KOR)**
 - agonisté dynorfiny
 - aktivace centrálně vede k dysforii
- **orphanin (nociceptin) receptory**
 - název dán dlouhou neznámostí přirozeného ligandu
 - exprese rozsáhlá v mozku (kmen, hypothalamus, kůra) i v zadních rozích
 - centrálně hyperalgezie

- klinické aspekty:

o bolest

- využití opioidů při léčbě středně silné až silné bolesti
- syntetické deriváty morfinu mají podstatně potentnější analgetický účinek, např.
 - heroin (diacetylmorfin) 4x
 - fentanyl 100x (využití při analgosedaci - umělém spánku - na ARO, rizikem při analgetickém použití útlum dechového centra)
 - ohmefentanyl 6300x (používáno ve veterinární medicíně pro zklidnění velkých zvířat, např. slonů)
- při léčbě chronické bolesti využití ve formě náplastí s postupným uvolňováním (snížené riziko vzniku závislosti nebo útlumu respirace, např. fentanylové náplasti)
- při dlouhodobém užívání opioidů může paradoxně dojít k zesílenému vnímání bolesti (opioid-induced hyperalgezia)
 - podkladem receptorová dysregulace
- placebo
 - jedním z mechanismů je potenciace části endogenní opioidní signalizace (cestou μ -receptorů)
- schéma opioidní modulace bolesti v zadních rožích míchy:

2 Sensory input + opiates/opioids



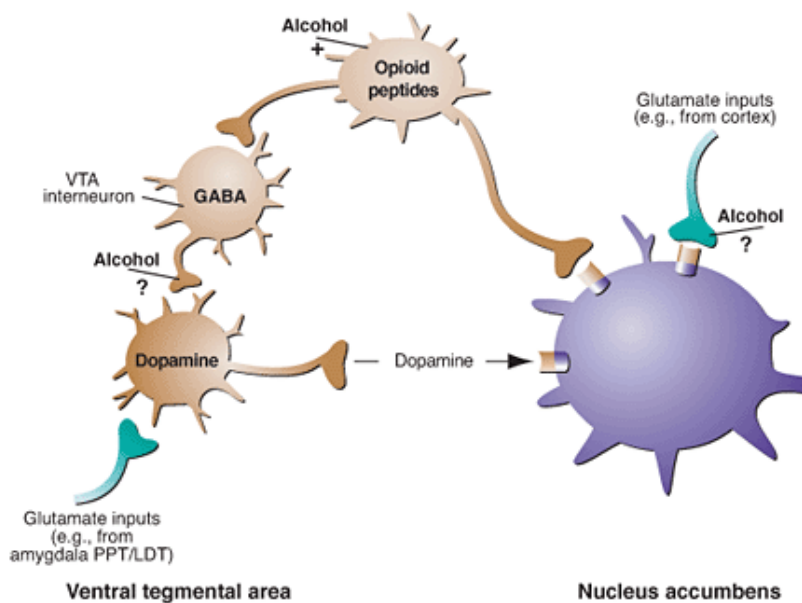
- **adikce**

- heroin

- substance s nejvyšším adiktivním potenciálem z pouličních drog
 - kromě psychické i silná fyzická závislost (podmíněná periferní expresí OR) komplikující odvykání
 - abstinenční příznaky: pocení, nausea, gastrointestinální obtíže, dušnost, agitace
 - farmakoterapie závislosti: methadon a buprenorphin (Subutex, parciální agonista MOR)

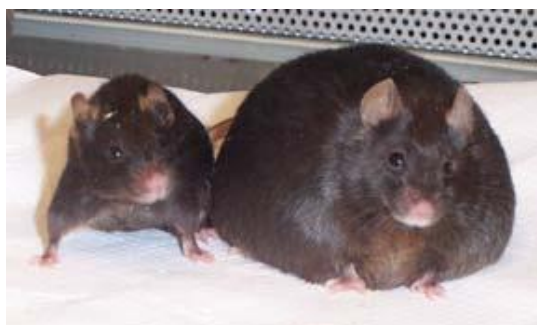
- alkohol

- ethanol vede ke zvýšenému uvolňování β -endorfinu
 - antagonist μ -receptorů naltrexon omezuje hedónický efekt konzumace alkoholu, farmakoterapeutické využití
 - μ -receptory inhibují gabaerní interneurony ve VTA (ventrální tegmentální oblast) a tím vedou k uvolnění dopaminu v nucleus accumbens (pozitivní reinforcement)



13. Neuropeptidy a funkce hypothalamu

- neuropeptidy = neuroaktivní peptidy (NP)
- četný výskyt v hypothalamu, ale produkovány neurony v celém CNS, často jako kotransmitery (preferenčně s některým neurotransmiterem)
- presynapticky skladovány ve velkých denzních (dense-core) synaptických vezikulách
- působení přes GPCR
- obecně mají NP v mozku úzký vztah k udržování homeostázy (byť mají i další funkce)
 - z části koresponduje s jejich hojnou hypothalamickou lokalizací
 - příklady funkcí neuropeptidů v hypothalamu
 - regulace příjmu potravy (NPY, Orexin, AgRP, CART, α -MSH)
 - regulace bdělosti/spánku a cirkadiálních rytmů (orexin, VIP)
 - příklady relevantních funkcí NP mimo hypothalamus
 - vliv na vnímání bolesti (Substance P, CGRP)
 - regulace stresových reakcí (CRF a NPY)
 - regulace průtoku krve mozkem (VIP, Somatostatin, CGRP)
- **přehled významných neuropeptidů a jejich vybraných funkcí:**
 - **orexin (hypocretin = hypothalamic incretin)**
 - orexinový systém hypothalamu integruje informace o spánkových a energetických potřebách organismu
 - důležitá role v udržování bdělosti
 - dysfunkce orexinového systému podkladem narkolepsie (excesivní denní spavost)
 - v souladu s názvem orexigenní (apetit stimuluující) funkce
 - produkce stimulována ghrelinem („hormon hladu“)
 - uvolňování naopak inhibováno leptinem („hormon sytosti“)
 - Pozn.: označení „hormon sytosti“ je didaktickým zjednodušením, leptin jako dlouhodobější metabolický signál produkovaný tukovou tkání zvyšuje citlivost k aktuálním signálům sytosti z GIT (např. GLP-1 a CCK); hypothalamické mechanismy regulace příjmu potravy jsou komplexnější, nezahrnují pouze orexin
 - Ob/Ob myš neprodukuje leptin → orexin↑:



- **NPY** (Neuropeptid Y)
 - aktivita NPY má protektivní účinek vůči působení stresu
 - NPY tlumí aktivaci sympatiku
 - NPY neurony v nucleus arcuatus hypothalamu se účastní regulace příjmu potravy, viz AgRP dále
 - NPY v BNST potlačuje excesivní pití alkoholu
 - v konkordanci s protistresovou rolí NPY
 - BNST = Bed nucleus striae terminalis (součást extended amygdaly), struktura mající úzký vztah k úzkosti
 - mechanismem inhibice CRF-neuronů, CRF aktivace má v souladu s tím na spotřebu alkoholu opačný efekt

- **AgRP** (Agouti-related peptide, agouti = pruhované zbarvení srsti)
 - výskyt pouze v nucleus arcuatus
 - kolokalizace s NPY
 - regulace příjmu potravy, potentní stimulant apetitu
 - hypoglykémie aktivuje AgRP-neurony
 - uvolňování inhibováno leptinem a aktivováno ghrelinem
 - antagonizuje melanokortinové receptory

- **CART peptidy** (CART = Cocaine and amphetamine regulated transcript)
 - v nucleus accumbens souvisí s hedonickými a motivačními účinky stimulantů
 - vliv na regulaci příjmu potravy
 - via α -MSH (POMC)
 - jeden z možných mechanismů výrazného anorexigenního účinku stimulantů (např. metamfetamin schválen FDA jako léčivo-supresant apetitu v případech morbidní obezity), anatomicky podkladem přímé spojení mezi nc. accumbens shell a laterálním hypothalamem

- **CRF**
 - vliv na stresové reakce, role pro-stresová (antagonizován NPY, viz NPY)
 - CRF jedním z faktorů v patogenezi depresivní poruchy
 - nad rámec regulace endokrinní stresové osy HPA (hypothalamus-pituitary-adrenal) během stresu i lokální funkce v mozku
 - např. v amygdale, prefrontální kůře, hippocampu nebo locus coeruleus

- **Substance P**
 - nocicepce (vnímání bolesti)
 - zvracení
 - antagonisté NK1 receptorů potenciální antiemetika
 - kotransmise s GABA v přímé dráze bazálních ganglií (v nepřímé enkefalin)

- **CGRP** (calcitonin gene related peptide)
 - nocicepce
 - vazodilatace
 - zvýšené hladiny CGRP při migréně

- **Somatostatin**
 - somatostatin produkovaný ve ventromediálním hypothalamu inhibuje sekreci růstového hormonu adenohypofýzou (odtud jeho název)
 - vazokonstrikce v rámci neurovaskulárního couplingu (viz 25)
 - somatostatin exprimuje druhá největší třída gabaergních neuronů v kůře (axodendritické interneurony)

- **VIP** (vazoaktivní intestinální peptid)
 - modulace aktivity nucleus suprachiasmaticus (master circadian pacemaker)
 - nejen v intestinu ale i v mozku má vazoaktivní roli
 - vazodilatace v rámci neurovaskulárního couplingu
 - VIP exprimován jednou ze tří hlavních skupin kortikálních inhibičních neuronů, která tvoří disinhibiční mikroobvody využívané např. při učení
 - aktivuje (on-demand) glykogenolýzu v astrocytech

- **Cholecystokinin (CCK)**
 - souvislost s úzkostí a depresí (mj. v prefrontální kůře a hippocampu)

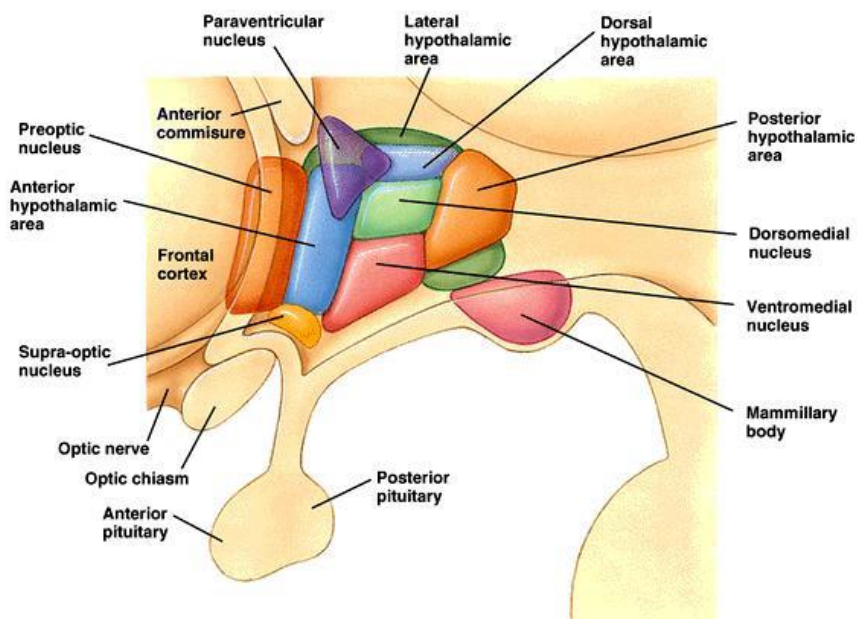
- **Galanin**
 - ovlivňuje, inter alia, serotonergní systém

- **opioidní peptidy** (endorfiny, enkefaliny, dynorfin)
 - strukturně se jedná o neuropeptidy, ale vzhledem ke specifickým funkcím většinou vyčleňovány do samostatné kategorie (blíže viz předchozí otázka)

Hypothalamus

- společným jmenovatelem většiny funkcí hypothalamu je udržování homeostázy
 - „interface“ mezi mozkem a endokrinním systémem (a jeho nejvyšší regulační etáž)
 - hypothalamus uvolňuje statiny a liberiny řídící produkci hormonů v adenohypofýze
 - v nc. supraopticus a paraventricularis produkuje vazopresin, resp. oxytocin uvolňovaný neurohypofýzou
 - reguluje autonomní motorický systém
 - přední část hypothalamu souvisí více s parasympatikem a zadní se sympatikem
 - vliv na struktury související s motivací
 - nutné pro vynucení saturace potřeb souvisejících s udržováním homeostázy a s reprodukcí
 - pozitivní motivace: hypothalamus → ventrální tegmentum (VTA)
 - negativní motivace: hypothalamus → habenula
 - laterální habenula je obdobou VTA pro negativní reinforcement (kóduje punishment prediction error), implikována v patogenezi depresivní poruchy
- **anatomické členění** (ve skupinách pouze vybraná funkčně výrazná jádra)
 - mediální hypothalamus
 - přední jádra
 - nc. supraopticus → projekce do neurohypofýzy
 - nc. paraventricularis → dtto, příjem potravy
 - nc. suprachiasmaticus → cirkadiánní rytmy
 - preoptická area → termoregulace
 - ventrolaterální preoptická area → spánek
 - střední jádra (tuberální)
 - nc. arcuatus → endokrinní funkce, příjem potravy
 - dorsomediální a ventromediální skupina jader
 - zadní jádra (mamilární)
 - nc. tuberomammilaris → bdělost
 - corpora mammillaria (vztah k paměti, součást klasického pojetí Papezova orkuhu, degenerace u syndromu Wernicke-Korsakoff – encefalopatie u ethyliků podmíněná nedostatkem vitamínu B1)
 - laterální hypothalamus
 - difúzní uspořádání bez ostře ohraničených jader
 - mj. orexinové neurony

► Nuclei of the Hypothalamus



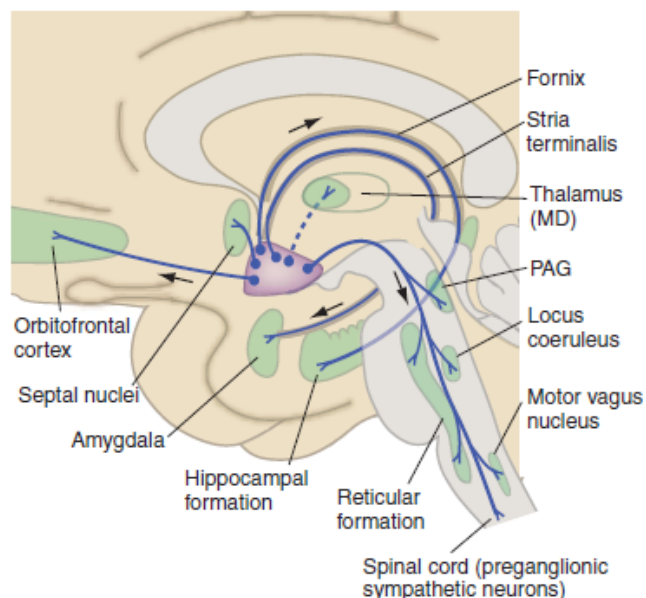
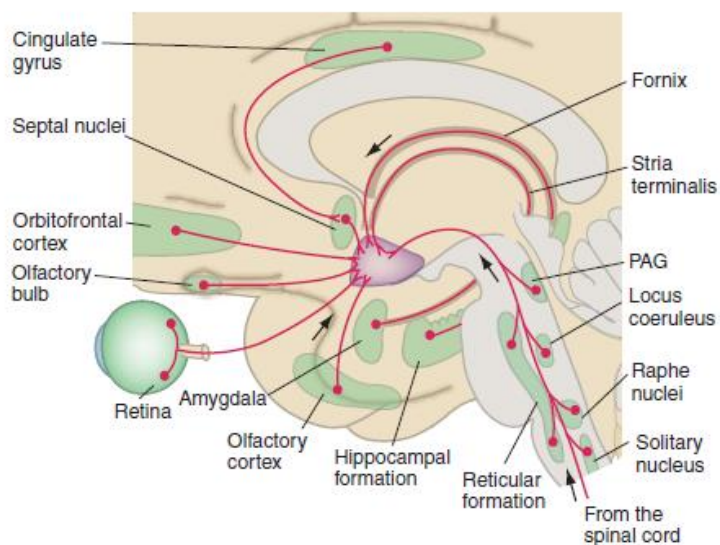
- konektivita

○ aferentace

- senzitivní část autonomního systému, retikulární formace
- chemické sensorické systémy (chuť, čich)
- retina (cirkadiánní rytmy)
- limbické struktury (motivační kontext)

○ eferentace

- hypofýza
- autonomní systém
 - přes související jádra v mozkovém kmeni (např. PAG a nc. parabrachialis)
- limbické struktury



- **funkčně distinktivní skupiny oblastí**
 - spánek a cirkadiánní rytmy
 - nc. suprachiasmaticus
 - hlavní cirkadiánní pacemaker (molekulární oscilátor), viz 37
 - VLPO (ventrolaterální preoptická area)
 - sleep-promoting area
 - nucleus tuberomammilaris
 - wake-promoting area
 - histaminergní
 - vzájemná inhibice s VLPO
 - v posteriorním hypothalamu
 - laterální hypothalamická area
 - orexinové neurony (viz výše)
 - termoregulace
 - preoptická area má funkci termostatu
 - senzitivita k pyrogenním cytokinům (TNF- α , IL-1 a IL-6)
 - příjem potravy
 - struktury
 - nc. arcuatus
 - laterální hypothalamická area (optogenetická inhibice vede u myši k okamžité konzumaci dostupné potravy, aktivace naopak k selektivnímu ignorování potravy i přes vyhladovění)
 - ventromediální a paraventriculární jádro
 - interakce neuropeptidů popsanych dříve
 - žízeň
 - subfornikální orgán
 - sexuální chování
 - mediální preoptická area



14. Excitační aminokyseliny jako synaptické mediátory

- glutamát (Glu) a aspartát (Asp)

- aspartát

- v mozku přítomen ve značném množství
 - N-acetylaspartát (NAA) jako marker neuronální viability při magnetické rezonanční spektroskopii
 - snížená koncentrace u řady patologických stavů (Alzheimerova choroba, ischemie aj.)
 - po glutamátu druhá nejčtenější molekula v mozku
 - role aspartátové transmise ale v porovnání s glutamátovou dle současných evidencí marginální
 - aspartát může být vzácně kolokalizován s glutamátem
 - jinak úloha aspartátu primárně jiná než mediátorová
 - vzhledem ke strukturální podobnosti Glu a Asp glutamátové receptory zpravidla aktivovány i Asp nebo jeho deriváty (e.g. NMDA = N-Methyl-D-Aspartát)

Glutamát

- hlavní excitační transmitter v CNS

- rychlá excitační glutamátová transmise je podkladem přenosu a zpracování informací v celém mozku (ostatní transmitterové systémy buď inhibiční nebo modulační)

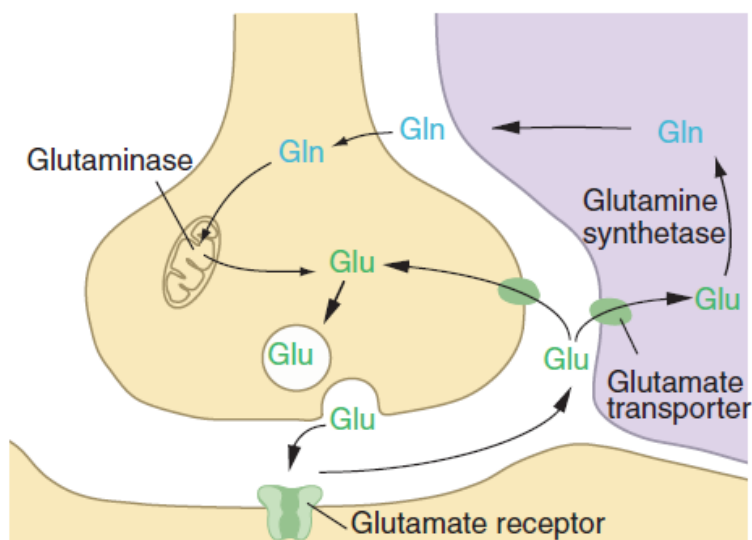
- biosyntéza:

- v intermediárním metabolismu produkován transaminací alfa-ketoglutarátu
- resyntéza via glutamin (viz níže)

- reuptake a recyklace:

- EAAT (excitatory amino acid transporter), 5 podtypů
 - EAAT1-2 : astroglální (rodent GLAST, resp. GLT-1)
 - EAAT3-4 : neuronální
 - EAAT5 : výskyt pouze v sítnici
- reuptake mechanismy velmi efektivní a rychlé (<1ms)
 - nutná podmínka rychlého a přesného přenosu informací
 - extracelulární koncentrace glutamátu za fyziologických okolností enormně nízká
 - při patologických stavech zvýšení koncentrace glutamátu vede k excitotoxicitě
- vesikulární transportéry: VGLUT 1-3

- recycling
 - glutamát-glutaminový cyklus



- **receptory** (pouze rámcový přehled, blíže viz otázka 15)
 - **ionotropní**
 - AMPA receptory
 - NMDA receptory
 - Kainátové
 - **metabotropní**
 - mGluR1-8
- **klinické aspekty**
 - ischemie (blíže viz 54)
 - selhání reuptake mechanismů (ztráta hnacího iontového gradientu)
 - riziko Glu excitotoxicity v důsledku overaktivace synaptických receptorů a nefyziologické aktivace extrasynaptických receptorů
 - schizofrenie (blíže viz 58)
 - evidence pro funkční i strukturální změny glutamatergního systému u schizofrenie
 - strukturální změny z části dány abnormálním vývojem
 - defektní migrace a pruning (prořezávání synapsí)
 - abnormální konektivita mezi některými oblastmi a systémy (connectopathy)
 - funkční změny
 - narušená NMDA signalizace

15. Glutamátové receptory

- glutamátové receptory nezbytné pro excitační transmissi a tím pro přenos informací v CNS
- tetramerní struktura, každá z podjednotek má čtyři transmembránové domény
- dvě základní skupiny glutamátových receptorů
 - ionotropní
 - metabotropní

Ionotropní glutamátové receptory

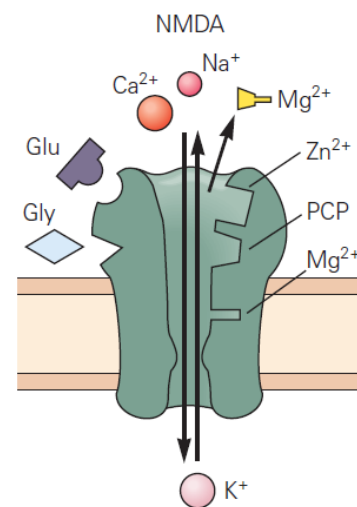
- patří do jedné genové rodiny
 - tetramery
 - každá podjednotka má čtyři transmembránové domény
 - skupiny:
 - AMPA receptory
 - NMDA receptory
 - kainátové receptory (společně s AMPA někdy slučovány jako non-NMDA)

- AMPA receptory

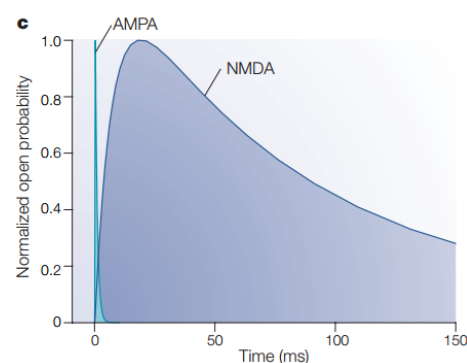
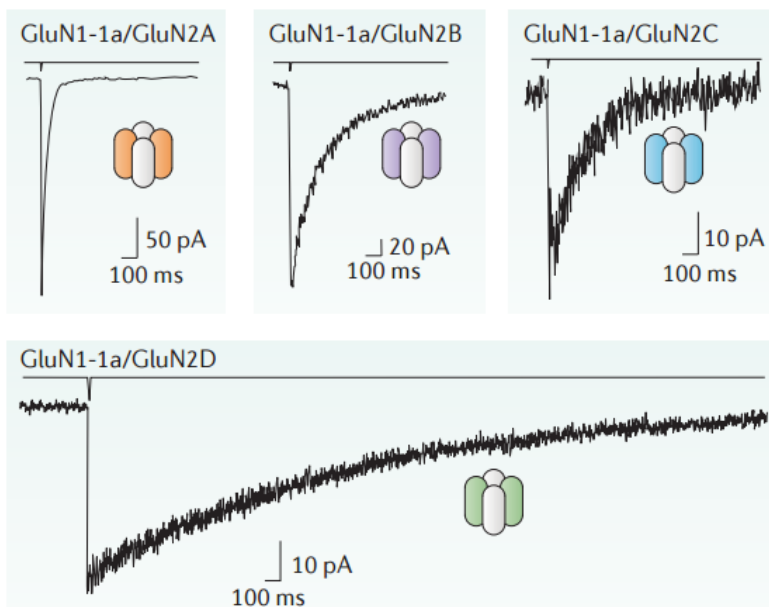
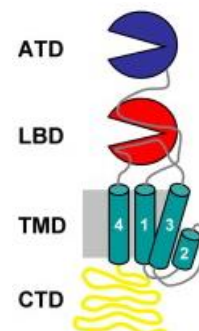
- AMPA= α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-propionát
- rychlý synaptický přenos na excitačních synapsích
 - rychlá aktivace (časová konstanta 0.1 ms vs. 3 ms u NMDA)
 - rychlá deaktivace (časová konstanta 1.5 ms vs. 150 ms u NMDA)
pozn.: časové konstanty závislé na podjednotkovém složení, uvedené hodnoty pro ilustrační porovnání AMPAR a NMDAR
- tetramery, podjednotky GluA1-4 (kódovány geny GRIA1-4)
- zpravidla heterotetramerové didimery složené z dimeru GluA2 a dimeru GluA1, 3 nebo 4
 - čtyři vazebná místa pro glutamát (na každé podjednotce jedno)
- propustné pro Na^+ a K^+
 - výjimkou jsou AMPARs s modifikovanou GluA2 v astrocytech, které jsou permeabilní i pro Ca^{2+} (Q/R editing)
- regulovány fosforylací
 - vliv jak na aktivitu receptoru, tak jeho distribuci
 - např. kináza CaMKII aktivovaná kalcielem po otevření NMDA receptoru zvyšuje fosforylací otevírání AMPARs a tím se podílí na časné komponentě dlouhodobé potenciace
- antagonisty CNQX, exogenní agonista quisqualát

- NMDA receptory

- NMDA = N-Methyl-D-Aspartát
- na většině synapsí NMDARs společně s AMPARs
 - NMDAR má pomalejší kinetiku než AMPAR (viz dále)
- exprimovány post-, extra- i presynapticky
- kationtový kanál (Na^+ , K^+ a vysoká relativní permeabilita Ca^{2+})
- vzhledem k propustnosti pro kalcium má otevření efekt jak ionotropní (prodloužení EPSP), tak nepřímý metabotropní (aktivace kalcium-dependentních kináz)
- za klidového membránového potenciálu v inaktivovaném stavu (blokován Mg^{2+})
 - depolarizace uvolní Mg^{2+} -plug a následná synaptická aktivita vede k otevření receptoru → NMDAR jako molekulární koincidenční detektor
- koagonisté glycin a D-serin, inhibice Zn^{2+}
- podjednotkové složení
 - heterotetramer 2 GluN1 a 2 GluN2 a/nebo GluN3
 - obligátní GluN1 (dříve NR1)
 - vazebné místo pro glycin
 - osm variant (alternativní splicing)
 - GluN2A-D (kódovány geny GRIN2A-D)
 - vazebné místo pro glutamát
 - poměr GluN2A/B v NMDAR významně ovlivňuje vlastnosti receptoru, mj. ve vztahu k plasticitě a excitotoxicitě
 - GluN2B upregulována v raných fázích ontogeneze, později převaha směrem k GluN2A (GluN2B → GluN2A developmental switch)
 - GluN2B → pomalejší deaktivční kinetika receptoru → efektivnější indukce plasticity ("supermyš" Doogie)
 - selektivním inhibítorem GluN2B je ifenprodil
 - GluN2C-D v neuronech méně zastoupené než GluN2A-B, mají mj. vliv na asociativní učení (strachové podmiňování) v amygdale, role v astrocytech viz 6, vývoj mozku
 - GluN3A-B
 - heterodimery aktivovány pouze glycinem (vazebné místo pro Glu na GluN2)
 - fyziologický význam menší než GluN2



- každá podjednotka má čtyři domény:
 - extracelulární amino-terminální doména (ATD)
 - extracelulární doména vázající ligand (LBD)
 - transmembránová doména (TMD)
 - intracelulární karboxy-terminální doména (CTD)
- kinetika
 - významně závisí na podjednotkovém složení:



- kalcium- a glycin-dependentní desenzitizace
- NMDA receptory hrají klíčovou roli v indukci LTP
 - metabotropní efekt via second messenger Ca^{2+} a detekce koincidencí (klidová blokáda Mg^{2+})
 - s určitými výjimkami, v hippocampu existuje i non-NMDA-dependentní forma LTP
- vliv na excitotoxicitu (rámcový, nemusí platit vždy a absolutně)
 - aktivace receptorů s GluN2B pro-apoptická (potenciální využití ifenprodilu a jeho derivátů jako neuroprotektiv), zejména extrasynapticky
 - aktivace receptorů s GluN2A anti-apoptická (za fyziologických okolností)
- aktivita NMDARs modulována mj. neurosteroidy (např. pregnenolon sulfát) nebo cholesterolem
- významní antagonisté (s výjimkou AP-5 nekompetitivní)
 - ketamin
 - disociativní anestetikum
 - anestetický efekt ale pravděpodobně závislý primárně na HCN1, nikoliv NMDARs
 - využití v urgentní medicíně (u polytraumat s hypovolemickým šokem, ketamin na rozdíl od ostatních anestetik nesnižuje, ale zvyšuje krevní tlak), u dětí nebo v popáleninové medicíně

- v subanestetických dávkách model psychotických stavů na lidských dobrovolnících (disociace ega od zbytku těla, poruchy formy i obsahu myšlení, halucinace)
- též užíván jako disociativní droga
 - ve vyšších dávkách vede disociace k extrémním stavům: "k-hole" až "ego death" → pocit splnutí mysli s okolním světem, např. má člověk pocit, že je nehmotná entita vznášející se vesmírem
- subpsychotomimetická dávka má rychlý, ale přechodný antidepressivní efekt
 - indukce synaptogeneze via mTOR - efekt blokován rapamycinem
- směs ketamin/xylazin často využívána pro anestezii malých laboratorních zvířat
- phencyclidin (PCP, angel dust)
 - disociativní droga silnější než ketamin
 - vzhledem k obtížně predikovatelnému účinku riziková (není vzácná ztráta sebekontroly v kombinaci s agresivitou a paranoiou, potenciálně nebezpečné behaviorální konsekvence)
- dizocilpin (MK-801)
 - využití jako animální model schizofrenie
- AP-5 (APV, α -amino-5-fosfonovalerát)
 - v neurofyziologii používán jako vysoce selektivní kompetitivní antagonist NMDAR (například ketamin se váže na řadu dalších receptorů, z nichž některé mohou souviset i s jeho psychotomimetickým účinkem - e.g. sigma receptory aka sigma enigma)
- ethanol
 - alkohol má, inter alia, slabou antagonistickou aktivitu na NMDARs
 - potenciálně jedna z příčin mnestického deficitu při excesivní konzumaci
- KYNA (kynurenic acid)
 - endogenní antagonist všech ionotropních glutamátových receptorů
 - možná role v patogenezi schizofrenie
- memantin
 - slabý antagonist, využití v „léčbě“ Alzheimerovy choroby

- kainátové receptory

- podjednotky GluK1-5
- presynaptická i postsynaptická lokalizace
- permeabilita pro kalcium minimální, kinetika o něco pomalejší než AMPA
- distribuce v mozku v porovnání s AMPA a NMDA menší
- účastní se mechanismů plasticity
 - na excitačních synapsích postsynapticky
 - na inhibičních synapsích presynapticky

- delta receptory

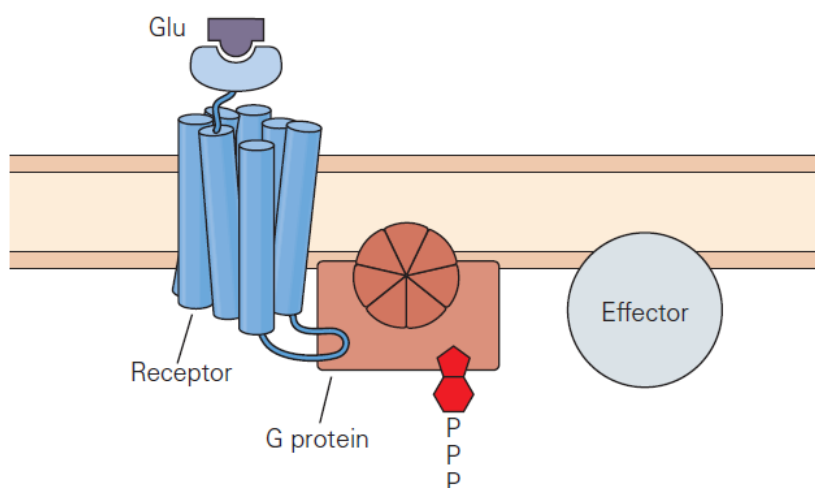
- sekvenční homologie s ostatními glutamátovými receptory, funkční významnost v mozku zatím neprokázána

Metabotropní glutamátové receptory

- regulují excitabilitu post- i presynapticky → plasticita

- GPCR

- mGluR1-8
 - Group I (Gq): mGluR 1 a 5
 - postsynapticky
 - kromě aktivace PLC také přímý vliv na draslíkové a vápníkové kanály
 - Group II (Gi/o): mGluR2-3
 - presynapticky
 - agonisté potenciální využití v léčbě schizofrenie
 - Group III(Gi/o): mGluR4 a 6-8
 - presynapticky

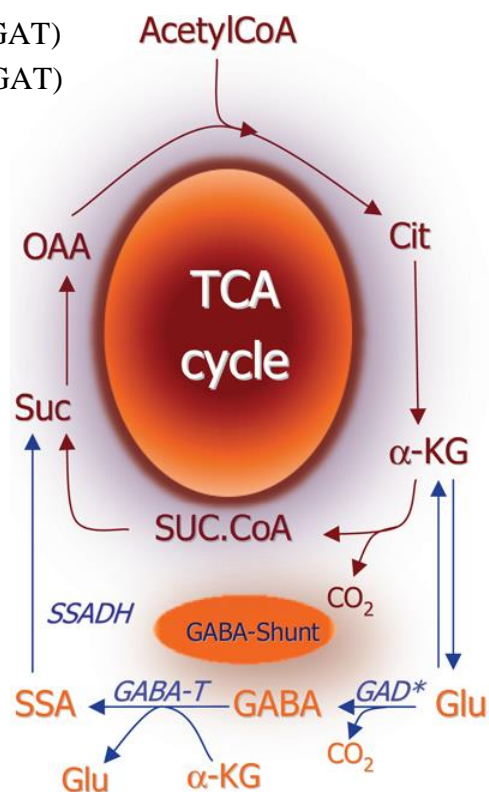


16. GABA a glycin

- GABA (gamma-amino butyric acid) hlavním inhibičním neurotransmitterem v mozku (v malém množství gabaergní interneurony přítomny i v míše)
- glycin hlavním inhibičním transmitterem v míše
 - dále výskyt v některých jádrech v mozkovém kmeni
- gephyrin je markerem inhibičních synapsí
 - nutný pro postsynaptický clustering jak GABA_A tak glycinových receptorů

GABA

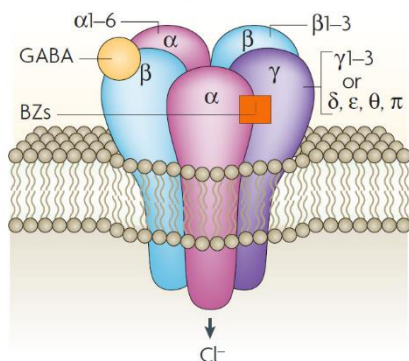
- **biosyntéza:** glutamát → (glutamát dekarboxyláza, GAD) → GABA
 - GABA shunt (viz obr. dole)
 - dvě isoformy GAD (alternativní splicing) s rozdílnou subcelulární distribucí
 - GAD65 (65 kDa, též GAD2)
 - v presynaptických terminálech
 - knockout viabilní
 - normální spontánní IPSC
 - zvýšená náchylnost k epileptiformním paroxysmům (záchvatům)
 - GAD67 (67 kDa, též GAD1)
 - v celém neuronu
 - knockout letální
- **degradace a reuptake:** GABA → (GABA transamináza) → sukcinylsemialdehyd → (sukcinylsemialdehyddehydrogenáza) → sukcinát (v Krebsově cyklu následně konvertován nazpět na prekurzor glutamátu α-ketoglutarát)
 - reuptake
 - GABA transportér (GAT)
 - vesikulární GAT (VGAT)



- receptory:

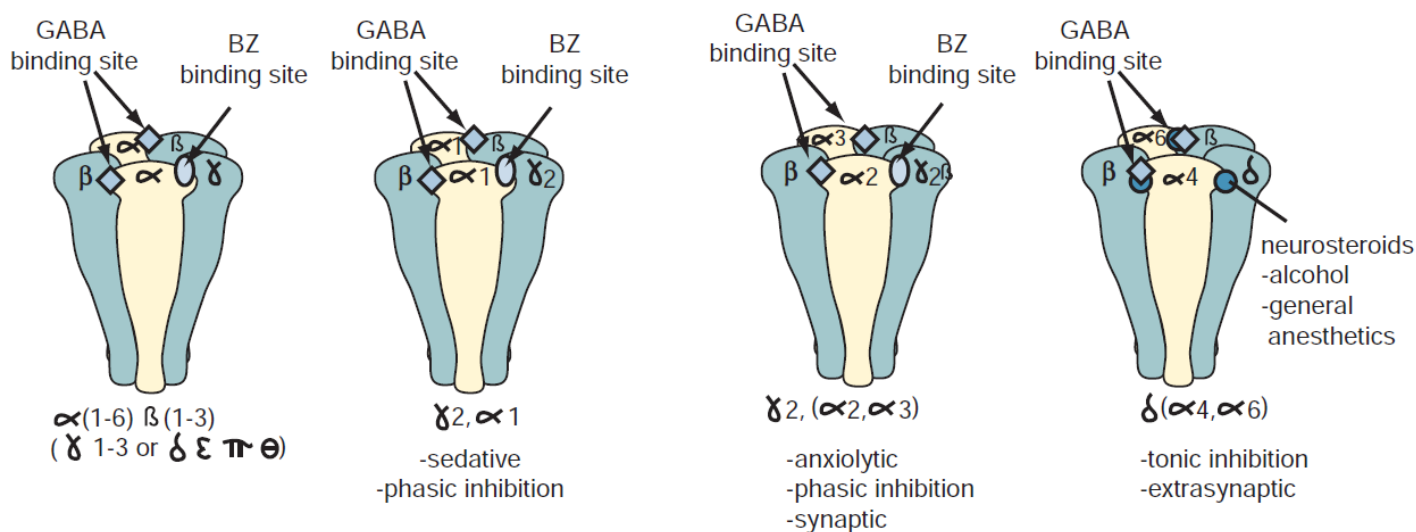
○ GABA_A

GABA_A receptor



- pentamerický iontový kanál propustný pro Cl⁻
 - evoluční homologie s nikotinovým receptorem (NACHR gene family)
 - řada možných kombinací podjednotek (viz obr. vlevo), výsledné složení pentameru významně ovlivňuje vlastnosti receptoru
 - nejčastěji 2α + 2β + γ/δ
 - pro senzitivitu k benzodiazepinům nutná přítomnost γ
 - vodivost 30 pS
- influx Cl⁻ hyperpolarizuje postsynaptický neuron, dalším (významnějším) mechanismem inhibice je shunting
 - shunting inhibice důsledkem Ohmova zákona:
 - $U = I \cdot R$ a $R = 1/G \rightarrow U = I/G$
 - otevření GABA_A zvýší celkovou vodivost membrány
 - EPSC (I) při stejné velikosti vyvolá menší EPSP (U)
- aktivace GABA_A může mít za určitých okolností excitační účinek namísto inhibičního
 - reverzní potenciál Cl⁻ blízký klidovému membránovému potenciálu (při překročení reverzního potenciálu se influx Cl⁻ změni na eflux)
 - fyziologicky v rané ontogenezi (nízká exprese chloridového K-Cl transportéru)
 - za patologických stavů při protrahované excitaci (\downarrow IC K⁺ \rightarrow \uparrow IC Cl⁻) nebo inhibici (\uparrow IC Cl⁻)
- agonisté: muscimol (prekurzorem kyselina ibotenová, v muchomůrkách červených)
- antagonisté:
 - bikukulin (kompetitivní)
 - pikrotoxin (nekompetitivní)
- pozitivní allosterické modulátory:
 - benzodiazepiny (zvyšují frekvenci otevírání)
 - antidotem je flumazenil
 - barbituráty (prodlužují délku otevření)
 - ethanol, neurosteroidy, celková anestetika
- GABA_A-rho
 - varianta složená pouze z rho podjednotek
 - původně vyčleňováno jako samostatný podtyp GABA_C

- funkčně významné rozdíly v podjednotkovém složení (a vazebná místa), efekt se odvíjí i od rozdílné distribuce těchto variant v mozku:

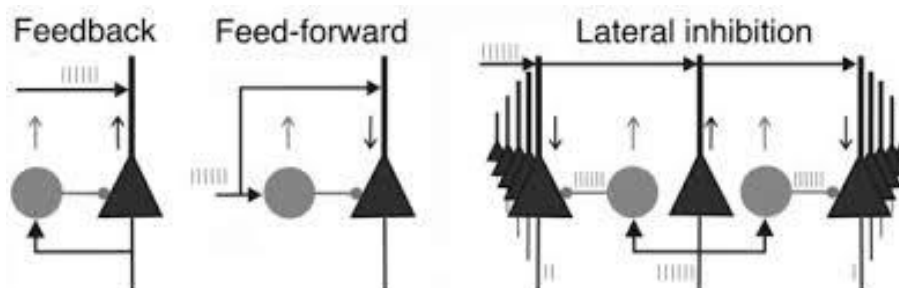


○ GABA_B

- metabotropní receptor (GPCR, klasických sedm transmembránových podjednotek)
- obligátní heterodimery GABA_{B1} a GABA_{B2}
 - GABA_{B1B} postsynapticky a GABA_{B1A} presynapticky
- výsledný efekt mediován přes draslíkové kanály (GIRK) a vápníkové kanály
- KCTD proteiny modulují kinetiku
- agonista: baclofen (v medicíně využití jako myorelaxancium)
- antagonist: saclofen (neselektivní)

- funkce gabaergního systému:

- regulace neuronální excitability (tudíž i spánku)
- moduluje gain neuronálních odpovědí (míru jejich zesílení)
- feedforward inhibice má vliv na délku okna pro časoprostorovou sumaci vstupů
- feedback inhibice zajišťuje dynamickou rovnováhu aktivity excitačních neuronů
- laterální inhibice zvyšuje kontrast v senzoričkových systémech a brání nadměrnému šíření aktivity v kůře (surround inhibition)



- směrová a orientační senzorická selektivita
 - asymetrické uspořádání excitačních a inhibičních receptivních polí
- diversifikovaná inhibice nutnou podmínkou pro flexibilitu výpočetních operací v kortikálních mikroobvodech
- koordinace aktivity neuronálních sítí
 - např. prostřednictvím generování gamma oscilací
- **klinické souvislosti:**
 - **epilepsie**
 - snížená inhibice jedním z podkladů hyperexcitability
 - mutace genů kódujících podjednotky GABA_A u některých kongenitálních forem epilepsie
 - některá antiepileptika působí prostřednictvím zesílení inhibice
 - **úzkostné poruchy**
 - benzodiazepiny
 - vážou se na jiné vazebné místo než GABA (α/γ)
 - v praxi lékem první volby
 - neměly by se užívat dlouhodobě, riziko vzniku závislosti a rozvoje tolerance
 - např. diazepam (Valium), alprazolam (Neuro), clonazepam ad.
 - midazolam
 - rychlé a krátkodobé působení
 - amnestický efekt
 - využití pro sedaci při malých výkonech (např. v gastroenterologii)
 - barbituráty
 - rizikové z hlediska předávkování (kombinace s alkoholem nebo suicidium)
 - dnes (jako anxiolytika) minimální využití
 - e.g. pentobarbital (jedna ze tří složek smrtící injekce při popravách v USA – v poslední době na americkém trhu monopolní dánský výrobce Lundbeck odmítá pentobarbital do věznic dodávat)
 - **poruchy spánku**
 - benzodiazepiny mají (kromě anxiolytického) i hypnotický efekt, ale zkracují trvání hlubokých fází (slow-wave sleep) a tím snižují kvalitu spánku
 - „Z drugs“
 - lepší bezpečnostní profil než benzodiazepiny
 - zolpidem (Hypnogen), zaleplon, zopiclon

- **adikce**
 - **alkohol**
 - pozitivní allosterická modulace GABA_A hlavním mechanismem účinku
 - **benzodiazepiny**
 - riziko rozvoje závislosti často podceňováno

Glycin

- **biosyntéza** (neesenciální aminokyselina) :
 - Serin + tetrahydrofolát → (serinhydroxymethyltransferáza) → glycin (+ methylenhydrofolát + H₂O)
- **degradace a reuptake:**
 - reuptake glycinovým transportérem (GlyT)
 - degradace
 - glycin → (glycin cleavage system) → N⁵, N¹⁰-methylentetrahydrofolát
 - glycin → (serinhydroxymethyltransferáza) → serin
 - následně na pyruvát (serin dehydratáza)
 - glycin → (D-amino acid oxidase, *DAO*) → glyoxylát
- **funkce:**
 - v míše většina inhibičních interneuronů glycinergních
 - regulace excitability
 - inhibice antagonistických svalů v reflexních obloucích
 - Renshaw cells: feedback regulace α-motoneuronů
 - CPG (central pattern generators) pro generování automatizovaného motorického chování (chůze apod.)
 - v kmeni inhibiční transmise např. v jádrech trigeminu, periaqueduktální šedi (struktura významná mj. pro regulaci a vnímání bolesti) nebo v MNTB (medial nucleus of trapezoid body, součást sluchové dráhy)
 - glycin též koagonista NMDA receptoru
- **receptory:**
 - **glycinový receptor (GlyR)**
 - ionotropní pentamerický iontový kanál (stejně jako GABA_A patřící do rodiny NACHR)
 - zpravidla tři α a dvě β podjednotky
 - větší vodivost než GABA_A (45 pS)
 - blokován strychninem (rostlinný alkaloid, kulčiba dávivá)

- **klinické souvislosti:**

○ **otrava strychninem**

- dramatický obraz s výraznými svalovými spasmy
- projevy nejdříve v oblasti hlavy
 - trismus (spasmus žvýkačického svalstva)
 - risus sardonicus (křečovitý úsměv)
- postupné šíření spasmů na veškeré svalstvo
- příčina smrti udušení (často až hodiny od prvních projevů intoxikace)
- terapie
 - zajištění dýchacích cest
 - antikonvulziva (rychle působící benzodiazepiny)
 - myorelaxancium (Dantrolen)

○ **hyperekplexie (familiar startle disease)**

- choroba charakterizovaná generalizovaným zvýšením svalového tonu a nadměrně manifestovanou úlekovou reakcí na neočekávané (sluchové) podněty
- genetickým podkladem různé mutace genů ovlivňující glycinergní transmissi (GlyT, GlyR)

○ **schizofrenie**

- vzhledem k předpokládané NMDA hypofunkci u schizofrenie potenciální benefit podávání glycinu jako koagonisty
- Glycin schválen jako podpůrná součást léčby, přínos diskutabilní



17. Oxid dusnatý, úloha v CNS

- NO: atypický volumový transmitter, na synapsích zejména retrogradní signalizace
- v kůře a hippocampu produkován hlavně subpopulacemi gabaergrních interneuronů

- biosyntéza:

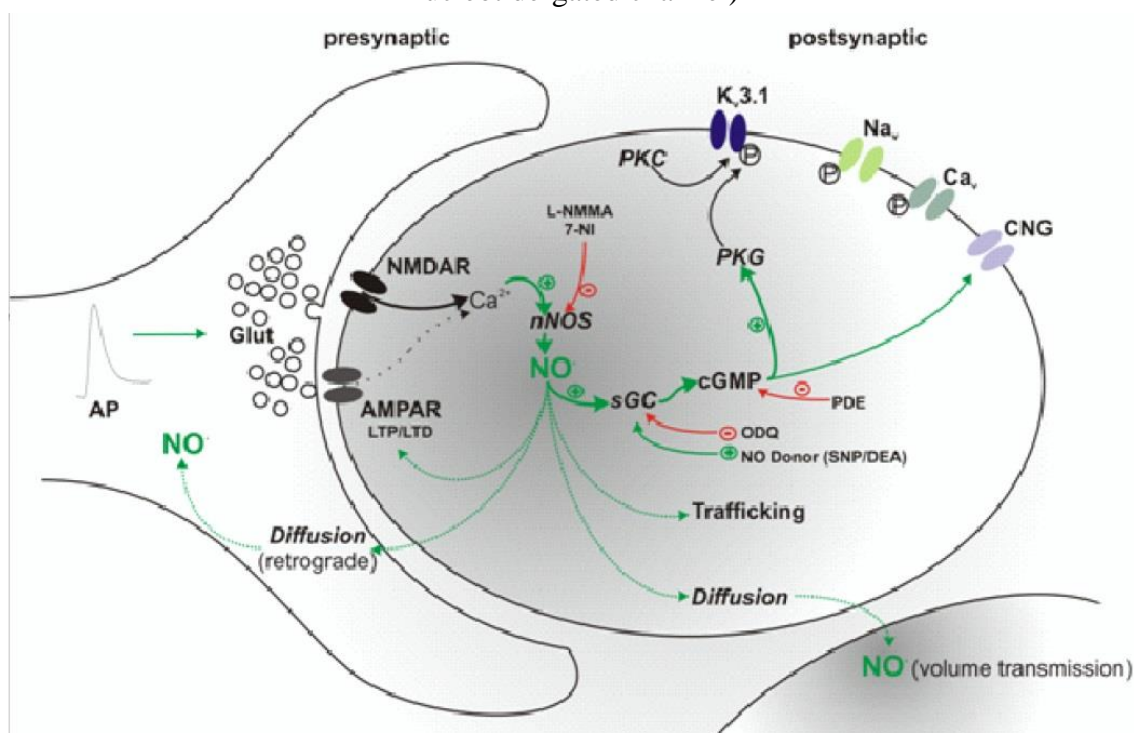
- o NO syntáza (její neuronální nNOS isoforma, mimo CNS ještě endotheliální eNOS a indukibilní iNOS) z argininu
 - aktivita nNOS stimulována vstupem kalcia do buněk (via kalmodulin-dependentní kinázy)
 - významná role NMDA receptorů → role NO v plasticitě
 - nNOS přes PSD-95 prostorově asociována s NMDA

- degradace:

- o mechanismus nejistý, pravděpodobně scavenging erytrocyty v cévách mozku (NO interaguje s hemoglobinem)

- mechanismus působení:

- o na rozdíl od klasických neurotransmiterů nepůsobí prostřednictvím membránových receptorů
- o volně difunduje do buněk, volumová transmise, krátký poločas
- o aktivuje guanylátcyklázu (její cytoplasmatickou solubilní isoformu, sGC) a tím stimuluje produkci cGMP z GTP
 - cGMP
 - aktivuje cGMP-dependentní proteinkinázu (PKG)
 - o downstream target napětově řízené draslíkové kanály (Kv3)
 - o via Erk indukuje expresi c-Fos (IEG) a BDNF
 - otevírá kanály regulované cyklickými nukleotidy
 - o např. HCN1 (hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel)



- úloha v CNS:

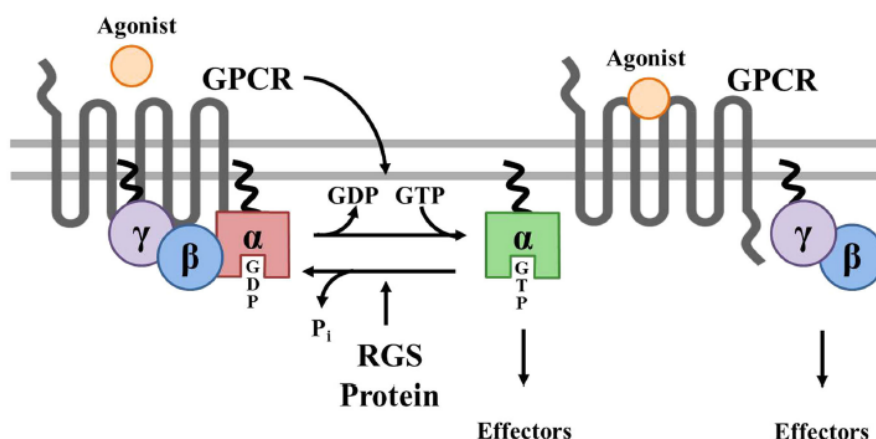
- nekonvenční neurotransmitter
 - nesplňuje kritéria pro zařazení mezi klasické transmitery (není skladován ve vezikulech, není mechanismus pro reuptake, nepůsobí na receptory)
 - aktivace nNOS Ca^{2+} dependentní, role v regulaci plasticity
 - zvýšená produkce NO důsledkem aktivace NMDA receptorů
 - retrográdní synaptická signalizace, převážně excitační (a proplastický) efekt
 - druhým retrográdním signalizačním systémem endokannabinoidní, efekt zpravidla inhibiční (CB1 receptor)
 - jeden z mechanismů LTD (long-term depression), např. v cerebellu
- vazodilatace cév mozku
 - neurovascular coupling
 - lokální zvýšení krevního průtoku při zvýšené neuronální aktivitě
 - produkce NO jedním z mechanismů
 - vazodilatační funkci má NO i na periférii
 - e.g. sildenafil (Viagra) je inhibitor PDE5
 - uvolnění NO mechanismem účinku nitroglycerinu u anginy pectoris
- role NO v patofyziologických procesech:
 - reactive nitrogen species
 - nitrosativní stres
 - potenciální poškození proteinů nitrosylací a nitrotyrosinací
 - poškození DNA
 - mitochondriální dysfunkce
 - neurodegenerativní procesy
 - NO ne primární příčina ale amplifikující a akcelerující faktor
 - abnormální aktivita NO popsána u řady neurodegenerativních onemocnění
 - Alzheimer (zvýšená nitrotyrosinace proteinů včetně tau)
 - Parkinson (nitrací alpha-synucleinu přispívá k jeho agregaci)
 - roztroušená skleróza (peroxynitrit)
 - ALS
 - ischemie mozku
 - rozporuplná data, ale funkce spíše protektivní
 - jedním z možných mechanismů je potlačení zánětu a apoptózy v postischemické fázi (NO inhibuje NF- κ B)

18. G-proteiny a cyklické nukleotidy v CNS

- G-proteiny hlavním efektorovým mechanismem metabotropních receptorů
 - o GPCR = G-protein coupled receptors
 - o metabotropní receptory, které nejsou GPCR, mají tyrosinkinázovou nebo guanylátcyklázovou aktivitu

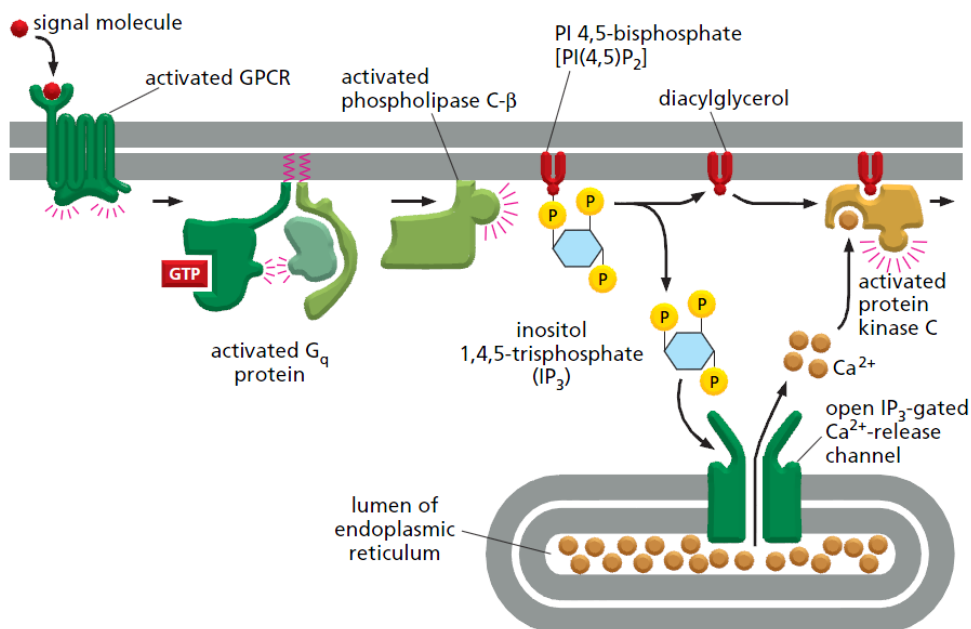
GPCR

- transdukce extracelulárního signálu na intracelulární (→ second messengers)
- sedm transmembránových podjednotek s navázaným G-proteinem
- G-proteiny heterotrimerické : α , β , γ podjednotky
- v inaktivovném stavu váže alpha podjednotka GDP (guanosindifosfát)
 - o po aktivaci GPCR dochází k uvolnění GDP a substituci za GTP, výsledná konformační změna vede k aktivaci G-proteinu
 - aktivovaný GPCR jako GEF=guanosin nucleotide exchange factor)
 - o disociace α a β - γ a aktivace efektorů
 - v klasickém pojetí podmínka aktivace G-proteinu, v některých případech ale aktivace odkrytím aktivních míst bez nutnosti disociace
 - o hydrolýza GTP na α podjednotce vede k inaktivaci G-proteinu
 - délka aktivace regulována RGS proteiny (regulators of G-protein signalling)
 - aktivují GTPázovou aktivitu alfa-podjednotky
 - mutace RGS4 jedním z rizikových genetických faktorů pro schizofrenii



- hlavní podtypy GPCR dle downstreamového efektu (závislého na typu α podjednotky)
 - o **G_s** (stimulační)
 - aktivace adenylátcyklázy a zvýšená syntéza cAMP (z ATP)
 - cAMP aktivuje proteinkinázu A (PKA)
 - lokalizace a specificita PKA ovlivněna jejím podjednotkovým složením
 - vazba na různé AKAPs (A-kinase anchoring proteins)
 - PKA fosforyluje řadu cílů: kanály, postsynaptické proteiny

- ovlivnění genové exprese fosforylací CREB (CRE- binding protein, CRE=cAMP response element)
 - role v plasticitě
 - cAMP inaktivováno fosfodiesterázami
- **Gi/o** (inhibiční)
- inhibice adenylát cyklázy a snížení intracelulární koncentrace cAMP
 - otevření K^+ kanálů
 - inaktivace Ca^{2+} kanálů
- **Gq**
- aktivace fosfolipázy C (PLC)
 - PLC štěpí PIP2 (fosfatidylinositolbisfosfát) na IP3 (inositoltrifosfát) a DAG (diacylglycerol)
 - IP3 vede k uvolnění Ca^{2+} z endoplasmatického retikula
 - jedním z důsledků translokace proteinkinázy C (PKC) z cytoplasmy do buněčné membrány
 - aktivace kalcium-dependentních kináz
 - aktivace ryanodinových receptorů ER vede k amplifikaci kalciového signálu
 - DAG aktivuje Protein-kinázu C
 - různé izoformy PKC fosforylují různé cíle



- **Gα12** : aktivace Rho kinázy, v mozku (minimálně z hlediska synaptických receptorů) marginální význam

- v některých případech efekt GPCR realizován přímou interakcí s iontovým kanálem (s obejitím second messengerů)
 - o např. GABA_B
 - via β - γ
 - β - γ v jiných případech může také aktivovat PI3-kinázu
 - aktivace GABA_B vede, inter alia, k otevření podtypu draslíkových kanálů (GIRK) a následné hyperpolarizaci

- GPCR mechanismem části sensorické transdukce (zrak, čich, část chuti – hořké, sladké a umami)
 - o transducin, gustducin

- cyklické nukleotidy v CNS:
 - o second messengers
 - cAMP – funkce popsána výše
 - cGMP
 - Glutamate – NO – cGMP pathway (viz otázka 17)
 - zraková fototransdukce v retině (viz otázka 33)
 - o gating HCN1 kanálů (hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel)
 - pacemaker kanály např. v thalamu



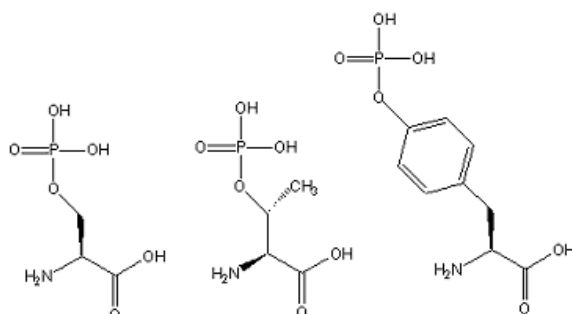
19. Fosforylace proteinů a regulace nervové funkce

- fosforylace proteinů prostřednictvím kináz významně ovlivňuje většinu procesů v neuronu, mj. synaptickou transmisí i genovou expresí (a tím má úzký vztah k plasticitě), dále má vliv na metabolismus neuronu

- kinázy jako third-messenger

- typy kináz (ve všech cílových AK přítomná OH- skupina nutná pro fosforylaci):

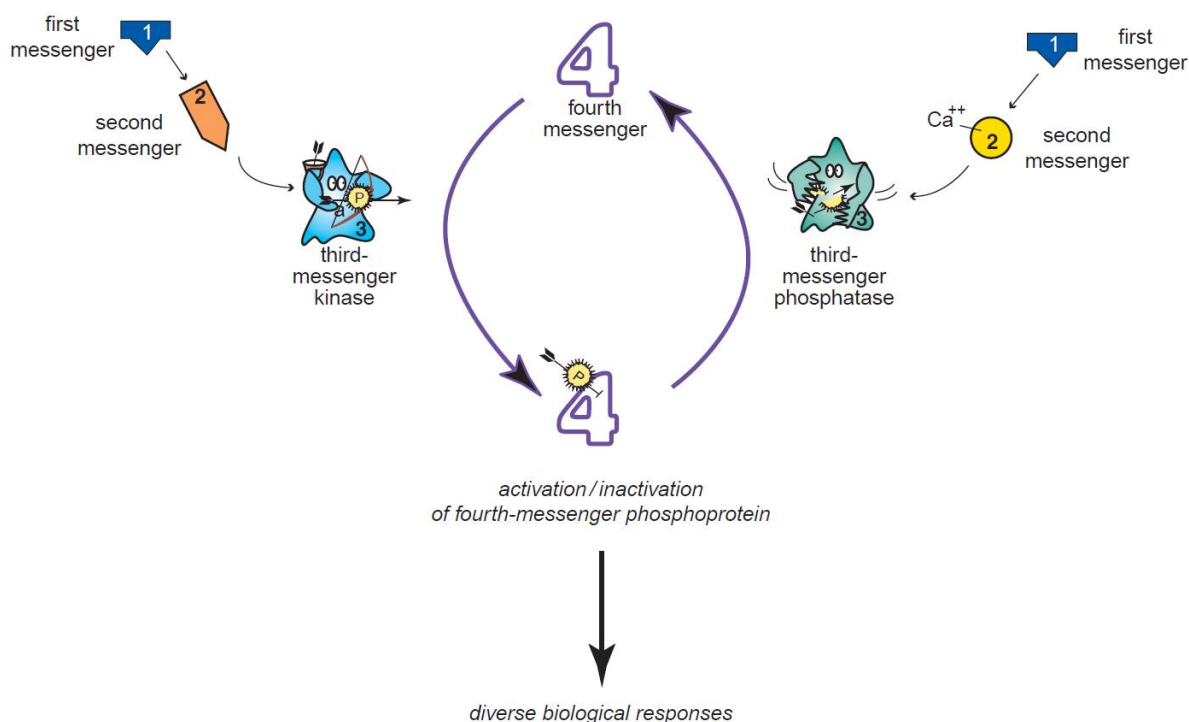
- serin/threonin-kinázy
 - většina kináz
- tyrosin-kinázy
 - např. receptorové kinázy



Phospho Serine, Threonine and Tyrosine amino acids

- komplexní interakce proteinkináz a proteinfosfatáz v jednotlivých intracelulárních signalizačních dráhách a mezi nimi

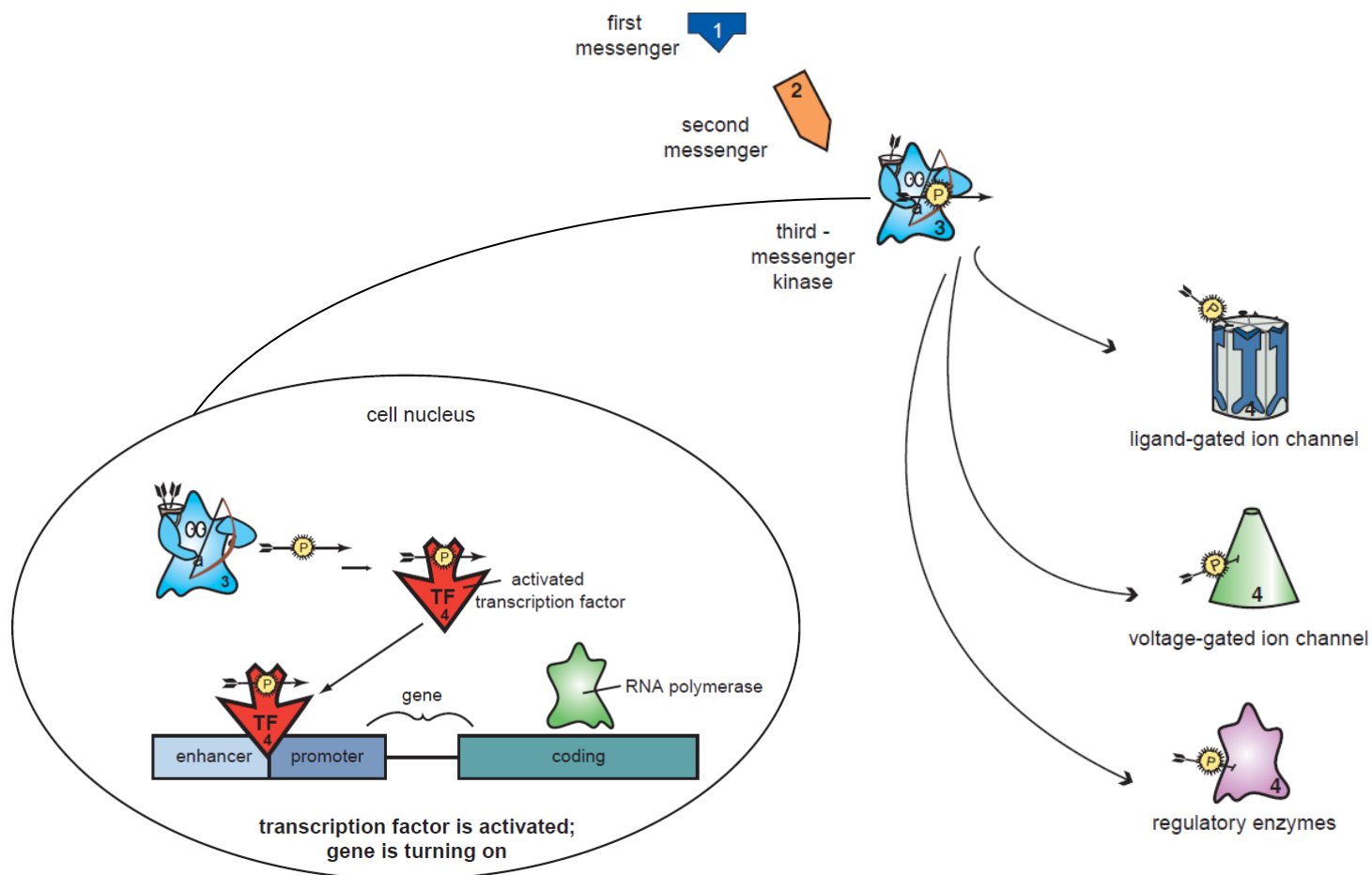
- integrace a vyhodnocení vícečetných externích signálů v kontextu vnitřního stavu neuronu a přijetí adekvátní reakce
 - o několik úrovní výše dělá principiálně to samé mozek jako celek ve vztahu k organismu
- fosfoproteiny jako molekulární přepínače pro „rozhodování“ buňky



- fosforylační cíle kináz v neuronu:

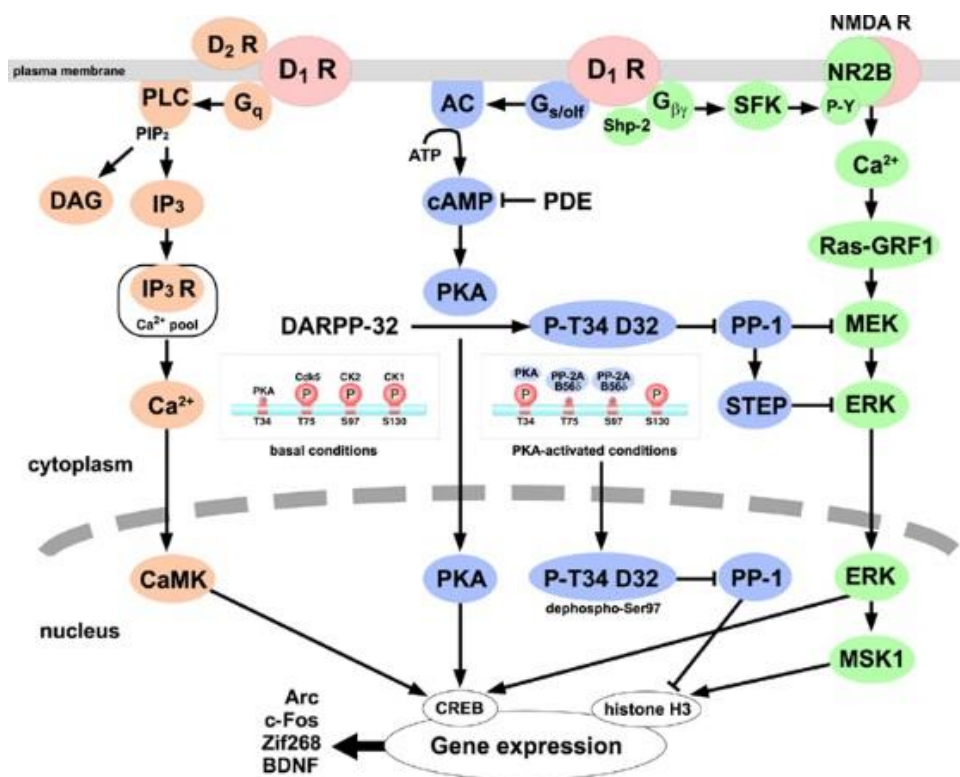
- ionotropní receptory
 - nastavení míry amplifikace nebo atenuace signálu při jeho přenosu na synapsi → synaptická plasticita
 - např. fosforylace AMPA receptorů po aktivaci NMDA receptoru jako projev časné fáze dlouhodobé potenciace (e-LTP)
- napětově řízené kanály
 - regulace excitability neuronu
 - např. fosforylace draslíkových kanálů GIRK prostřednictvím PKC
- regulační enzymy
 - syntéza/recyklace transmitterů aj.
 - např. zvýšená aktivita inhibičních neuronů vede k fosforylaci GAD65 a tím ke zvýšené produkci GABA
- transkripční faktory
 - zapínání a vypínání genů dle aktuální potřeby
 - např. fosforylace CREB cestou PKA nebo CaMK důležitá pro plasticitu
 - často přes geny časné odpovědi (IEG=immediate early genes), e.g c-Fos

Third-Messenger Kinase put Phosphates on Critical Proteins



- vybrané významné kinázy a příklady jejich funkcí

- PKA
 - cAMP/PKA/CREB pathway (Gs)
 - plasticita

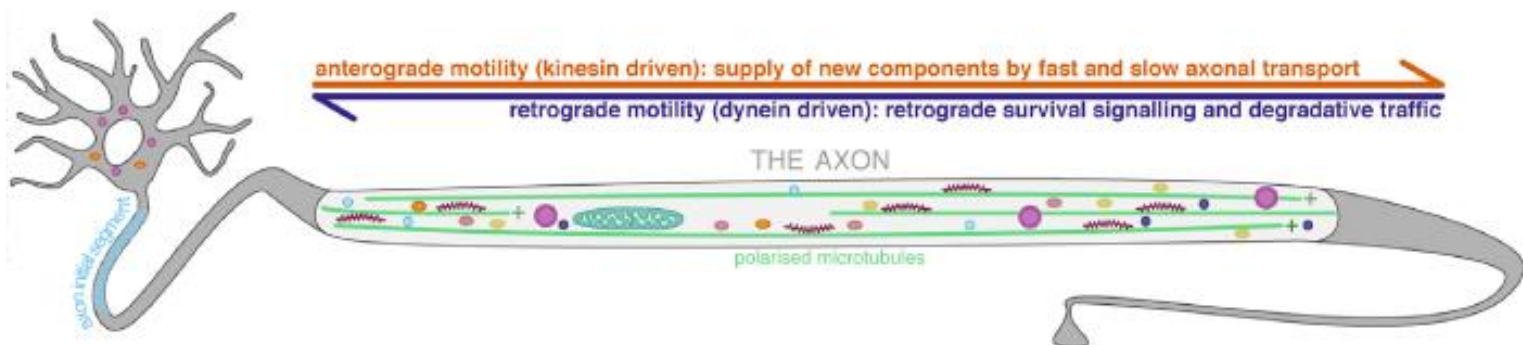


- PKC
 - aktivována cestou Gq
 - regulace excitability
- CaMKII (calmodulin-dependentní kináza)
 - aktivována v důsledku influxu kalcia via NMDA nebo aktivací Gq
 - související fosfatázou calcineurin
 - plasticita, excitotoxicita
- PI3K
 - PI3K/AKT/mTOR pathway
 - aktivována nutrienty a neurotrofickými faktory
 - stimuluje proteosyntézu, růst neuronu a synaptogenezi
 - vztah k patogenezi deprese
 - antidepresivní účinek ketaminu cestou mTOR
- ERK
 - LTP



20. Axonový transport

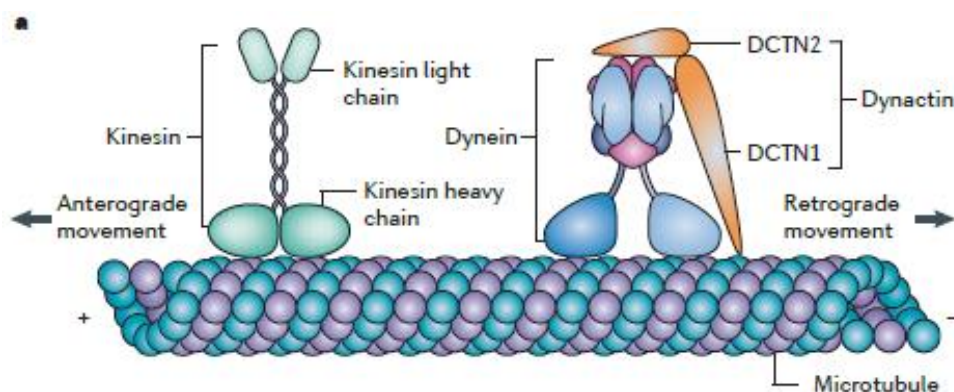
- klasická první demonstrace axonového transportu (Weiss a Hiscoe, 1938)
 - ligatura axonu vede k rozšíření axonu proximálně před ligací na podkladě akumulace transportovaného materiálu
- axonový transport umožňuje dopravu látek a organel z těla neuronu do presynaptických terminálů a zároveň jejich návrat zpět za účelem degradace nebo recyklace
 - prostřednictvím transportu trofických faktorů má i signalizační funkci
 - např. BDNF = brain-derived neurotrophic factor



- realizován pohybem molekulárních motorů po mikrotubulech
 - mikrotubuly v axonech organizovány paralelně
 - rychle rostoucí plus-konec orientován směrem k synapsím a stabilnější minus-konec směrem k tělu
 - dvě hlavní skupiny motorů
 - kinesiny
 - anterográdní transport (plus-end motors)
 - dynein
 - retrográdní transport (minus-end motors)
- MAPs (microtubule associated proteins)
 - proteiny stabilizující mikrotubuly (mikrotubuly jinak velmi dynamickou strukturou) a regulující jejich polymerizaci a depolymerizaci
 - další skupinou MAP motory
- dysfunkce axonálního transportu hraje roli v patogenezi některých neurovývojových a neurodegenerativních onemocnění (Alzheimerova choroba a tauopatie)
 - tau protein je MAP
- v dendritech mikrotubulární cestou transportována i mRNA (lokálně přítomné ribosomy)
- axonový transport je možné využít pro tracing spojení mezi neurony (viz 53)

- přehled axonového transportu:

- **anterográdní**
 - **rychlý**
 - jako molekulární motor využívá kinesiny
 - rychlost 200-400 mm/den
 - transportuje membránové organely (mitochondrie, vezikulární prekurzory a dense-core vesicles)
 - **pomalý**
 - molekulárním motorem kinesiny
 - jednotlivé pohyby kinesinů nejsou samy o sobě významně pomalejší, celkový pohyb ale zpomalují časté pauzy (stop and go traffic)
 - 0.2-8 mm/den
 - v transportních vezikulách přenos cytosolických a cytoskeletální proteinů (včetně tubulinů tvořících mikrotubuly)
 - transport tubulinů a neurofilament je pomalejší než transport cytosolických proteinů a aktinu (<1 mm/ den)
- **retrográdní (rychlý)**
 - molekulárním motorem dynein (MAP1C)
 - rychlost 100-200 mm/den
 - transportuje buněčný materiál (proteiny, organely) určený k degradaci
 - endosomy a autofagosomy
 - transportuje trofické signály (význam obzvláště při axonálním poškození - axon „volá o pomoc“)



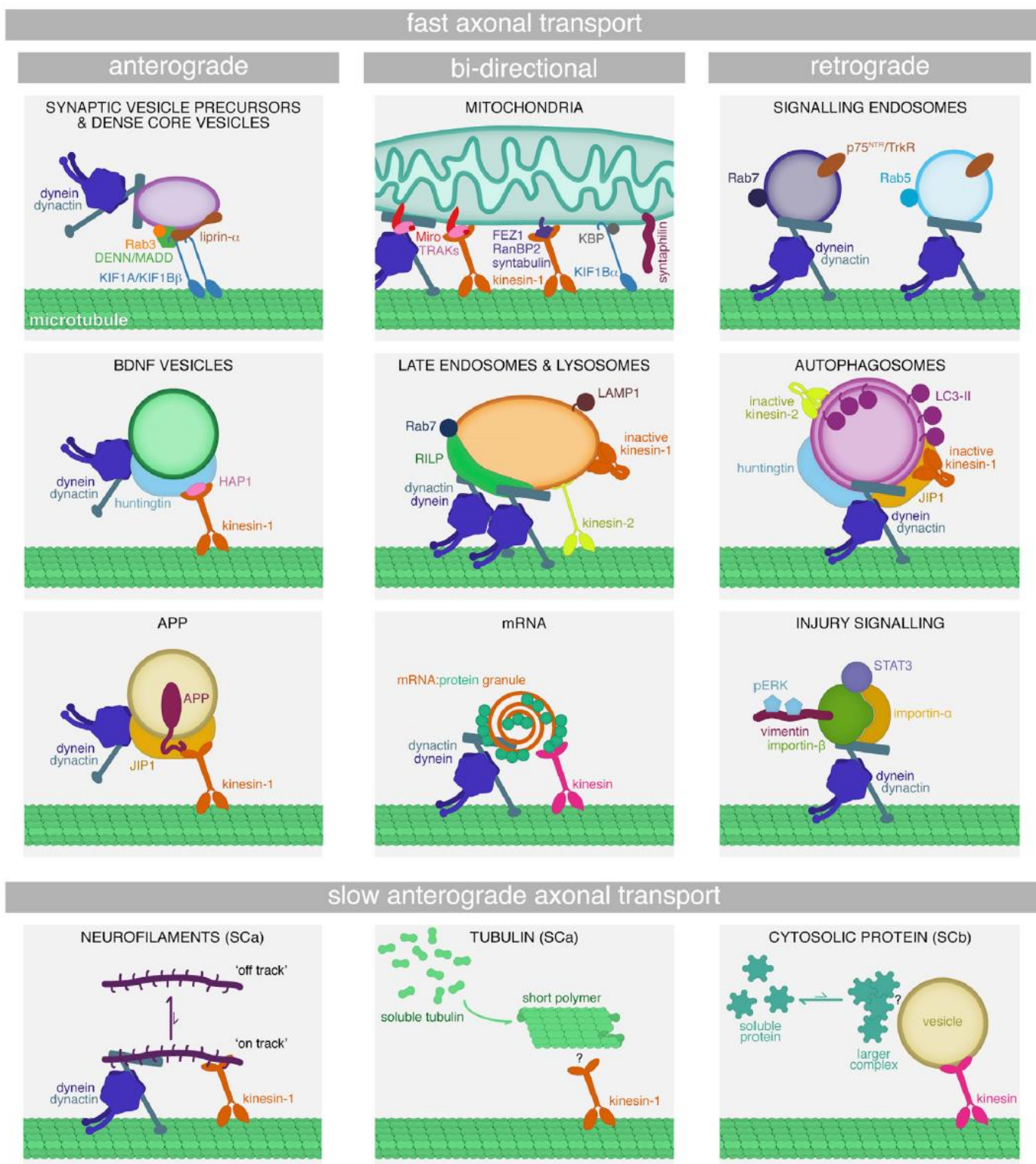
- kinesiny

- kódovány řadou genů (KIFs), funkčně tři rodiny (kinesin-1, k-2, k-3)
- homodimery dvou těžkých řetězců, případně dva regulační lehké s autoinhibiční funkcí
 - na konci těžkých řetězců globular heads nasedající na mikrotubuly
 - pozn. výše uvedené platí pro nejvýznamnější kinesin-1
- na jeden 8 nm krok spotřebuje kinesin-1 jednu molekulu ATP

- opakované konformační změny umožňují kráčivý pohyb po mikrotubulu

- dynein

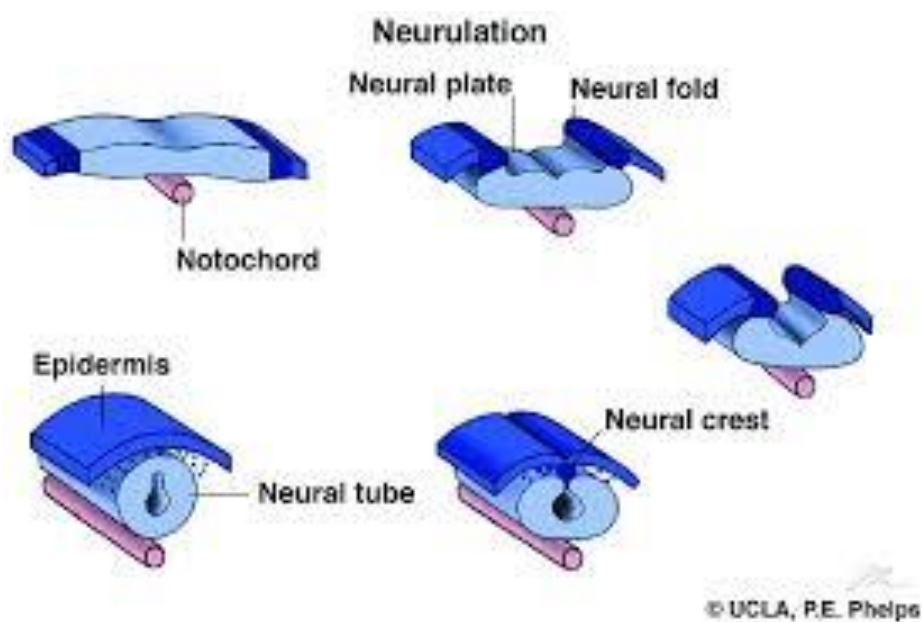
- kódován jedním genem
- obligátně tvoří komplex s dynactinem (dynein-dynactin motor complex)
 - dynactin = dynein activator
- homodimery dvou těžkých řetězců, na ně napojeny intermediární lehké a lehké (cargo-binding domain)
- na jeden náklad zpravidla napojen jak dynein tak kinesin, ale pouze jeden z nich v danou chvíli aktivní (regulováno mj. fosforylací/defosforylací)



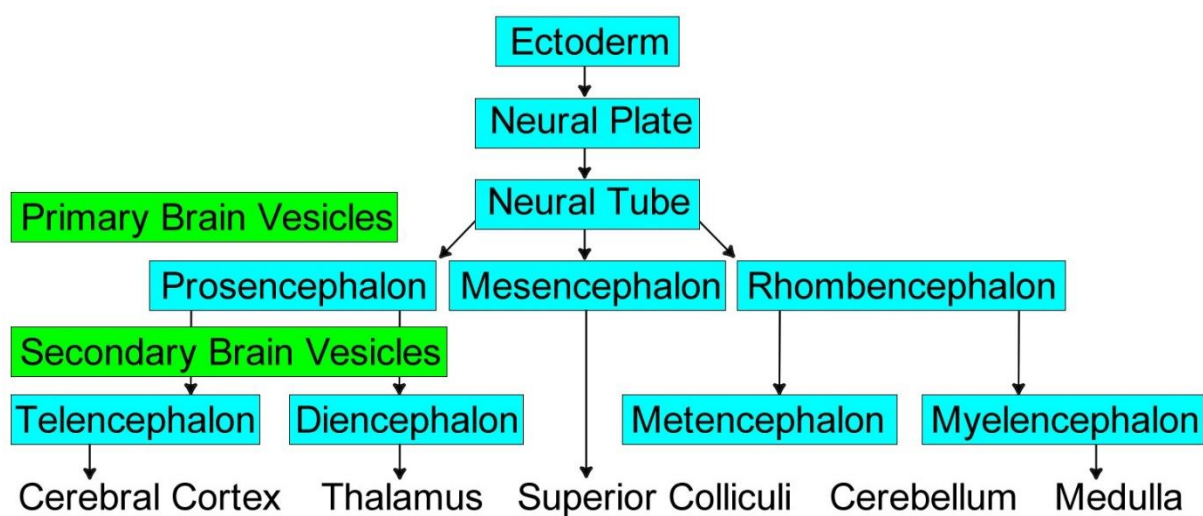
21. Vývoj CNS a neurální lišty – úloha genů

Vývoj CNS obecně

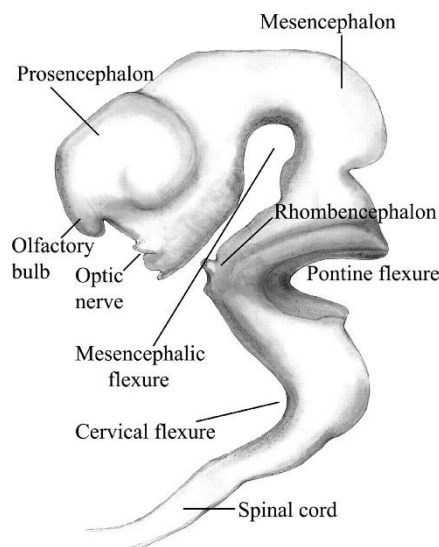
- vznik z ektodermu → neuroektoderm (nad chorda dorsalis)
 - neurulace
 - ztluštěním vzniká neurální ploténka
 - vyzdvižením okrajů neurální valy
 - mez nimi se prohlubuje neurální rýha
 - uzavřením vzniká neurální trubicef



- na kraniálním konci neurální trubice rozšíření a následný vznik tří váčků, ze kterých později postupně vznikají jednotlivé části mozku:



- vznik tří flexur:



Úloha genů

- transformace jednodimenzionální genetické informace do trojrozměrné struktury mozku je principiálně realizována komplexními interakcemi transkripčních faktorů a koncentračních gradientů signalizačních molekul

- **neural inducer** (Spemann-Mangold organizer) indukuje vznik morfologických prekurzorů nervového systému

- organizátor **inhibuje BMP** (Bone morphogenetic protein) signalizaci ektodermu
 - inhibiční anti-BMP signály: **chordin, noggin, folikulin**
 - důsledkem je **inaktivace Fmad1** signalizační dráhy a **aktivace FGF**
 - inhibice tonické BMP-mediované represe podmínkou nutnou a postačující pro neurální indukci
 - role Notch/delta signalizace

- mechanismem polarizace a segmentace jsou koncentrační gradienty vzájemně se antagonizujících signalizačních molekul

- **dorzo-ventrální polarizace**

- vede k vytvoření bazální (ventrálně) a alární (dorzálně) ploténky
- **bazální ploténka** → motorické systémy
 - signál pro transformaci:
 - **Shh (Sonic hedgehog)**
 - exprimovaný notochordem a floorplate
- **alární ploténka** → somatosenzorické systémy
 - transformujícím signálem:
 - **BMP** a Wnt/Beta-catenin

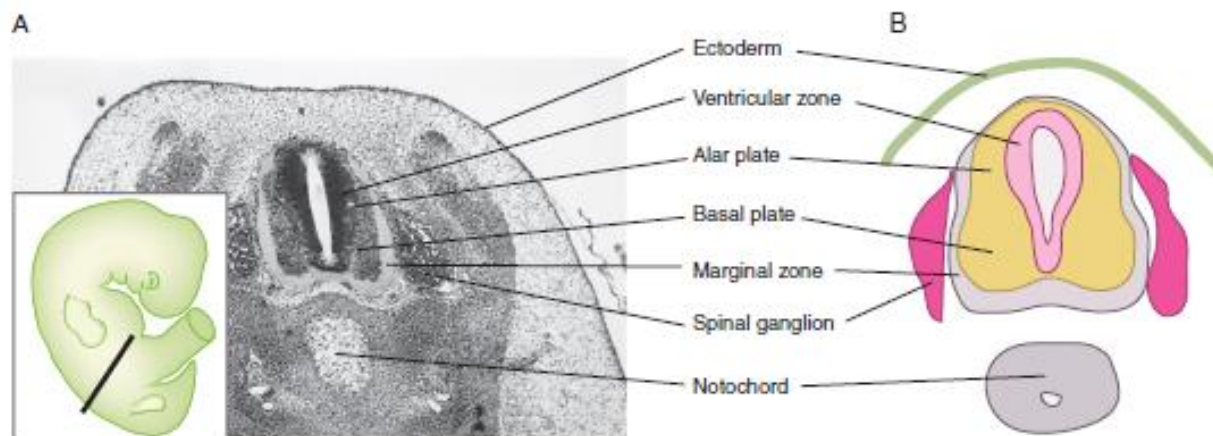
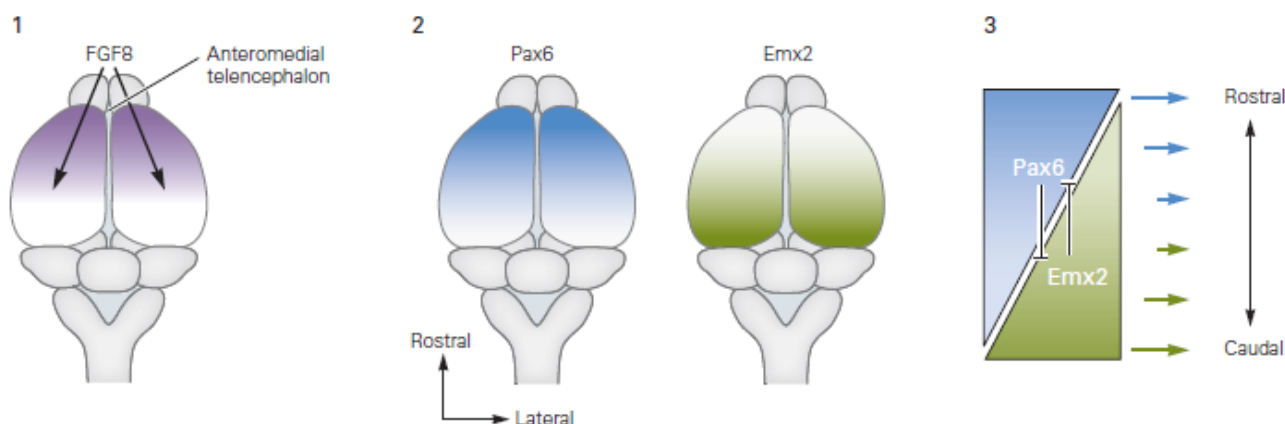


FIGURE 9.8 Early development of the spinal cord. A: Photomicrograph of a cross section of a chicken embryo (corresponding approximately to

a 6-week-old human embryo; cf. Fig. 9.5). B: Drawing based on a photomicrograph of the human spinal cord at about 7 weeks' gestation.

- rostro-kaudální polarizace a segmentace → vytvoření neuromer a rhombomer

- exprese paralogních skupin **Hox** (homeobox) genů
- s expresí Hox genů interferuje kyselina retinová
 - podklad teratogenicity vitamínu A
- vznik **tří organizačních center**
 - **MMB** (mesencephalic-metencephalic border)
 - **P2/P3**
 - **ANR** (anterior neural ridge)
- centra → signalační molekuly (**FGF-8**, **SHH** a **WNT-1**)
 - lokální exprese transkripčních faktorů podmiňujících vývoj jednotlivých oblastí mozku
 - např. doména **Gbx2** → cerebellum, **OTX2** → optické tektum
 - **Emx2**, **Pax-6** → vývoj kůry

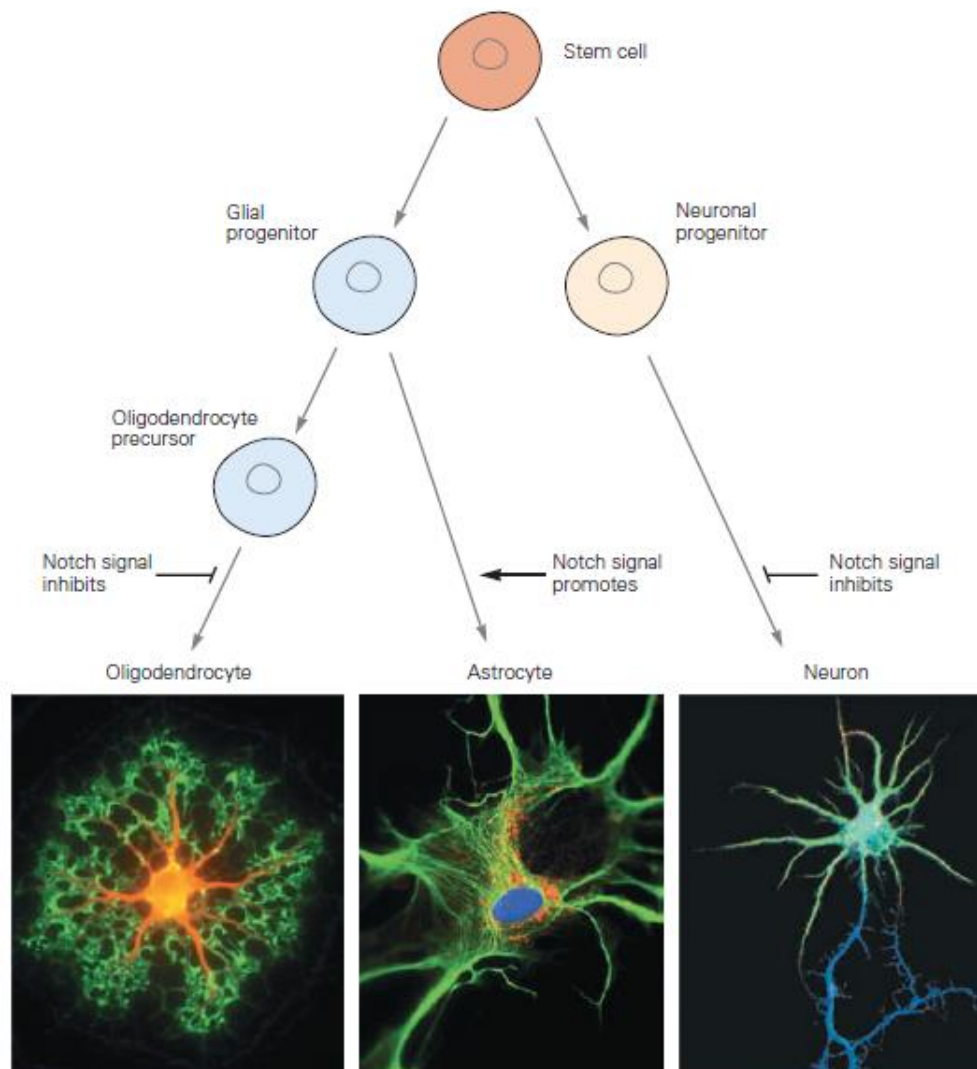


- medio-laterální polarizace (bazální ploténky) → LIM kód

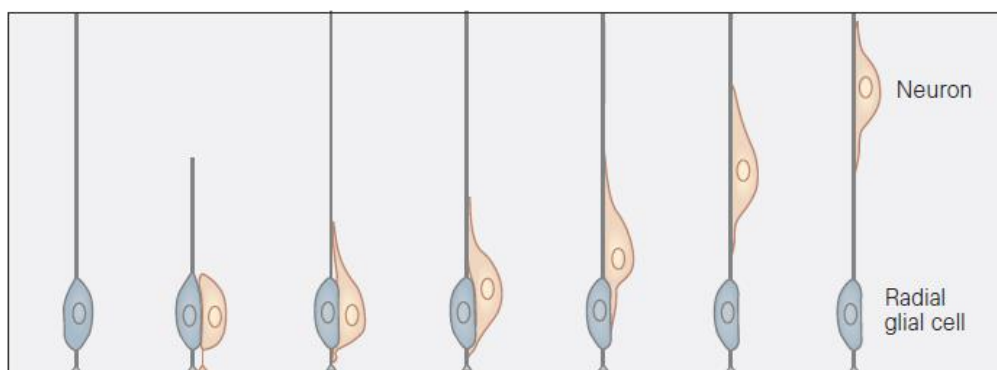
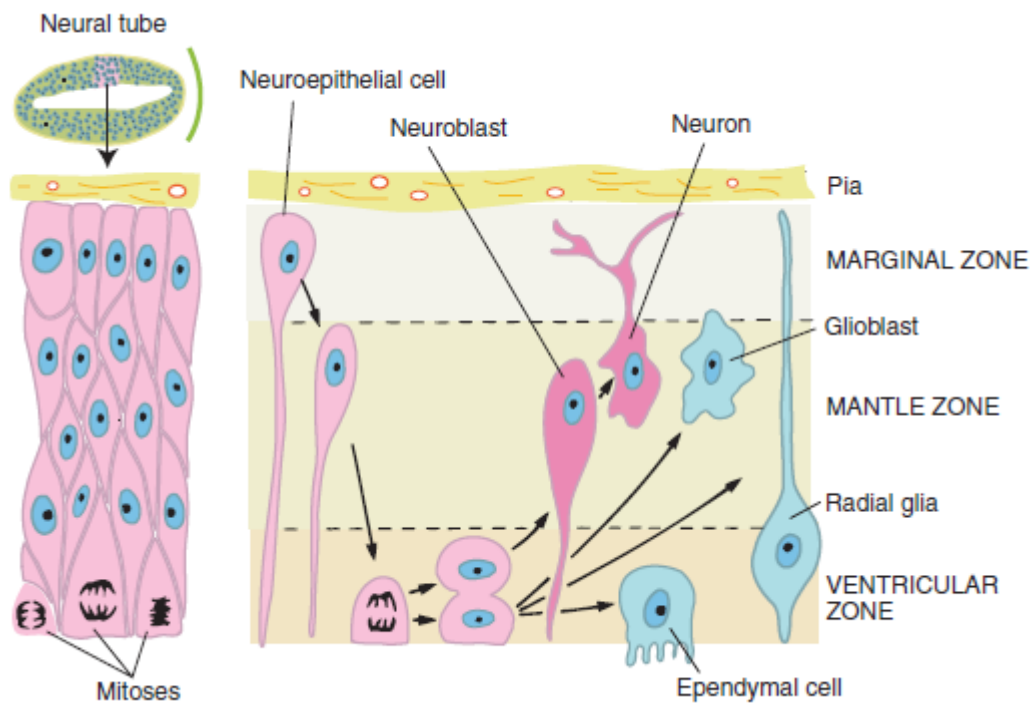
- časná organizace motorických částí míchy prostřednictvím kombinační exprese LIM homeoboxových genů

- geneze, determinace, diferenciaci a migraci

- např. Neurogenin, neuroD → laterální inhibice → neurony vs. glie
- neurotrofické růstové faktory (BDNF, NGF) via TrkA,B
- role Delta/Notch signalizace:



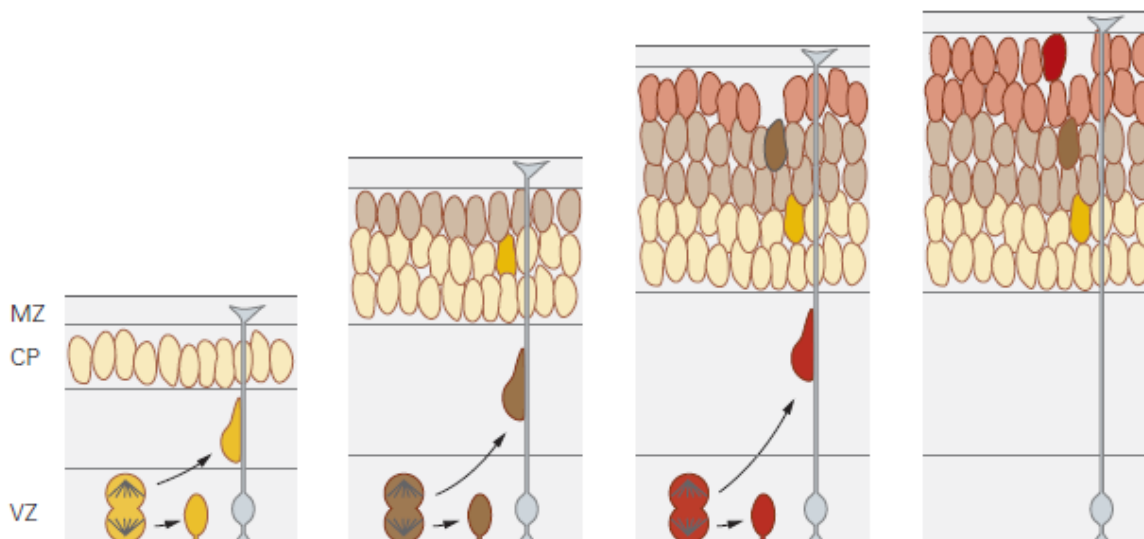
- **radiální glie** jsou progenitorem zároveň tvořícím „lešení“ pro migraci dalších buněčných elementů z proliferačních (ventrikulárních) zón
 - v kůře migrace „**inside-first outside-last**“
 - geny ovlivňující migraci: např. reelin, doublecortin



Radial glial cell division generates neurons

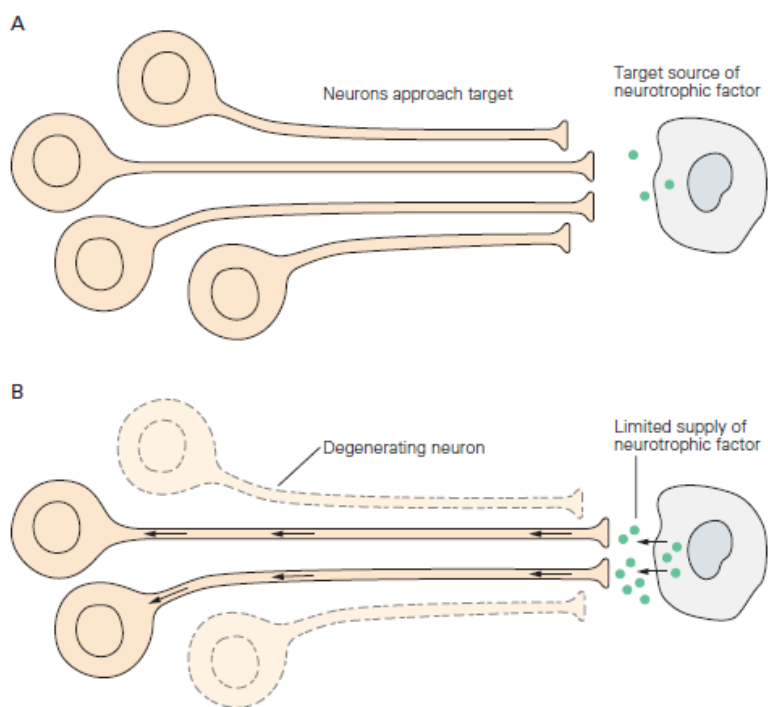
Neuronal migration on radial glial cells

A Cortical cells follow "inside-first outside-last" pattern of migration

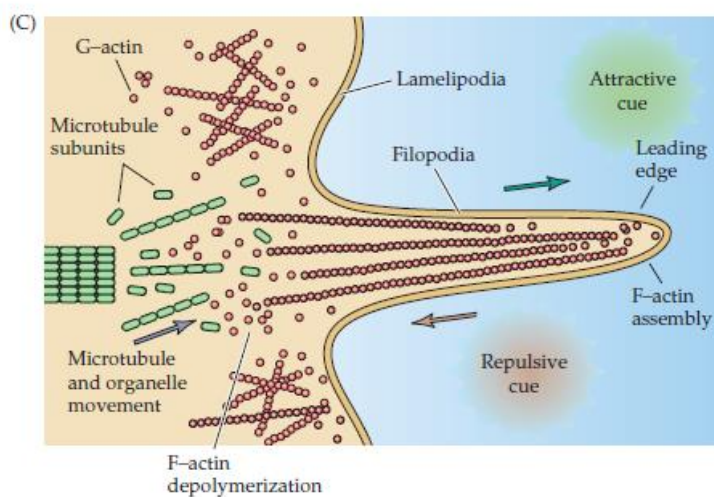
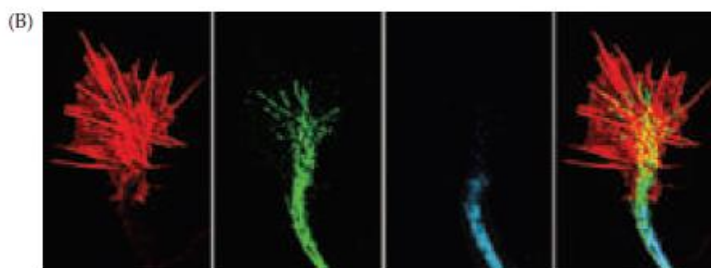


-axonální růst, targeting a tvorba synapsí

- chemoatraktanty x chemorepelenty
- vybrané skupiny molekul ovlivňující růst a targeting axonů
 - semaforiny
 - ephriny
 - netriny
 - cadheriny, lamininy
 - neurotrofiny

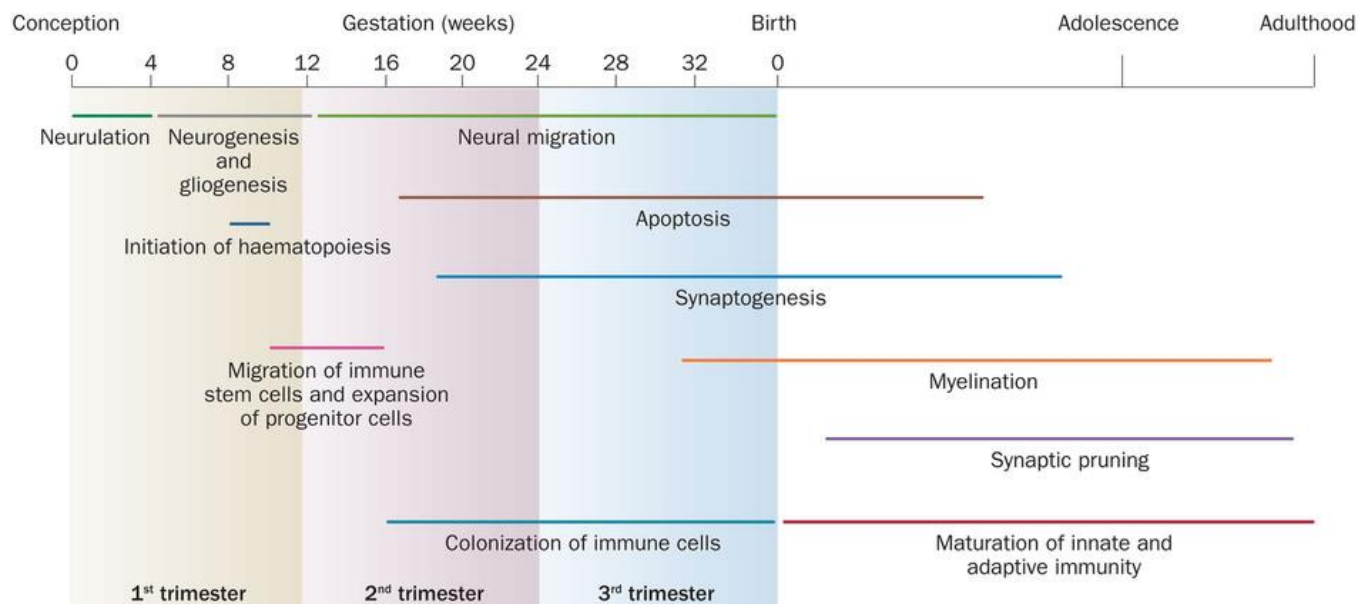


- axonální growth cones:



- iniciálně nadprodukce neuronů i synapsí, poté postupná adaptivní eliminace (apoptóza, resp. pruning)

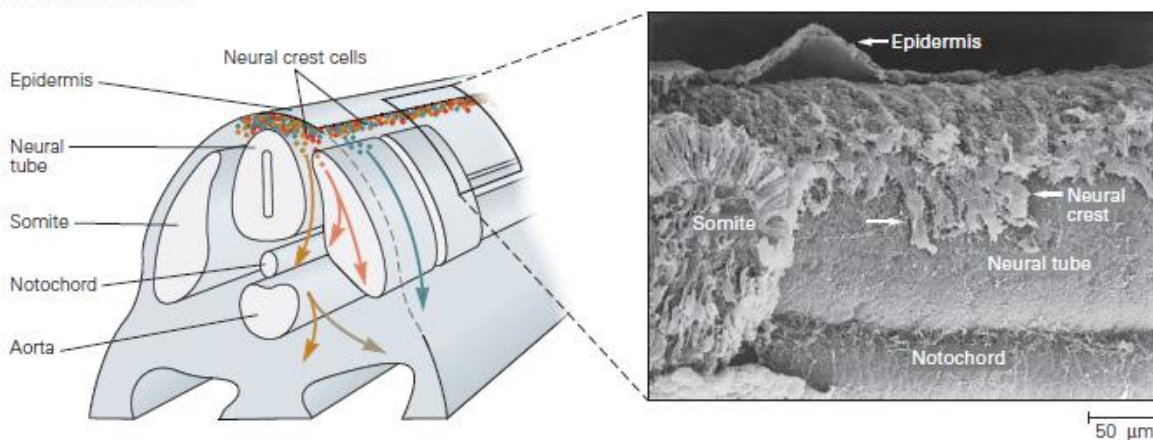
- „timeline“ pre- i postnatálních fází vývoje mozku (nezávisle zahrnut i imunitní systém):



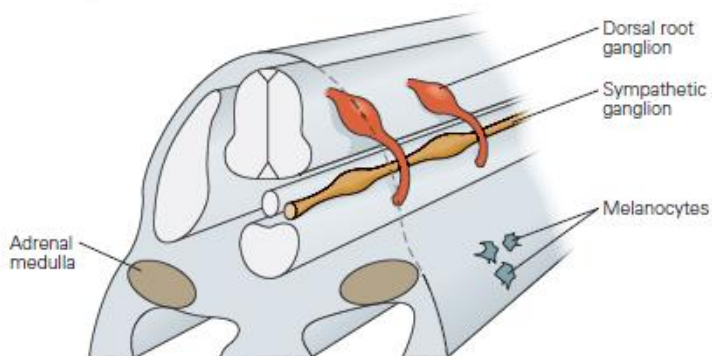
Vývoj neurální lišty

- neurální lišta:

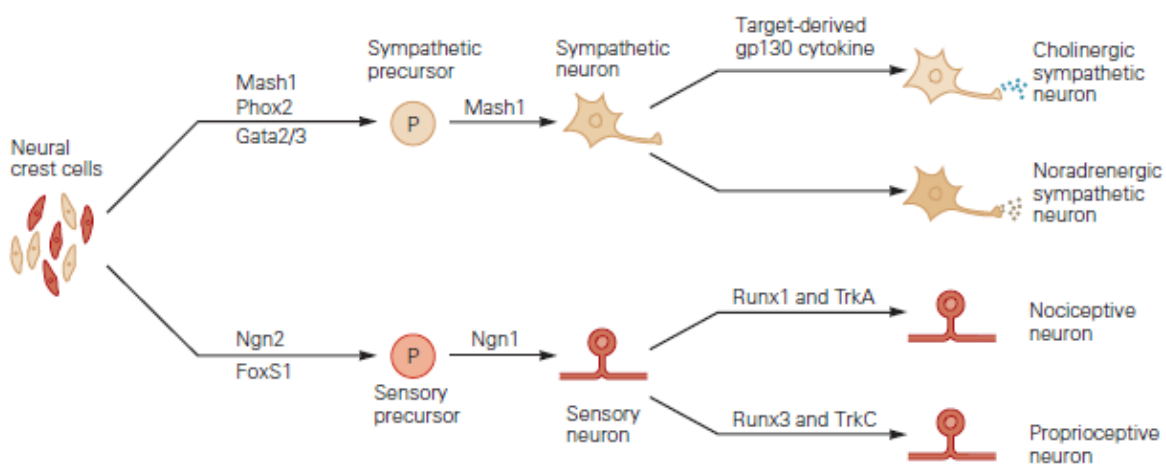
A Migratory paths



B Final positions



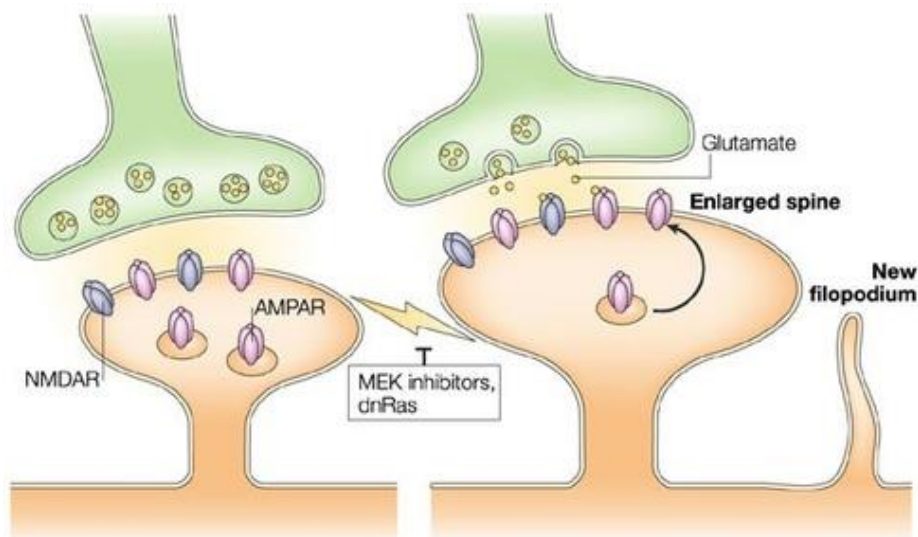
- neuronální deriváty neurální lišty, úloha genů:



22. Nervová plasticita a regulace

- plasticita je schopnost funkční a strukturální reorganizace neuronálních sítí v důsledku zkušeností, vývoje nebo poškození
 - umožňuje adaptace na inherentní proměnlivost prostředí
 - plasticita je mechanistickým podkladem učení a paměti
 - **funkční a strukturální plasticita**
 - **funkční:** změna síly stávajících synapsí bez morfologických změn
 - změna permeability, kinetiky, počtu nebo distribuce receptorů
 - změna síla synapse = změna účinnosti synapse → měřeno pomocí změny EPSC vyvolaného definovanou presynaptickou aktivitou
 - kromě dominující postsynaptické komponenty může mít i presynaptickou komponentu
 - změna pravděpodobnosti uvolnění transmiterů
 - změna množství uvolněného transmiteru po aktivaci presynaptického terminálu
 - dalším mechanismem funkční plasticity je zvýšení excitability celého neuronu (nebo části jeho dendritického stromu) přes metabotropní receptory (např. cestou aminergních modulačních systémů), např.
 - K^+ GIRK↓
 - klidový membránový potenciál ↑
 - excitabilita ↑
 - (analogicky vice versa pro hyperpolarizaci při otevření K^+ , e.g. GABA_B via GIRK)
 - **strukturální:** remodelace stávajících, tvorba nových nebo eliminace starých synapsí
 - Pozn.:
 - 1) remodelace trnů je na pomezí mezi funkční a strukturální plasticitou (změna síly stávající synapse), v striktnějším pojetí do strukturální plasticity řazena pouze tvorba a eliminace synapsí
 - 2) pojem synaptická remodelace bývá naopak někdy na úrovni celého dendritického stromu používán pro jeho obecnou přestavbu (včetně vzniku a zániku synapsí), ne pouze pro změnu tvaru stávajících trnů
 - aktin-dependentní remodelace navazuje na funkční plasticitu
 - zvětšení vlastního dendritického trnu (spine head volume)
 - umožňuje inkorporaci většího počtu receptorů postsynapticky a následně více vezikul presynapticky
 - změna velikosti krčku trnu (spine neck volume)
 - lokální změna pasivních elektrických vlastností a šíření kalciové signalizace
 - na změny velikosti trnu může navazovat jeho postupné rozdělení na dva trny (perforated synapse → spine splitting)

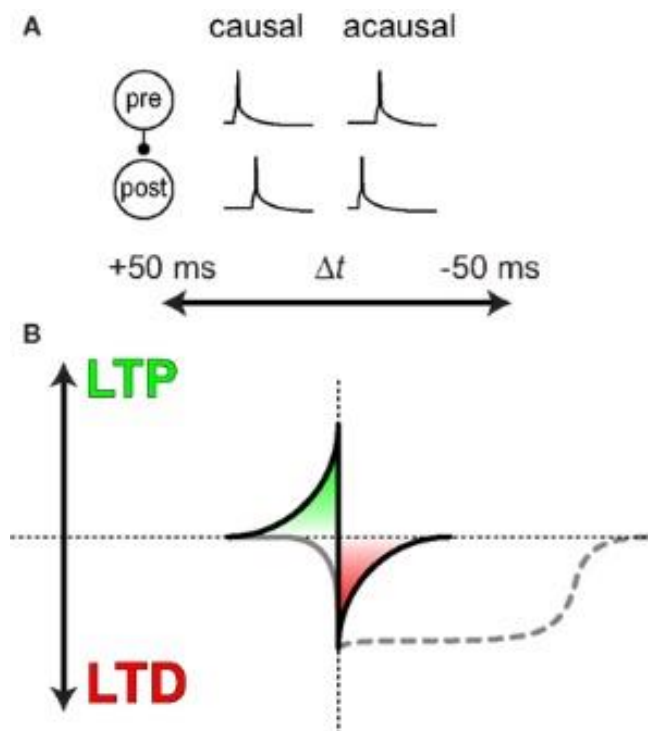
- nové trny a synapse mohou kromě rozdělení stávajících vznikat i de novo → růst filopodií z dendritických shaftů a následná synaptogeneze pod vlivem neurotrofických faktorů (např. BDNF) a synaptických molekul (např. neurexin/neuroligin)



Nature Reviews | Neuroscience

- málo nebo asynchronně (out-of-sync → lose your link) používané a tudíž slabé synapse → tendence k retrakci dendritických trnů/terminálních boutonů → zánik synapse
 - v hippocampu (přesněji subgranulární zóně gyrus dentatus) a subventrikulárních zónách je formou strukturální plasticity také tvorba nových neuronů (neurogeneze)
 - strukturální plasticita je podkladem dlouhodobě perzistujících paměťových stop
- **dlouhodobá a krátkodobá plasticita** (bližší popis v samostatných sekcích dále)
 - dlouhodobá
 - LTP a LTD (long-term potentiation, resp. depression)
 - perzistence minuty, dny až roky
 - krátkodobá
 - STP (short-term potentiation) a STD
 - perzistuje sekundy až minuty

○ **Spike-timing dependent plasticity (STDP)**



Pozn.: Obrázek použit z důvodu názornosti, obvyklé je kreslit křivku osově převrácenou podle y, tak aby při $\text{post-pre} > 0$ byla více logicky kladná hodnota na ose x vpravo.

- mechanismus determinující výskyt LTP/LTD a jejich amplitudu
 - nemusí platit vždy, LTP/LTD závisí také na typu synapse, např. predominující LTD u Purkyňových neuronů
 - (nejen) v hippocampu vysokofrekvenční stimulace vede většinou k LTP a nízkofrekvenční k LTD
- Hebbian learning („neurons that fire together, wire together“)
 - pokud presynaptická aktivita krátce předchází postsynaptické (příp. s ní koinciduje), dochází k posílení synapse (eventuálně později k tvorbě nových synaptických spojení)
 - v opačném případě (antikorelovaná pre- a postsynaptická aktivita) dochází k oslabení synapse
- pravděpodobné mechanismy
 - NMDA receptory jako koincidenční detektory (Mg^{2+} unpluging, viz 15)
 - zpětná propagace Ca^{2+} akčních potenciálů po dendritech → backpropagation-activated coupling
- **asociativní a neasociativní plasticita**
 - **asociativní (hebbovská) plasticita** závisí na pre- i synaptické aktivitě
 - **homosynaptická** → viz STDP
 - existuje i „anti-Hebbian“ plasticita → zesílení synapse při současné presynaptické depolarizaci a postsynaptické hyperpolarizaci

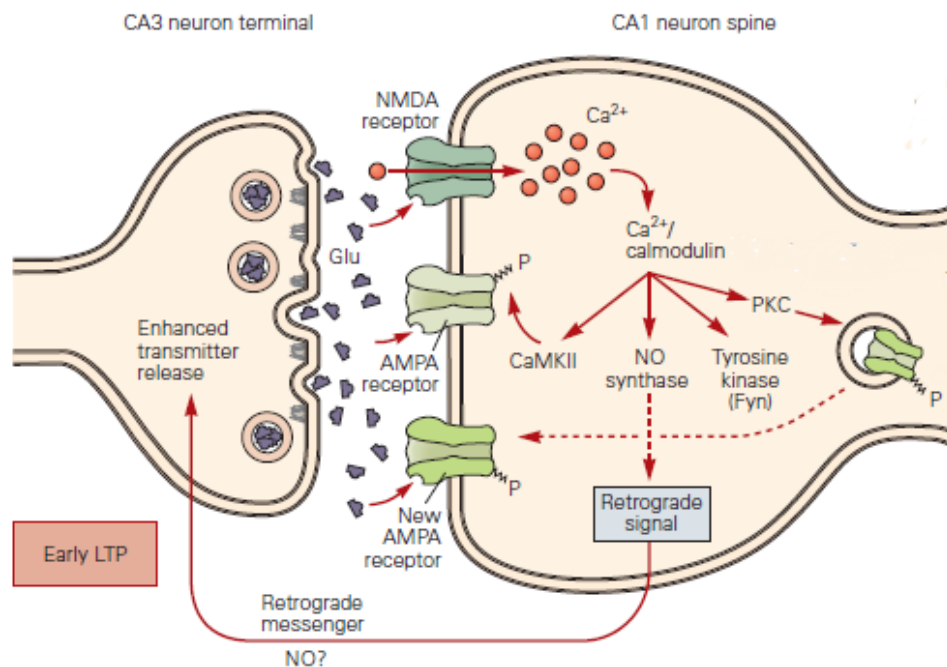
- **heterosynaptická**
 - aktivita neuronu vede ke změně synaptické síly mezi jinými neurony
 - např. neuromodulační systémy, zejména serotonergní a dopaminergní
- **neasociativní (non-Hebbian)**
 - ovlivněna pouze presynaptickou aktivitou
 - na rozdíl od asociativní plasticity nezávisí na NMDA receptorech, ale primárně na metabotropních glutamátových receptorech
 - např. na mossy fibers v hippocampu
- **metaplasticita**
 - regulace plasticity (plasticita plasticity) → prevence destabilizace neuronálních sítí v důsledku excesivní (maladaptivní) plasticity
 - „plasticity-stability dilemma“
 - při nadměrné plasticitě riziko dezorganizace
 - při přílišné stabilitě rigidita (neflexibilita)
 - kortikální vědomé procesy obecně více flexibilní, ale více variabilní a méně přesné
 - subkortikální obecně naopak méně flexibilní a variabilní, ale více přesné a reliabilní („zvyk je železná košile“ → habit formation & skill learning viz 39)
 - např. při řízení auta běží související procesy automatizovaně a pouze při neočekávané neobvyklé situaci převezme vědomí kontrolu (zvýšená kortikální aktivace)
 - synaptická plasticita je ovlivněna předcházející synaptickou aktivitou
 - jedním z mechanismů metaplasticity je retrográdní endokanabinoidní signalizace
- **homeostatická plasticita (synaptic scaling)**
 - součást metaplasticity
 - cílem je udržet průměrný firing neuronu v (metabolicky i signalizačně) rozumných mezích
 - udržuje součet síly synaptických vstupů do neuronu zhruba konstantní, při nárůstu proporčně snížení síly synapsí (případně také poměru síly excitačních/inhibičních synapsí)
 - při přílišném posílení mnoha synapsí riziko excitotoxicity a patologické role daného neuronu v neuronální síti
 - obecně v mozku lognormální distribuce síly synapsí → „strong connections are few but powerful“

- **plasticita na systémové úrovni**
 - systémová konsolidace paměťových stop
 - transfer deklarativních paměťových stop z hippocampu do kůry
 - vývojová „experience-dependent“ plasticita
 - plastická reorganizace systémů mozku během vývoje
 - synaptický pruning (prořezávání)
 - iniciálně několikanásobná nadprodukce synapsí, následná eliminace a „activity-dependent“ selekce → optimalizace zapojení neuronálních sítí (synaptic refinement)
 - pro různé oblasti mozku různý věk dokončení pruningu, nejpozději v prefrontální kůře na přelomu pozdní adolescence a rané dospělosti (vzhledem k funkcím PFC při regulaci chování pravděpodobný podklad „zmoudření“ v daném věku)
 - souvislost s patogenezí schizofrenie (viz 58)
 - kritická perioda v senzorických systémech (zejména zrakovém)
 - krátké „hyperplastické“ časové okno v rané postnatální ontogenezi, ve kterém je normální senzorická zkušenost kritická pro správný vývoj a funkci systému
 - např. vznik sloupců okulární dominance ve zrakové kůře (viz 34)
 - kritickou periodu je možné experimentálně znovuotevřít enzymatickým rozvolněním perineuronálních sítí, které jinak stabilizují synapse
 - cross-modal plasticity
 - schopnost reorganizace kůry po ztrátě vstupů do senzorického systému (rewiring)
 - např. zraková kůra u slepých lidí aktivována čtením Braillova písma

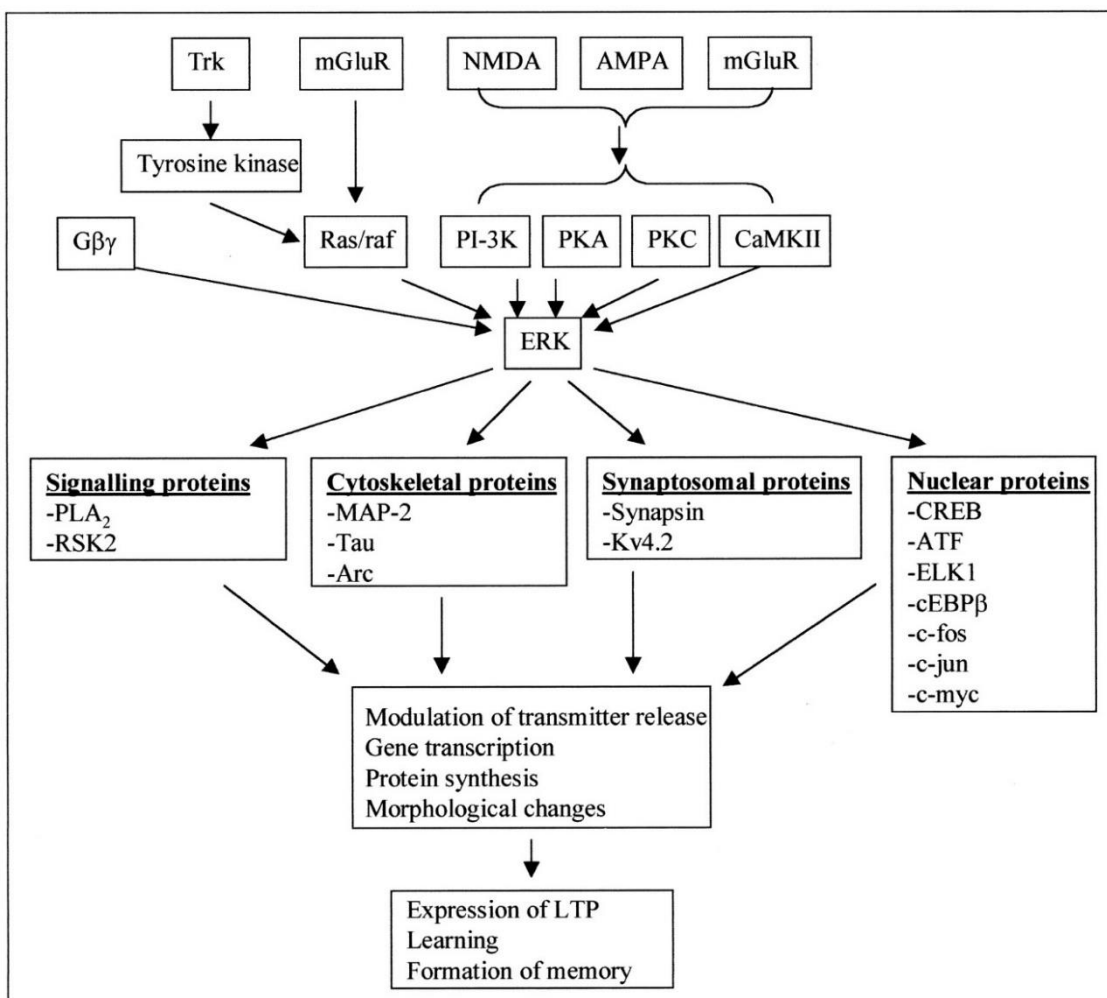
Dlouhodobá plasticita

- perzistující posílení (LTP) nebo oslabení synaptického přenosu (LTD)
- nutná pro vytváření dlouhodobých paměťových stop (viz 65)
 - engram
 - skupina neuronů vzájemně propojených synapsemi zesílenými prostřednictvím LTP
 - neurony aktivní v okamžiku vytvoření dané paměťové stopy (hebbovské fire together, wire together)
 - reaktivace engramu → vybavení vzpomínky
 - optogenetická reaktivace engramu u myši znovu vyvolá chování přítomné v okamžiku vytvoření paměťové stopy
 - optogenetickou manipulací je možné změnit valenci vzpomínky (negativní vs. pozitivní)
- postsynaptické, méně i presynaptické mechanismy

- klíčová role postsynaptických NMDA receptorů
 - koincidenční detektory (viz STDP)
 - influx Ca^{2+}
 - aktivace Ca^{2+} dependentních kináz (fosfatáz-LTD)
 - (de)fosforylace downstreamových cílů
 - kromě NMDA influx Ca^{2+} částečně i přes napěťově řízené vápníkové kanály (L-type VGCC)
 - existuje i NMDA-independentní forma LTP
 - presynapticky
 - např. metabotropní glutamátové receptory
- fáze dlouhodobé plasticity
 - časná
 - induction
 - maintenance
 - (expression)
 - pozdní
 - dtto
- **LTP (long-term potentiation)**
 - první popis Bliss a Lomo (1973)
 - objasnění základních mechanismů LTP: Eric Kandel (NC 2000)
 - **mechanismus**
 - **(early)** → **E-LTP**, kinase-dependent
 - **induction**
 - aktivace AMPAR a influx Ca^{2+} přes NMDAR
 - aktivace calmodulin-dependentní CaMKII a dalších kináz (např. PKC a PKA)
 - **maintenance (+expression)**
 - autofosforylace a perzistentní aktivace CaMKII a downstreamových kináz
 - fosforylace AMPA receptorů → EPSC↑
 - inkorporace dalších AMPARs → EPSC↑
 - retrogradní signalizace → NO (viz 17)



- **(late) L-LTP** → proteosynthesis-dependent
 - **induction**
 - cAMP → PKA → MAPK/ERK → CREB → IEG
 - k aktivaci MAPK/ERK konvergují i další signalizační dráhy (CaMKII a PKC)
 - perzistující aktivita MAPK/ERK
 - **maintenance**
 - ERK aktivuje transkripční faktory → proteosyntéza → stabilizace L-LTP (se strukturální komponentou)
 - ERK také fosforyluje další cytosolické cíle
 - klíčovým efektoem je PKMzeta (trvale aktivní forma PKC bez regulační podjednotky) → podání jejího inhibitoru ZIP „vymaže“ L-LTP
 - ve skutečnosti je příběh PKMζ složitější, oproti nedávným představám není nezbytná pro perzistentní LTP (aplikace jejího inhibitoru ZIP sice vede k „vymazání“ paměťové stopy, ale myši s knockoutem pro PKMζ nemají narušenou paměť a mají L-LTP nadále citlivé vůči ZIP) → možným vysvětlením kompenzační upregulace jiných kináz



- **vlastnosti LTP**

- **specifita**

- potenciace pouze na aktivních synapsích

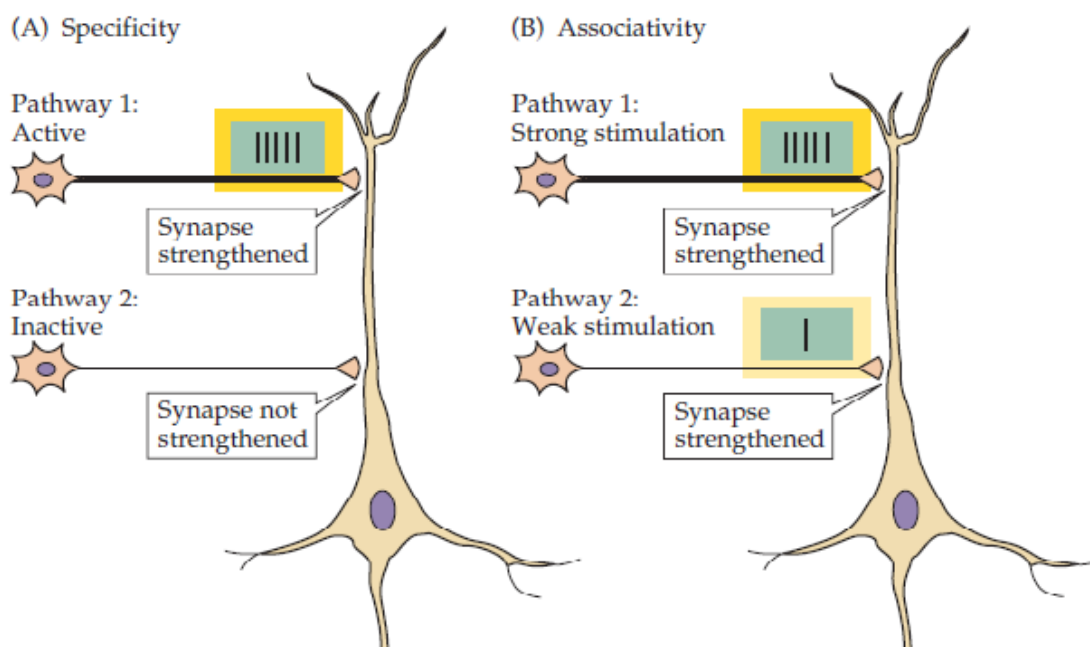
- **asociativita**

- indukce LTP ovlivněna aktivitou dalších synapsí
 - mechanismem propagace depolarizace vyvolané silnějším stimulem šířícím se po dendritech
 - izolovaná slabá aktivace synapse nevyvolá LTP, ale při silné koaktivaci další synapse LTP vznikne

→ asociativita mezi vstupy

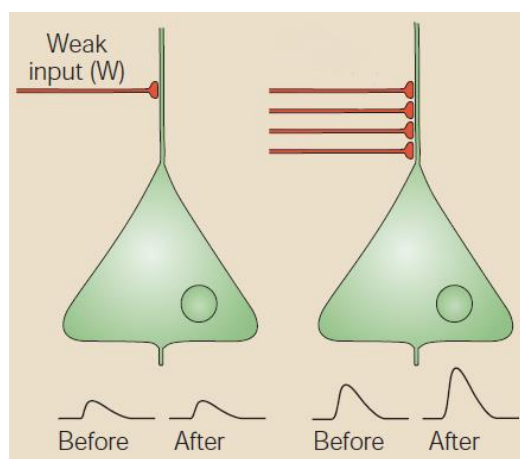
→ asociativní aspekty paměti

- u lidí komplexní asociace (v prostoru i čase, nad rámec klasického podmiňování) při vzniku paměťových stop reprezentovány aktivitou neuronů v entorhinální kůře



- **kooperativita**

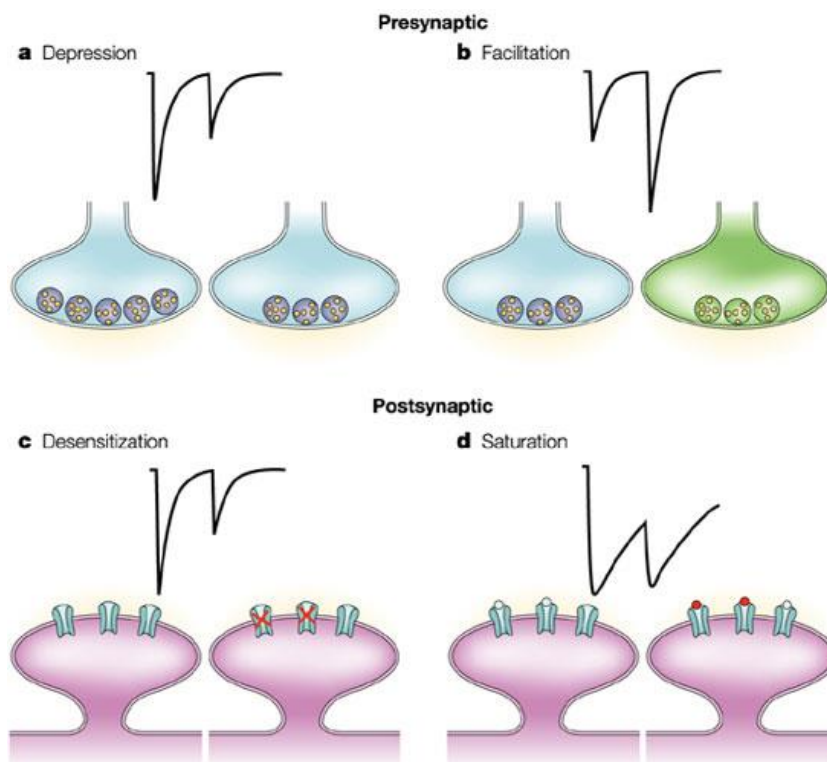
- LTP na synapsi může vyvolat její silná vysokofrekvenční stimulace synapse nebo slabá kooperativní koaktivace více synapsí → sufficientní depolarizace pro vznik LTP



- **perzistence**
 - nutná pro dlouhodobé uložení (a možnost reaktivace) paměťových stop
- **LTD (long-term potentiation)**
 - mechanismus vzniku LTD je v zásadě antagonistický k vytvoření LTP
 - influx Ca^{2+} přes NMDARs
 - aktivace fosfatáz (hlavně calcineurin)
 - defosforylace CaMKII
 - defosforylace a internalizace AMPARs (early)
 - potlačení exprese relevantních genů (late)
 - rozdílem je relativně větší význam presynaptických mechanismů
 - aktivace mGluR2/3
 - retrográdní endonabinoidní signalizace
 - aktivace eCB1 receptorů potlačuje release transmitterů
 - silent synapse jsou extrémním případem LTD
 - bez přítomných funkčních AMPA receptorů, pouze NMDARs
 - významné např. při nocicepci (nocicepce = vnímání bolesti, viz 32)

Krátkodobá plasticita

- funkčně významnější jsou presynaptické mechanismy
- výskyt STD nebo STP je často charakteristický pro synapsi mezi dvěma podtypy neuronů
 - mj. adaptivní role v prevenci overexcitace a rozvoje patologické dynamiky neuronálních sítí



- **mechanismy STP**
 - akumulace kalcia v presynaptickém terminálu
 - saturace kalciových pump, transportérů a bufferů
 - dále rychlá transientní aktivace Ca^{2+} -dependentních kináz a fosfatáz
 - důsledkem mj. senzitivace VGCC
 - presynaptické receptory stejně jako u STD
 - zda dojde k STD nebo STP závisí na souhrnné molekulární výbavě té které konkrétní synapse (obecněji typu synapse)
- **podtypy STP**
 - (paired-pulse) facilitace
 - nejrychlejší komponenta
 - trvání desítky, maximálně stovky ms
 - dva rychle po sobě jdoucí pulsy → potenciace dalších odpovědí
 - postetanická potenciace
 - tetanus = repetitivní vysokofrekvenční stimulace → EPSP↑ až po dobu několika minut
 - augmentace
- **mechanismy STD**
 - protražovaný firing neuronu vede k vyčerpání vezikul s neurotransmitery dostupnými k rychlému uvolnění (readily releasable vesicular pool)
 - doplňujícím mechanismem inaktivace presynaptických kalciových kanálů (VGCC) a změna aktivity proteinů na úrovni aktivní zóny (např. RIM)
 - presynaptické receptory
 - GABAB
 - mGluR2/3
 - kainátové receptory
 - desenzitivace postsynaptických receptorů

Patofyziologicko-klinické souvislosti

- nedostatečná nebo maladaptivní plasticita součástí patogeneze některých neurologických i psychiatrických poruch
 - demence
 - např. β -amyloid u Alzheimerovy choroby interferuje s LTP v hippocampu, naopak LTD ↑ (relativně i absolutně)
 - epilepsie
 - maladaptivní plasticita jako mechanismus kindlingu (opakované záchvaty zvyšují frekvenci a závažnost následujících záchvatů)

- trauma a CMP
 - plastická reorganizace kůry po inzultu může vést k postupnému částečnému zlepšení neurologického deficitu
 - maladaptivní plasticita je jedním z podkladů fantomové bolesti amputované končetiny
- deprese
 - pokles plasticity některých oblastí mozku (prefrontální kůra a hippocampus) v současnosti považován za hlavní mechanismus patogeneze → ↓stress coping
 - v případě amygdaly naopak ↑ plasticita → ↑ výskyt a perzistence negativních emocí (zjednodušeně)
 - indukce plasticity v rámci (obecnějšího) neurotrofického efektu hlavním mechanismem účinku antidepressiv (viz 58)
- schizofrenie
 - abnormální synaptický pruning v prefrontální kůře časově koreluje s typickým věkem první klinické manifestace
 - dysfunkce NMDA receptorů
- pervazivní vývojové poruchy (např. autismus, resp. ASD)
 - dysfunkční plasticita ruku v ruce s abnormálním vývojem mozku (mj. aberantní neurexin/neuroigin interakce → synaptická instabilita) jako podklad kognitivního deficitu a behaviorálních odlišností
 - hyperkonektivita
- ad.



23. Vliv stárnutí na nervový systém

- stárnutí většinou doprovázeno zhoršením kognitivních funkcí a snížením psychomotorického tempa (PMT)

- deteriorace jak mnestických (dlouhodobá i krátkodobá paměť), tak exekutivních funkcí (plánování, rozhodování, problem solving)
- rychlým orientačním klinickým screeningem kognitivních dysfunkcí je MMSE (Mini Mental State Exam)
- praktickým projevem poklesu PMT např. pomalejší reakční časy při řízení

- obecný přehled stárnutím podmíněných změn v mozku:

- snížení synaptické denzity a dendritické arborizace, později zmenšení buněčných těl
 - ztráta synapsí nejvíce manifestní v supragranulárních (nad vstupní L4) vrstvách kůry (asociační spojení)
- snížená kortikokortikální konektivita
 - úbytek myelinizovaných vláken
 - alterovaná struktura myelinu (zpomalení kortikální komunikace)
- makroskopickým projevem morfologických změn šedé a bílé hmoty je atrofie mozku a rozšíření komorového systému
- změny na úrovni neurotransmitterových systémů
 - pokles denzity receptorů
 - alterovaná kalciová signalizace
- rozsáhlé změny genové exprese (z velké části podmiňující většinu výše popsaných změn)
- pokles CBF (cerebral blood flow)
- ztráta periferních receptorů

- úbytek počtu neuronů s věkem pravděpodobně není nijak dramatický a nevysvětluje kognitivní změny

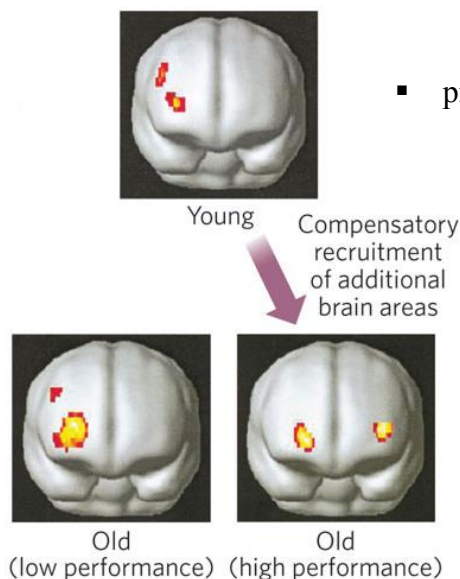
- v 90 letech úbytek cca 10% neuronů
- metodické limitace
 - není možné stanovit pokles počtu neuronů v rámci jednoho subjektu
 - interindividuální rozdíly v počtu neuronů mohou být značné

- mitochondriální dysfunkce spojená se stárnutím

- zvýšená produkce ROS
- snížená exprese sirtuinů (NAD-dependentní deacetylázy)
 - SIRT1 má protektivní účinek
 - sirtuiny mediují mj. pozitivní efekt kalorické restrikce na stárnutí (minimálně u animálních modelů)

- heterogenní distribuce věkem podmíněných změn v mozku

- predilekční lokalizace:
 - hippocampální formace
 - pokles počtu synapsí a omezení plasticity zejména v gyrus dentatus
 - hypoaktivace při paměťových úlohách (fMRI)
 - důsledkem je obtížnější zapamatování nových informací a horší prostorová orientace
 - starší paměťové stopy relativně nenarušeny (zejména autobiografické)
 - prefrontální kůra (PFC)
 - snížení počtu synapsí až o 30 %
 - na fMRI snížená aktivace při úlohách testujících exekutivní funkce
 - v porovnání s mladými lidmi aktivovány větší oblasti PFC včetně kontralaterálních (ztráta funkční asymetrie), kompenzační mechanismus
 - pokles funkční konektivity mezi mediální prefrontální kůrou, posteriorním cingulem a laterální parietální kůrou
 - důsledkem hypofunkce PFC je snížená mentální flexibilita (fluidní inteligence) a limitovaná schopnost efektivně reagovat na nové situace



- kognitivní rezerva ovlivňuje dopad stárnutí na konkrétního jedince

- rozdílné změny kognitivních funkcí při srovnatelném stupni morfologických změn
- roli hraje premorbidní (v uvozovkách premorbidní, stárnutí není nozologickou jednotkou) intelekt
- úpadek kognitivních funkcí lze parciálně zpomalit kognitivním tréninkem a aerobní aktivitou

- vliv stárnutí na sluchový systém

- presbycusis (zhoršení sluchu ve stáří) má periferní i centrální komponentu
- periferně ztráta vláskových buněk nebo poškození jejich ribbon synapsí
 - nejvíce manifestováno na vysokých frekvencích (bazální část kochley)
- centrální změny
 - snížená aktivita inhibičních interneuronů a alterovaná exprese jejich calcium-binding proteinů (parvalbumin, calbindin, calretinin)
 - nemusí se jednat o patologický nález per se, může být kompenzací na redukované periferní vstupy
 - atrofie sluchové kůry, narušená integrita bílé hmoty (snížená frakční anisotropie na DTI – diffusion tensor imaging)
- ve stáří zvýšené riziko vzniku tinnitu (perzistující pískání v uších)

- dysfunkcí s výraznými sociálními dopady je zhoršené porozumění řeči (zejména v zašuměném prostředí)

- přehled vybraných skupin neurodegenerativních onemocnění jako projevů patologického stárnutí (prognózy obecně infaustní), neuropatologické dělení (klinické částečně odlišné)

- Alzheimerova choroba (AD) – viz otázka 57
- Tauopatie (frontotemporální lobární degenerace)
 - frontotemporální demence (FTD) a Parkinsonismus vázané na chromozom 17
 - FTD obecně se od AD odlišují jinou predominující lokalizací degenerativních změn a návazně i klinickými projevy
 - na rozdíl od AD není zpravidla prvním projevem mnestický deficit, ale psychické změny (behaviorální disinhibice, až psychotické projevy – pacientům nezdědkakdy nejprve mylně přiřazena neorganická psychiatrická diagnóza)
 - temporální varianta FTD : sémantická demence
 - existuje i tau-negativní forma frontotemporální lobární degenerace (v patogenezi hyperfosforylovaný a ubiquitinovaný protein TDP-43, hraje roli též u amyotrofické laterální sklerózy)
 - primární progresivní afázie
 - nonfluentní/agramatická
 - sémantická
 - logopenická (řeč obsahově správná, ale dlouhé anomické pauzy – hledání slov)
 - Pickova nemoc
 - frontální forma FTD
 - v klinickém obraze vzhledem k hlavně frontálnímu poškození častá progresivní nonfluentní afázie, při rozsáhlejších změnách frontální demence
 - popsána Arnoldem Pickem, psychiatrem působícím v Praze a Dobřanech
 - progresivní supranukleární obrna (Steel-Richardson-Olszewského syndrom)
 - paréza očních pohybů (s výjimkou horizontálních), pseudobulbární obrna (paréza svalů obličeje), poruchy rovnováhy, dystonie krku, kognitivní dysfunkce
 - parkinsonismus (častá záměna s Parkinsonovou chorobou)
 - pacient umírá na paralýzu dýchacího svalstva
 - kortikobazální degenerace
 - extrapyramidové projevy, poruchy exekutivních funkcí, apraxie
 - demence s argyrofilními zrny
- synukleinopatie
 - Parkinsonova choroba – viz otázka 56
 - Demence s Lewyho tělísky
 - po AD druhá nejčastější forma degenerativní demence

- Lewyho tělíska – eosinofilní cytoplasmatické inkluze tvořené hlavně α -synukleinem
- v klinickém obraze parkinsonismus, fluktující kognitivní poruchy a zrakové halucinace (typicky zvířat a lidí)
- Multisystémové atrofie
 - parkinsonismus
 - cerebelární ataxie a poruchy rovnováhy
 - autonomní dysregulace (syndrom Shy-Drager)
 - recentně popsána souvislost s α -synukleinovými priony

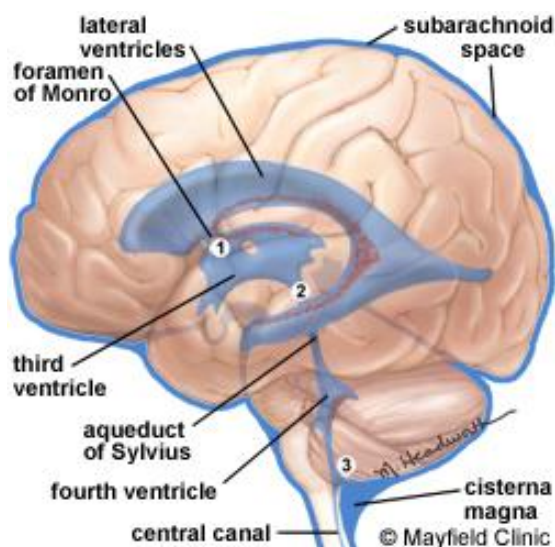
- vaskulární demence viz otázka 25



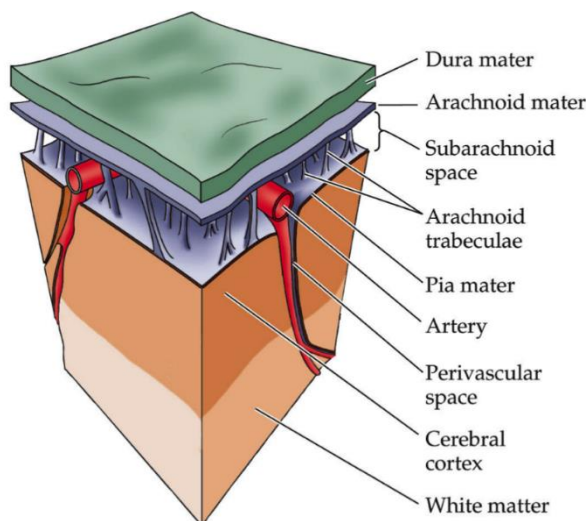
24. Cerebrospinální mok a hematoencefalická bariéra

Cerebrospinální mok

- cerebrospinální mok = likvor, CSF = cerebrospinal fluid
 - o za fyziologických podmínek čirá, bezbarvá tekutina
- vyplňuje komorový systém mozku a subarachnoidální prostory
 - o **komorový systém**
 - dvě postranní komory v pravé a levé hemisféře
 - do třetí komory přes párové foramen Monroi
 - třetí komora v oblasti diencephala
 - dále Sylviovým kanálkem přes mezimozek do čtvrté komory
 - čtvrtá komora mezi mozečkem a mozkovým kmenem



- cisterny (e.g. cisterna magna) jsou rozšířením subarachnoidálního prostoru
- o **subarachnoidální prostor**
 - prostor mezi arachnoideou (pavučnicí) a pia mater (plenou přirostlou k povrchu mozku)

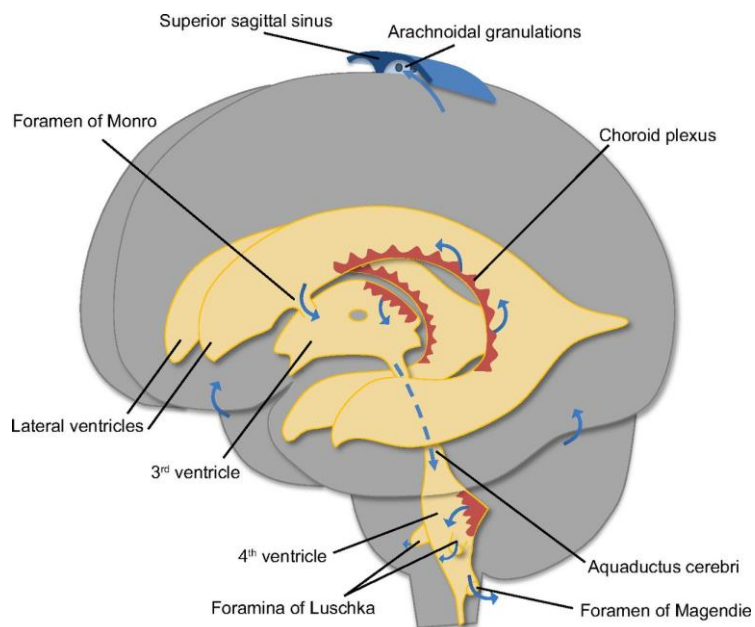
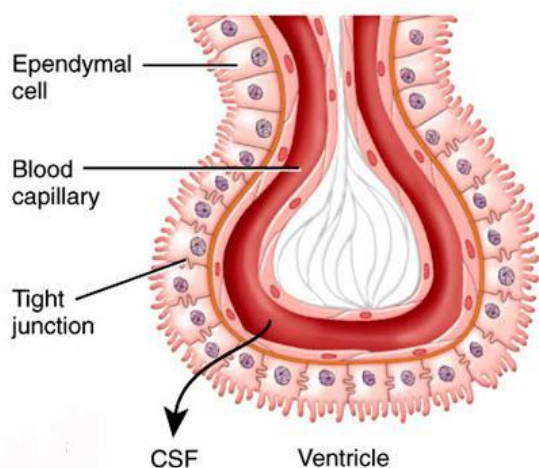


- **objem CSF:**

- celkem přibližně 160 ml
- z toho v komorách cca 30 ml
- zbytek mezi plenami
 - v subarachnoidálním prostoru a v cisternách (např. cisterna magna)
- denně produkováno 500-600 ml (tudíž kompletní obměna 3-4x za den)

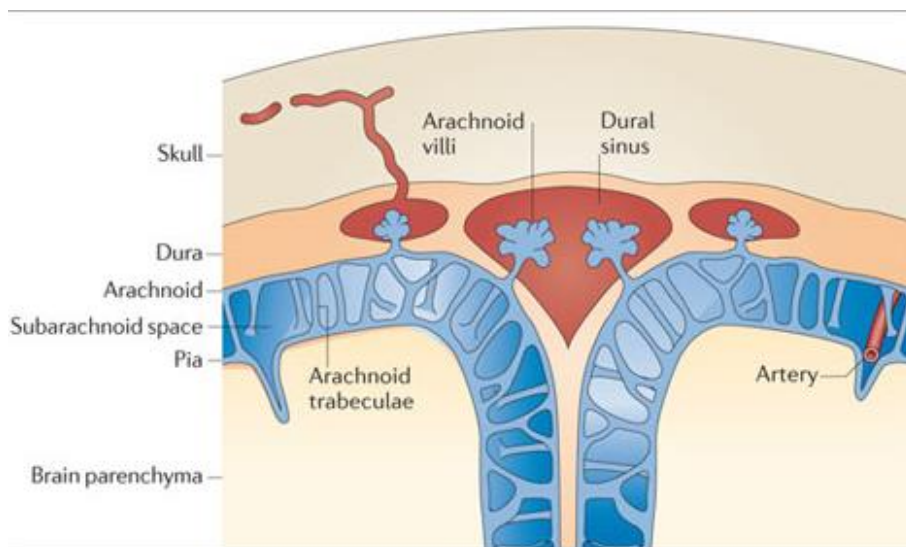
- **produkce CSF**

- CSF ultrafiltrátem krevní plazmy, složení doplněno aktivním transportem
 - největším rozdílem ve složení oproti plasmě je podstatně nižší zastoupení proteinů
 - proteiny v CSF <0.5% plasmatické koncentrace
 - dále v CSF nižší hladina glukózy a nižší pH
 - v CSF vyšší koncentrace Cl^-
- CSF produkuje plexus choroideus
 - plexus choroideus je modifikovaný ependym prostoupený kapilárami, trsovitě prominuje do komor
 - ependym = kubický jednovrstevný ciliární epitel vystélající povrch komor
 - přítomen ve všech čtyřech komorách, největší plocha v laterálních komorách
 - blood-CSF barrier (tight junctions)
 - menší část CSF tvoří také základní komorový ependym (cca 25%)



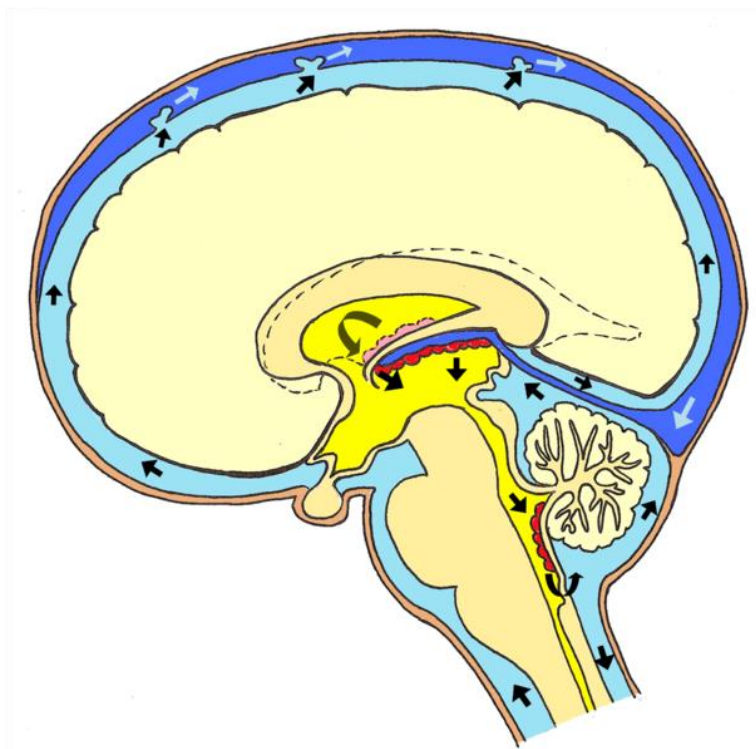
- **absorpce CSF**

- ze subarachnoidálního prostoru do žilních splavů
- arachnoidní granulace a villi (klky)
 - villi: výběžky arachnoidey přes tvrdou plenu směrem k venózním sinům
 - nejvíce do sinus sagitalis superior



- **cirkulace CSF**

- cirkulace z postranních komor do třetí a následně čtvrté komory a poté do subarachnoidálního prostoru a cisteren + do centrálního míšního kanálu
 - laterální komory → (foramina Monroi) → třetí komora → Sylviovův kanálek → čtvrtá komora → (foramen Magendii a párová foramina Luschkae) → subarachnoidální prostor



- **funkce cerebrospinálního moku:**

- mechanická ochrana mozku
 - snižuje efektivní hmotnost mozku z reálných 1400 g na cca 50 g (buoyancy)
 - tvoří „polštář“ kolem mozku v případě nárazů
- homeostatická funkce
 - podíl na udržování iontové rovnováhy
 - odvod odpadních metabolitů do venózní krve
- imunitní role
 - v CSF predominují T lymfocyty
 - zejména central memory CD4⁺ T cells
- signalizační funkce
 - např. sekrece melatoninu do CSF
 - růstové faktory

- **patofyziologie a klinika**

- **hydrocephalus** (rozšíření komorového systému na podkladě zvýšeného objemu CSF)

- **komunikující**
 - nadměrná produkce nebo snížená absorpce CSF
 - operačním řešením implantace shuntu z komorového systému do pravé komory srdeční (ventrikuloatriální-VA shunt) nebo břišní dutiny (ventrikuloperitoneální-VP shunt)
 - normotenzní hydrocefalus
 - samostatný podtyp bez zvýšení intrakraniálního tlaku
 - triáda příznaků: demence, poruchy chůze a inkontinence
 - intermitentní vzestupy
- **nekomunikující**
 - obstrukce likvorových cest (nádory)

- **lumbální punkce**

- pod koncem míchy na úrovni L4-L5
- nejvýznamnější indikace: diagnostika neuroinfekcí a demyelinizačních onemocnění
- vzácně alternativou subokcipitální punkce (cisterna magna)
- postpunkční syndrom
 - intenzivní bolest hlavy, nausea, spasmus šíjového svalstva
 - při použití atraumatické jehly riziko výskytu minimální
 - prevence: horizontální poloha a příjem tekutin s obsahem kofeinu (mírný vazokonstriktor)

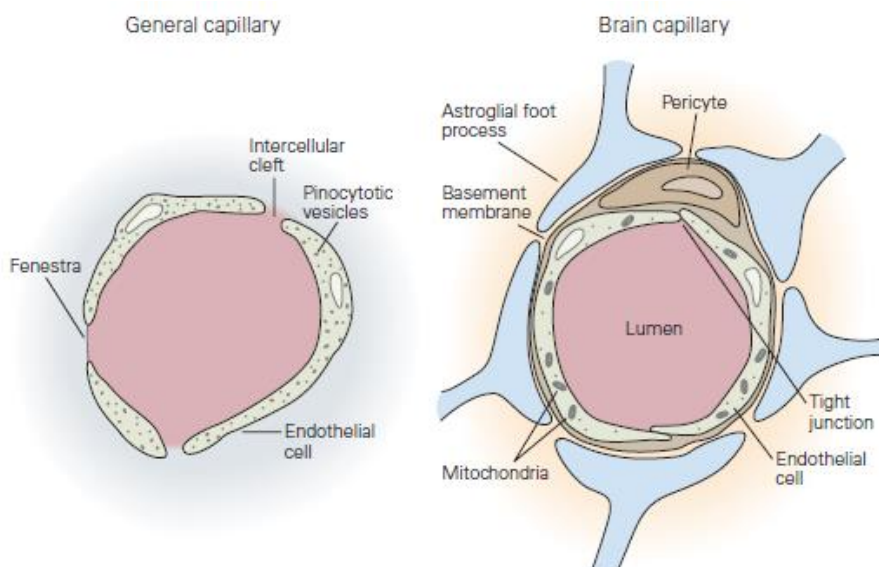
- změny složení likvoru u patologických stavů

- obrazy změn složení likvoru
 - proteinocytologická disociace
 - celková bílkovina↑, buněčné elementy normální

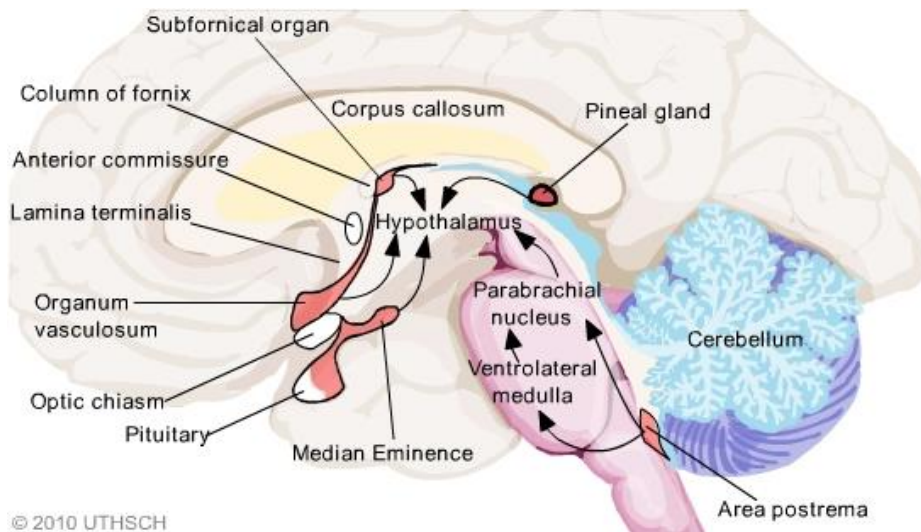
- nádory v blízkosti komorového systému, syndrom Guillain-Barré (neuropatie)
- intratekálně specifická syntéza IgG u RS (s případným následným průkazem oligoklonálních páسů pomocí izoelektrické fokusace) → zvýšený IgG index
- cytoproteinová disociace
 - obraz opakem předchozího
 - neuroinfekce

Hematoencefalická bariéra

- hematoencefalická bariéra = BBB (blood-brain barrier)
- BBB tvoří selektivní filtr, který protektivně odděluje mozek od zbytku organismu, ale zároveň umožňuje zásobení mozku potřebnými látkami a signalizační komunikaci s periférií
 - jedním z příkladů ochranné role BBB neprostupnost pro substance, které v mozku fungují jako neurotransmitery a zároveň se vyskytují na periférii a mohly by interferovat s neuronální aktivitou
 - praktickým důsledkem např. nutnost podávání L-DOPY namísto dopaminu u Parkinsonovy choroby → dopamin na rozdíl od svého prekurzoru neprostupuje BBB
 - BBB neprostupná také pro glutamát, který se může ve velkém množství vyskytovat v potravě (pátá chuť umami vnímaná prostřednictvím glutamátových receptorů)
 - permeabilita pro farmaka často limitujícím faktorem jejich využití (např. volba antibiotik pro léčbu neuroinfekcí)
- BBB tvoří cévní endotel se silnými tight junctions
 - kapiláry v mozku nejsou na rozdíl od ostatních fenestrované a vezikulární endocytóza má minimální význam
 - tight junctions tvořeny třemi hlavními komponentami
 - claudin
 - occludin
 - JAMs (junctional adhesion molecules)



- oproti starším představám se na vytváření BBB přímo nepodílejí astrocyty
 - jejich blízká prostorová asociace s BBB má význam hlavně z hlediska minimalizace difúzní vzdálenosti
 - svými end-feet obalují kapiláry
 - mohou ale ovlivňovat vaskulární endotel
 - pericyty
 - obalují endotel
 - pod nimi bazální lamina
 - kontrakcí vliv na cévní průsvit
 - blízké buňkám hladké svaloviny
 - transport látek přes BBB
 - přes BBB snadno procházejí pouze malé lipofilní molekuly
 - transportéry
 - glukóza: GLUT1
 - monokarboxylové kyseliny: MCT1 ad.
 - skupina aminokyselinových transportérů
 - ad.
 - iontové kanály a výměníky
 - metabolic BBB
 - metabolická bariéra tvořena enzymy v buňkách endotelu
 - např. monoaminoxidáza nebo DOPA-dekarboxyláza
- **cirkumventrikulární orgány** a jejich rámcové funkce
- místa s oslabenou BBB
 - obecně role v uvolňování látek do oběhu (sekreční) nebo v monitorování vnitřního prostředí (senzorické)
 - area postrema
 - chemorecepce
 - „centrum“ zvracení
 - subfornikální orgán
 - vyhodnocuje osmolaritu krve (mj.)
 - „centrum“ žízně
 - optogenetická aktivace inhibičních neuronů v SFO zamezí pití i u silně dehydratovaných myší et vice versa
 - OVLT (organum vasculosum laminae terminalis)
 - chemorecepce, regulace osmolarity
 - vliv na imunitní systém
 - eminentia mediana a neurohypofýza
 - neuroendokrinní funkce
 - epifýza (glandula pinealis) → sekrece melatoninu



- porušení BBB (nádory, autoimunitní poruchy ad.) je možné na magnetické rezonanci zobrazit pomocí gadoliniového kontrastu (Gadolinium enhancement, BBB za fyziologických okolností pro Gd impermeabilní)



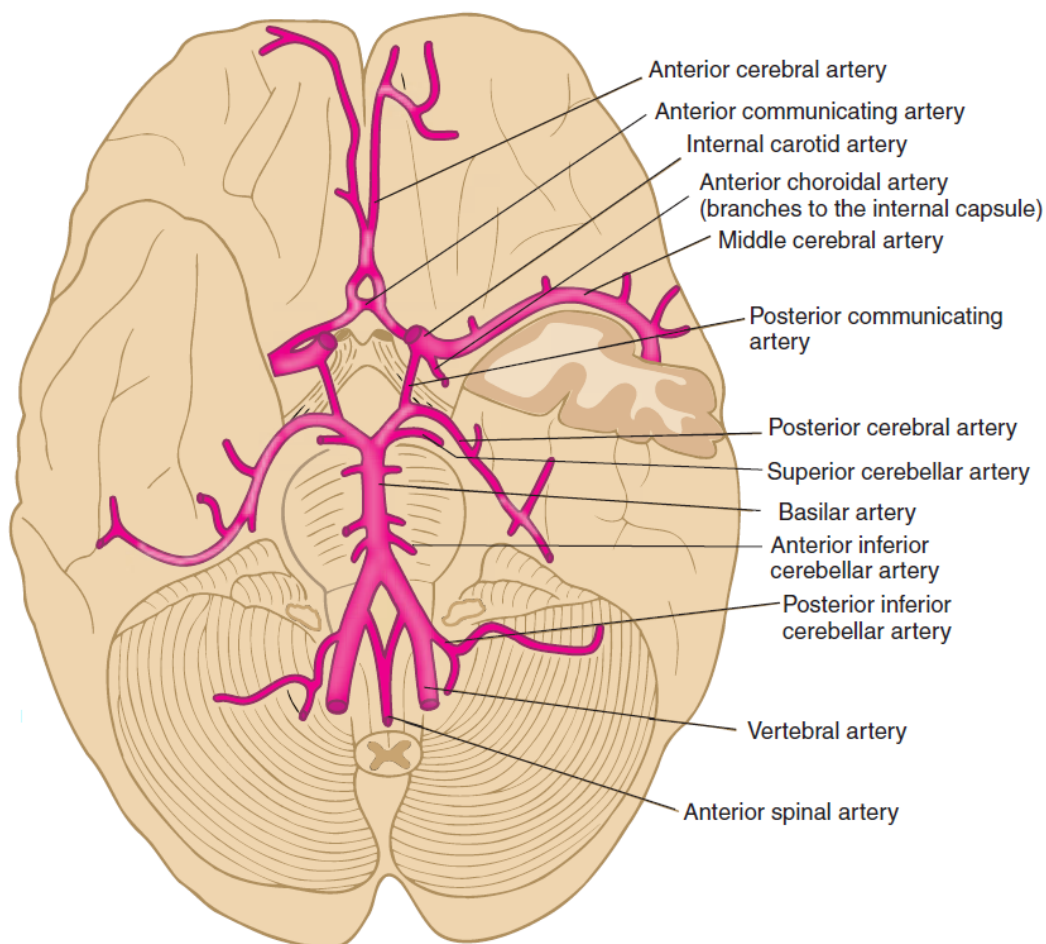
25. Cirkulace krve v mozku a energetický metabolismus mozku

Cirkulace krve v mozku

- cévní zásobení mozku z 85% cestou vnitřních karotid a z 15% vertebrálními arteriemi

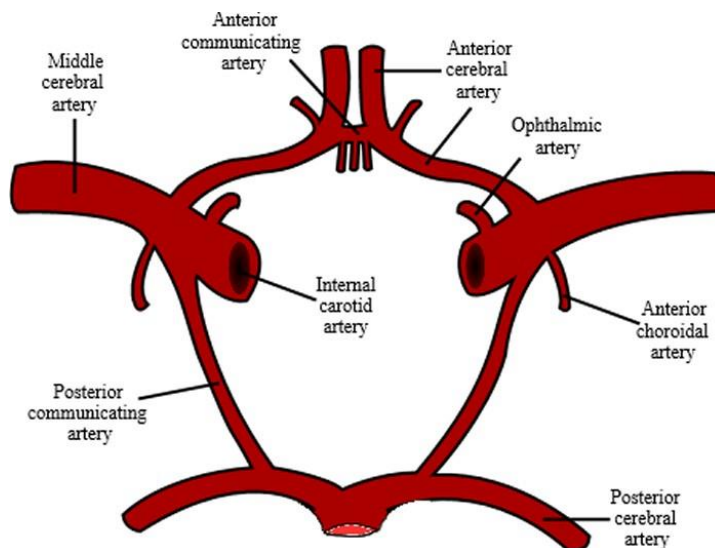
- přehled hlavních větví tepen mozku:

- arteria carotis interna
 - a. cerebri anterior
 - a. cerebri media
 - a. choroidea anterior
- arteria vertebralis (z a. subclavia)
 - a. cerebelli inferior anterior et posterior
 - a. basilaris vzniká spojením pravé a levé vertebrální arterie
 - a. cerebri posterior
 - a. cerebelli superior



- Willisův okruh:

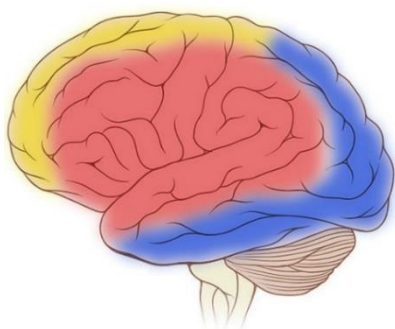
- propojení (anastomóza) karotického a vertebrobazilárního řečiště
- a. communicans anterior spojuje aa. cerebri anteriores obou stran
- párová a. communicans posterior spojuje a. carotis interna s a. cerebri posterior



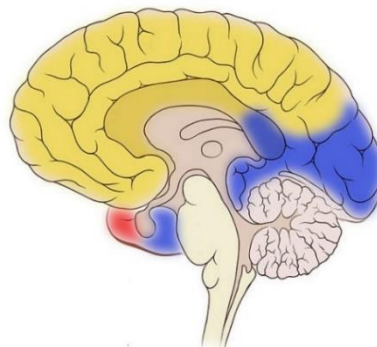
- oblasti zásobované hlavními mozkovými tepnami:

- **a. cerebri anterior**
 - mediální plocha hemisféry (frontální a parietální části)
 - spodní část frontálního laloku
 - malé penetrující arterie do předních částí ventrálního telencephala a do diencephala (hypothalamus)
- **a. cerebri media**
 - většina kortexu laterální plochy hemisféry
 - penetrující lenticulostriální arterie, mj. do středních částí bazálních ganglií (jednou z nich Charcotova arterie – a. hemorrhagica)
- **a. cerebri posterior**
 - okcipitální lalok a spodní část temporálního laloku
 - penetrující arterie do zadních částí bazálních ganglií a diencephala

Lateral Brain



Medial Brain



- Anterior Cerebral Artery
- Middle Cerebral Artery
- Posterior Cerebral Artery

- **vény mozku:**

- povrchové a hluboké odvodní žíly
 - povrchové žíly do venózních splavů (splav=sinus, duplikatura tvrdé pleny), např. sinus sagitalis, cavernosus a sigmoideus
 - hluboké žíly cestou v. cerebri interna a v. cerebri magna do sinus sigmoideus a jugulární vény

- **efektivní perfúzní tlak** = střední arteriální tlak – intrakraniální tlak (CPP = MAP - ICP)

- střední arteriální tlak = diastolický + 1/3 rozdílu mezi systolickým a diastolickým
- vzhledem k uzavřenému prostoru lebky vedou nitrolební expanzivní procesy (krvácení, tumory, edém, likvorové poruchy) k vzestupu intrakraniálního tlaku a tím k poklesu efektivní perfúze (parciálně korigovatelné zvýšením systémového tlaku)
 - **Monroe-Kellie doktrína:** součet objemu nervové tkáně, likvoru a krve v mozku je konstantní
 - vzestup jedné složky na úkor snížení ostatních
 - po selhání kompenzačních mechanismů zvýšení intrakraniálního tlaku (fyziologicky do 15 mmHg)
 - důsledkem poklesu efektivní perfúze, parciálně korigovatelný vzestupem systémového tlaku ()
 - při vzestupu ICP změny na očním pozadí (edém papily zrakového nervu, městnavá papila)

- autoregulace průtoku cévami mozku zajišťuje dostatečné zásobení kyslíkem a glukózou

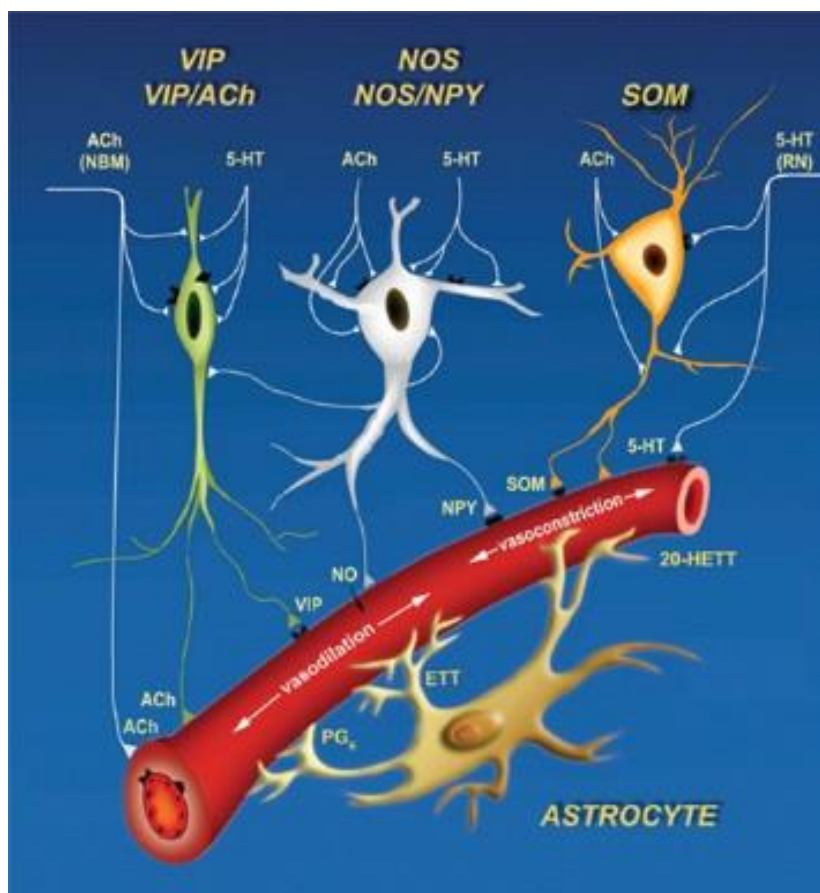
- **systémová autoregulace**
 - konstriktce při zvýšení systémového tlaku a vazodilatace při jeho poklesu
 - při vzestupu CO₂ v krvi dilatace, při poklesu naopak (obdobně v opačném gardu pro kyslík, ale efekt menší)
 - např. vdechování 7% CO₂ vede ke zdvojnásobení průtoku mozku (CBF = cerebral blood flow)
- **lokální autoregulace** → neurovascular coupling

- neurovascular coupling (funkční hyperémie)

- zvýšení aktivity dané oblasti vede ke zvýšení regionálního CBF (rCBF)

- mechanismy:

- astrocyty
 - synaptická transmise vede k aktivaci metabotropních glutamátových (a purinergních) receptorů, důsledkem zvýšení koncentrace kalcia cestou PLC
 - kalcium-dependentní fosfolipáza A2 uvolní arachidonovou kyselinu a její metabolity ovlivňují průsvit cév (dynamická rovnováha)
 - PGE2 (produkce via COX2) a EETs vede k vazodilataci
 - 20-HETE (produkce via CYP450) navozuje vazokonstrikci
- neurony (zejména inhibiční interneurony)
 - glutamát-dependentní produkce NO
 - vazoaktivní neuropeptidy (VIP, SOM, NPY) produkované interneurony přímo regulují cévní tonus
 - modulační subkortikální systémy ovlivňují nejen neurony, ale i průsvit cév
 - např. nucleus basalis cestou nikotinových receptorů (fázická aktivace při zvýšené pozornosti nebo učení)
 - jejich desenzitace a inaktivace jednou z příčin poklesu CBF u kuřáků
 - serotonergní ovlivnění cév hraje roli v patogenezi migrény (nadměrná vazodilatace)



- klinicko-patofyziologické aspekty – mozkové hemorhagie (ischemie viz 54):

○ **epidurální hematom**

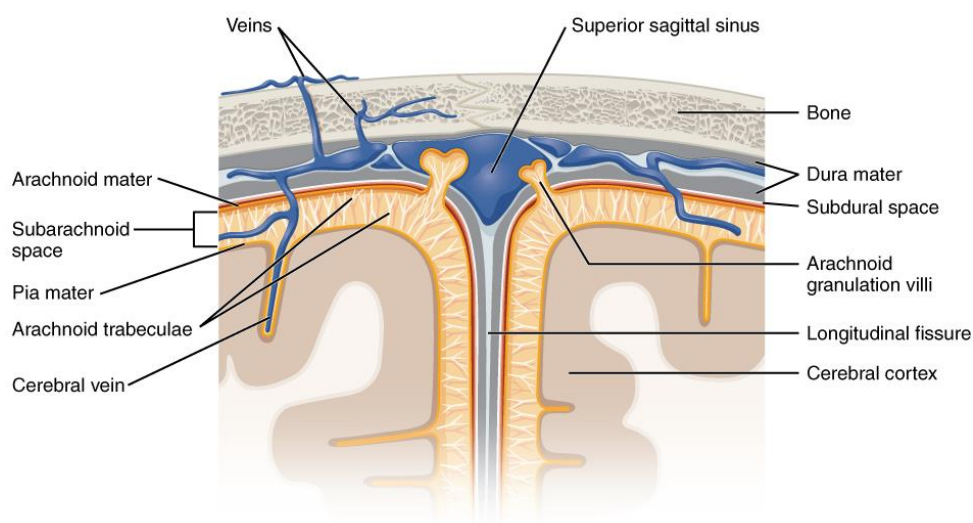
- v prostoru mezi tvrdou plenou (durou) a lebkou
- zpravidla krvácení z a. meningica media následkem traumatu
- projevem poruchy vědomí a ložisková symptomatika v horizontu hodin po úrazu
 - lucidní interval: po iniciálních příznacích může dojít k přechodnému zlepšení (kompenzační mechanismy), rizikové z hlediska podcenění závažnosti

○ **subdurální hematom**

- v prostoru mezi durou a arachnoideou (pavučnicí)
- traumatické poškození povrchových přemostujících žil
- rozvoj příznaků vzhledem k venóznímu krvácení pomalejší než u epidurálního hematomu
- forma akutní (manifestace do dvou dnů po úrazu), subakutní (do 3 týdnů) nebo chronická

○ **subarachnoidální krvácení**

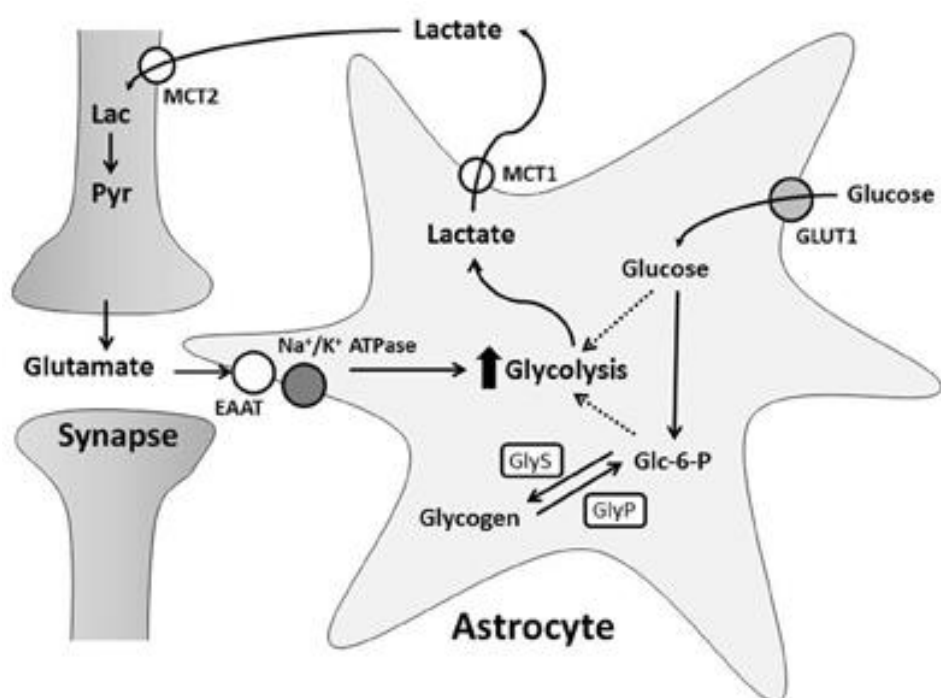
- do prostoru mezi arachnoideou a pia mater
- masivní krvácení z prasklého aneuryzmatu (výdutě) nebo důsledkem úrazu
- po ruptuře aneuryzmatu náhle vzniklá velice intenzivní bolest hlavy a nauzea
- meningeální příznaky (opozice šije, příznak trojnožky, spine sign, Brudzinski, Kernig)
- vysoká mortalita
- prevence: ošetření rizikových aneuryzmat buď otevřeným přístupem (clipping) nebo endovaskulárně (coiling)
- hodnocení závažnosti krvácení dle škály Hunta a Hesse



- **intracerebrální krvácení**
 - do mozkové tkáně (intraparenchymální) a komorového systému (intraventrikulární)
 - důsledek těžkých kraniotraumat
 - často spojeno s difúzním axonálním poškozením (prognóza temná)

Energetický metabolismus mozku

- obligátním energetickým zdrojem mozku je glukóza
 - za určitých okolností umí mozek využít i další zdroje energie (jako doplněk)
 - ketony při hladovění
 - laktát při intenzivní fyzické aktivitě
- mozek představuje 2 % celkové hmotnosti těla, ale jeho podíl na celkové spotřebě glukózy organismem je až 25 % (kyslíku 20%)
 - na 100 g tkáně mozku spotřeba 5.6 mg glukózy za minutu
- kromě energetické role glukóza také prekurzorem některých neurotransmiterů
 - glutamát (tudíž i GABA)
 - přes pyruvát a citrátový cyklus
 - glycin
 - prekurzor serin odbočkou z glykolýzy
- přes hematoencefalickou bariéru glukóza transportována prostřednictvím GLUT1
 - opět přes GLUT1 do end-feet astrocytů
 - cestou GLUT3 přímo do neuronů
 - možnost využití v glykolýze, jinak ale jako energetický substrát neurony preferován laktát (viz dále)
- v astrocytech glukóza metabolizována glykolýzou na pyruvát a laktát, část uložena ve formě glykogenu
- **Astrocyte-Neuron Lactate Shuttle (ANLS)**
 - glutamátové transportéry astrocytů na synapsích jako senzory neuronální aktivity
 - EAAT1 a 2 (GLAST a GLT-1)
 - uptake glutamátu pomocí symportu se třemi molekulami Na⁺
 - zvýšená aktivita Na⁺/K⁺-ATPázy vede k aktivaci glykolýzy (ATP↓) a zvýšené tvorbě laktátu
 - laktát transportován přes MCT-1 (Monocarboxylate transporter) extracelulárně a vychytáván neuronálním MCT-2
 - zároveň laktát nepřímo dilatuje mozkové cévy → jeden z mechanismů neurovaskulárního couplingu
 - v neuronech laktát laktádehydrogenázou konvertován na pyruvát (dále Krebsův cyklus a oxidativní fosforylace)
 - in vivo ANLS stále ne zcela potvrzenou hypotézou, v literatuře přesto klasicky uváděný mechanismus



26. Extracelulární prostor CNS

- extracelulární prostor (ECS) vyplňuje intersticiální tekutina (ISF) a extracelulární matrix (ECM)
 - **ECM**
 - komponenty
 - chondroitin-sulfátové proteoglykany (lekticany)
 - brevican, aggrecan, phosphacan, neurocan, versican
 - kyselina hyaluronová tvoří komplexy s proteoglykany a tenasciny
 - kolagen IV, fibronectin a laminin (součást bazální laminy, v parenchymu zastoupení minimální)
 - spojení s buňkami via integriny a NCAM
 - funkcí je primárně strukturální stabilizace CNS
 - tvoří mj. tzv. perineuronální síť (PNN)
 - stabilizace synapsí prostřednictvím PNN se podílí na regulaci plasticity
 - aplikací MMP (matrix metalloproteinases) je možné znovuotevřít kritickou periodu (krátké období raného postnatálního vývoje, ve kterém je normální senzorická zkušenost nutnou podmínkou správné maturace senzorických systémů)
- **architektura ECS ovlivňuje difúzi iontů, neurotransmiterů, modulátorů a růstových faktorů**
 - metaforická představa CNS jak pěnovitého média
 - ECS představuje kapalnou fázi
 - buňky tvoří plynnou fázi
 - difúze na krátké vzdálenosti podkladem synaptické transmise
 - část množství uvolněného transmiteru může difundovat mimo synaptickou štěrbinu (synaptic spillover), e.g. při repetitivní aktivitě
 - heterosynaptická transmise (synaptic cross-talk)
 - u většiny synapsí spillover limitován PNN a výběžky astrocytů obklopujících synapsi (tripartitní synapse)
 - model quadripartitní synapse přidává čtvrtý element v podobě ECS a jeho difúzních parametrů
 - Pozn.: recentně pojem quadripartitní synapse též používán v jiném významu pro dynamické interakce mikroglíí se synapsí
 - difúze neuroaktivních substancí na delší vzdálenosti → volumová (extrasynaptická) transmise
 - extrasynaptické uvolňování neuromodulátorů
 - parakrinní transmise v případě katecholaminů a NO
 - volumová transmise moduluje synaptickou transmissi a synchronizuje (vzhledem k prostorově-nespecifickému působení na lokální populace) řadu procesů, např.:
 - bdělost
 - učení
 - laktace

- **difúzní vlastnosti ECS popisují tři parametry:**

○ **objemová frakce ECS - α**

- α = objem ECS / celkový objem tkáně
- u dospělého mozku nabývá hodnot 0.2-0.25

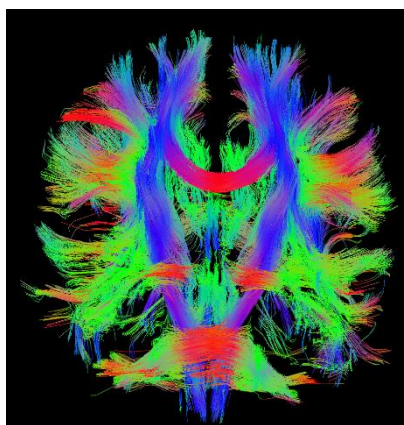
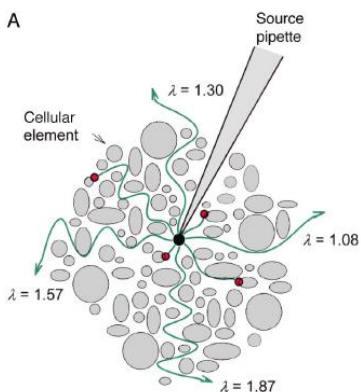
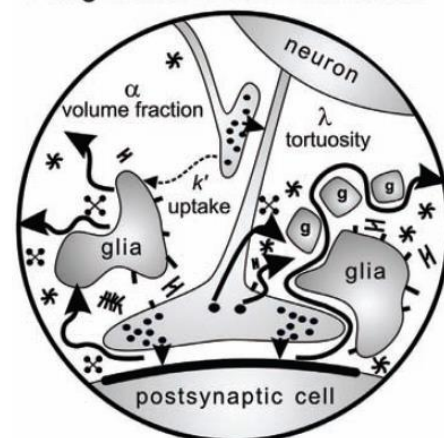
○ **tortuozita - λ**

- $\lambda = \sqrt{D/ADC}$

- D..volný difúzní koeficient
- ADC..aparentní difúzní koeficient dané tkáně
- reflektuje difúzní bariéry představované buněčnými komponentami tkáně a ECM
- za fyziologických podmínek okolo 1.5
- v různých směrech může být různá (anizotropie) → reprezentována tenzorem

- stanovení difúzní anizotropie H^+ využíváno při DWI a DTI (metody magnetické rezonance)
- DWI = diffusion-weighted imaging, umožňuje zhodnocení integrity bílé hmoty (např. diagnostika difúzního axonálního poškození)
- DTI = diffusion tensor imaging, umožňuje vizualizaci traktů CNS

Long-distance communication



○ **nespecifický uptake - k'**

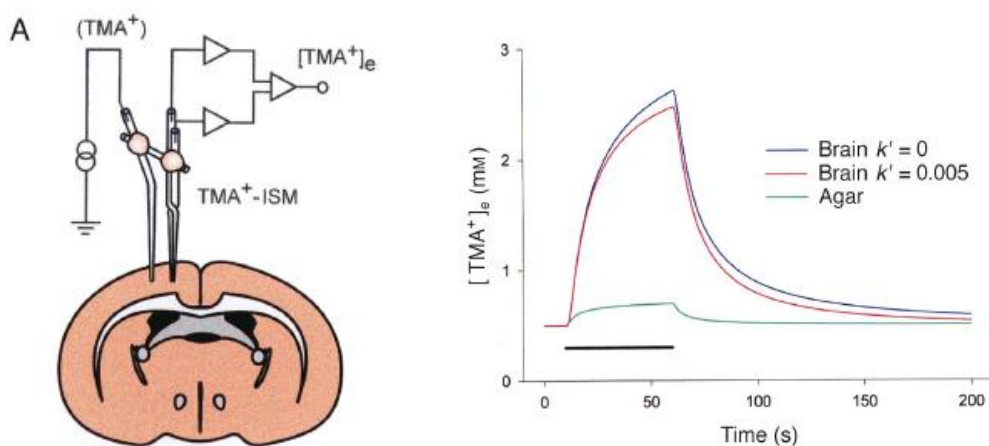
- nespecifická buněčná absorpce
- pasivní transport dané látky z ECS do buněk
- vzhledem k absenci selektivního transportu se u používaných sond hodnoty limitně blíží nule

- tyto tři parametry plně popisují difúzi v CNS dle 2. Fickova zákona
- difúzní parametry pro různé části CNS rozdílné → lokální heterogenita
- protrahovaná neuronální aktivita může měnit difúzní parametry

- **metodické přístupy ke stanovení difúzních parametrů ECS**

○ **TMA⁺ metoda**

- iontoforetická aplikace TMA⁺ (tetramethylammonium), případně TEA⁺
- koncentrace v čase a v definované vzdálenosti měřena pomocí iontově-selektivních mikroelektrod
- umožňuje z výsledné difúzní křivky stanovit všechny tři parametry difuzivity ECS
- referenční médium agar
- nejčastěji používaná metoda



○ **radiotracing**

- radioaktivně značené látky, jejichž distribuce je omezena na ECS (nedochází k vychytávání)
 - [³H]inulin nebo [¹⁴C]sacharóza
- nevýhodou nutnost zmražení a post-mortem zpracování tkáně

○ **integrative optical imaging (IOI)**

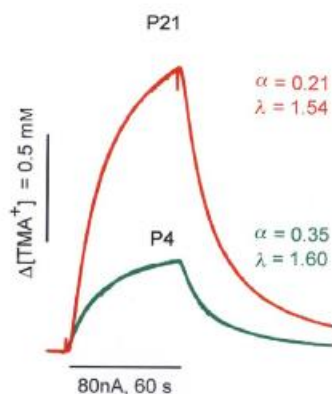
- epifluorescenční zobrazování fluorescenčně značených makromolekul (dextransy, albuminy) v živé tkáni

○ **elektronová mikroskopie**

- vyžaduje přípravu tkáně nenarušující ECS

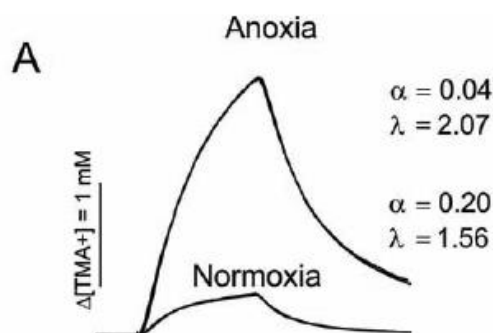
- **změny difúzních parametrů během vývoje**

- u novorozených potkanů frakční objem v porovnání s dospělostí zhruba dvojnásobný ($\alpha = 0.36-0.46$), s věkem kontinuálně klesá (nejvíce v prvních třech postnatálních týdnech)
 - efektivnější difúze signalizačních molekul ve vyvíjejícím se mozku
- tortuozita se významně neodlišuje od dospělého věku



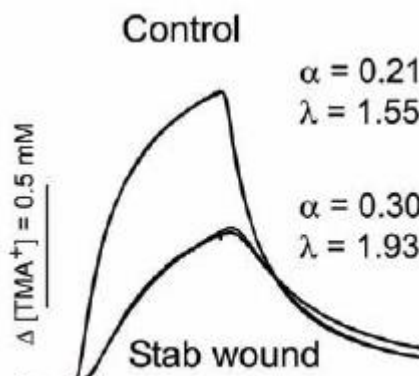
- **změny difúzních parametrů při ischemii**

- snížení frakce ECS ($\alpha = \sim 0.04$) a zvýšení tortuozity ($\lambda > 2$)
 - podkladem cytotoxický edém v důsledku hypoxie



- **změny difúzních parametrů při traumatickém poškození mozku**

- zvýšení tortuozity v důsledku reaktivní astroglíózy a zvýšené produkce ECM
- frakční objem ECM v místě léze nejprve narůstá (nekróza buněk), posléze se vrací k původním hodnotám



27. Struktura a funkce periferních nervů

- periferní nervy

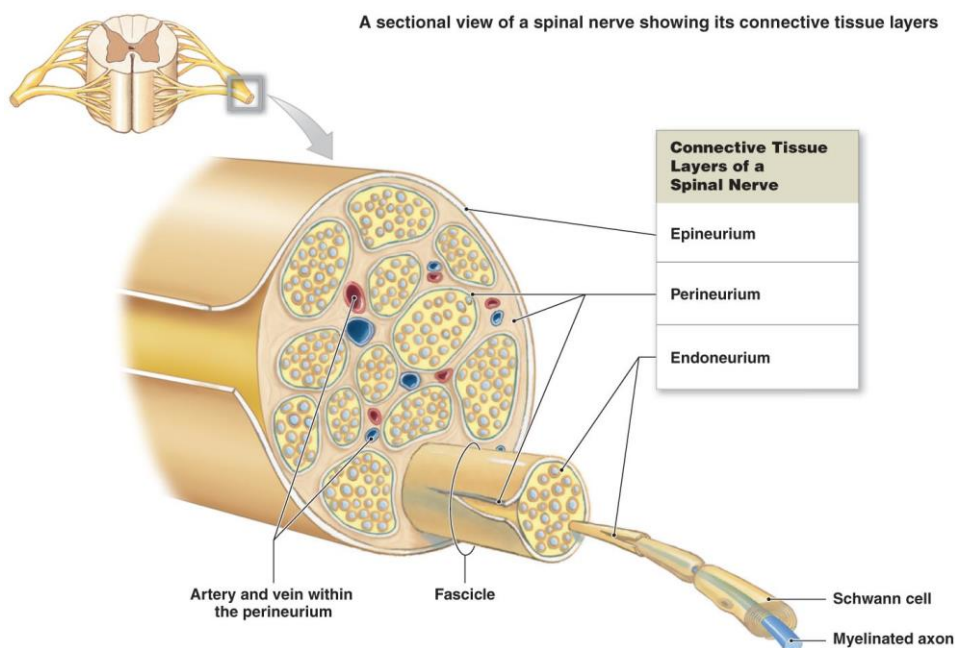
- cerebrospinální
 - spinální
 - hlavové (nervi craniales)
- vegetativní
 - viscerosenzitivní i visceromotorická složka (bližší viz 29)

- periferní nervy tvořeny svazky nervových vláken

- **senzitivní vlákna**
 - z periferních receptorů
 - axony pseudounipolárních T-buněk ganglií zadních rohů míšních (DRG) nebo neurony jader hlavových nervů
- **motorická vlákna**
 - axony motoneuronů předních rohů míšních nebo jader hlavových nervů
 - končí na nervosvalových ploténkách
- **vegetativní vlákna**
 - v samostatných vegetativních nervech nebo přidružená k somatosenzitivním a somatomotorickým vláknům míšních nervů (cestou ramus communicans griseus u sympatiku)
 - některé hlavové nervy mají vegetativní složku (viz níže)

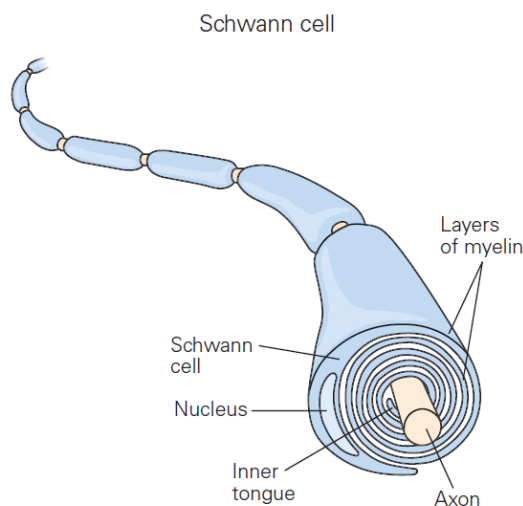
- uspořádání vláken v periferních nervech

- jednotlivá nervová vlákna spojena ve svazky (**fascikuly**)
- **vazivo**
 - **endoneurium**
 - řídké jemné vazivo mezi jednotlivými vlákny
 - **perineurium**
 - obaluje jednotlivé fascikuly a vzájemně je odděluje
 - **epineurium**
 - vazivová vrstva obalující celý nerv



- myelinizace vláken periferních nervů (složení myelinu viz 63)

- jedna Schwannova buňka myelinizuje jeden segment (cca 1 mm) jednoho vlákna
 - segmenty odděleny Ranvierovými zářezy
- myelinová pochva tvořená Schwannovými buňkami lamelárně obaluje axon
 - nejzevnější vrstva nazývána neurolemma



- většina vláken periferních nervů myelinizovaná
 - nemyelinizovaná vlákna šedá
 - podle stupně myelinizace (a konsekventní rychlosti vedení) rozlišovány typy vláken periferních nervů:

C. Classification of nerve fibers (in humans)			
Fiber type	Function according to fiber type (Lloyd and Hunt types I-IV)	Diameter (μm)	Conduction rate (m/s)
A α	Skeletal muscle efferent, afferents in muscle spindles (Ib) and tendon organs (Ib)	11-16	60-80
A β	Mechanoafferents of skin (II)	6-11	30-60
A γ	Muscle spindle efferents	1-6	2-30
A δ	Skin afferents (temperature and "fast" pain) (III)		
B	Sympathetic preganglionic; visceral afferents	3	3-15
C	Skin afferents ("slow" pain); sympathetic postganglionic afferents (IV)	0.5-1.5 (unmyelinated)	0.25-1.5

(After Erlanger and Gasser)

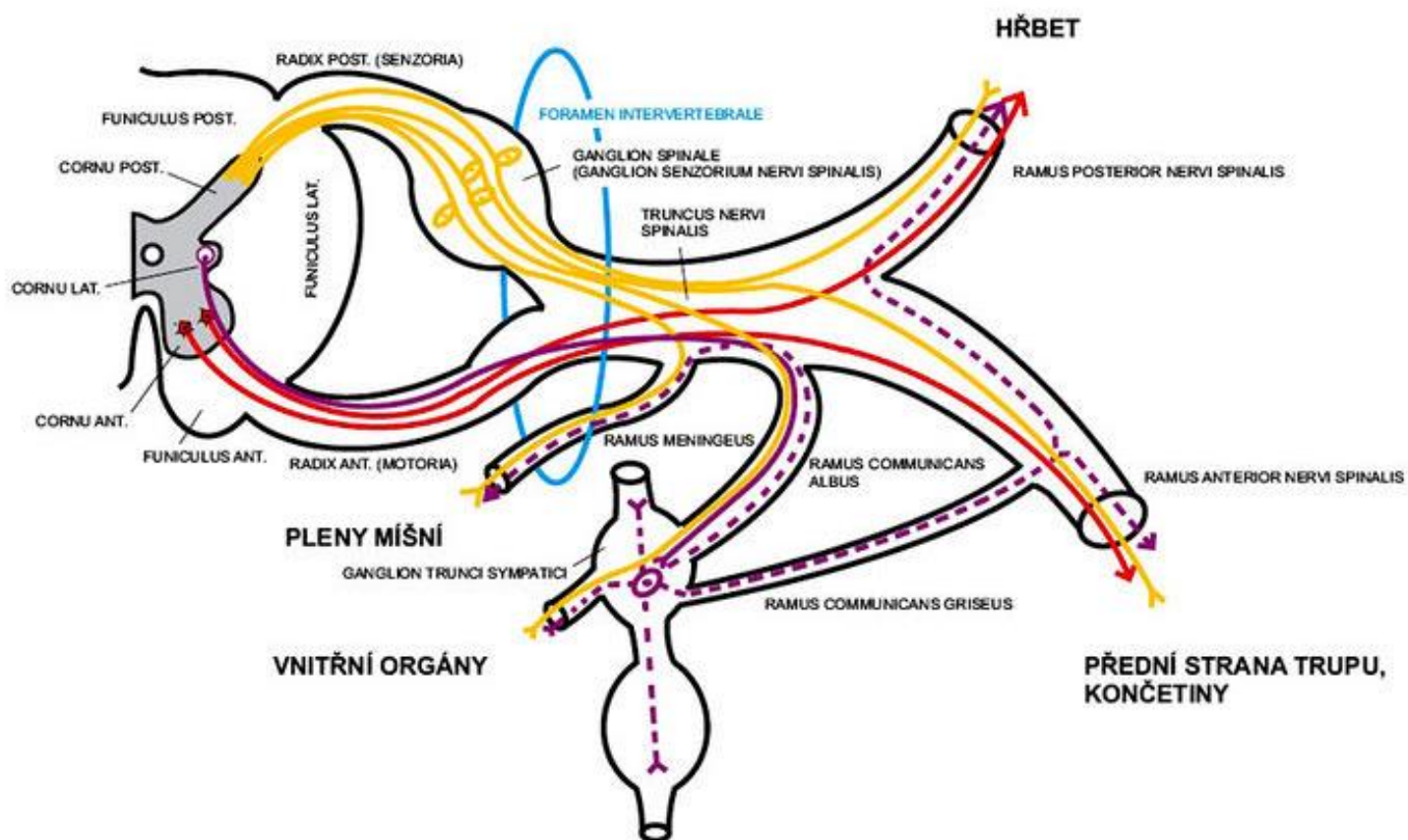
Spinální nervy

- 31 párů spinálních nervů

- nervi cervicales – 8 párů
 - první pár odstupuje nad atlasem, proto o jeden pár více než počet krčních obratlů
- nervi thoracici – 12 párů
- nervi lumbales – 5 párů
- nervi sacrales – 5 párů
- nervus coccygeus – 1 pár

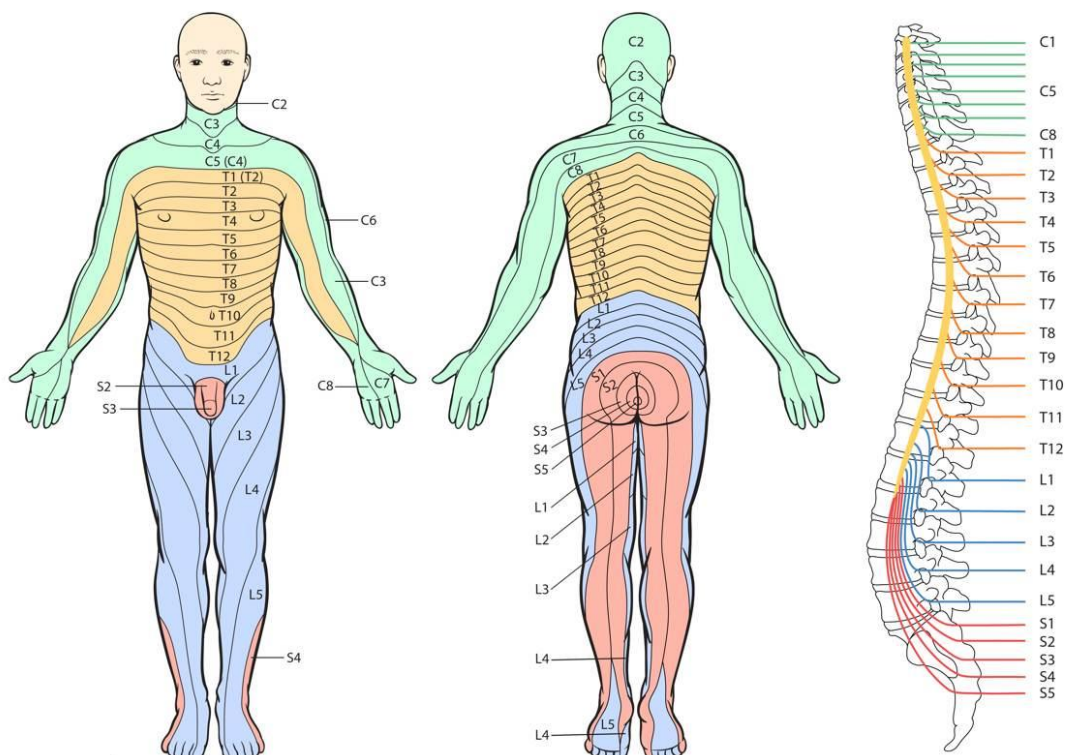
- vznikají spojením ventrálních a dorzálních míšních kořenů

- fila radicularia (kořenová vlákna)
 - odstup kořenů z míchy
- míšní segment je část míchy, do které se sbíhají kořenová vlákna jednoho spinálního nervu
- výstup spinálního nervu přes foramen intervertebrale (po lumbální nervy)
- po výstupu se dělí na:
 - **ramus anterior**
 - nejsilnější větev
 - vlákna senzitivní, motorická i vegetativní
 - s výjimkou hrudních segmentů tvoří plexy:
 - cervikální (C1-C4)
 - brachiální (C4-Th1)
 - lumbální (Th12-L4)
 - sakrální (L4-S5 + Co)
 - **ramus posterior**
 - slabší větev
 - senzitivní, motorická i vegetativní složka
 - inervace kůže kolem páteře a hlubokého zádového svalstva
 - **ramus communicans albus a griseus**
 - visceromotorická vlákna sympatiku (blíže viz 29)
 - **ramus meningeus**
 - senzitivní a vegetativní vlákna pro obaly a cévy míchy



- senzitivní kožní inervace

- areae radicales (dermatomy)
 - oblast kůže inervovaná jedním míšním segmentem
 - individuální hranice variabilní
- analogické areae radicales viscerales pro útrobní orgány
- area nervina



- oblast kůže senzitivně inervovaná jedním periferním nervem
- Headovy zóny
 - okrsky kůže se stejnou segmentovou inervací jako je inervace určitého orgánu
 - přecitlivělost zóny při onemocnění daného orgánu
 - přenesená (iradiační) bolest
 - např. vyzařování bolesti do levé horní končetiny při infarktu myokardu

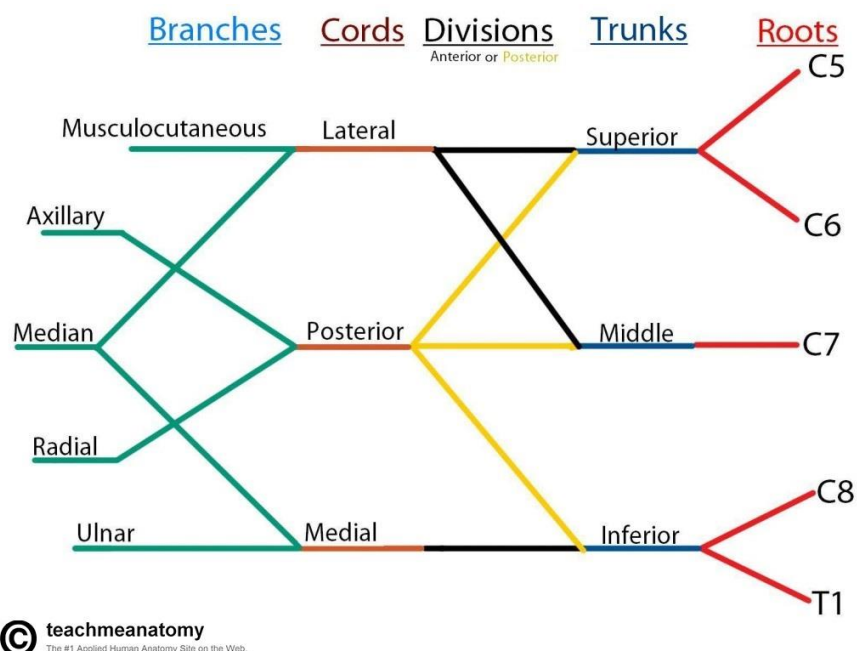
- receptorová zakončení somatosenzorických větví viz 31

- funkční organizace motorických větví viz 28 a 38

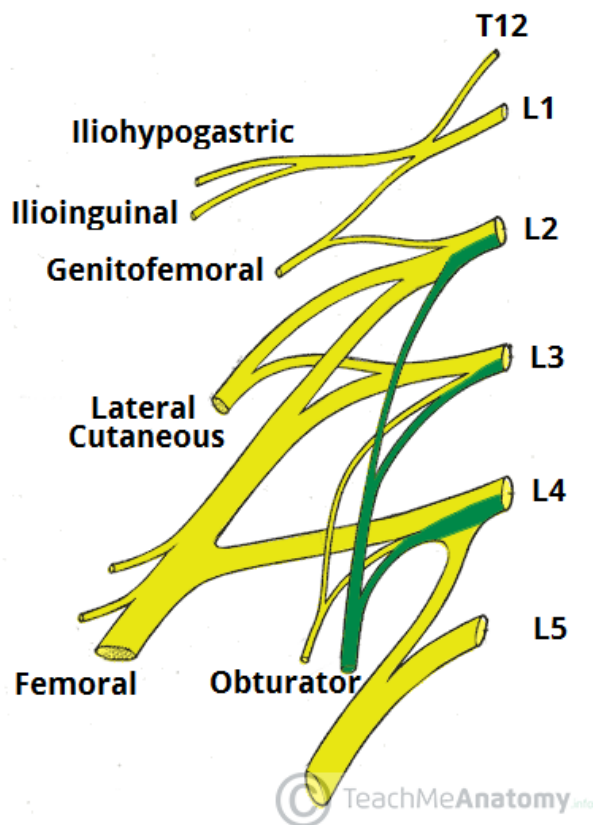
- přehled hlavních větví nervů (vlastní periferní nervy) :

Pozn.: Funkce konkrétních nervů (inervované oblasti a svaly) podstatné pouze z klinického hlediska, vzhledem k všeobecnému neurovědnímu zaměření zkoušky dále nerozváděno.

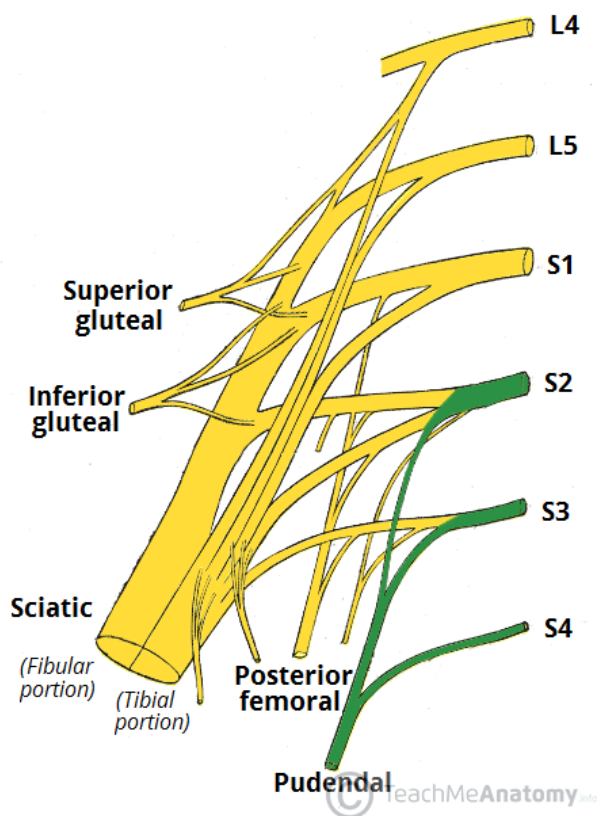
- **plexus brachialis**



- o plexus sacralis



- o plexus lumbalis



- poškození periferních nervů

- regenerace
 - periferní nervy na rozdíl od CNS regenerují
 - možnost sutury po traumatickém přerušení nervu
 - v opačném případě tzv. Walleriánská (anterogradní) degenerace → postupný zánik nervu distálně od jeho poškození
 - neurochirurgicky možno řešit i rozsáhlá poranění periferních nervů (např. avulze-vytržení brachiálního plexu)
- stupně poškození nervu
 - neurapraxie
 - lehké reverzibilní poškození axonů bez jejich přerušení, nedochází k distální degeneraci
 - axonotmeze
 - porušení axonů, ale obaly nervu zachovány
 - dochází k distální degeneraci, ale poté ke spontánní regeneraci
 - neurotmeze
 - kompletní přerušení nervu, distální degenerace, pro regeneraci nervu nutná jeho sutura
- neuropatická bolest (periferní)
 - bolest vyvolaná poškozením nervu (příp. aberantní regenerací)
 - zvýšená excitabilita → periferní sensitizace
 - tvorba efaptických spojení
 - šíření aktivity z axonu na okolní nervová vlákna
 - často obtížně léčebně ovlivnitelná
- polyneuropatie
 - porucha periferních nervů na podkladě systémové příčiny
 - autoimunitní (viz 63)
 - metabolické (diabetes, ethylismus, deficiencie B1 nebo B12 ad.)

Hlavové nervy

- základní stručný přehled (projevy poruch jednotlivých nervů až na jednu výjimku nezmiňovány, snadno odvoditelné z jejich funkce):

I. nervus olfactorius (čichový nerv)

- čichové buňky nosní sliznice → mitrální buňky bulbus olfactorius
 - svazky axonů tvoří fila olfactoria (přepojení v glomeruli čichového bulbu)

II. nervus opticus

- výchlipka diencephala (nepravý nerv)
- ganglionové buňky sítnice → corpus geniculatum laterale
- mediální poloviny překříženy v optickém chiasmatu
- zrková dráha blíže viz 34

III. nervus oculomotorius

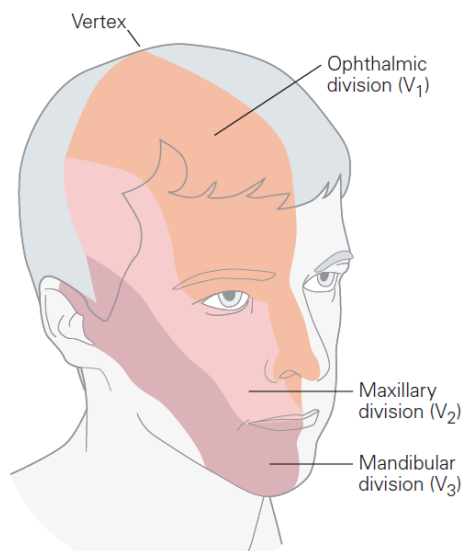
- inervace většiny okoohybných svalů (s výjimkou musculus obliquus superior a m. rectus lateralis), konvergence očí (Perlioovo jádro)
- parasympatická složka (nucleus Edinger-Westphal) → mióza (zúžení zornice) a akomodace čočky (vidění na blízko)

IV. nervus trochlearis (kladkový)

- inervuje musculus obliquus superior → pohyb bulbu dolů a temporálně

V. nervus trigeminus

- somatosenzorická složka (inervace skalpu a obličeje, včetně očníce, nosní a ústní sliznice a zubů)
 - V1 – n. ophthalmicus
 - také aferentace z meningů a intrakraniálních cév
 - V2 – n. maxillaris
 - V3 – n. mandibularis



- motorická složka
 - cestou V3
 - žvýkácké svalstvo
 - část svalů patra (m. tensor veli palatini) a svalů krku (přední bříško m. digastricus a m. mylohyoideus)
 - m. tensor tympani → tympanický reflex (ochranný akustický reflex při expozici intenzivnímu zvuku)

VI. nervus abducens

- m. rectus lateralis → pohyb bulbu zevně

VII. nervus facialis

- motorická část
 - mimické svalstvo
 - centrální paréza → pokles koutku kontralaterálně (horní část n. VII má zkříženou i nezkříženou složku vláken z kůry)
 - periferní paréza → postižena celá polovina obličeje
 - část horních krčních svalů (zadní bříško digastriku a m. stylohyoideus)
 - m. stapedius → stapediový reflex (ochranný akustický reflex)
- senzorická část (n. intermedius)
 - část zevního zvukovodu a boltce
 - vnímání chuti z předních dvou třetin jazyka (cestou chorda tympani)
- vegetativní složka
 - slinné (kromě g. parotis) a slzné žlázy
 - cévy mozku

VIII. nervus vestibulocochlearis

- aferentace z vnitřního ucha a vestibulárního aparátu
- neurinomy statoakustiku (vestibulární schwannomy) → poměrně časté nádory projevující se většinou nejprve poruchou sluchu, jednostranná vestibulární porucha zpravidla kompenzována
- sluchová a vestibulární dráha blíže viz 35, resp. 36

IX. nervus glossopharyngeus

- somatosenzorická část
 - středoušní dutina, pharynx a tonsilly
 - zadní třetina jazyka (včetně senzitivity pro chuť)
- motorická část
 - svaly měkkého patra (kromě m. veli palatini) a hltanu (pharynx)
- visceromotorická vlákna do glandula parotis (příušní slinná žláza)
- společně s n. X a n. XI součást tzv. postranního smíšeného systému

X. nervus vagus

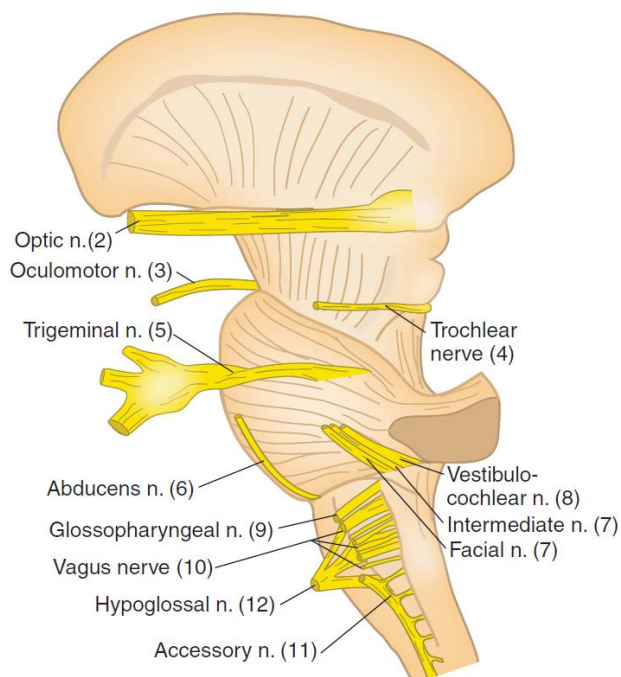
- somatomotorická část
 - svaly měkkého patra, hltanu (společně s n IX.) a hrtanu
 - riziko parézy n. laryngeus recurrens a následné dysfonie/afonie při operacích štítné žlázy
- somatosenzorická část
 - malá část boltce a zevního zvukovodu (r. auricularis) ad.
- viscerosenzitivní složka
 - aferentace z krku, hrudníku a břicha
 - viscerální reflexy (zvracení ad.)
- visceromotorická složka
 - parasympatická regulace útrobních orgánů, velkých a koronárních cév

XI. nervus accessorius

- svaly hrtanu (kromě m. cricothyroideus)
- m. sternocleidomastoideus a m. trapezius

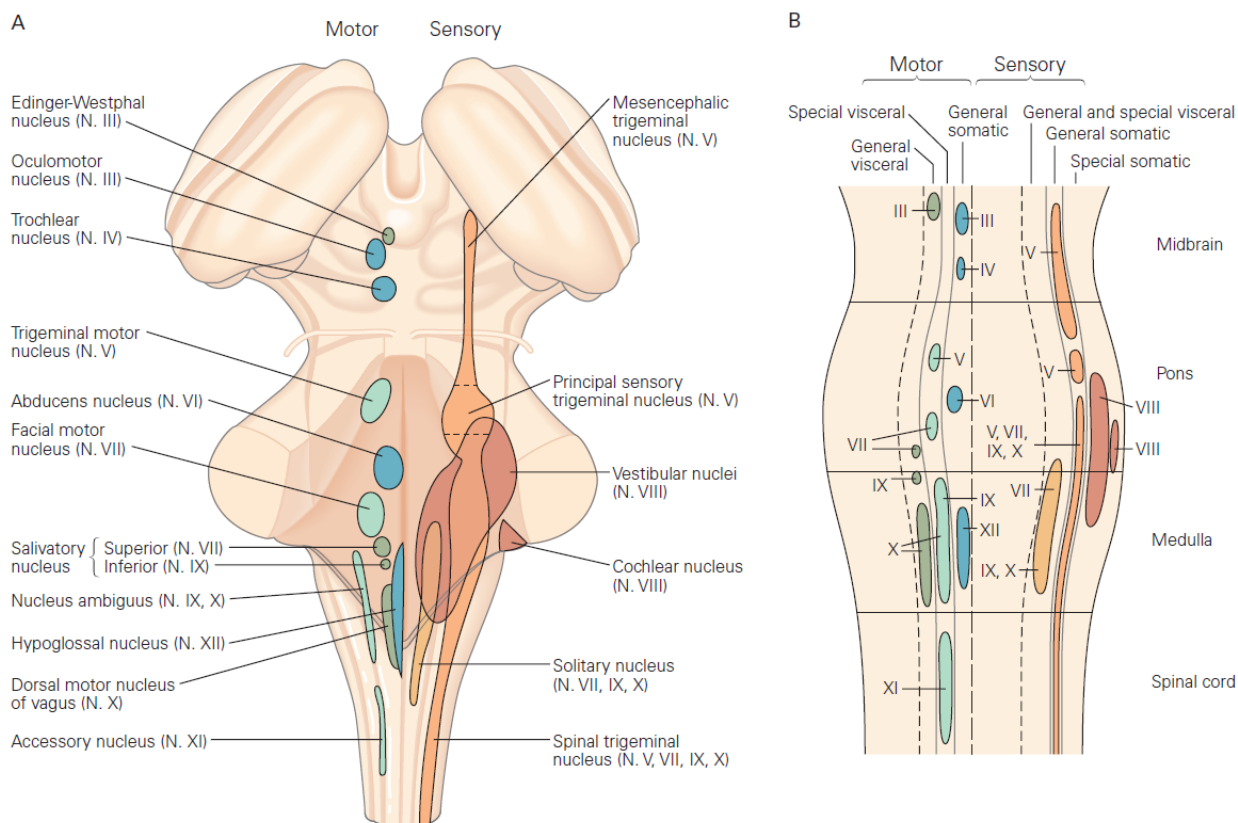
XII. nervus hypoglossus

- motorická inervace svalů jazyka



- jádra hlavových nervů

- více skupin v mozkovém kmeni
- kolumnární uspořádání
 - výsledná pozice sloupců podmíněna rozvinutím alární ploténky (senzitivní části) neurální trubice do stran
 - motorická jádra nejmediálněji
 - visceromotorická jádra
 - viscerosenzitivní jádra
 - senzitivní jádra nejlaterálněji



- alternující hemiplegie

- při (ischemickém) poškození mozkového kmene hemiplegie kontralaterálně (léze kortikospinální dráhy nad dekusací pyramid) a paréza hlavového nervu ipsilaterálně
- tři typy podle výše léze
 - horní – n. III (Weber)
 - ptóza (pokles víčka)
 - mydriáza (rozšíření zornice) s poruchou reakce na osvit
 - divergentní strabismus (rozbíhavé postavení bulbů, strabismus=šilhání)
 - střední – n. VII (Millard-Grubler)
 - paréza mimického svalstva poloviny obličeje
 - ztráta korneálního reflexu (mrknutí po dotyku rohovky)
 - může být přidružená léze jádra n. VI: konvergentní strabismus a diplopie (dvojitě vidění)
 - dolní – n. XII (Jackson)
 - porucha hybnosti a atrofie jazyka

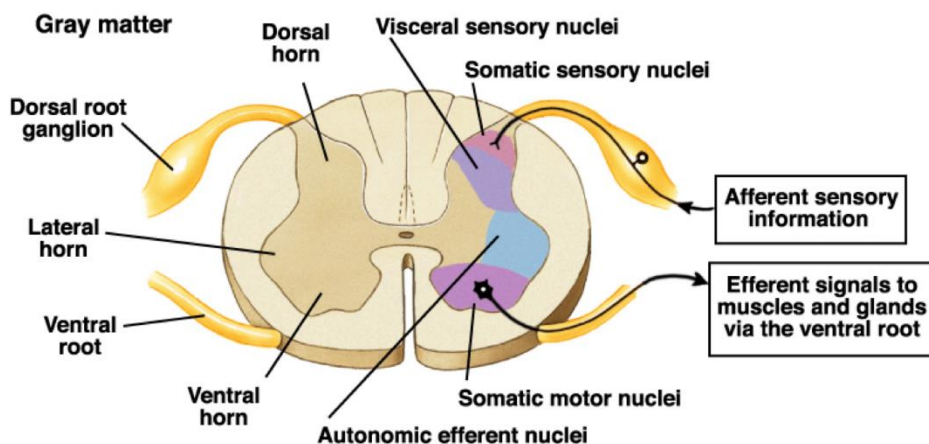
28. Struktura a funkce míchy

- zevní popis míchy (mícha = medulla spinalis)

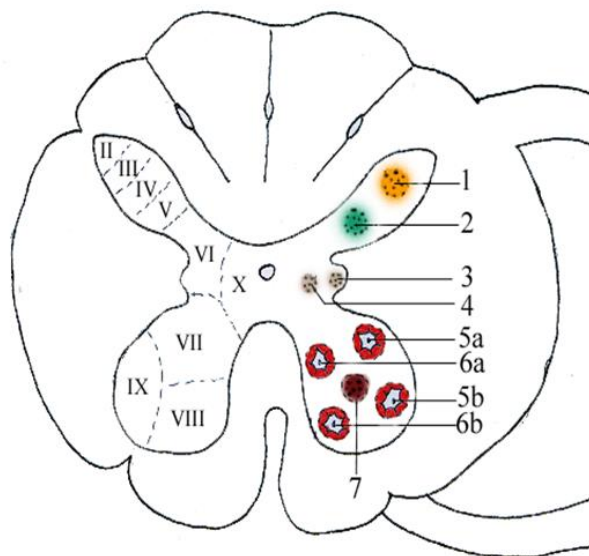
- délka 40-45 cm
- končí na úrovni L1-L2
 - u dětí níže, růst páteře rychlejší než růst míchy
 - kaudální zúžení míchy (conus medullaris) přechází ve vazivové filum terminale
 - kořeny míšních nervů v páteřním kanálu kaudálně pod koncem míchy tvoří cauda equina (koňský ohon)
 - lumbální punkce prováděna na úrovni L4-L5
- 31 segmentů (a 31 párů odpovídajících míšních nervů, viz předchozí ot.)
- intumescence (rozšíření)
 - cervikální (C4-Th2) → inervace horních končetin
 - lumbální (L1-S2) → inervace dolních končetin
- decussatio pyramidum (překřížení pyramid)
 - křížení kortikospinální dráhy na přechodu mezi míchou a kmenem
- zářezy na míše (viz obr. na další stránce)
 - fisura mediana ventralis
 - sulcus medianus dorsalis
 - sulcus ventrolateralis a dorsolateralis
 - z bočních zářezů odstupují nervová vlákna (fila radicularia), spojují se ve ventrální a dorzální kořen, jejich splnutím vzniká spinální nerv (blíže viz 27)

- vnitřní struktura míchy (transverzální řez)

- substantia grisea (šedá hmota)
 - rohy (cornua)
 - ventrální → motorická jádra
 - dorzální → somatosenzorická jádra
 - laterální → vegetativní jádra

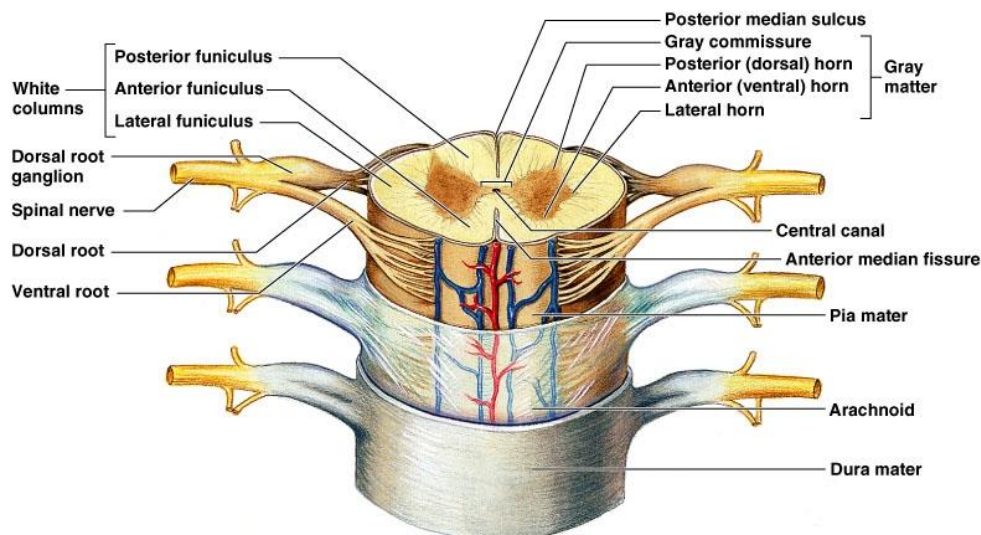


- jádra šedé hmoty a Rexedovy laminy
 - lamin celkem 10, lamina I odpovídající posteromarginálnímu jádru na obr. níže nezobrazena)



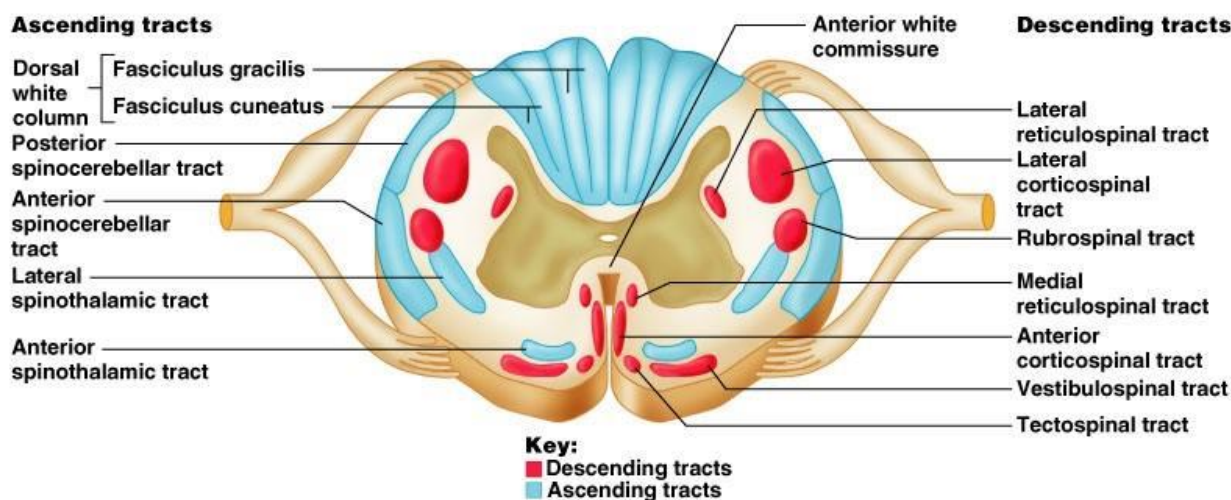
- 1 - nucleus proprius columnae posterioris
(začátek tractus spinothalamicus a spinotectalis)
- 2 - nucleus thoracicus posterior /*Stilling-Clark*
(začátek tractus spinocerebellares)
- 3 - nucleus intermediolateralis
- 4 - nucleus intermediomedialis
- 5a - nucleus posterolateralis
(alfa-neurony pro hypaxiální svalstvo)
- 5b - nucleus anterolateralis
(alfa-neurony pro hypaxiální svalstvo)
- 6a - nucleus posteromedialis
(alfa-neurony pro epaxiální svalstvo)
- 6b - nucleus anteromedialis
(alfa-neurony pro epaxiální svalstvo)
- 7 - gama neurony (pro svalová vřeténka)

- substantia alba (bílá hmota)
 - funikuly (provazce)
 - f. ventralis (anterior)
 - f. dorsalis (posterior)
 - mediální f. gracilis (Golli)
 - laterální f. cuneatus (Burdachi)
 - f. lateralis



- přehled drah a jejich základních funkcí (podrobněji v otázkách na příslušné funkční systémy)

- ascendentní
 - tractus spino-bulbo-thalamicus (dráha zadních provazců)
 - taktilní čítí, vibrace a propiocepce (ze svalů a šlach)
 - tr. spino-thalamicus
 - rychlá bolest, termosenzitivita, hrubé taktilní čítí
 - tr. spino-reticularis
 - pomalá bolest
 - tr. spino-tectalis
 - integrace somatických a zrakových informací v tekту
 - u člověka funkční význam malý
 - tr. spino-cerebellaris (dorzální a ventrální)
 - vede propioceptivní informace do mozečku
 - tr. spino-olivaris
 - vede propioceptivní informace do dolní olivy (odtud dále eferenty do mozečku)
- descendentní
 - tr. cortico-spinalis (ventrální a laterální)
 - jemné volní pohyby distálního končetinového svalstva
 - tr. reticulo-spinalis
 - hrubší pohyby proximálního končetinového svalstva
 - tr. rubro-spinalis
 - aktivace flexorů
 - tr. tecto-spinalis
 - pohyby hlavy a krku v návaznosti na zrakové podněty
 - tr. vestibulo-spinalis
 - převádí vliv vestibulárních jader na posturální svalstvo
- propriospinální
 - propojení míšních segmentů mezi sebou → funkční koordinace



- funkce míchy:

- kromě převodu aferentních a eferentních spojení mezi mozkiem a periferií mícha zajišťuje míšní reflexy a generuje stereotypizované chování (central pattern generators, CPG)
 - CPG jsou neuronální sítě schopné generovat rytmické pohyby (např. chůze)

- míšní reflexy přepojují reflexním obloukem sensorické informace na adekvátní rychlou motorickou reakci

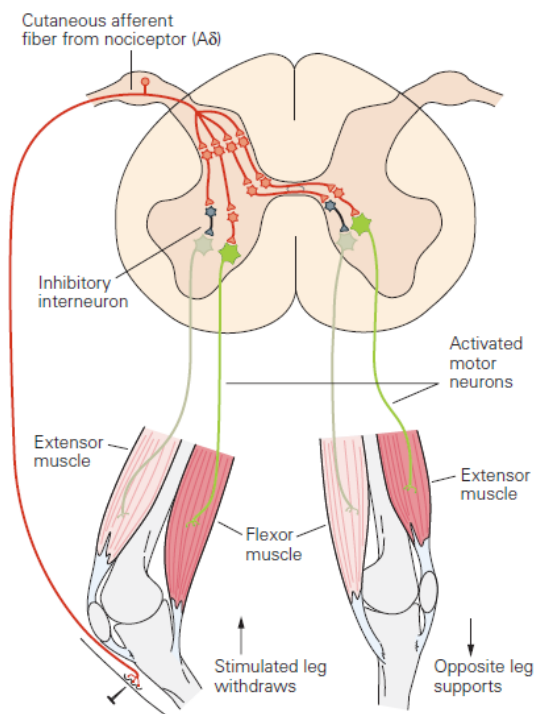
- **části reflexního oblouku**
 - receptor
 - aferentní dráha (senzorický neuron)
 - reflexní centrum
 - eferentní dráha (motorický neuron, případně vegetativní postganglionový neuron)
 - efektor (sval)

- míšní reflexy:

- **proprioceptivní**
 - **monosynaptické** (napínacích, vřeténkových reflexy)
 - receptorem svalové vřeténko (viz 31)
 - přímé přepojení na α -motoneuron stejného svalu → pasivní napnutí svalu vede k jeho kontrakci
 - reciproční inhibice antagonistického svalu
 - např. patelární, bicipitový nebo masseterový reflex
 - v klinice napínacích reflexy nazývají myotatické nebo šlachookosticové
 - **bisynaptické** (šlachové reflexy)
 - receptorem Golgiho šlachové tělísko (vyšší práh než svalová vřeténka)
 - v míše přepojení přes inhibiční interneuron na α -motoneuron → relaxace svalu jako prevence jeho přepnutí nebo přetržení
 - **polysynaptické**
 - monosegmentální – tonické napínacích reflexy (vzhledem k polysynaptickému zdržení delší trvání reflexu než u monosynaptického fázického napínacích reflexu)
 - polysegmentální – např. šíjový reflex (předklon/záklon hlavy vede k aktivaci extenzorů dolních/horních končetin)
- **exteroceptivní**
 - flexorový reflex (a zkřížený extenzorový)
 - aktivace nociceptorů vede ke kontrakci flexorů (např. ucuknutí ruky po sáhnutí na horký předmět)
 - zároveň reflexní ipsilaterální relaxace antagonistických svalů (extenzorů)

- kontralaterálně za účelem udržení rovnováhy naopak kontrakce extenzorů a relaxace flexorů → zkřížený extenzorový reflex
- polysynaptický

A Polysynaptic pathways (flexion reflex)



- **visceroceptivní**
 - např. defense musculaire → reflexní stažení břišního svalstva při zánětlivém podráždění peritonea (pobřišnice)

- míšní šok u transverzální léze míšní

- přetrvává 2-3 týdny
 - pseudochabá obrna (areflexie, svalová hypotonie)
 - po odeznění míšního šoku obraz centrální parézy (resp. plegie) se spasticitou a hyperreflexií

- Brown-Sequardův syndrom

- hemisekce míšní
- ipsilaterálně hemiplegie (nebo hemiparaplegie) + ztráta taktilního cití a propriocepce
- kontralaterálně ztráta vnímání bolesti a tepla
 - křížení spinothalamického traktu ve vstupních segmentech míchy

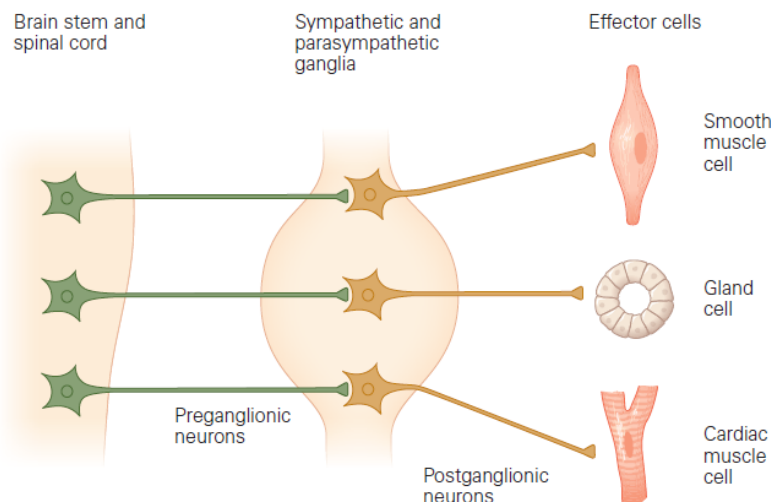
- syndrom kaudy

- komprese míšních kořenů caudae equinae
- příčiny
 - rozsáhlý mediální výhřez ploténky L3-L4
 - expanzivní procesy (nádory) na stejné úrovni míchy
 - může být pooperační komplikací
- symptomy
 - náhlý vznik, asymetrie
 - příznačné jsou hypestézie a neuralgie v perianogenitální oblasti (jezdecké kalhoty)
 - retence moči, asymetrické motorické projevy na DK
- absolutní indikace urgentní operačního řešení
 - při odkladu riziko ireverzibilní inkontinence a impotence



29. Struktura a funkce vegetativních nervů

- vegetativní nervy jsou součástí autonomního (vegetativního) nervového systému (ANS)
- ANS inervuje viscerální orgány, cévy a žlázy
- rámcovou rolí ANS udržování homeostázy
- součástí autonomního systému
 - sympatikus
 - „fight or flight“
 - parasympatikus
 - „rest and digest“ seu „feed and breed“
 - enterický nervový systém
 - „gut's second brain“
 - některými autory řazen do ANS, jinými vzhledem k parciální funkční nezávislosti na ANS vyčleňován jako samostatná kategorie
- sympatikus i parasympatikus tvořen preganglionovými a na ně navazujícími postganglionovými neurony

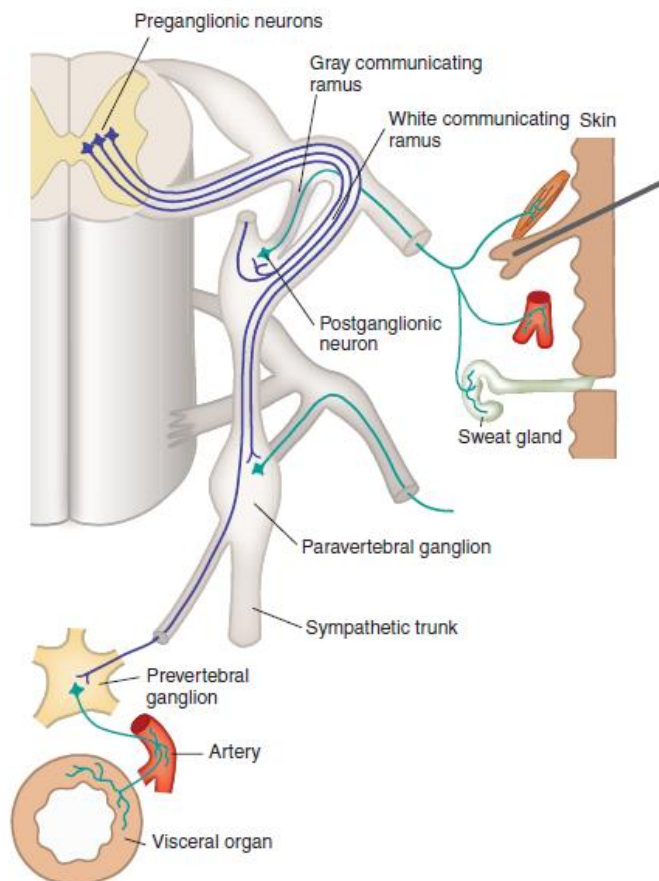


- transměrem preganglionových neuronů v obou případech acetylcholin (via nikotinové receptory) v kontrasmisi neuropeptidy
- postganglionové transmětery pro sympatikus a parasympatikus se liší
 - parasympatikus: acetylcholin
 - sympatikus: noradrenalin
 - výjimkou ACh v potních žlázách a v muscili arrectores pili (napřimovače chlupů)
- rozdílná lokalizace preganglionových neuronů
 - parasympatikus: mozkový kmen a sakrální mícha (S₂-S₄)
 - hlavní (byť ne výlučnou) aferentní cestou z kmene nervus vagus
 - sympatikus: míšní segmenty Th₁-L₂
- v případě parasympatiku ganglia v blízkosti cílových orgánů, u sympatiku převážně blíže k míše (truncus sympaticus)

- parasympatická inervace omezena na viscerální orgány (výjimkou hlavové nervy), sympatikus kromě viscerálních orgánů inervuje i většinu zbytku těla
- sympatická inervace zpravidla více difúzní (méně přesná) než parasympatická
- axony postganglionových neuronů (nervová vlákna tenká, nemyelinizovaná) tvoří okolo cílových orgánů inervační (autonomní) plexy
- na terminálech vegetativních vláken nejsou synapse ale varikozity → parakrinní signalizace
- všechny účinky postganglionové části parasympatiku mediovány muskarinovými receptory

- truncus sympaticus

- vzniká propojením paravertebrálních ganglií
- těla sympatických preganglionových neuronů v intermediolaterálním sloupci míchy
- axony z míchy odstupují ventrálními kořeny, po jejich spojení s dorzálními se ze spinálního nervu oddělují cestou ramus communicans albus (albus = bílý) do paravertebrálního ganglia
- z paravertebrálního ganglia se část postganglionových vláken vrací přes ramus communicans griseus (griseus = šedý, minimální myelinizace axonů) zpět do spinálního nervu směrem k neviscerálním inervačním cílům
- část preganglionových vláken projde gangliem bez přepojení do dalších částí truncus sympaticus a část splachnickými nervy do prevertebrálních ganglií
- prevertebrální ganglia (ganglion coeliacum, hypogastricum a mesenterická ganglia) vydávají sympatickou aferentaci pro abdominální orgány



- antagonistický vliv sympatiku a parasympatiku na jednotlivé orgánové systémy (odvoditelný od jejich „fight or flight“, resp. „rest and digest“ role)

- zornice
 - sympatikus
 - mydriáza (rozšíření zornic)
 - parasympatikus
 - mióza
- srdce
 - sympatikus
 - zvýšení srdeční frekvence a kontraktility myokardu (pozitivní inotropní efekt) via β_1 -adrenergní receptory
 - dilatace koronárních cév
 - parasympatikus
 - snížení srdeční frekvence
- respirační systém
 - sympatikus
 - bronchodilatace a snížení bronchiální sekrece via β_2 -adrenergní receptory
 - parasympatikus
 - vice versa
- GIT
 - sympatikus
 - snížení peristaltiky a perfúze
 - parasympatikus
 - zvýšení peristaltiky, krevního průtoku a sekrece trávicích šťáv
- močový systém
 - sympatikus
 - relaxace detrusoru (sval stěny měchýře) a kontrakce uretrálního sfinkteru
 - parasympatikus
 - vice versa
- reprodukční systém
 - sympatikus
 - ejakulace
 - parasympatikus
 - erekce, vaginální sekrece
- cévy
 - sympatikus: v kosterním svalstvu dilatace, zbytek konstriktce
 - parasympatikus: neinervováno
- slinné žlázy
 - sympatikus↓, parasympatikus↑



30. Senzorické funkce, přehled, receptory obecně

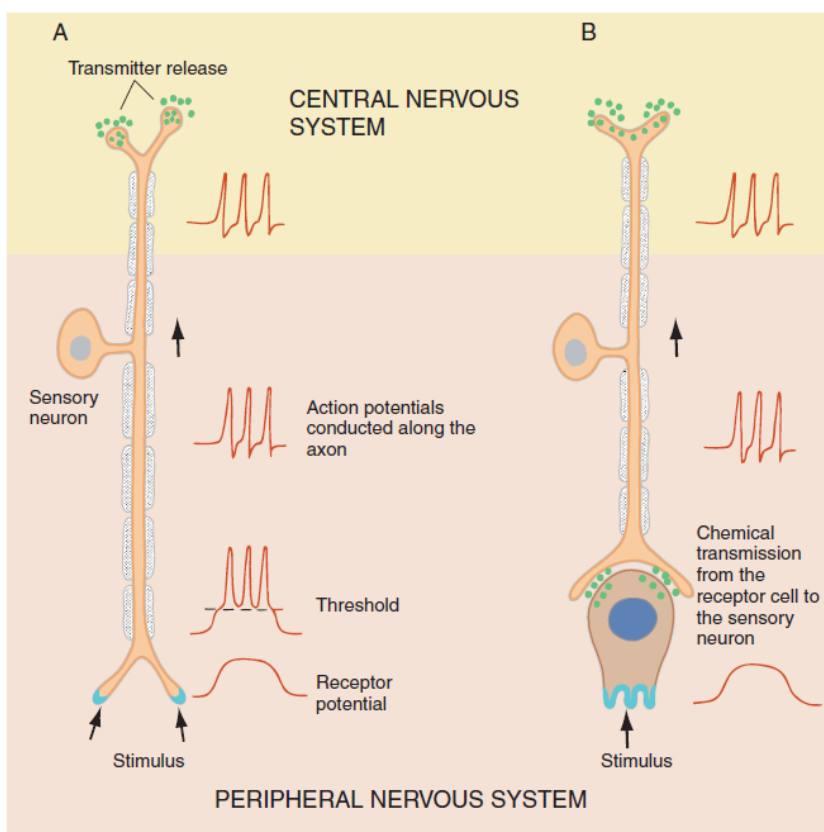
- senzorické funkce zprostředkovávají informace o okolním prostředí (a o tělu) vytvářením jeho neuronálních reprezentací

- výsledná reprezentace je vždy do určité míry aproximací reality (ke kteréžto mozek nemá přímý přístup – mozek např. ve skutečnosti nevidí okolní svět, ale „vidí“ jen „z něj“ proudící akční potenciály, které vnější realitu pouze více či méně reflektují) → predikce (anticipace) na základě předchozích senzorických zkušenosti (bayesian inferences, predictive coding)
 - chybné predikce jsou podkladem např. zrakových iluzí
 - jednou z teorií účinku halucinogenů (LSD, psilocybin aj.) je právě narušení bayesiánského statistického modelu pravděpodobně používaného mozkiem pro interpretaci senzorických vstupů:

„[The] world is ...what we make of it. Once our mould for world making is formed it most strongly resists change. The psychedelics (sic) allow us, for a little while, to divest ourselves of these acquired assumptions and to see the universe again with an innocent eye.“

- senzorické funkce z hlediska původu vstupního informačního toku

- **exterocepce**
 - z okolního prostředí
- **propriocepce**
 - z vlastního těla
 - muskuloskeletální: svaly, šlachy a klouby
- **interocepce**
 - z viscerálních (útrobních) orgánů
 - také informace o stavu vnitřního prostředí



- **obecný princip funkce sensorických systémů** (viz obr výše):

1) transdukce stimulu

- transformace fyzikální nebo chemické energie prostřednictvím specifických receptorů na energii elektrickou → receptorový potenciál
 - v sensorických systémech nutné rozlišovat dvojí použití pojmu receptor: receptorem označovány jak membránové receptory realizující vlastní transdukcí signálu, tak zároveň buňky smyslových orgánů nebo sensorické neurony tyto membránové receptory exprimující

2) receptorový potenciál

- stimulus aktivuje membránové receptory selektivní pro danou modalitu
 - mohou být jak ionotropní nebo metabotropní
- výsledná změna permeability membrány vede k depolarizaci sensorické buňky a vzniku receptorového (graded) potenciálu
 - amplituda úměrná intenzitě stimulu → analogové kódování
 - v ojedinělých případech dochází k hyperpolarizaci namísto depolarizace (fotoreceptory sítnice aj.)

3) transformace receptorového potenciálu na akční potenciály

- pokud intenzita stimulu překročí sensorický práh (viz dále)
- periferní sensorický neuron plní funkci AD (analog/digital) převodníku → neural coding
 - stimulus nebo jeho dílčí atribut reprezentován sekvencí akčních potenciálů (spike train)
 - (sub)modalita jednoznačně určena anatomickými spojeními (labelled lines)
- feedback projekce sensorických systému umožňují regulovat gain (zesílení signálu)
 - selektivní regulace gainu jedním z mechanismů orientované pozornosti (gating)

4) zpracování (processing)

- začíná už na nižších etážích sensorického systému, dokončeno kortikálně
 - výpočetní operace v mikroobvodech a neuronálních sítích kůry
 - část sensorických informací využita pro automatické (nevědomé) procesy ještě před dosažením kůry (odbočky drah)
- analýza jednotlivých aspektů sensorických informací a jejich následná syntéza v koherentní percept → rozpoznání → interpretace
 - nebo využití informací pro sensorimotorické transformace (např. dorzální zrakový proud – „vision for action“)
- multimodální integrace → vytvoření komplexní neuronální reprezentace okolního světa a sebe sama (vědomí spekulativně jako vyšší úroveň metarepresentace) → následné využití takového mentálního modelu ve vzájemných interakcích

- základní pojmy senzoričké neurofyziologie

- **adekvátní stimulus**
 - podnět vyvolávající odpověď daného receptoru
- **práh (threshold)**
 - minimální intenzita stimulu, která vyvolá neuronální odpověď (firing)
 - zejména v somatosenzoričkém systému dělení receptorů do dvou skupin
 - nízkoprahové
 - vysokoprahové
- **receptivní pole (RF)**
 - v původním pojetí oblast kůže, jejíž taktilní stimulace vede k odpovědi daného somatosenzoričkého neuronu
 - analogicky oblast zorného pole pro odpověď zrakových neuronů
 - vyjadřována zpravidla v minutách obloukové míry
 - v zobecněném pojetí se jedná o podprostor abstraktního senzoričkého prostoru (feature space, dimenzionalita různá) vyvolávající odpovědi příslušného neuronu
 - např. pro sluchové neurony je receptivní pole tvořeno kombinací preferovaných intenzit a frekvencí akustických stimulů
 - odpověď neuronu typicky maximální v centrální části RF a směrem k okraji klesá
 - podmíněno laterálně klesající denzitou dendritické arborizace (případně zesíleno neúplnou laterální inhibicí – viz níže)
 - zejména ve zrakovém systému časté koncentrické uspořádání on-center/off-surround (nebo opačně) → excitace neuronu při stimulaci centra a inhibice při stimulaci okraje receptivního pole
 - neurony na vyšších úrovních senzoričkých systémů mají větší receptivní pole než neurony periferní
 - důsledek (přínejmenším parciální) hierarchické organizace s konvergencí informací na vyšších etážích
- **tuning curve**
 - podobně jako receptivní pole ukazují vyladění (selektivitu) odpovědi daného neuronu vůči části stimulů
 - zpravidla unidimenzionální (z hlediska parametrů stimulů), na druhé ose síla odpovědi (počet spiků)
 - preferovaný stimulus → nejsilnější odpověď neuronu s odpovídajícím peakem tuning curve
 - příklady:
 - část neuronů ve zrakové kůře vyladěna na vybranou orientaci optických hran
 - best frequency u sluchových neuronů

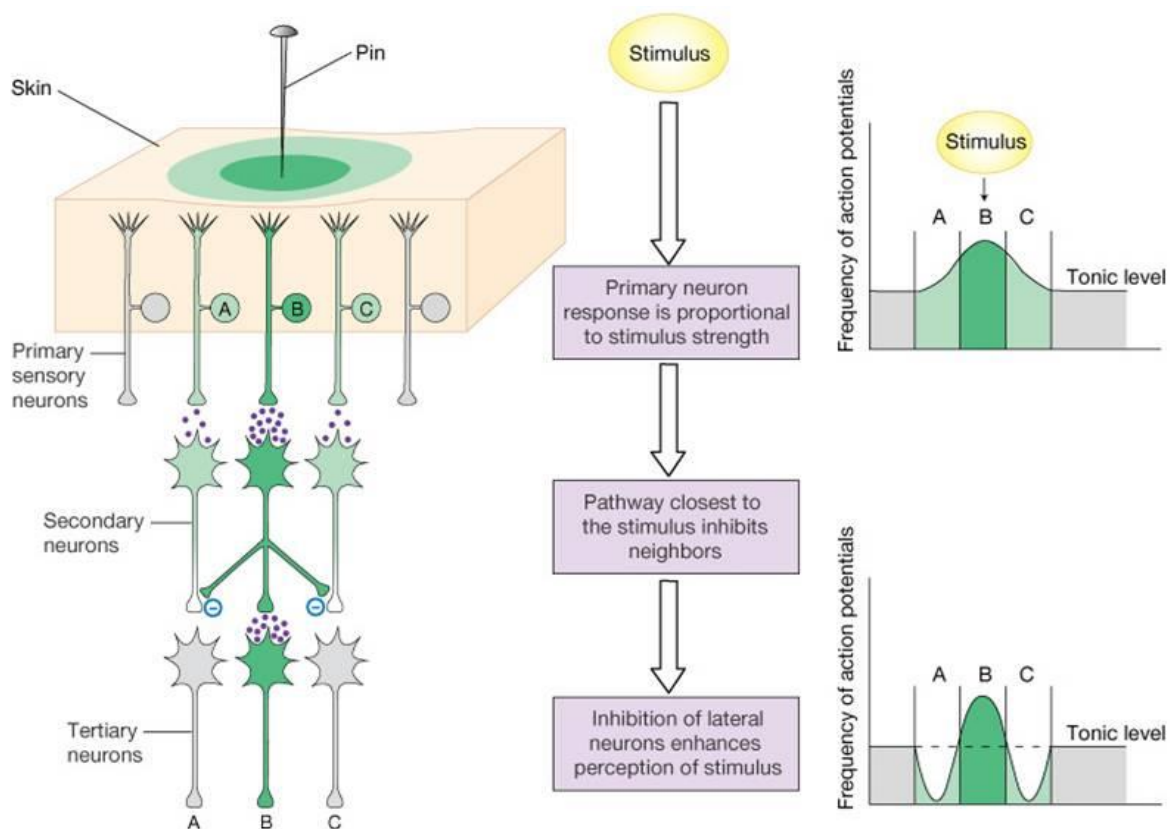
- **topografické uspořádání (mapy)**
 - při přenosu informací přes jednotlivé úrovně až po kortikální zpracování jsou udržovány prostorové vztahy odpovídající uspořádání receptorů na periférii
 - kůra často obsahuje pro jednu modalitu více map sensorické periférie (např. v primární somatosenzorické kůře čtyři somatotopické mapy) → využití pro rozdílné účely v rámci informačního processingu
 - periferní oblasti s větší denzitou receptorů jsou reprezentovány úměrně větší oblastí sensorické kůry
 - např. ruka a obličej v somatosenzorickém systému
 - topografické reprezentace v jednotlivých sensorických systémech
 - sluch → tonotopická
 - zrak → retinotopická
 - hmat a propriocepce → somatotopická
- **adaptace**
 - pokles odpovědi ke konstantnímu (perzistujícímu) stimulu
 - dva základní typy sensorických neuronů z hlediska adaptace
 - rychle se adaptující → dynamická sensitivita (stimulus on/off), fázická odpověď
 - pomalu se adaptující → statická sensitivita, tonická odpověď na přítomnost podnětu
- **typy receptorů podle aktivující energie (adekvátního stimulu)**
 - **mechanoreceptory**
 - přítomny kanály otevírané mechanickou deformací části receptorové buňky
 - somatosenzorické
 - nízkoprahové → taktilní čítí
 - Merkelovy disky
 - Meissnerova tělíska
 - Vater-Paciniho tělíska
 - Ruffiniho tělíska
 - vysokoprahové → nociceptory (bolest)
 - somatosenzorické proprioceptivní
 - svalová vřeténka (registrují délku svalu)
 - Golgiho šlachová tělíska (registrují napětí-tonus svalu)
 - sluchové
 - vláskové buňky vnitřního ucha
 - vestibulární
 - vláskové buňky rovnovážného ústrojí

- **chemoreceptory** (kanály i GPCR)
 - chuť
 - čich
 - interocepce
- **fotoreceptory**
 - tyčinky a čípky sítnice (rhodopsin – hyperpolarizující GPCR)
 - ipRGC (intrinsically photosensitive retinal ganglionic cells)
 - obsahují melanopsin
 - informace o osvětlení retino-hypothalamický traktem do nucleus suprachiasmaticus (centrální biologické hodiny, viz 37)
- **termoreceptory**
 - spektrum TRP (transient receptor potential) kanálů s různými teplotními preferencemi (různými tuning curves), řada podtypů, např.
 - TRPM8 kanály citlivé na nízké teploty (<25° C) → aktivovány také mentolem (M) navozujícím chladivý pocit
 - TRPV1 kanály citlivé na vysoké teploty (>43° C) → aktivovány také kapsaicinem - aktivní komponentou pálivých papriček (V – vaniloidní)
 - role v nocicepci

Sensory system	Modality	Stimulus	Receptor class	Receptor cells
Visual	Vision	Light (photons)	Photoreceptor	Rods and cones
Auditory	Hearing	Sound (pressure waves)	Mechanoreceptor	Hair cells in cochlea
Vestibular	Head motion	Gravity, acceleration, and head motion	Mechanoreceptor	Hair cells in vestibular labyrinths
Somatosensory				Cranial and dorsal root ganglion cells with receptors in:
	Touch	Skin deformation and motion	Mechanoreceptor	Skin
	Proprioception	Muscle length, muscle force, and joint angle	Mechanoreceptor	Muscle spindles and joint capsules
	Pain	Noxious stimuli (thermal, mechanical, and chemical stimuli)	Thermoreceptor, mechanoreceptor, and chemoreceptor	All tissues except central nervous system
	Itch	Histamine	Chemoreceptor	Skin
	Visceral (not painful)	Wide range (thermal, mechanical, and chemical stimuli)	Thermoreceptor, mechanoreceptor, and chemoreceptor	Gastrointestinal tract, urinary bladder, and lungs
Gustatory	Taste	Chemicals	Chemoreceptor	Taste buds
Olfactory	Smell	Odorants	Chemoreceptor	Olfactory sensory neurons

- laterální inhibice

- neuronální mechanismus pro zlepšení prostorového kontrastu (spatial filtering)
- kolaterály axonů sensorických neuronů aktivují laterálně sousedící inhibiční neurony (na obr. dole schematicky zjednodušeno, interneurony vynechány) → inhibice přilehlých projekčních neuronů (sharpening)
- využití napříč sensorickými systémy
 - např. v taktilním vnímání zlepšuje two-point discrimination threshold (vzdálenost, do které je možno rozlišit dotyk ve dvou bodech zároveň od dotyku pouze v jednom bodě)



31. Somatosenzorický systém

- somatosenzorický systém zajišťuje exterocepci a propriocepci

- exterocepci
 - hmatové (taktilní) vnímání
 - vnímání tlaku, vibrací a teploty
- propriocepci
 - senzorní informace ze svalů, šlach a kloubů
- interocepci (z vnitřních orgánů) není zajišťována somatosenzorickým systémem, ale senzorními složkami vegetativního systému

Receptory

- opouzdřená a neopouzdřená (volná) nervová zakončení

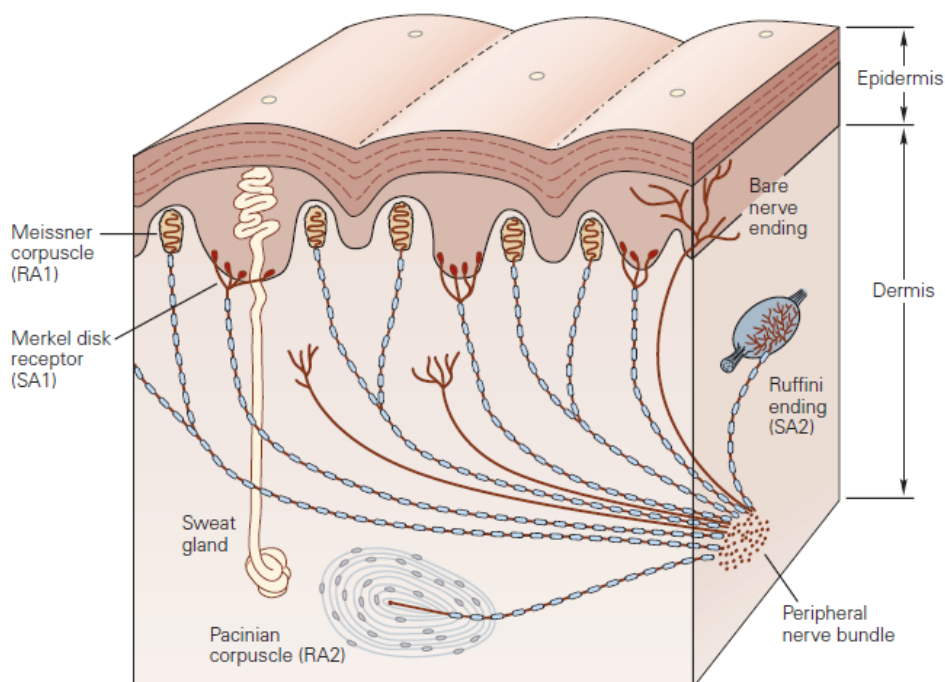
- volné zakončení obaleno cytoplasmou Schwannovy buňky (kromě níže uvedených rolí ještě hrubá taktilní senzitivita)
 - termoceptory (vnímání chladu a tepla)
 - různé podtypy TRP (transient receptor potential) kanálů s citlivostí vůči rozdílným teplotám
 - nociceptory (receptory bolesti)
 - nocicepce zpravidla vyčleňována jako samostatný systém
- opouzdřená zakončení kryta vrstevnatě uspořádaným vazivem
 - výsledná struktura slouží jako filtr determinující (společně s hloubkou umístění v kůži) selektivitu receptoru

- **kožní receptory** (nízkoprahové mechanoreceptory X vysokoprahové receptory se účastní nocicepce)

- **rychle se adaptující** (krátká fázická odpověď na stimulaci a její ukončení)
 - **Meissnerova tělíska (RA1)**
 - funkce: dotyk (dynamický tlak) - detekce laterálního pohybu, vibrace
 - lokalizace: bezprostředně pod epidermis, v dermálních papilách, neochlupená kůže
 - morfologie: malá oválná tělíska
 - receptivní pole: malá
 - **Vater-Pacciniho tělíska (RA2)**
 - vibrace, hluboký tlak
 - na hranici dermis a podkoží (výskyt i viscerálně)
 - velká ovoidní tělíska (velikost až 4 mm) s četnými lamelami
 - velká receptivní pole
- **pomalou se adaptující** (delší tonická odpověď na přítomnost stimulu)
 - **Merkelovy disky (SA1)**
 - trvalý dotyk (statický tlak)
 - v bazální epidermis
 - juxtapozice k epiteliální Merkelově buňce
 - malá receptivní pole

▪ **Ruffiniho tělíska (SA2)**

- napětí kůže
- v dermis
- svazek kolagenních fibril orientovaný paralelně k povrchu kůže, prostoupený ramifikací axonu
- velká receptivní pole



RECEPTIVE FIELDS	ADAPTATION	
	Rapid	Slow
Small	Meissner corpuscles: Glabrous skin, in dermal papillae Touch: moving stimuli Vibration < 100 Hz	Merkel disks: Close to the epithelium Touch (judging form & surface of objects)
Large	Pacinian corpuscles: Border dermis-subcutis; Vibration > 100 Hz	Ruffini corpuscles: Dermis, parallel to the skin surface; stretch of the skin (friction)

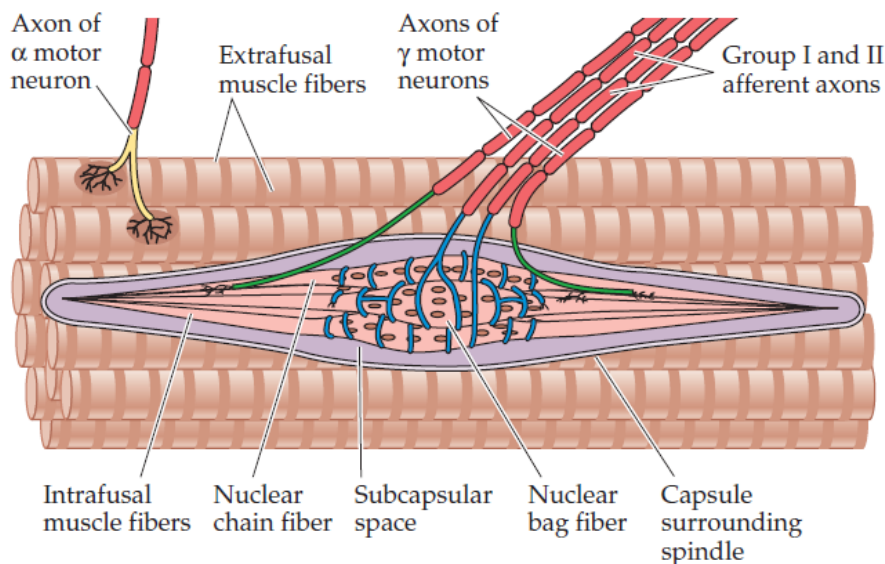
- recentně popsána molekulární signatura (markery) některých somatosenzorických neuronů se specifickými funkcemi, např.:

- exprese receptoru MrgprA3 → pruricepce (svědění, histaminergní aktivace)
- exprese receptoru MrgprB4 → vnímání jemného dotyku a hlazení („massage neurons“)

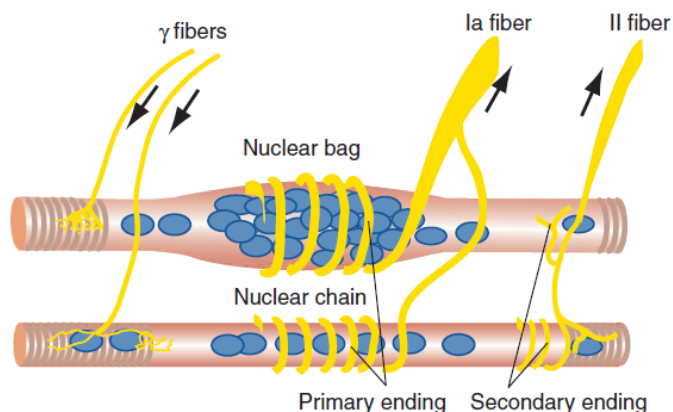
- proprioceptory

o svalová vřeténka

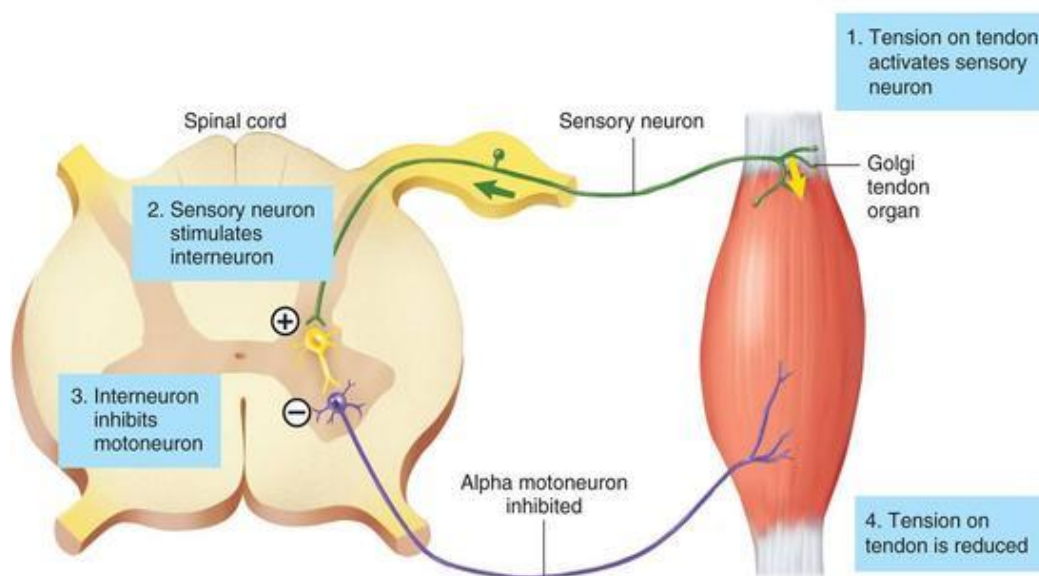
- tvořena až 10 svalovými vlákny zavzatými do vazivového pouzdra
 - intrafuzální svalová vlákna
- dva typy intrafuzálních vláken:
 - s jaderným vakem
 - o ve vřeténku centrální umístění
 - o dynamická odpověď inervujících vláken na natažení (rychlá adaptace)
 - s jaderným řetězcem
 - o laterální umístění
 - o statická odpověď inervujících vláken na natažení (pomalá adaptace)



- dva typy senzoričkových nervových zakončení
 - primární anulospirální (tlustší vlákna typu 1a)
 - o inervuje oba typy intrafuzálních vláken → dynamická i statická složka odpovědi
 - sekundární keříčková (vlákna typu 2)
 - o inervuje převážně vlákna s jaderným řetězcem v jejich koncových částech → statická odpověď
- oba typy intrafuzálních vláken inervovány γ -motoneurony



- funkce svalových vřetének
 - informují o aktuální délce svalu a dynamicky o její změně
 - napínací reflex: natažení svalového vřeténka vede ke vzniku receptorového potenciálu a následné reflexní kontrakci extrafuzálních vláken
 - fusimotorická aktivita γ -motoneuronů natažením intrafuzálních vláken reguluje citlivost svalových vřetének
 - γ_D regulují dynamickou senzitivitu a γ_s senzitivitu statickou
 - dynamická α - γ motoneuronová koaktivace adaptivně ovlivňuje citlivost vřetének v závislosti na aktuální motorické aktivitě (tzv. mechanismus gamma klíčky)
 - počet svalových vřetének v jednotlivých svalech se liší, obecně řádově v počtu desítek až stovek
- **Golgiho šlachová tělíska**
 - monitorují napětí příslušné šlachy a tím i navazujícího svalu
 - nervové vlákno prostupuje kolagenní fibrily šlachy
 - v blízkosti přechodu šlachy ve sval
 - vlákna typu Ib (pomalá adaptace)
 - při přepětí šlachy aktivace bisynaptického inverzního myotatického reflexu → reflexní excitace inhibičních interneuronů v míše tlumí aktivitu α -motoneuronů a tím snižuje tonus svalu



- kloubní receptory
 - několik podtypů mechanoreceptorů
 - informace o pohybu v kloubu a tím o poloze končetiny

Table 35–1 Classification of Sensory Fibers from Muscle

Type	Axon	Receptor	Sensitive to
Ia	12–20 μm myelinated	Primary spindle ending	Muscle length and rate of change of length
Ib	12–20 μm myelinated	Golgi tendon organ	Muscle tension
II	6–12 μm myelinated	Secondary spindle ending	Muscle length (little rate sensitivity)
II	6–12 μm myelinated	Nonspindle endings	Deep pressure
III	2–6 μm myelinated	Free nerve endings	Pain, chemical stimuli, and temperature (important for physiological responses to exercise)
IV	0.5–2 μm nonmyelinated	Free nerve endings	Pain, chemical stimuli, and temperature

Dráhy

- **přehled somatosenzorických drah**
 - **tractus spino-bulbo-thalamo-corticalis (dráha zadních provazců)**
 - taktilní čítí a propiocepce
 - **tractus spino-thalamicus**
 - rychlá bolest
 - teplo a chlad
 - hrubé taktilní čítí
 - **tractus spino-reticularis**
 - pomalá bolest
 - aktivační komponenta (z retikulární formace projekce dále do intralaminárních jader thalamu)
 - **tractus spino-tectalis**
 - fylogeneticky stará, u lidí funkčně nevýznamná
- obdobné sensitivní dráhy hlavových nervů (přepojeny v jádrech nervus trigeminus)
 - tractus trigemino-thalamo-corticalis
 - tractus trigemino-thalamicus
 - tractus trigemino-reticularis
 - tractus trigemino-tectalis
- propioceptivní dráhy
 - část propioceptivních informací vedena dráhou zadních provazců
 - rozdílné přepojení statické a kinetické složky
 - větší část spino-cerebelárními trakty do mozečku
 - nepřímá spino-olivo-cerebelární dráha

- **funkční dělení somatosenzorických drah**

○ **lemniskální systém**

- tractus spino-bulbo-thalamo-corticalis
- taktilní cití a část propiocepce
- křížení na úrovni mozkového kmene
- zadní provazce míchy (1. neuron – pseudounipolární buňky začínající u periferních receptoru)
 - mediální fasciculus gracilis (Colli) pro dolní končetiny
 - laterální fasciculus cuneatus (Burdachi) pro horní končetiny
- přepojení v prodloužené míše (2. neuron)
 - nucleus gracilis
 - nucleus cuneatus
- přepojení ve VPL jádře thalamu (3. neuron) a dále do primární somatosenzorické kůry

○ **anterolaterální systém**

- tractus spino-thalamicus, spino-reticularis a spino-tectalis
- teplo a chlad, bolest, tlak, menší část (hrubšího) taktilního cití
- kříží se na úrovni vstupního míšního segmentu
- přední provazce míchy

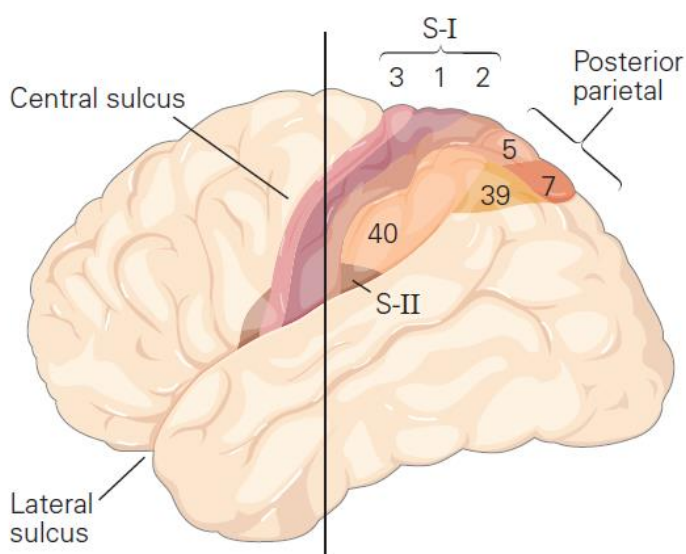
Somatosenzorické oblasti mozku

○ **primární somatosenzorická kůra (S1)**

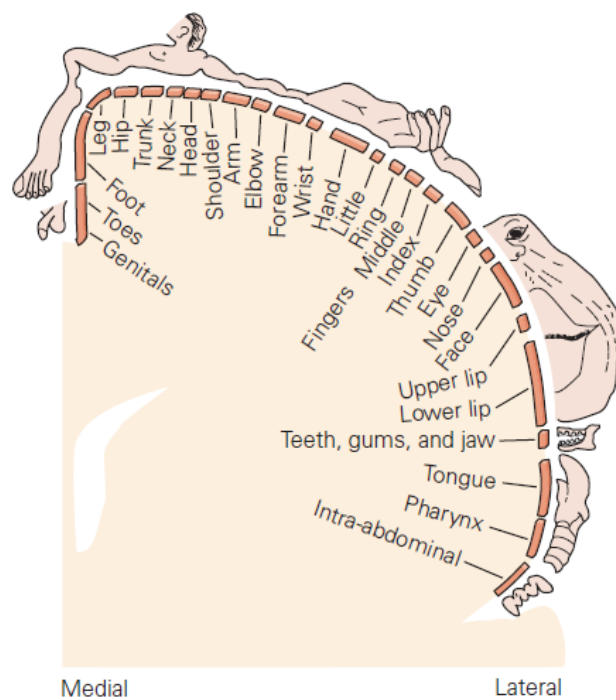
- lokalizována kaudálně od sulcus centralis
- somatotopické uspořádání
 - části těla s vysokou denzitou receptorů reprezentovány většími oblastmi S1 (např. ruce a obličej)
- Brodmanovy arey 3b, 3a, 1, 2
 - každá obsahuje kompletní somatotopickou reprezentaci těla
 - 3 - základní zpracování taktilních informací
 - 1 - vytvoření komplexních taktilních reprezentací
 - 2 – integrace exteroceptivních a propioceptivních informací
- S1 vysoce plastická
 - např. amputace prstu vede k zániku jeho reprezentace a expanzi reprezentací okolních prstů
 - maladaptivní plasticita hlavní příčinou vnímání fantomové končetiny po její amputaci

- **sekundární somatosenzorická kůra (S2)**
 - klíčová pro taktilní rozpoznávání předmětů
- v zadní parietální (asociační) kůře integrace somatosenzorických informací se zrakovými
 - vytváření reprezentace peripersonálního prostoru a její využití jako podklad pro interakci s okolním prostředím

A Somatosensory cortex



Sensory homunculus



32. Bolest

- definice bolesti (WHO): „Bolest je nepříjemný sensorický a emocionální prožitek spojený s aktuálním nebo potenciálním ohrožením tkání anebo je popisovaná výrazy takového poškození. Bolest je vždy subjektivní.“ (kýžená odpověď na otázku potenciálního examinatora, co je to bolest)

- percepce bolesti = nocicepce, noxa = poškozující stimulus vyvolávající bolest

- komponenty bolesti

- **senzorická** (diskriminativní)
 - lokalizace a charakter bolesti
- **emoční** (afektivní)
 - negativní emoční doprovod jako motivátor k ukončení působení bolestivého stimulu (případně ke snížení pravděpodobnosti chování vedoucího k opětovnému výskytu dané bolesti)
 - psychická bolest bez periferní (senzorické) komponenty jako forma trestu z hlediska regulace chování → negative reinforcement (stejně jako v případě periferní bolesti)
- **motorická**
 - motorické projevy tendence uniknout bolesti
- **vegetativní**

- klasifikace bolesti

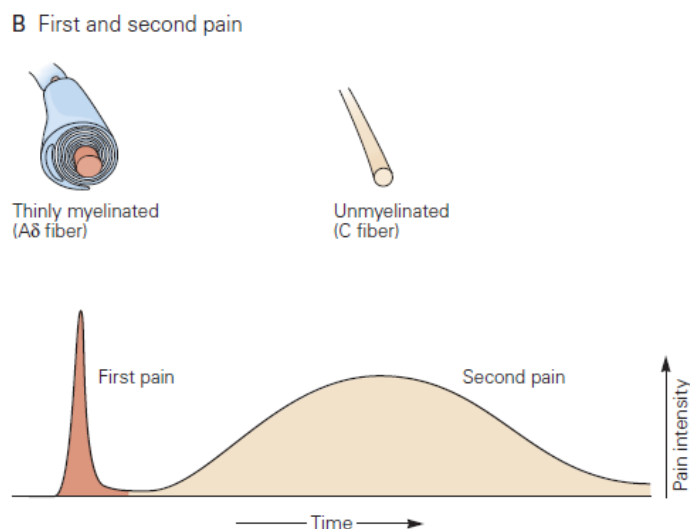
- akutní x chronická
- nociceptivní x neuropatická
 - nociceptivní bolest má původ v reálném poškození tkání
 - podkladem neuropatické bolesti je poškození somatosenzorického systému
- dle zdrojové lokace
 - povrchová
 - hluboká
 - svalová
 - viscerální (útrobní)
 - psychogenní
 - bolest vnímaná jako periferní, ale vznikající centrálně, např. u psychiatrických poruch

- nociceptory

- periferní sensorické neurony selektivně vnímající bolestivé podněty
- zpravidla volní nervová zakončení, vysokoprahová aktivace
 - exprimován specifický podtyp sodíkového voltage-gated kanálu (Nav1.7)
 - selektivní blokátor Nav1.7 (jed produkovaný druhem stonožek) má u animálních modelů potentnější analgetický účinek než morfin

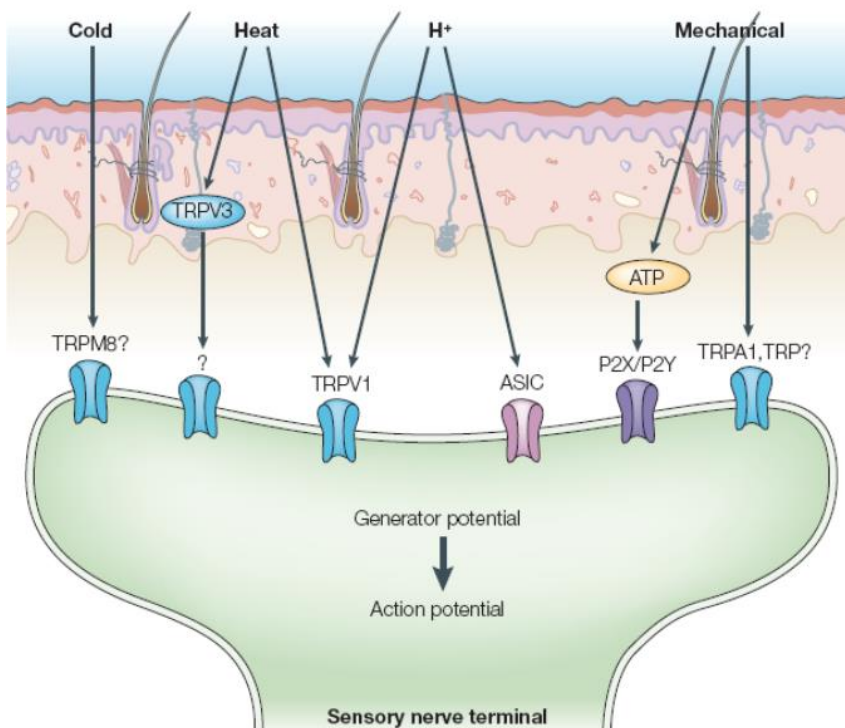
- **typy nociceptorů**
 - **teplotní**
 - aktivace: teploty $>45^{\circ}\text{C}$ nebo $<5^{\circ}\text{C}$
 - vlákna $A\delta$ (rychlost vedení 12-30 m/s)
 - **mechanoceptory**
 - aktivace: intenzivní mechanické stimuly (působení ostrých předmětů)
 - vlákna $A\delta$
 - bolest ostrá, lokalizovaná
 - **polymodální**
 - aktivace: mechanické, termické i chemické noxy
 - tupá, pálivá, difúzní bolest
 - vlákna C (rychlost vedení 0,5-3 m/s)
 - **silent nociceptory**
 - za běžných okolností bolestivými podněty neaktivovány
 - při rozsáhlejší poškození tkání dochází k jejich „probuzení“ působením zánětlivých mediátorů

- dvě složky bolesti v závislosti na rychlosti vedení vláken $A\delta$ a C:



- základní molekulární mechanismy nocicepce

- receptory aktivované specifickými noxickými podněty
 - rodina TRP kanálů (transient receptor potential channels)
 - TRPV1 (V = vanilloid) aktivován kapsaicinem (pálivá složka chilli papriček), teplem a H^+
 - TRPM8 \rightarrow „cold and menthol receptor“
 - další podtypy, nejnižší teplotní aktivace TRPA1, nejvyšší TRPV2
 - aktivace také nepřímo cestou bradykininových receptorů
 - ASIC (acid-sensing ion channels)
 - purinoceptory \rightarrow uvolnění ATP z mechanicky poškozených buněk



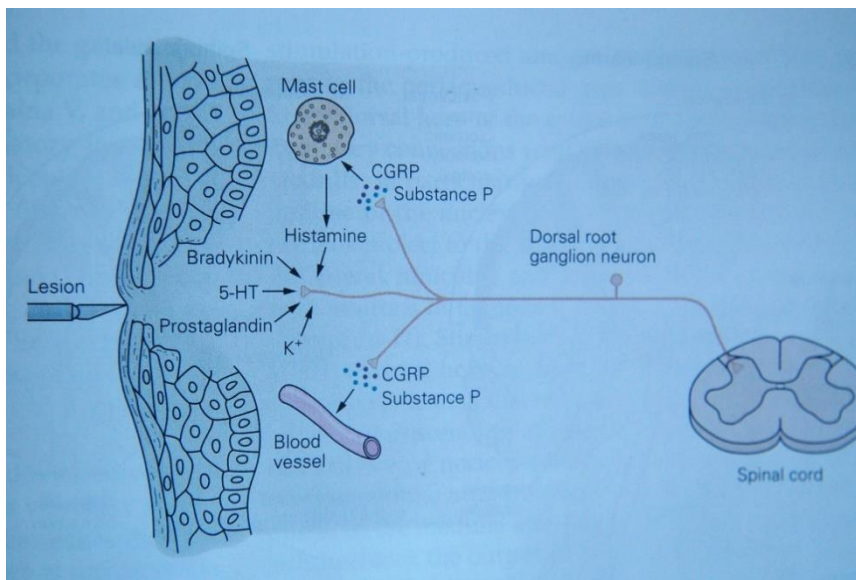
Pozn.: otazníky už neplatí, starší obr. použit z důvodu přehlednosti

- hyperalgezie a allodynie

- hyperalgezie = zvýšená bolestivost noxy, která i za běžných okolností vede k nocicepci
- allodynie = bolestivá reakce na podnět, který je za normálních okolností nebolestivý
- podkladem obojího periferní a centrální sensitizace

- bolest vyvolaná zánětem, neurogenní zánět, periferní sensitizace

- zánětlivé mediátory aktivují nociceptory, dochází k jejich sensitizaci
- naopak neuropeptidy (SP, CGRP) uvolňované z nervových zakončení potencují lokální zánětlivé procesy a navozují vazodilataci (projevem zarudnutí) → neurogenní zánět

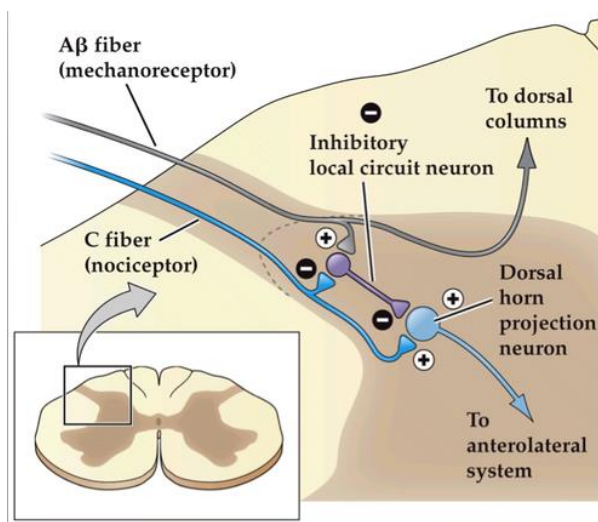


- centrální senzitivace (wind-up)

- repetitivní stimulace C vláken vede k potenciaci synaptického přenosu na úrovni zadních rohů míšních
- roli hrají NMDA receptory a substance P

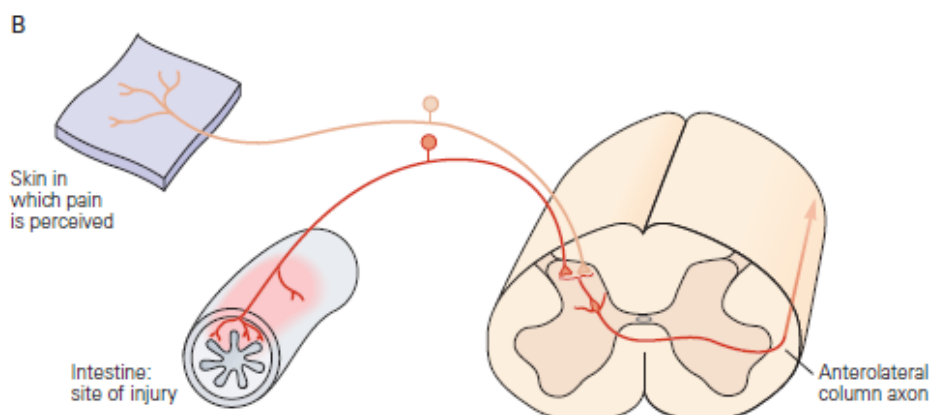
- vrátková teorie bolesti (gate control theory)

- konvergence nízkoprahových A β vláken (nebolestivá mechanorecepce) a nociceptivních C vláken na inhibičních interneuronech zadního rohu
 - aktivita A β interneuron excituje a aktivita C inhibuje
 - výsledkem je tlumení přenosu bolesti při zvýšené stimulaci nebolestivých mechanoreceptorů (negative gating) a naopak zesílení přenosu při aktivaci nociceptorů (positive gating)
 - praktickou demonstrací automatická tendence třepat rukou při spálení se
 - praktickou konsekvencí transkutánní elektrická nervová stimulace (TENS) pro léčbu chronické bolesti



- přenesená bolest:

- vzhledem ke konvergenci vláken na zadních rozích míšních může být vnímána viscerální (útrobní) bolest zároveň jako bolest povrchová
 - klinicky významným příkladem je vyzařování bolesti do levé horní končetiny při infarktu myokardu



- přepojení na zadních rozích míšních
 - vlákna Aδ: Rexedova lamina I, II a V
 - vlákna C: Rexedova lamina II

- dráhy bolesti

- na rozdíl od somatosenzorických vláken křížení už na úrovni vstupního míšního segmentu
 - **tractus spino-thalamicus (neospinothalamický trakt)**
 - vede rychlou pronikavou bolest
 - diskriminativní význam
 - možnost tzv. komissurotomie za účelem (neúplného) vyřazení bolesti
 - **tractus spino-reticularis (paleospinothalamický trakt)**
 - vede pomalou bolest, která je tupá a hůře lokalizovatelná (ztráta přesné somatotopické organizace v RF)
 - má také aktivační úlohu (RF→intralaminární jádra→difúzní kortikální projekce)
 - **tractus spino-mesencephalicus**
 - zodpovídá především za afektivní komponentu bolesti
 - projekce: periaquaeduktální šed', nuclei parabrachiales → amygdala

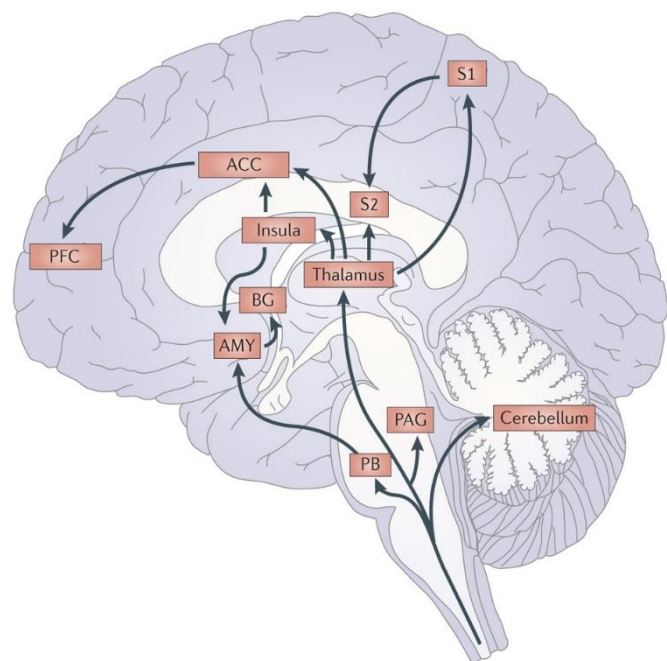
- thalamické přepojení nocicepčních drah z míchy
 - neospinothalamický trakt: VPL (nc. ventralis postero-lateralis)
 - paleospinothalamický trakt: posteriorní, mediánní a intralaminární jádra

- oblasti mozku důležité pro vnímání bolesti

- somatosenzorická kůra - diskriminativní komponenta
- periaquaeduktální šed' (PAG) a parabrachiální jádro
- insula a přední cingulum (ACC)
- amygdala
- orbitofrontální kůra

- modulace bolesti

- opioidní systém (viz otázka 12)
- descendentní modulace bolesti
 - sestupné noradrenergní a serotonergní dráhy z kmene tlumí přenos bolesti na míšní úrovni
 - duální inhibitory reuptaku noradrenalinu a serotoninu (SNRI, např. venlafaxin) mají analgetický efekt



- klinické aspekty

- farmakoterapie bolesti
 - neopioidní analgetika
 - NSAID (non-steroid antiinflammatory drugs)
 - inhibice cyklooxygenázy a snížení produkce prozánětlivých prostaglandinů
 - NÚ: při dlouhodobém užívání riziko žaludečních vředů, menší při použití Cox-2 preferenčních analgetik
 - opioidní analgetika viz otázka 12

- neurochirurgická a neuromodulační terapie bolesti
 - míšní elektrická modulace
 - možno kombinovat s implantací pump pro intrathekální aplikaci analgetik
 - DREZ-tomie (dorsal root entry zone, dorzální rzhizotomie)
 - léze na úrovni zadních rohů míšních
 - při denervační bolesti (e.g. avulze brachiálního plexu)
 - kortikální stimulace
 - elektrická modulace somatomotorických oblastí

- fantomová bolest
 - vnímání bolesti v amputované (fantomové) končetině
 - vznik pravděpodobně na podkladě maladaptivní plasticity
 - bolest lze vyvolat stimulací oblastí, které v somatotopické reprezentaci těla v S1 sousedí s reprezentací amputované části
 - faktorem také neuropatická bolest na úrovni pahýlu nervu

- kauzalgie
 - vznik při parciálním poškození periferních nervů
 - algický syndrom charakterizovaný trojicí příznaků
 - pálivá bolest
 - vegetativní dysfunkce v inervační zóně nervu (pocení, porucha prokrvení)
 - trofické změny

- syndrom thalamické bolesti (Dejerine-Roussy)
 - allodynie a dysestézie (pálení, svědění, brnění) na podkladě iktu thalamu (části VPL jádra)

- kongenitální analgézie (CIP, congenital insensitivity to pain)
 - podkladem řada mutací, zpravidla v genu SCN9A pro kanál Nav1.7
 - jiné složky somatosenzorického vnímání nenarušeny, u dětí častá poškození tkání



33. Oko – receptory a nervové buňky

- retina (sítnice) zajišťuje fototransdukcii a předzpracování zrakových informací

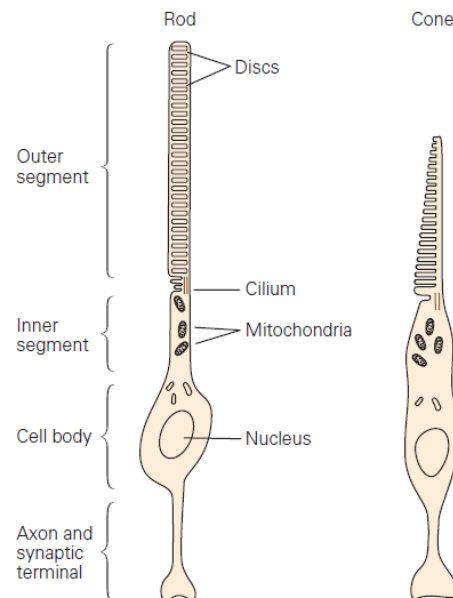
- o vidění již na úrovni sítnice aktivní, konstruktivní proces (ne pasivní zachycení obrazu jako v případě např. kamery) → paralelní detekce jednotlivých (low-level) aspektů zrakových informací

- retina vývojově pochází z mezimozku

- fotoreceptory:

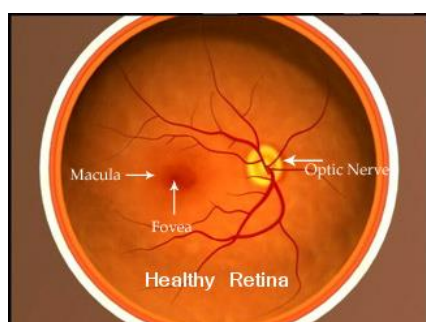
- o **tyčinky**

- morfologicky čtyři části
 - zevní segment
 - o membránové disky obsahující fotopigment
 - vnitřní segment
 - o mitochondrie
 - o se zevním segmentem spojen ciliem
 - tělo
 - axon se synaptickým terminálem
- vysoká sensitivita (detekce i jednotlivých fotonů), ale rychlá saturace
 - skotopické vidění (za sníženého osvětlení)
- u lidí 100 milionů tyčinek
- nepřítomné v centrální části sítnice (s nejvyšší hustotou čípků), hustota a velikost narůstá směrem k periférii



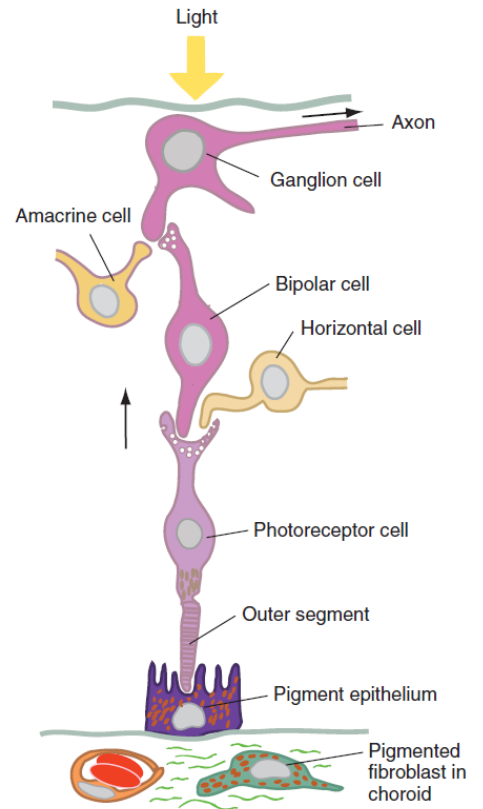
- o **čípky**

- morfologické členění stejné jako u tyčinek, zevní segment kratší a zúžený, disky splývají s membránou
- nižší sensitivita, ale vyšší dynamický rozsah
 - fopické vidění (za dobrého osvětlení)
- u lidí 6 milionů čípků
- tři typy dle maxima sensitivity na vlnové délky v rámci absorpčního spektra
 - L → long-wave (max 570 nm), červená
 - M → medium-wave (max 540 nm), zelená
 - S → short-wave (max 430 nm), modrá, nejmenší zastoupení
- fovea centralis
 - část sítnice s nejvyšší hustotou čípků
 - vnitřní část žluté skvrny (macula lutea)
 - nepřítomné cévy
 - uprostřed malá jamka – foveola → místo nejostřejšího vidění



- základní konektivita sítnice:

- fotoreceptory → bipolární buňky → ganglionové buňky
- horizontální buňky moduluji přenos informací z receptorových buněk na bipolární
 - laterální inhibice
 - zvláštností jsou reciproční dendrodendritické synapse (druhým místem výskytu olfaktorický bulbus=čichový lalok)
- amakrinní buňky ovlivňují přenos informací z bipolárních buněk na ganglionové
 - laterální inhibice → contrast enhancement (viz otázka 30)

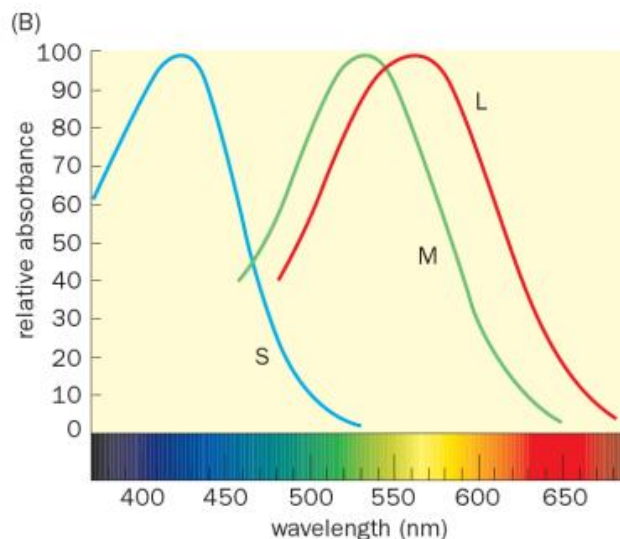


- vrstvy retiny (neurofyziologicky relevantní vrstvy, histologicky deset vrstev) :

- **externí nukleární vrstva**
 - fotoreceptory
 - nejdále od sklivce: foton poněkud paradoxně projde před absorpcí všemi níže uvedenými vrstvami
- **externí plexiformní vrstva**
 - synapse mezi fotoreceptory a bipolárními buňkami
 - horizontální buňky
- **interní nukleární vrstva**
 - bipolární buňky
 - amakrinní buňky
- **interní plexiformní vrstva**
 - synapse bipolárními a ganglionovými buňkami
- **ganglionová vrstva**

- fotopigment : rhodopsin = retinal + opsin (protein)

- prekurzorem retinalu vitamin A (all-trans-retinol)
- isoformy s rozdílnou citlivostí vůči rozdílným vlnovým délkám



- molekulární kaskáda fototransdukce :

foton(y) → absorpce retinalem

→ změna konfigurace z 11-cis na all-trans-retinal

→ změna konformace rhodopsinu (aktivní forma metarhodopsin II)

→ aktivace transducinu (G-protein)

→ aktivace fosfodiesterázy hydrolyzující cGMP

→ ↓ cGMP

→ ↓ vodivost cGMP-gated Na⁺ kanálů

→ hyperpolarizace fotoreceptoru

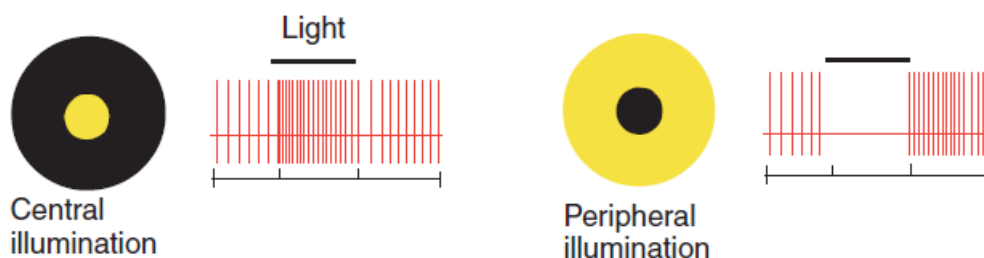
→ ↓ uvolňování glutamátu fotoreceptorem

- rychlá inaktivace fototransdukční kaskády (vybrané mechanismy):

- vnitřní GTPázová aktivita transducinu → inaktivace fosfodiesterázy → ↑ cGMP
- GCAP (guanylate cyclase activating protein) → ↑ cGMP
 - kalcium-dependentní (cGMP-gated kanály permeabilní i pro Ca²⁺), feedback
- recoverin a arrestin
 - recoverin je kalcium-dependentní inhibitor rhodopsin-kinázy → při poklesu koncentrace Ca²⁺ desinhibice rhodopsin-kinázy → následně fosforylovaný metarhodopsin II váže arrestin, který brání jeho interakci s transducinem (a tím pádem aktivaci fosfodiesterázy)

- retinální ganglionové buňky (RGCs)

- receptivní pole v centrální části sítnice úzké (0.1°), postupné rozšiřování směrem k periférii (až na 10°), narůstá i velikost RGCs
- dva základní typy
 - ON-cells a OFF-cells
 - nárůst aktivity v důsledku zvýšení světelné intenzity a inhibice jejím poklesem v případě ON-cells et vice versa
- receptivní pole RGCs mají dvě funkčně opačné oblasti
 - center a surround (kruhové uspořádání)
 - e.g. maximální excitace ON-cells vysokým jasnem v center a nízkým v surround, maximální inhibice při opačné situaci
 - prostorový kontrast, edge detection
- typy GC dle dynamiky odpovědi: sustained (málo se adaptující), transient (rychle se adaptující)



- organizace sítnice do specializovaných informačních kanálů (podrobněji viz ot. 34):
 - midget bipolar cells → P-ganglion cells → parvocelulární dráha
 - citlivost na barvy, v kůře navazuje ventrální zrakový proud („What“ pathway)
 - 80 % RGCs jsou P-cells (parvo=malý)
 - diffuse bipolar cells → M-ganglion cells → magnocelulární dráha
 - citlivost na kontrast, detekce pohybu, v kůře navazuje dorzální zrakový proud („Where“ pathway)
 - diffuse bipolar cells → bistratified RGCs → koniocelulární dráha

- patofyziologie a klinika:

- **vyšetření očního pozadí (oftalmoskopie)**
 - kromě zhodnocení integrity sítnice význam pro diagnostiku nitrolební hypertenze → tzv. městnavá papila (edém papily zrakového nervu) při zvýšeném intrakraniálním tlaku
 - papila je místem odstupu optického nervu
 - optický disk (papila společně se vstupním místem cév zásobujících sítnici) → slepá skvrna (subjektivně nevnímána, protože chybějící informace je aproximována z přiléhajících částí sítnice = filling-in)
- **dyschromatopsie (barvoslepost)**
 - periferní achromatopsie (úplná barvoslepost) vzácná
 - dichromatopsie geneticky podmíněná, X-vázaná dědičnost
 - protanopie - deficit vnímání červené barvy (název z pozice barvy v RGB aditivním barevném modelu → prot- řecky první, deuter-druhý)
 - deuteranopie - deficit vnímání zelené barvy (Daltonismus)
 - neschnopnost rozlišení červené a zelené
 - diagnostika: Ishiharův test
 - tritanopie málo frekventní
- **vybraná degenerativní onemocnění sítnice**
 - **makulární degenerace**
 - zpravidla věkem podmíněná
 - ztráta centrálního visu
 - dvě formy:
 - suchá (atrofická)
 - pomalý průběh
 - akumulovaná depozita (drúzy) mezi cévnatkou (choroidea) a sítnicí
 - terapie: nihil (pouze antioxidanty, e.g. lutein)
 - vlhká (exsudativní)
 - nebezpečnější, rychlejší progresse
 - podkladem prorůstání cév z choroidey
 - terapie: anti-VEGF, laserová koagulace
 - **retinitis pigmentosa**
 - genetický podklad (známo přes 100 mutací v různých genech)
 - progresivní degenerace tyčinek

- zpočátku zhoršené periferní vidění a pokles visu za sníženého osvětlení, postupný rozvoj tunelového vidění
- poškození epiteliální pigmentové vrstvy vede i k degeneraci čípků a ke slepotě



34. Anatomie a fyziologie centrální části zrakového systému

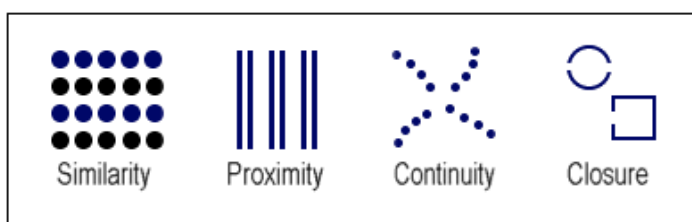
- centrální část zrakového systému zpracovává vizuální informace a umožňuje jejich využití dalšími systémy mozku

- jednotlivé kroky zpracování zrakových informací

- na úrovni retiny základní rozlišení barvy, kontrastu a směru pohybu
- na vyšších úrovních
 - detekce kontur (orientace hran apod.)
 - segmentace obrazu
 - odlišení scény od pozadí
 - vnímání hloubky
 - syntéza atributů jednotlivých objektů a jejich rozpoznání

- jedná se konstruktivní proces, zrakový systém nejen analyzuje, ale i anticipuje a predikuje strukturu zrakových vstupů na základě statistických pravidelností

- chybné predikce jsou podkladem optických iluzí
- základní low-level zákonitosti popisují tzv. Gestalt pravidla
 - grouping by:



- zraková dráha:

- **základní schéma zapojení:**

tyčinky a čípky

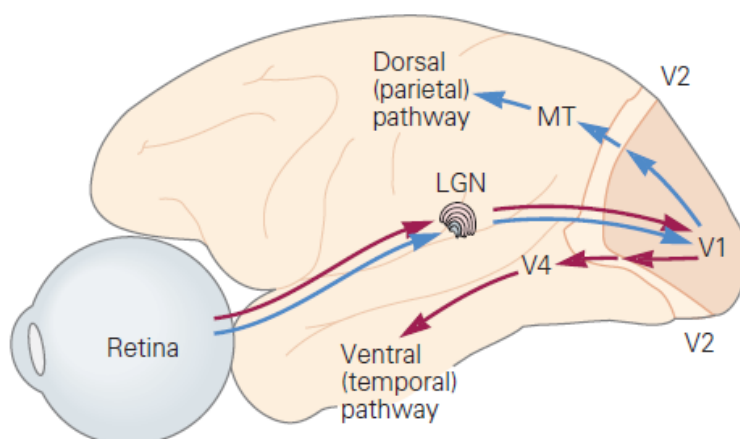
→ bipolární buňky

→ ganglionové buňky sítnice

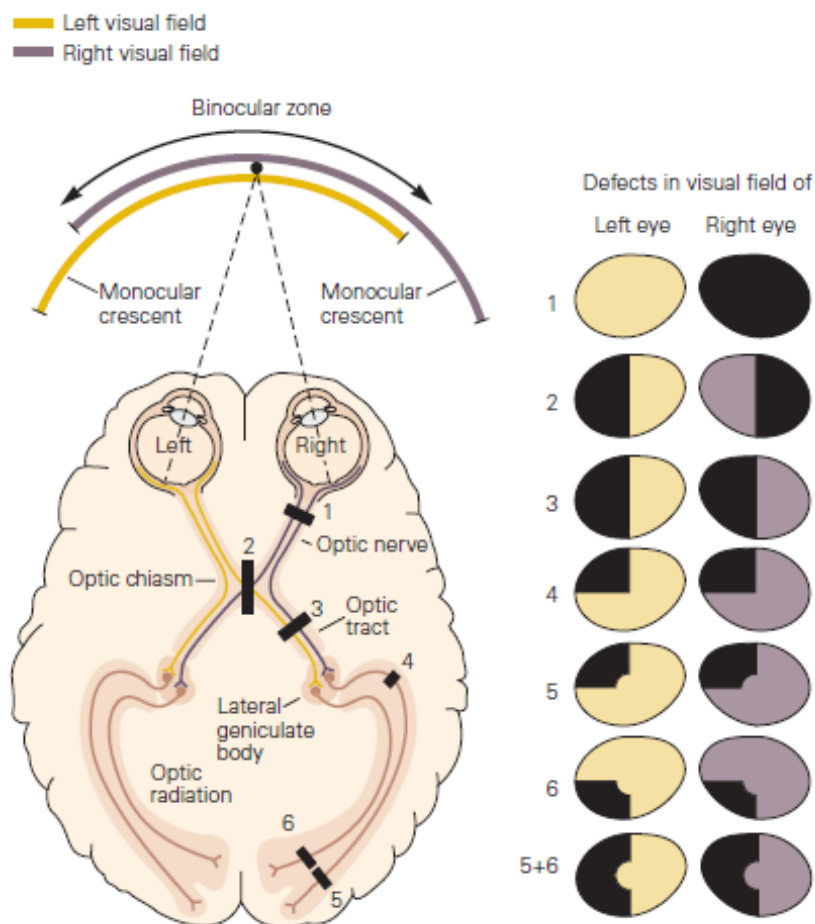
→ corpus geniculatum laterale (LGN)

→ primární zraková kůra (V1, BA 17)

a dále ventrální „What“ a dorzální „Where“ stream



- **uspořádání zrakové dráhy a dopad lézí v jednotlivých částech**
 - axony z mediálních polovin sítnice (vzhledem k optickému překlopení vstupy z laterálních polovin zorného pole) se kříží v chiasma opticum
 - → v levé hemisféře reprezentovány pravé poloviny zorných polí a v pravé hemisféře naopak

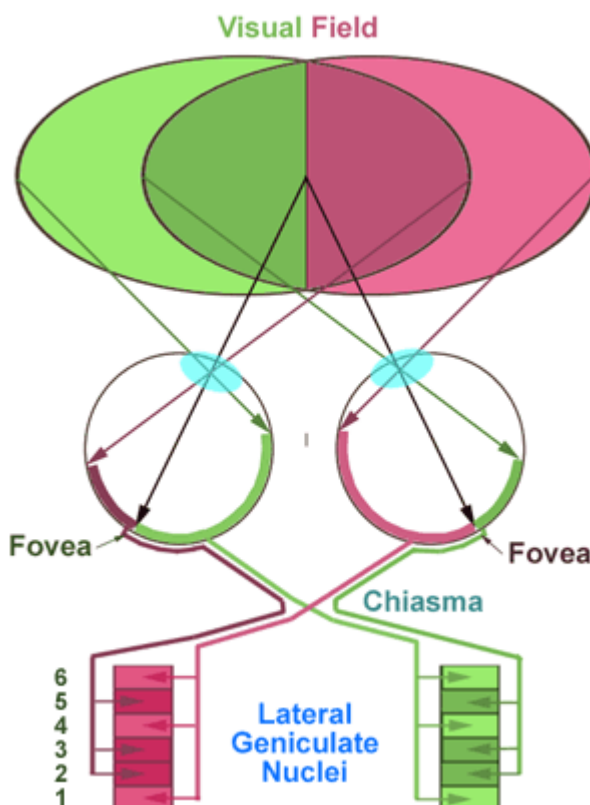
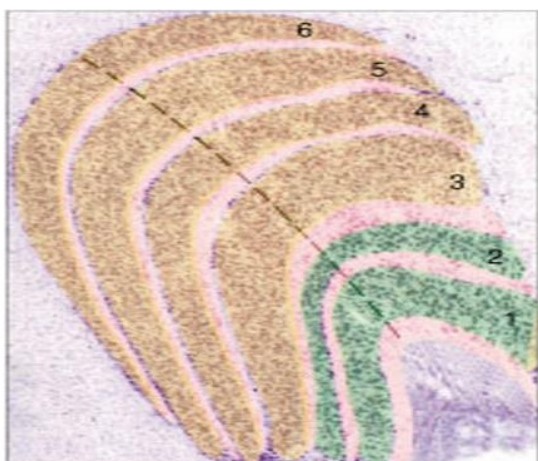


- (1) amauroza
- (2) bitemporální hemianopsie – nejčastější příčinou adenomy hypofýzy
- (3) kontralaterální hemianopsie
- (4) horní kontralaterální kvadrantová hemianopsie
- (5+6) parciální kvadrantové deficity

- při lézích samotné V1 centrální skotom (ohraničený výpadek) v kontralaterální polovině zorného pole
- při kompletní bilaterální lézi V1 korová slepota, při které ale mohou některé, zejména nevědomé reziduální aspekty zrakových funkcí zůstat zachovány → blindsight
- zrakové agnózie při lézích extrastriatových oblastí viz 67 (blindsight může být také přítomen, klasickou kazuistikou v literatuře pacient DF s lézí ventrálního proudu, který i přes absenci vědomé zrakové percepce byl schopen využití vizuálních informací pro jednoduché motorické úkony)

- laterální geniculatum (CGL)

- součást metathalamu
- dorzální čtyři vrstvy – parvocelulární dráha
- ventrální dvě vrstvy – magnocelulární dráha (viz níže)
- vrstva 2, 3 a 5 přijímá informaci z kontralaterálních polovin zorného pole
- vrstva 1, 4 a 6 z ipsilaterálních
- descendentní projekce z V1 do CGL jsou početnější než projekce ascendentní
 - zpětnovazebná („top-down“) modulace → selektivní pozornost



- **odbočky ze zrakové dráhy**
 - radix optica hypothalamica → ncl. suprachiasmaticus (cirkadiánní rytmy)
 - radix optica mesencephalica → ncl. opticus basalis → ncl. interstitialis Cajali (akomodace a konvergence)
 - do area pretectalis (dráhy pupilárního reflexu)
 - mióza (zúžení zornic) : area pretectalis → ncl. Edinger-Westphal → ganglion ciliare
 - mydriáza (rozšíření zornic): area pretectalis → RF → Budgeovo centrum (cilio-spinale) → ganglion cervicale superius
 - tektální zrakový okruh
 - gangliové buňky → colliculus superior (CS) → tektální motorické dráhy
 - funkcí rychlé reflexní pohyby očí a hlavy v návaznosti na zrakovou stimulaci (orienting responses)
 - u fylogeneticky nižších druhů CS plní většinu funkcí kůry (v porovnání s vyššími druhy)
 - do pulvinaru (thalamické asociační jádro) → multisenzorická integrace

- o **funkční organizace zrakové dráhy** – tři funkčně odlišné proudy vystupující z retiny

- **parvocelulární dráha**

midget cells (ganglionové buňky sítnice)

→ 4 dorzální vrstvy CGL

→ vrstva IVCbeta (V1)

→ blobs (barva) a interblobs (kontury)

→ thinstripes a interstripes (V2)

→ **ventrální zrakový proud („what pathway“)**

- **magnocelulární dráha**

parasol cells (ganglionové buňky sítnice)

→ 2 ventrální vrstvy CGL

→ vrstva IVCalpha (V1)

→ thick stripes V2

→ **dorzální zrakový proud („where pathway“)**

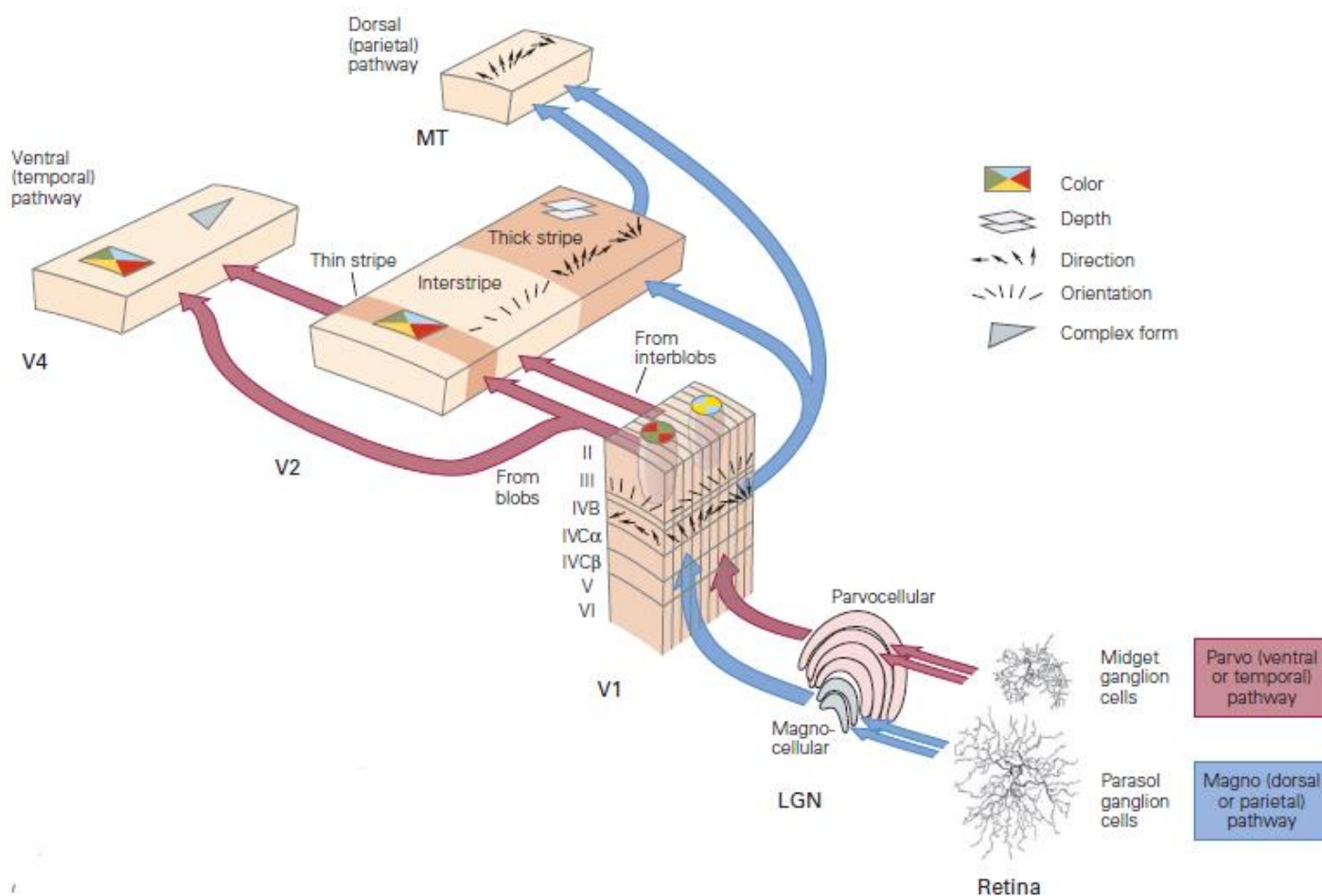
- koniocelulární dráha (na obr. dole vzhledem k menšímu funkčnímu významu vynecháno)

bistratified cells (ganglionové buňky sítnice)

→ interlaminární oblasti CGL

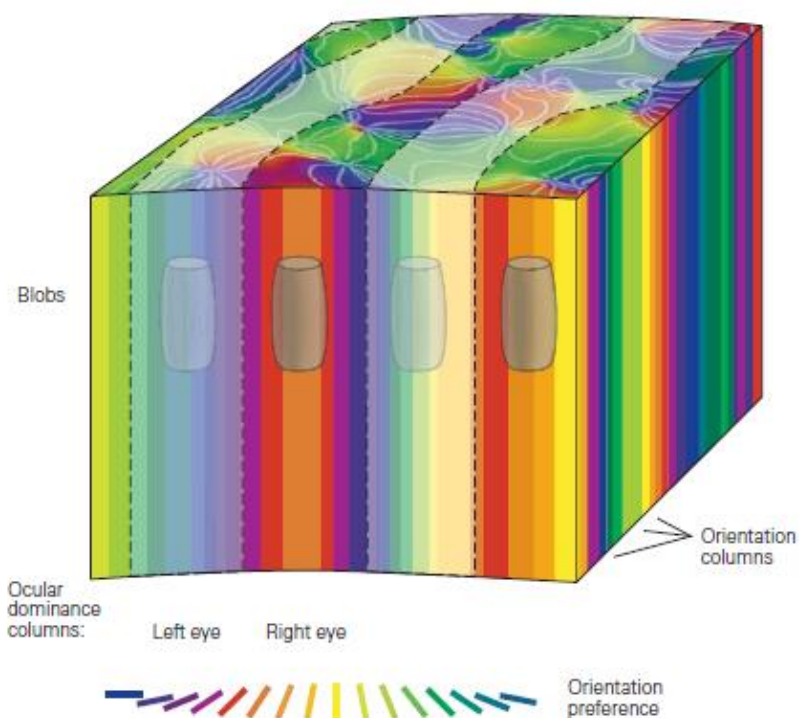
→ supragranulární (nad IV) vrstvy V1

→ ventrální zrakový proud



- primární zraková kůra (V1):

- průkopníky studia organizace zrakové kůry Hubel a Wiesel (NC 1981)
 - jako první demonstrovali přítomnost orientačně-selektivních neuronů ve zrakové kůře (simple cells)
 - vyšším stupněm v hierarchické organizaci jsou complex a hypercomplex cells
- **retinotopická organizace**
 - zraková kůra obsahuje topograficky uspořádanou reprezentaci sítnice
- **kolumnární uspořádání**
 - v jednotlivých sloupcích neurony se společnými funkčními vlastnostmi
 - orientation columns
 - dle preferované orientace
 - vzájemně uspořádány pravidelným způsobem
 - hypercolumns
 - orientation pinwheels
 - sloupce okulární dominance
 - podmíněno vstupy z vrstev CGL pro ipsi- nebo kontralaterální části sítnice
 - pro jejich vývoj nutná normální zraková zkušenost v krátké fázi raného vývoje (kritická perioda)
- **blobs a interblobs**
 - blobs jsou skupiny neuronů selektivně kódujících barvy
 - blobs pozitivitní na přítomnost cytochromoxidázy, tvary

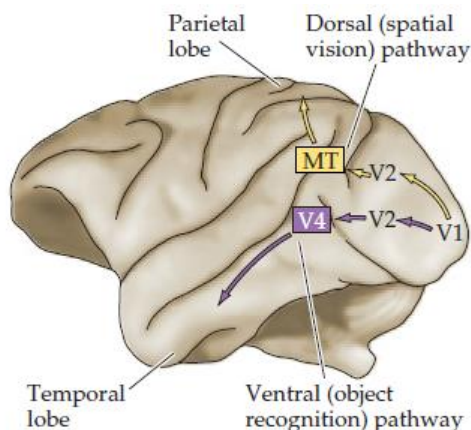


- sekundární zraková kůra (V2)

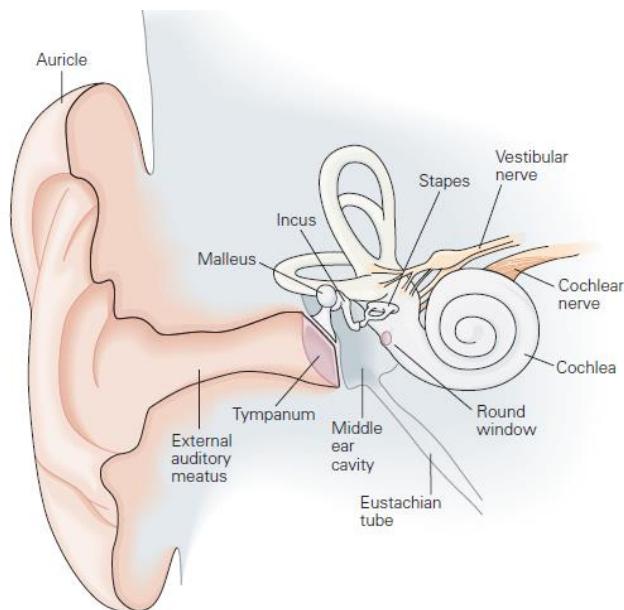
- na základě positivity cytochromoxidázy tři funkčně odlišné podčásti
 - **thick stripes** → směr pohybu, binokulární disparita
 - **thin stripes** → barvy
 - **pale stripes (interstripes)** → orientační selektivita

- vyšší oblasti zrakové kůry a proudy

- společně s V2 tzv. extrastriatová zraková kůra (X striate V1)
 - V1 striatová na podkladě žihání podmíněného přítomností okem viditelné stria Gennari (bílý pruh tvořený intrakortikálními myelinizovanými vlákny v L4)
 - u člověka celkově rozlišováno několik desítek podoblastí zrakové kůry
- konektivita mezi oblastmi obousměrná (feedback connection), role pravděpodobně v orientované pozornosti
- **ventrální proud („what pathway“)** slouží k rozpoznávání zrakových objektů
 - oblast V4 klíčová („hub“) pro vnímání barev
 - při lézi centrální achromatopsie
 - LOC (lateral occipital cortex)
 - zpracování složitějších tvarů
 - FFA (fusiform face area) + OFA (occipital FA)
 - při lézi prozopagnózie
 - PPA (parahippocampal place area) ad.
 - konečným místem proudu je spodní spánková kůra (inferotemporální kortex)
- **dorzální proud („where pathway“)** slouží k vnímání pohybu a k využití zrakových informací pro motoriku (nověji také označována jako „How“ pathway)
 - V5 (MT+) klíčová pro zrakové vnímání pohybu
 - při lézi akinetopsie
 - dorzální proud vede do zadní parietální kůry
 - zde integrován se somatosenzorickými informacemi pro vytvoření reprezentace peripersonálního prostoru (egocentrický referenční rámec)
 - projekce do prefrontální a premotorické kůry (motorické rozhodování)



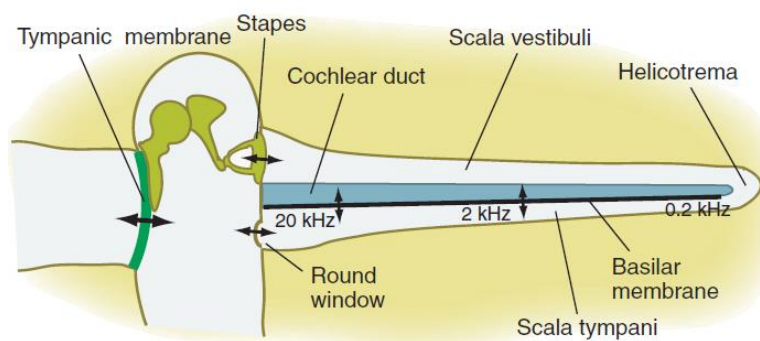
35. Sluch – vnitřní ucho a centrální části sluchového systému



Vnitřní ucho

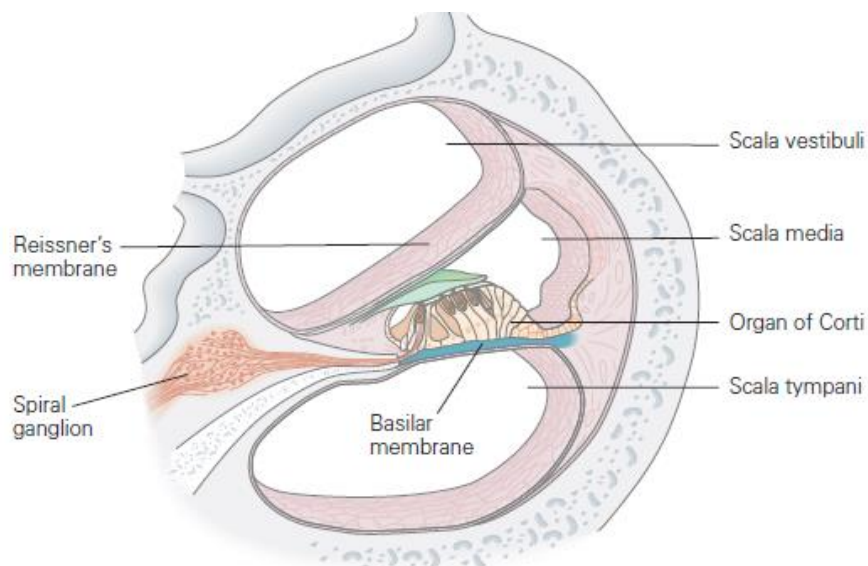
- cochlea (hlemýžď)

- vláskové buňky tonotopicky uspořádané (sestupně dle kódované frekvence)
 - vysoké frekvence bazálně a nízké apikálně
- celková délka 9 mm, 2,5-3 otáčky
- foramen ovale
 - nasedá na něj třmínek a mechanicky přenáší vibrace ze středního ucha
 - navazuje na něj scala vestibuli
- foramen rotundum
 - → scala tympani
- modiolus
 - kostěná centrální osa kochlely
- helicotrema
 - „konec“ (apex) hlemýžďe, spojení mezi scala vestibuli a scala tympani



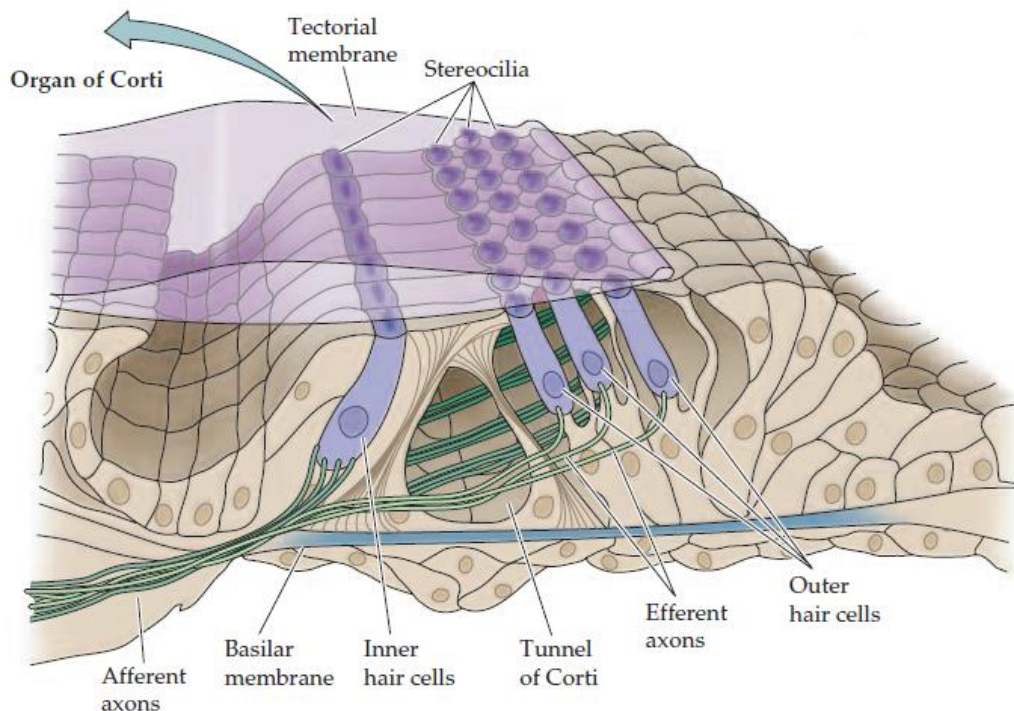
Pozn.: rozvinutá kochlea pro znázornění jejich základních částí a tonotopické organizace

- nachází se v labyrintu kosti skalní, labyrint má dvě části
 - membranózní část (ductus cochlearis)
 - vyplňuje endolymfa
 - iontové složení podobné intracelulární tekutině
 - vysoká koncentrace K^+
 - kostěná část (pars ossea)
 - prostor mezi membranózní částí a kostěným kanálem vyplňuje perilymfa
 - složení podobné likvoru, s vyšším zastoupením proteinů
- endokochleární potenciál
 - podkladem rozdíl koncentrace K^+ mezi endolymfou a perilymfou
 - velikost potenciálu cca 80 mV
 - funkční význam pro mechanotransdukcii vláskovými buňkami (viz dále)
- **vnitřní organizace kochleý**
 - cochlea rozdělena do tří segmentů (patrných na jejím průřezu)
 - **scala vestibuli**
 - součást kostěného labyrintu
 - od kochleární duktu oddělena Reissnerovou (vestibulární) membránou
 - na začátku je foramen ovale, na které nasedá třmínek (stapes) středního ucha
 - vyplněna perilymfou
 - **scala media (ductus cochlearis)**
 - obsahuje Cortiho orgán s vláskovými buňkami
 - vyplněna endolymfou
 - cévní zásobení (a udržování vysoké koncentrace K^+ v endolymfě) cestou stria vascularis
 - **scala tympani**
 - od scala media oddělena bazilární mebránou
 - přes helicotrema komunikuje se scala vestibuli
 - vyplněna perilymfou
 - na konci je foramen rotundum



- Cortiho orgán

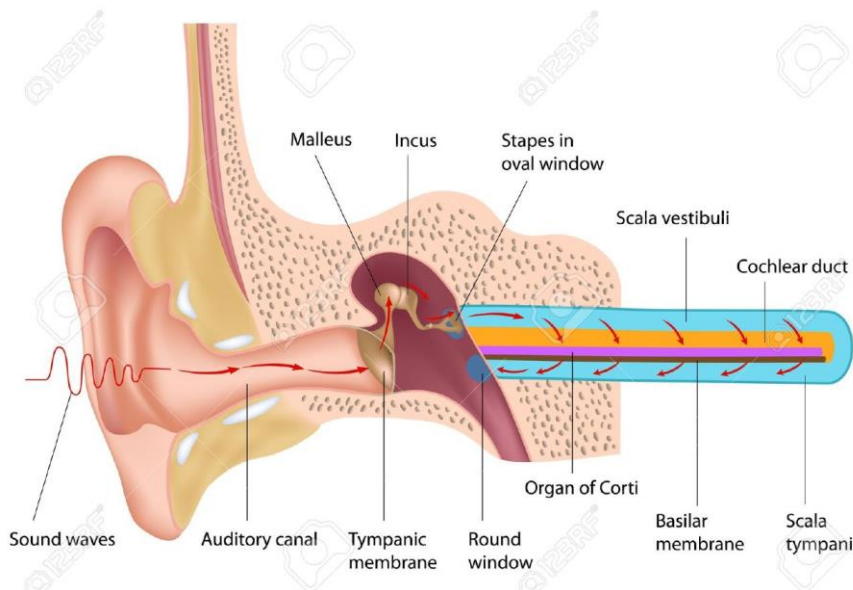
- vlastní receptorový orgán vnitřního ucha



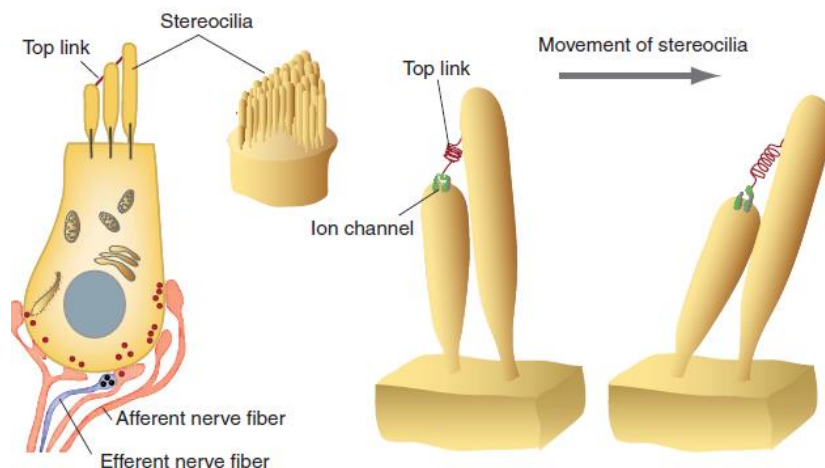
- usazen na bazilární membráně
 - vlna mechanického vlnění šířící se bazilární membránou od báze kochlely po apex stimuluje vláskové buňky Cortiho orgánu
- **dva typy vláskových buněk**
 - **vnitřní**
 - jedna řada, celkový počet 3500
 - zajišťují vlastní mechanotransdukcí
 - **vnější**
 - tři řady buněk, celkový počet 12500
 - jejich funkcí je amplifikace zvukových stimulů
- vláskové buňky kryty gelatinózní tectoriální membránou
 - podporuje propagaci vlnění
- dva typy podpůrných buněk
 - pillar cells
 - Deitersovy buňky
 - mezi nimi vytvořen Cortiho tunel

- morfologie a fyziologie vláskových buněk

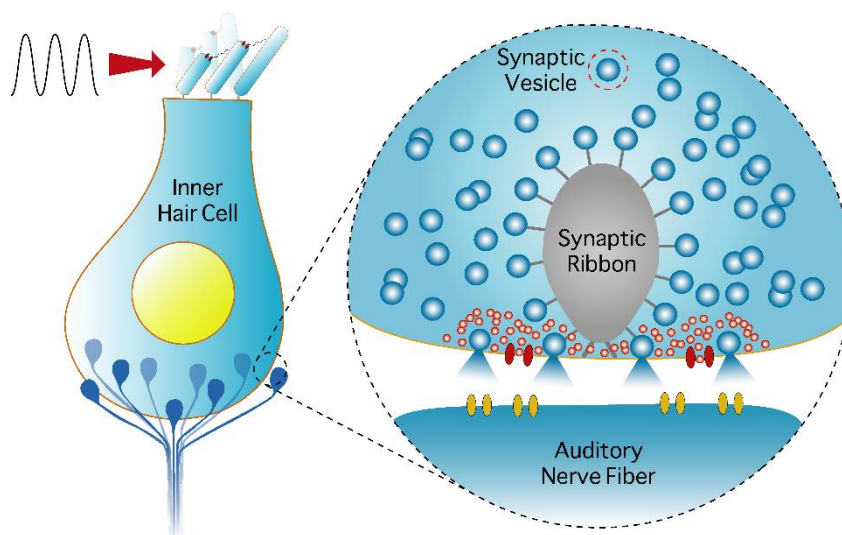
- transdukce mechanické energie zvukových vibrací na energii elektrickou
- zvuk → vlnění (nestlačitelné) perilymfy a následně endolymfy → vlnění bazilární membrány → deflekce stereocilií vláskových buněk zavzatých do tektoriální membrány
 - vzhledem k biofyzikálním vlastnostem bazilární membrány maximum vlnění pro čistý tón pouze v její úzké části → spektrální rozklad zvuků podél tonotopické osy



- stereocilia uspořádána dle velikosti
 - vzájemně propojené (tip links) → větší mechanická citlivost
 - pohyb cilií směrem k nejdelšímu → depolarizace
 - mechanismem vstup K^+ mechanosenzitivními iontovými kanály (v endolymfě je atypicky vysoká koncentrace K^+)
 - v opačném směru hyperpolarizace
- v případě OHC receptorový potenciál vede k jejich kontrakci (via prestin) → amplifikovaná stimulace IHC
 - elektromechanotransdukce v OHC
- cholinergní eferentní (olivokochleární) vlákna → hyperpolarizace vláskových buněk



- **ribbon synapse vláskových buněk**
 - speciální typ synapse umožňující multivesikulární uvolňování neurotransmiterů → rychlý a přesný synaptický přenos
 - prostorová asociace se zvýšeným počtem vápníkových kanálů
 - na jeden ribbon navázáno přes 100 vezikulů s neurotransmitery
 - jedna vlásková buňka může mít až 100 ribbons



Sluchový nerv

- součást VIII. hlavového nervu (nervus vestibulocochlearis)
- u člověka cca 30 000 vláken, tonotopická organizace kopírující kochleární
- těla neuronů v ganglion spirale (cochleare)
- **dva typy aferentních (centripetálních) vláken**
 - **typ 1**
 - bipolární, myelinizované
 - inervují IHCs
 - každé vlákno pouze pro jednu vláskovou buňku
 - jedna vlásková buňka inervována až několika desítkami axonů
 - **typ 2**
 - unipolární, nemyelinizované
 - inervují OHCs
- neurony s vlákny typu I mají různé dynamické vlastnosti
 - s vysokou spontánní aktivitou (> 20 Hz) → nízký práh
 - synapse na pilární straně IHC
 - cca 60 %
 - s nízkou spontánní aktivitou → vysoký práh
 - synapse na modiolární straně IHC

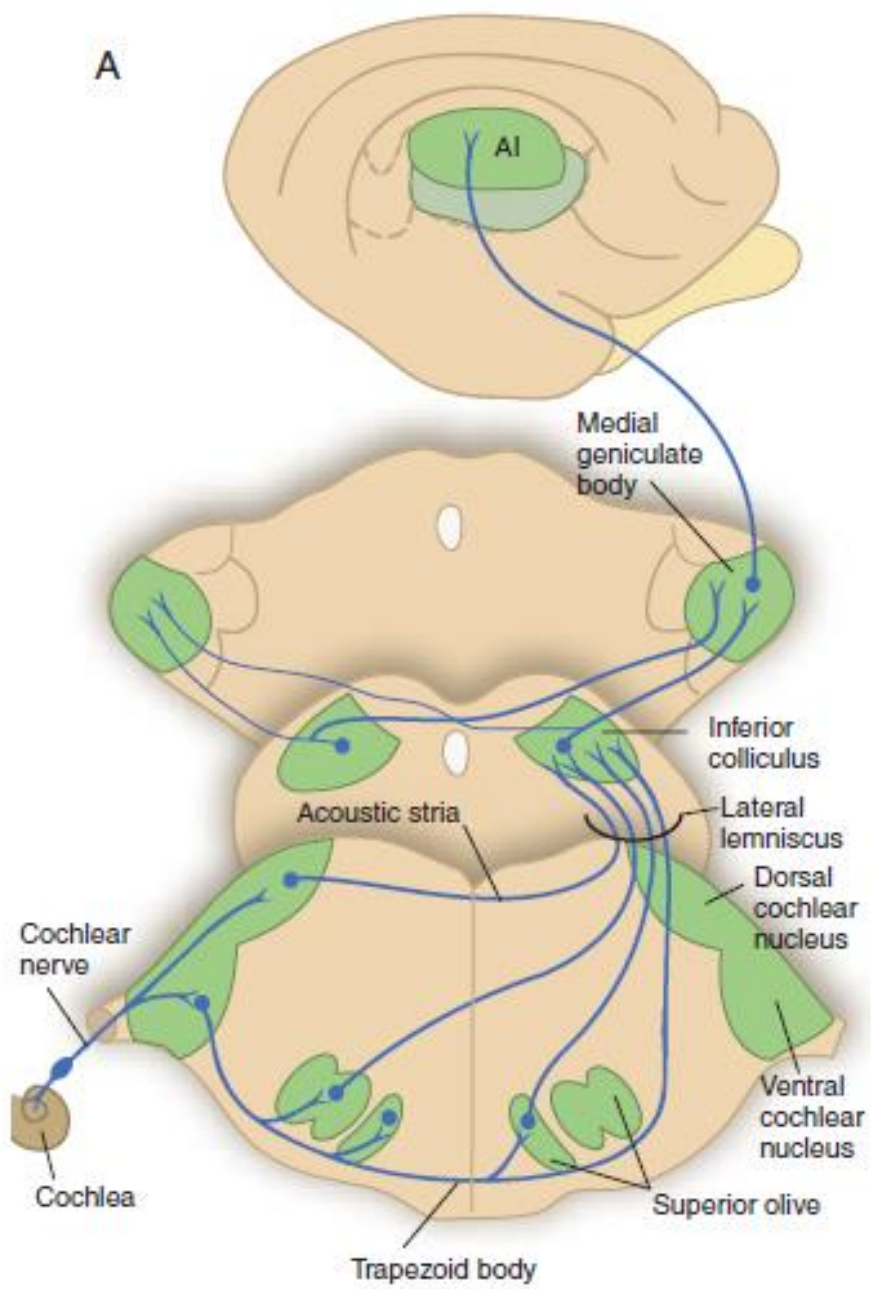
- akustický reflex (stapediový, atenuační)

- protektivní snížení citlivosti středního ucha při expozici intenzivnímu zvuku
- efektořem m. stapedius (tlumí pohyb třmínku-stapes) a m. tensor tympani (zvýšení tuhosti bubínku)

Centrální části sluchového systému

- sluchová dráha

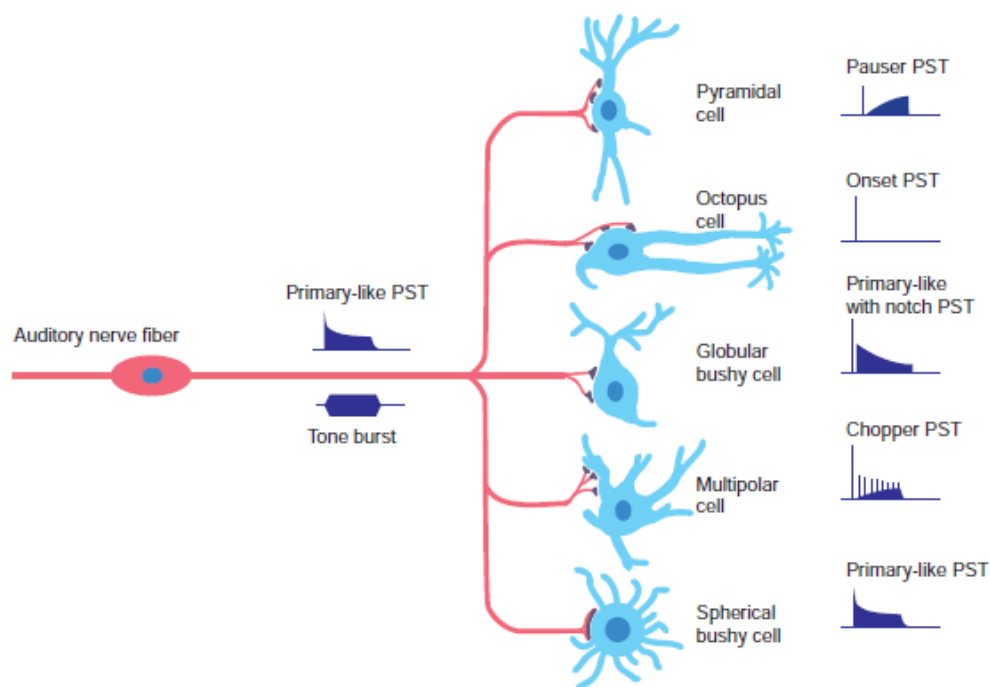
- větší část vláken překřížená, menší nepřekřížená
- v celém jejím průběhu udržováno tonotopické uspořádaní
 - v části jader méně vyjádřeno
- podkorové části se významně podílejí na zpracování sluchových stimulů, nejedná se pouze o pasivní přenos (podobně jako u ostatních senzoričkých systému, u sluchu význam preprocessingu ještě větší → vysoká temporální senzitivita nižších etáží)
- descendentní spojení mezi všemi částmi dráhy
- základní schematické ascendentní zapojení (všechny struktury pářové)
 - sluchový nerv → kochleární jádro → colliculus inferior → corpus geniculatum mediale → sluchová kůřa
 - kochleární jádro v laterální prodloužené míše
 - colliculus inferior v tectum mesencephali
 - corpus geniculatum mediale je sluchový thalamus (anatomicky přesněji metathalamus)
 - sluchová kůřa v horním temporálním gyru
- mezi ventrální a dorzální částí kochleárního jádra a colliculus inferior se sluchová dráha dělí do více paralelních kanálů (podčástí dráhy)
 - dorzální část kochleárního jádra
 - překřížení cestou stria acustica dorsalis a připojení k vláknům kontralaterálního laterálního lemnisku
 - colliculus inferior
 - laterální lemniskus je svazek vláken stoupající kmenem do colliculus inferior
 - sousedící mediální lemniskus je somatosenzoričký (tr. bulbo-thalamicus, součást dráhy zadních provazců)
 - ventrální část kochleárního jádra
 - překřížení přes corpus trapezoideum
 - část vláken přepojena v horní olivě nebo nuclei corporis trapezoidei, část jde přímo do laterálního lemnisku
 - obě skupiny cestou laterálního lemnisku
 - colliculus inferior



- kochleární jádro

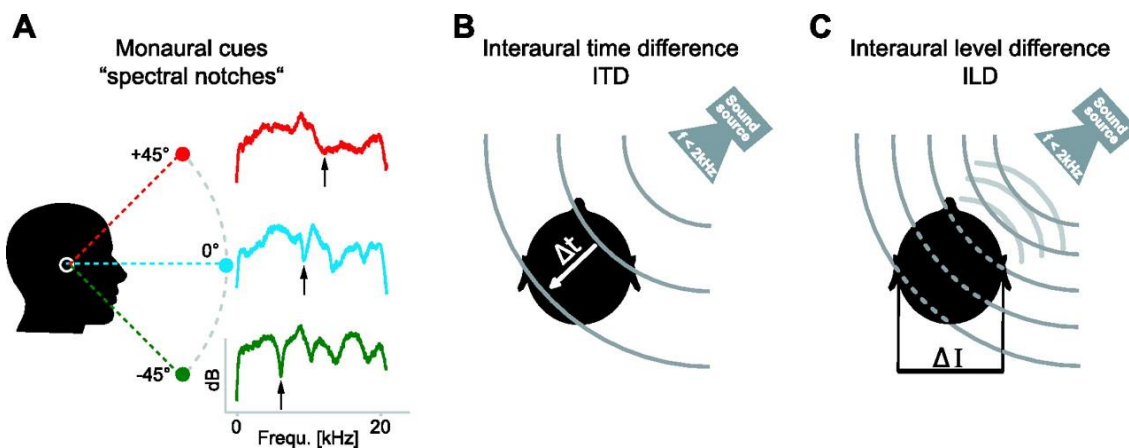
○ ventrální a dorzální část

- v dorzální části některé neurony bimodální, integrace sluchových informací se somatosenzorickými
 - souvislost se somatickým tinnitem (viz dále)
- různé typy neuronů s různými funkčními vlastnostmi:
 - některé pouze v dorzální části a jiné ve ventrální (konkrétněji nad rámec podrobnosti zkoušky)



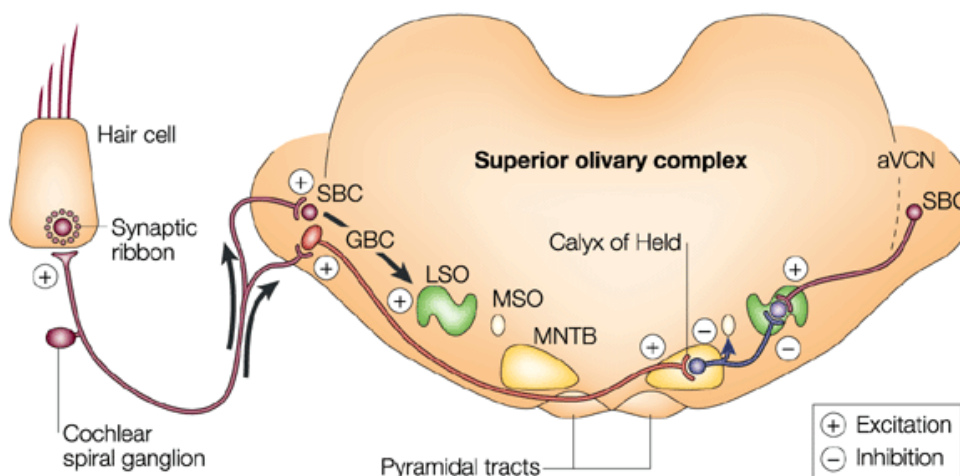
- horní oliva (nucleus olivarius superior) → lokalizace zvuků na základě interaurálního rozdílu v čase nebo intenzitě

- stanovení polohy zdroje zvuku v horizontální rovině (binaural cues)
- ve vertikální rovině mechanismus jiný, části zevního ucha a hlava působí při různých úhlech jako diferenciální frekvenční filtr (monoaural cues), na horní olivě nezávislé
 - při pohybech hlavy ale částečně využity i binaural cues

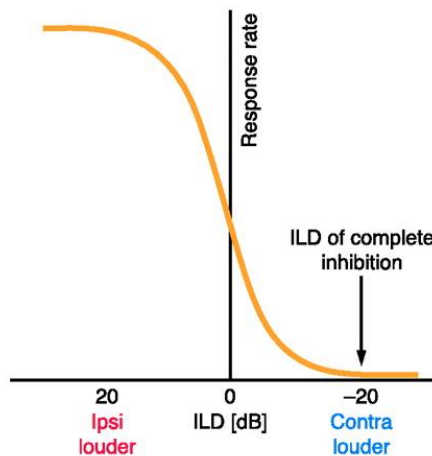
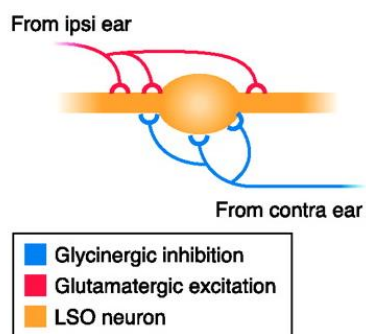


○ **laterální (LSO)**

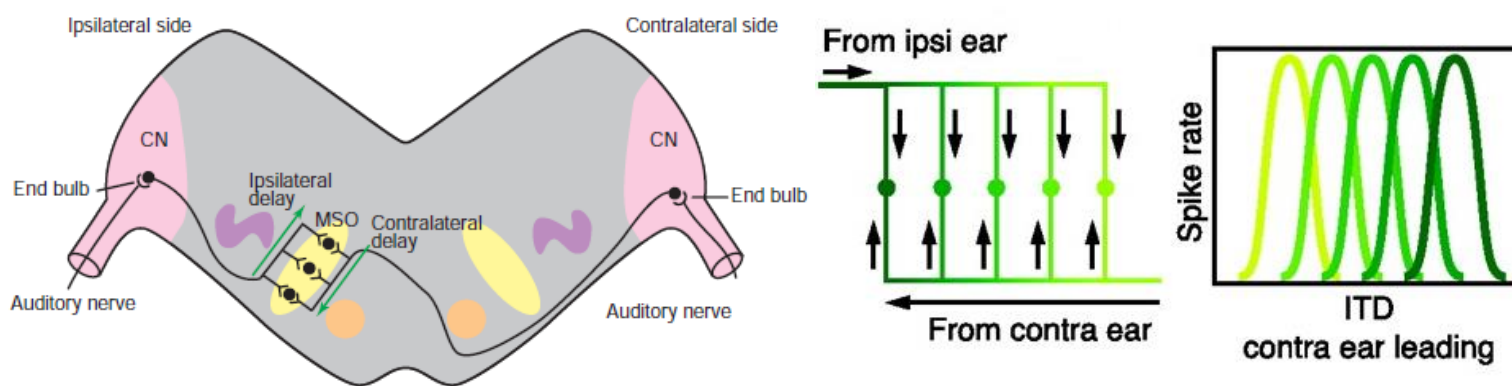
- interaural intensity differences → „sound shadow“
- vyšší (frekvence >2 kHz)
- excitace ipsilaterálního LSO a inhibice (primárně glycinergní) kontralaterálního přes MNTB (medial nucleus of trapezoid body) → výsledná firing rate kóduje rozdíl intenzit mezi stranami
 - Calyx of Held → neobvykle velká synapse axonů z CN (globular bushy cells) na neurony MNTB



Nature Reviews | Neuroscience



- **mediální (MSO)**
 - pro frekvence pod 2 kHz vzhledem k jejich delší vlnové délce nedochází ke vzniku dostatečného rozdílu v intenzitě → malé utlumení při průchodu hlavou
 - MSO jako koincidenční detektor
 - neurony dostávají vstupy z ipsi- i kontralaterální strany → aktivace pouze při koincidenci excitace z obou stran → vzhledem ke kontralaterálnímu zpoždění aktivovaný neuron reprezentuje pozici zdroje zvuku v horizontální rovině
 - mechanismus původně popsáný u ptáků a ve většině učebnic uváděný jako obecný, u savců ve skutečnosti s odlišnostmi, detaily nad rámec podrobnosti zkoušky



- jádra laterálního lemnisku

- část axonů v laterálním lemnisku přepojena
- tři hlavní skupiny jader s různými funkcemi, obecně předzpracování pro colliculus inferior (zejména temporální aspekty)

- colliculus inferior

- konvergují zde paralelní dráhy z kochleárního jádra → integrace spektrálních a prostorových informací
- některé neurony selektivně odpovídají na amplitudové (AM) nebo frekvenční (FM) modulace
- centrální jádro (CIC)
 - tonotopická organizace nejvíce vyjádřena
 - projekce do ventrální části MGB a dále do primární sluchové kůry
- další jádra
 - dorzální a externí
- spojení s colliculus superior → orientace hlavy směrem k významným zvukům

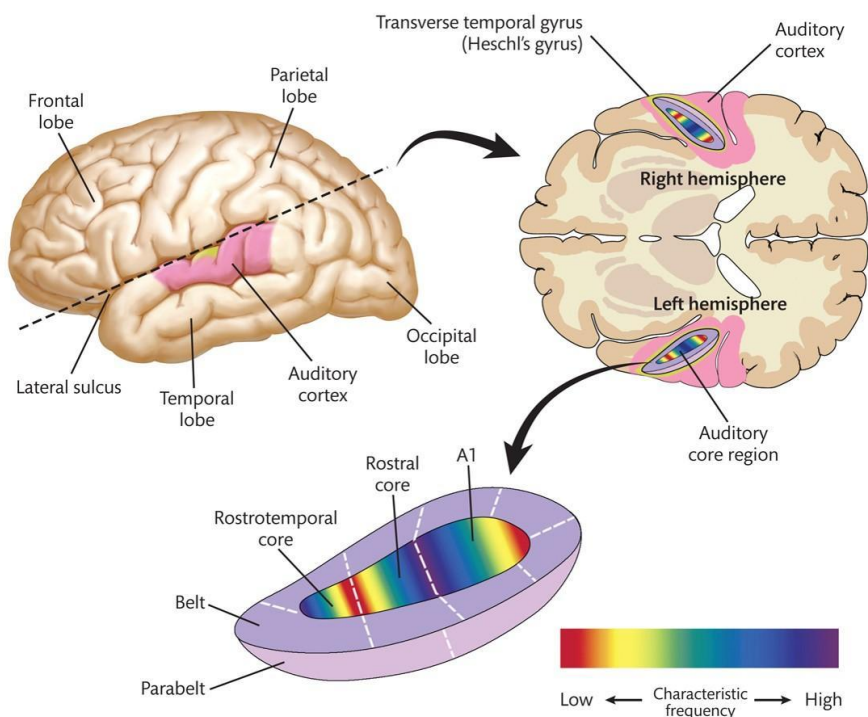
- corpus geniculatum mediale (MGB, medial geniculate body)

- masivní descendní projekce ze sluchové kůry → mj. orientovaná pozornost
- spojení s amygdalou
 - hrubě vyhodnocené stimuly pro rychlou emoční reakci (strach, úlek)
- ventrální (MGBv)

- projekce do primární sluchové kůry
- dorzální a mediální

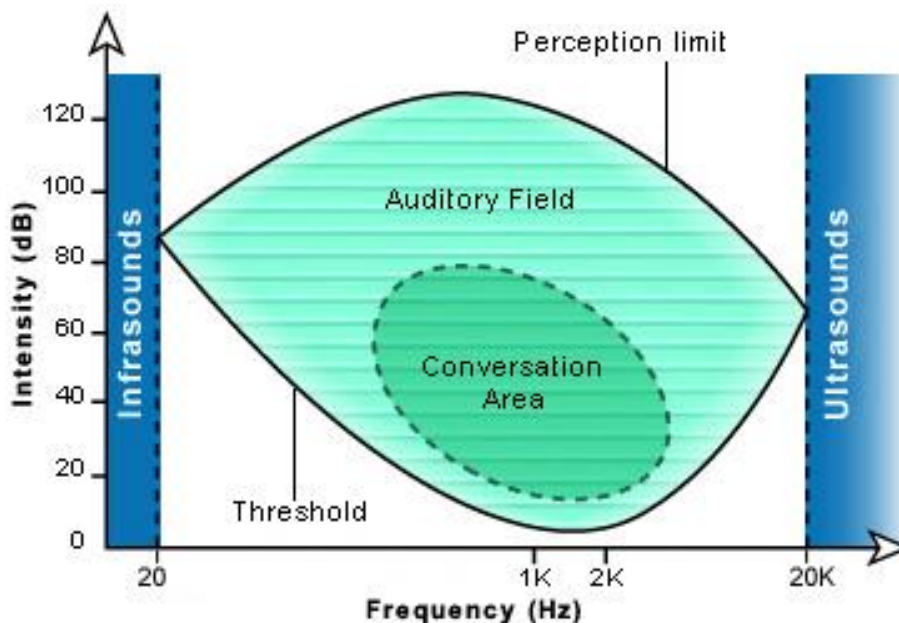
- sluchová kůra

- nachází se na horním zadním okraji temporálního laloku
 - Heschlův závit (BA 41)
 - primární sluchová kůra
 - planum temporale (BA 42)
 - větší v levé hemisféře
 - unimodální sluchová asociační oblast v BA22
- **core (primární sluchová kůra, A1)**
 - více tonotopicky organizovaných podoblastí
 - u člověka nižší frekvence vpředu
 - neurony primární sluchové kůry mají stejně jako neurony nižších úrovní sluchové dráhy své charakteristické frekvence a receptivní pole
 - část neuronů má selektivní odpovědi na amplitudově nebo frekvenčně modulované podněty
 - podskupina neuronů citlivé na různé stranové kombinace stimulace
 - EE excitované vstupy z obou uší (více kontralaterálně)
 - EI excitované kontralaterálně a inhibované ipsilaterálně
 - některé neurony odpovídají na začátek stimulu (on-responses), jiné se pomalu adaptují a další signalizují konec (off-responses) podnětu (obecněji konec specifické podsložky komplexnějšího stimulu)
 - v porovnání se zrakovou a somatosenzorickou kůrou současný stupeň pochopení výpočetních operací ve sluchové kůře obecně menší
- **belt a parabelt (sekundární a unimodální sluchová asociační kůra)**
 - méně vyjádřené tonotopické uspořádání
 - komplexnější aspekty zvuků, vytváření sluchových objektů
 - pravděpodobně podobný ventrální „what“ (do předního temporálního laloku) a dorzální „where“ (do zadní parietální kůry) proud jako ve zrakové kůře



Klinické aspekty

- fyziologický frekvenční rozsah slyšení u člověka: 20 Hz – 20 kHz
 - řeč 300 – 3000 Hz (u některých osob s chromozomální výbavou XX i výše)
- fyziologický amplitudový rozsah (intenzita zvuků) slyšení u člověka: 0 – 120 dB
 - závisí na frekvenci → nejvyšší citlivost na 1 – 3 kHz (zhruba odpovídá řeči)
 - nad 120 dB zvuky vnímány jako bolestivé, poškození vnitřního ucha a sluchového nervu
 - delší expozice intenzitám cca >80 dB může také vést k poškození vláskových buněk



Pozn.: tvar prahové křivky didakticky zjednodušený, ve skutečnosti průběh méně hladký.

- základní klinické vyšetření sluchu
 - audiometrie → stanovení sluchových prahů
 - subjektivní
 - pacient tlačítkem indikuje percepci tónu
 - stimulační baterie více tónů s různými intenzitami → stanovení prahů (minimálních detekovatelných intenzit) na jednotlivých frekvencích → audiogram
 - objektivní
 - kmenové potenciály (BERA = brainstem evoked response audiometry)
 - otoakustické emise
 - aktivace vnitřního ucha sluchovým podnětem
 - rozkmitání vnějších vláskových buněk
 - měřitelná akustická emise
 - zhodnocení funkční integrity kochley

- kmenové potenciály
 - stanovení sluchových prahů zmiňovaných výše
 - možnost odlišení lokalizace patologie v různých částech sluchové dráhy (blíže viz 45)
 - výnamné je využití u malých dětí (jediná možnost posouzení funkce centrálních částí sluchového systému)

- presbycusis (stárnutí sluchového systému blíže viz 23)

- přirozená ztráta sluchu ve stáří
- postupná degenerace vláskových buněk a/nebo vláken sluchového nervu
 - postiženy primárně vyšší frekvence
 - často přítomná dysfunkce stria vascularis
- centrálně zhoršená extrakce zvuků v zašuměném prostředí a zhoršené porozumění řeči → negativní sociální konsekvence
 - zesílené při pozdější degeneraci vláskových buněk na nižších frekvencích

- periferní poruchy sluchu (nedoslýchavost=hypakuze)

- dvě základní skupiny
 - převodní
 - na úrovni středního nebo zevního ucha
 - percepční
 - postižení kochley nebo sluchového nervu (např. při schwannomech n. VIII – poměrně častý nádor projevující se primárně poruchou sluchu)
- orientačně převodní odlišitelné jednoduchými testy (kostní vedení pomocí ladičky – Rinné a Weber, tympanometrie)

- tinnitus

- perzistující pískání v uších (nebo jiné jednoduché zvuky, např. hučení nebo klikání)
- v patogenezi periferní i centrální složky
 - zánik vláskových buněk (více na vysokých frekvencích)
 - centrálně narušená inhibice (maladaptivní plasticita)
- riziková je expozice zvukům s vysokou intenzitou → poškození vláskových buněk a jejich ribbon synapsí, degenerace vláken sluchového nervu
 - akustické trauma (akutní nebo chronické)
 - při akutním akustickém traumatu často tinnitus reverzibilní
- tinnitus mohou poškozením vláskových buněk také vyvolat vysoké dávky některých léků, např.
 - kyselina acetylsalicylová (aspirin) a NSAID (e.g. ibuprofen)
 - tetracyklin, gentamycin a další antibiotika
 - cisplatina (cytostatikum)
- somatický tinnitus → u některých pacientů provokace nebo modulace intenzity tinnitu somatosenzorickou stimulací v oblasti hlavy a/nebo krku

- zvýšený výskyt tinnitu při presbyakuzi ve stáří
 - degenerace vláskových buněk podobně jako při akustickém traumatu
 - léčba často neúčinná (pouze symptomaticky vazodilatancia), významné zhoršení kvality života, v extrémních případech vedoucí až k suicidiu
- kochleární implantáty
- indikovány u vážných percepčních poruch, včetně vrozených u dětí
 - funkce vláskových buněk nahrazena elektrickou stimulací vláken sluchového nervu → implantace pole elektrod do kochley



36. Vestibulární systém

- vestibulární systém registruje statickou polohu hlavy v prostoru a dynamická zrychlení na ní působící

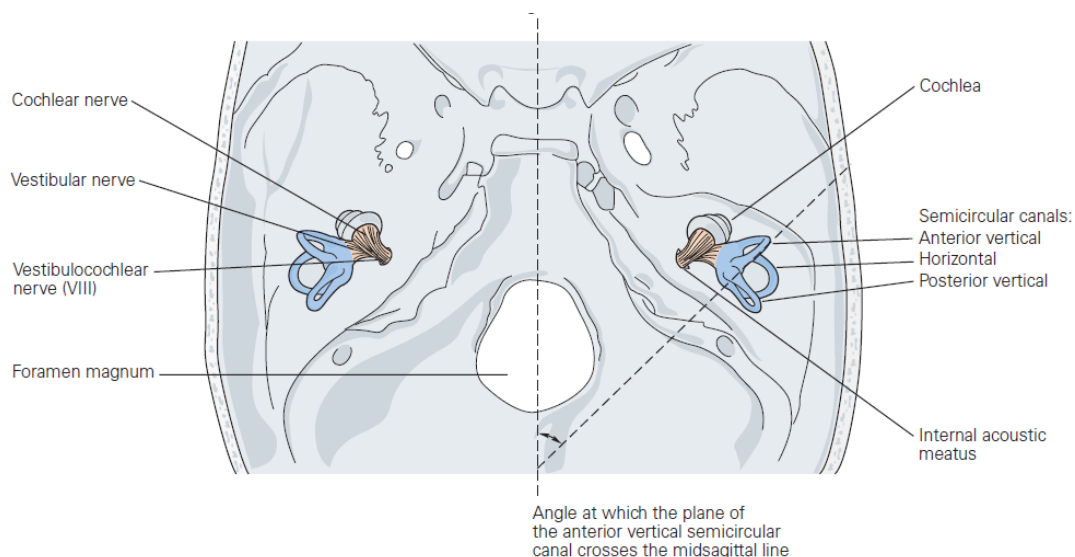
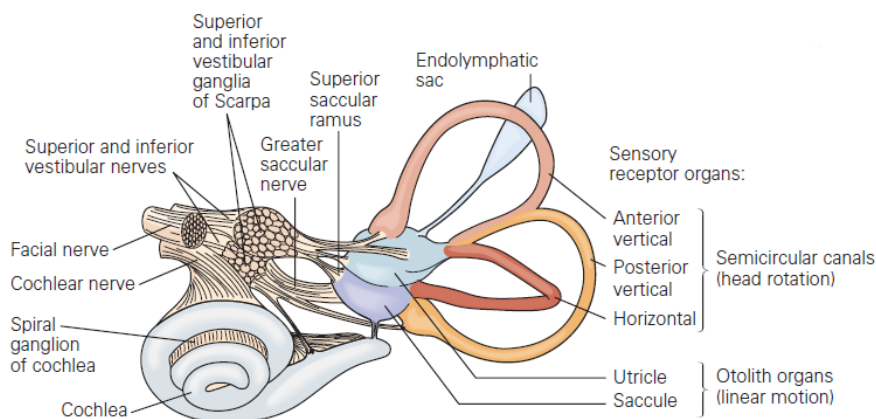
- využití vestibulárních informací

- udržování rovnováhy
 - labyrintové reflexy
- korigování směru pohledu (pozice očních bulbů) v závislosti na pohybu hlavy
 - vestibulo-okulární reflexy

- vnímání rovnováhy je kromě informací z vestibulárního systému závislé také na zrakových a proprioceptivních vstupech

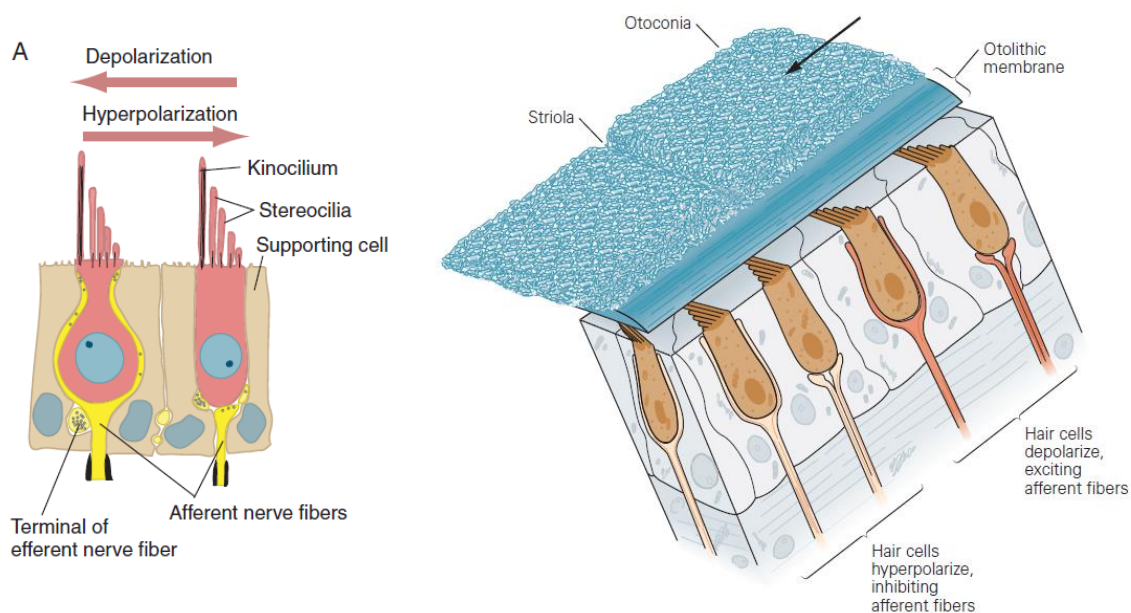
- **vestibulární aparát**

- součástí vnitřního ucha
- kostěný labyrint kosti skalní
- sestává z pěti částí, každá má své vláskové buňky
 - **dva otolithové orgány** → vnímají lineární zrychlení a polohu hlavy
 - **sacculus**
 - **utricle**
 - **tři semicirkulární kanálky** → vnímají rotace hlavy (angulární zrychlení)
 - **přední vertikální**
 - **zadní vertikální**
 - **laterální horizontální**



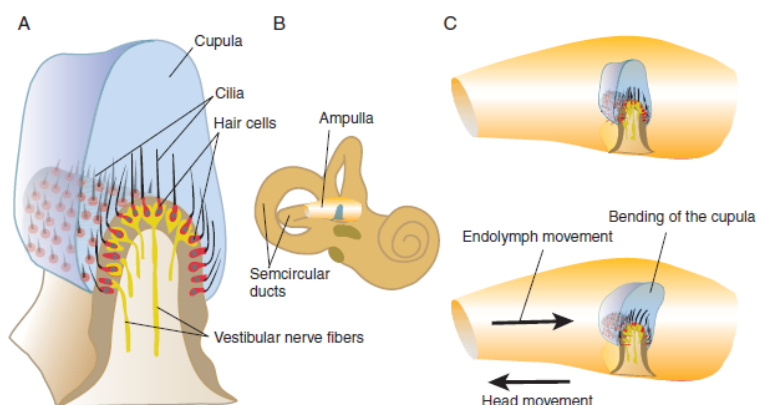
- vláskové buňky vestibulárního systému

- 50 -110 cilií uspořádaných dle velikosti
- jedno dlouhé kinocilium
 - na rozdíl od aktinových cilií mikrotubulární
- při zrychlení působícím na hlavu pohyb endolymfy (via cupula, viz níže) nebo otolithů ohýbá cilia a kinocilium
 - důsledkem je v závislosti na směru deflekce depolarizace (od cilií směrem ke kinociliu) nebo hyperpolarizace
- morfologicky rozlišitelné dva typy (funkční rozdíl nejasný)
 - typ 1 : rozšířené tělo tvaru láhve
 - typ 2 : úzké tělo



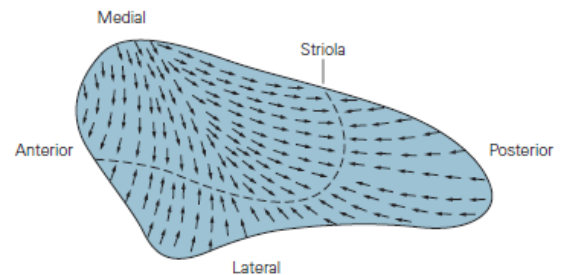
- semicirkulární kanálky (canales semicirculares)

- navzájem kolmé, každý reprezentuje jednu rovinu trojrozměrného prostoru
- v části přiléhající k utriculu každý má každý kanálek rozšíření (ampula)
 - v ampule příčná vyvýšenina (crista ampullaris)
 - na cristě se nacházejí vláskové buňky, jejich cilia zavazata do rosolovitého příkrovu (cupula)
 - počet vláskových buněk ~ 8000



- sacculus a utriculus

- váčkovitá rozšíření membranózního labyrintu
- sacculus uložen dorzálněji, utriculus přibližně v rovině horizontálního semicirkulárního kanálku
- v sacculu i utriculu jedna macula
 - plocha s vláskovými buňkami (HC)
 - v sacculu ~ 15 000 HC, v utriculu ~ 30 000 HC
 - otolithy (otoconia) jsou drobné krystalky uhličitanu vápenatého
 - jejich pohyb ohýbá cilia vláskových buněk
 - kryty otolithovou membránou
 - velikost 1-10 μm , počet řádově miliony
 - orientace vláskových buněk nehomogenní
 - gradienty sensitivity
 - změna polarity cilií v centrálním zařezu zvaném striola
- utriculus a sacculus registrují lineární zrychlení (např. rozjezd nebo brždění auta na rovné silnici)
 - protože gravitační pole také uděluje lineární zrychlení, vnímají též statickou polohu hlavy v prostoru
 - utriculus detekuje naklonění hlavy do stran
 - sacculus naklonění hlavy dopředu a dozadu (ventrální a dorsální flexe)



- vestibulární dráhy:

- z vestibulárních orgánů cestou n. VIII do čtyř hlavních vestibulárních jader v mozkovém kmeni (superior, inferior, medialis, lateralis)
 - odtud
 - do míchy: vestibulo-spinální trakt (mediální a laterální)
 - do mozečku: vestibulo-cerebelární trakt (nepřímý, má přímou obdobu obcházející vestibulární jádra)
 - k jádrům okohybných nervů: vestibulo-bulbární tr.
 - dále do kůry a do retikulární formace

- patofyziologie

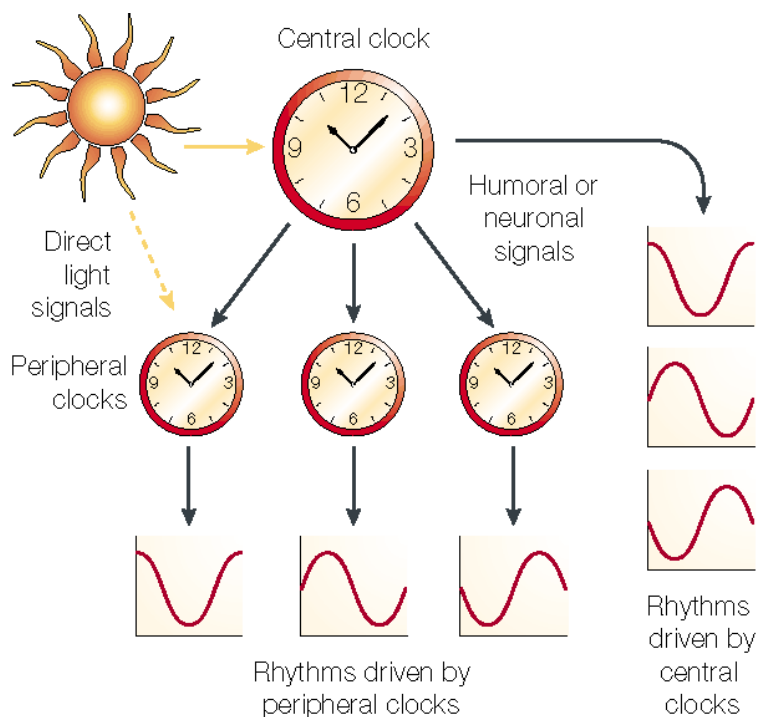
- **vertigo** (závratě)
 - poziční nebo rotační
- **nystagmus** (mimovolní rytmické oční pohyby, rychlá a pomalá složka)
 - fyziologický (optokinetický): horizontální, udržuje předměty v zorném poli při pohybu (např. pohled z okna jedoucího vlaku)
 - patologický
 - poškození vestibulárního systému nebo mozečku



37. Chronobiologie

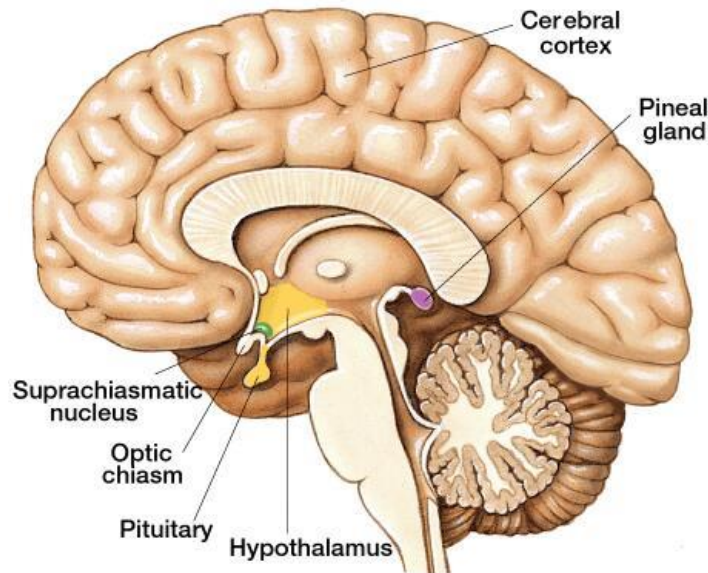
- chronobiologie (chrónos = řecky čas):

- řada procesů v celém organismu vykazuje periodicitu: biologické rytmy
- rytmy s cca 24h periodou jsou řízeny cirkadiánními hodinami
 - centrálními hodinami je hypothalamický nucleus suprachiasmaticus
 - periferní orgány mají své vlastní hodiny
 - významným hormonálním nástrojem synchronizace periferních a centrálních hodin je melatonin
 - cirkadiánní rytmicitu periferně vykazují:
 - hladiny hormonů (např. hladina kortizolu nejvyšší ráno)
 - tělesná teplota (noční pokles)
 - krevní tlak → důsledkem diurnální závislosti je zvýšené riziko kardiovaskulárních příhod v ranních hodinách
 - podstatou biologických hodin jsou molekulární cirkadiánní oscilátory
 - u lidí je průměrná perioda Tau cirkadiánního rytmu 24,2 hodiny (u 90% lidí >24 hod)

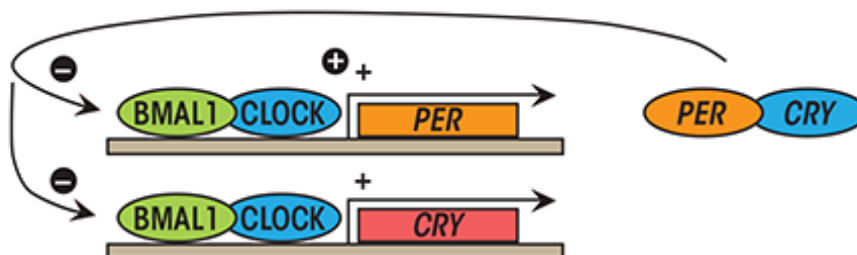


- **nucleus suprachiasmaticus (SCN)**

- „master circadian pacemaker“
- součást hypothalamu
 - v předním hypothalamu nad překřížením (chiasmatem) mediálních částí zrakové dráhy (nad chiasmatem = suprachiasmaticus)



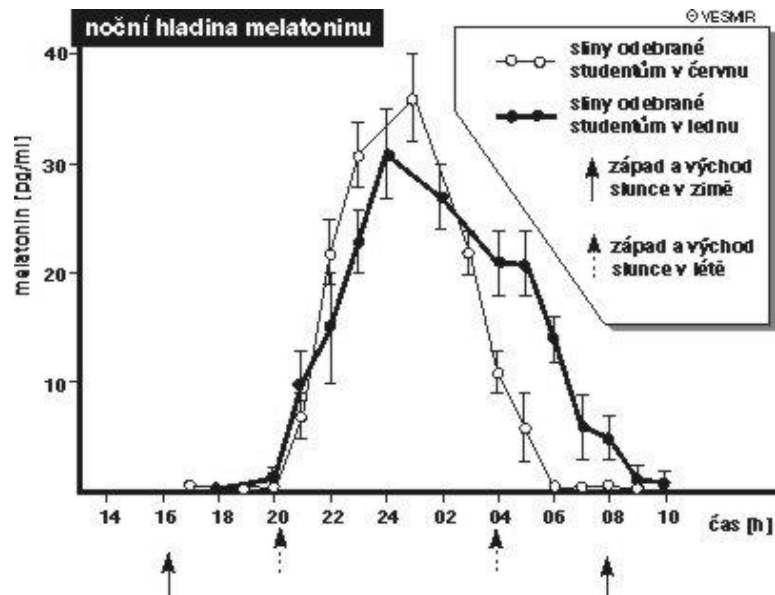
- většina neuronů GABAergních, neuropeptidy (VIP, AVP)
- dorsomediální (shell) a ventrolaterální (core) část
 - pro cirkadiální rytmy klíčový dmSCN, vlSCN mediuje modulační vlivy osvětlení
- **molekulární oscilátor v neuronech SCN generuje centrální cirkadiální signál**
 - mechanismus:
 - vzájemná rytmická zpětnovazebná interakce mezi dvěma skupinami aktivátorů a inhibitorů transkripce/translace (transcription-translation feedback-loops)
 - aktivátory: Clock a Bmal1
 - inhibitory (repressory): Per a Cry
 - koncentrace Bmal1 vysoká na začátku subjektivního dne
 - tvorba Bmal1-Clock heterodimerů aktivuje transkripci Per a Cry (PAS domény Bmal1-Clock)
 - Per/Cry zpětnovazebně inhibuje expresi Clock/Bmal1
 - další Per/Cry není exprimováno a po jeho (ubiquitin-dependentní) degradaci dochází k opětovnému uvolňování exprese Clock/Bmal1 (zjednodušený principiální mechanismus, ve skutečnosti další interakce na úrovni specifických kináz a fosfatáz – např. fosforylace Per/Cry snižuje účinnost represe a akceleruje jeho degradaci - a dalších transkripčních faktorů, jmenovitě Reb-Erb a Ror, TIM, dále má Per podtypy 1-3, Cry1-2)



- obdobný oscilační mechanismus využíván i periferními tkáněmi
 - např. periodicita glukoneogeneze v játrech a bazální sekrece inzulínu v pankreatu
 - cirkadiánní rytmicitu sekrece cytokinů imunitními buňkami
 - interakce produktů clock genes s NF- κ B
- firing neuronů SCN odráží fázi molekulárního oscilátoru
 - nejvyšší frekvence AP uprostřed dne
 - mechanismus propojující oscilátor s neuronální aktivitou není přesně znám (pravděpodobně fosforylace kanálů downstreamovými kinázami)
- vliv světla
 - cirkadiánní rytmy jsou endogenní, probíhají tedy i v perzistující tmě a u slepých lidí
 - světlo ovlivňuje fázi cirkadiánní oscilace (entrainment)
 - tzv. Zeitgeber (z německého Zeit=čas a geben=dávat; dalším zeitgeberem mj. teplota)
 - informace o intenzitě osvětlení prostředí přenášena retino-hypothalamickým traktem (odbočka zrakové dráhy)
 - vstupem do retino-hypothalamického traktu primárně ne z tyčinek ani čípků, ale ze speciálního typu fotosenzitivních ganglionových buněk (ipRGCs = intrinsically photosensitive Retinal Ganglion Cells), které obsahují melanopsin
 - osvětlení zvečera vede ke zpoždění fáze cirkadiánního rytmu, zrána k předběhnutí
- další faktory ovlivňující cirkadiánní rytmus
 - alkohol → v SCN narušuje expresi Per
 - příjem potravy
- eferentace SCN
 - další hypothalamická jádra
 - nc. paraventricularis - diurnální sekrece kortizolu (via CRH)
 - laterální hypothalamus - vliv na bdělost prostřednictvím hypokretinového systému, dále centrální ovlivňování metabolických procesů
 - VLPO (sleep-promoting area) - spánek/bdělost (VLPO inhibuje wake-promoting histaminergní nc. tuberomammillaris)
 - area preoptica → termoregulace
 - epifýza
 - polysynaptická dráha přes hypothalamus a krční sympatikus
 - diurnální sekrece melatoninu
 - SCN exprimuje melatoninové receptory → modulační zpětná vazba
 - locus coeruleus - bdělost (arousal), pozornost
 - nepřímé spojení
 - thalamus - dtto, moduluje senzorický gating

Melatonin

- hormon produkovaný epifýzou v průběhu noci (darkness signal)
 - epifýza = glandula pinealis (šišinka)
 - součást epithalamu (anatomická lokalizace viz obr. v sekci SCN)



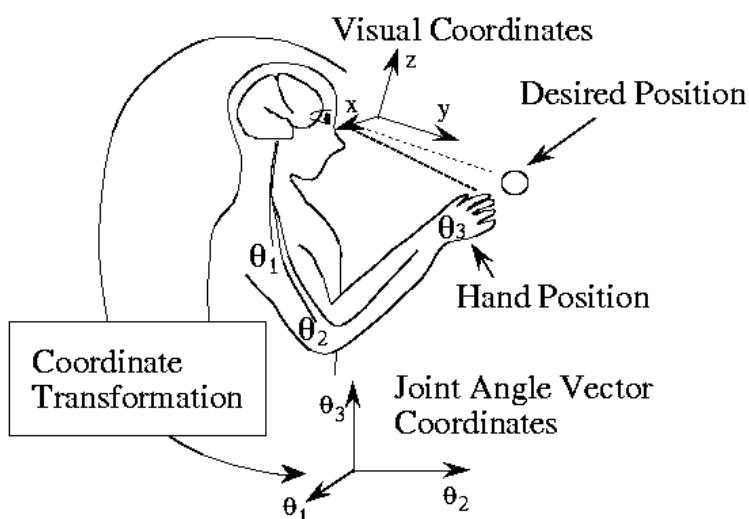
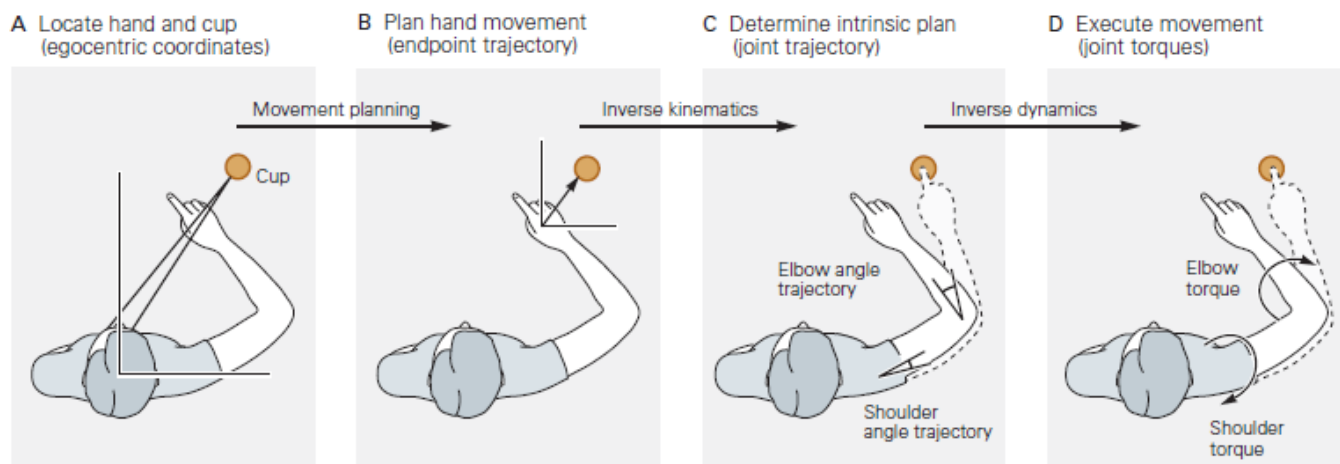
- **syntéza**
 - vychází ze serotoninu (5-HT, 5-hydroxytryptamin, syntéza viz 11)
 - 5-HT → (serotonin-N-acetyl transferáza) → N-acetyl-5-HT → (hydroxyindol-O-methyl transferáza) → melatonin
- **sekrece**
 - řízena SCN
 - spojení mezi SCN a epifýzou oklikou přes paraventriculární jádro hypothalamu a ganglion cervicale superius sympatiku
 - noradrenalin aktivuje $\beta 1$ -receptory v epifýze → \uparrow cAMP → \uparrow exprese serotonin-N-acetyl transferázy (limitující enzym syntézy melatoninu)
 - expozice světlu v průběhu noci vede k poklesu hladiny melatoninu
- **receptory**
 - dva podtypy MT1 a MT2 (třetí nukleární subtyp MT3 se nevyskytuje u lidí)
 - GPCR (Gi)
 - centrálně MT1 v hypofýze a SCN, MT2 v retině
- **funkce**
 - **centrální**
 - **synchronizace a stabilizace cirkadiálních rytmů**
 - synchronizace periferních biologických hodin s centrálními (SCN)
 - nemusí být absolutní
 - zpětná vazba modulující pacemaker v SCN
 - pokles centrální teploty při spánku
 - může být důsledkem periferní vazodilatace

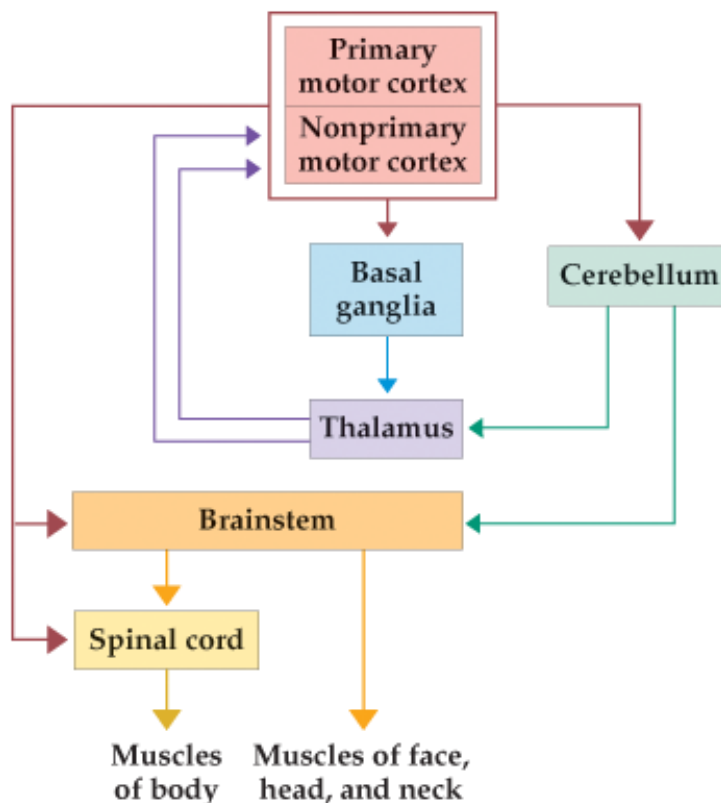
- **periferní**
 - imunitní systém
 - melatonin stimuluje sekreci některých cytokinů (IL-2, IL-6 aj.)
 - bez klinického významu
 - odstranění epifýzy snižuje proliferaci v thymu
 - vaskulatura
 - MT1 predominantně mírná vazodilatace a MT2 mírná vazokonstrikce
 - mohou být rozdíly v různých částech cévního řečiště
 - endokrinní systém
 - diurnální modulace
 - sekrece kortizolu nezávislá (ovlivňována SCN)
 - melatonin má také silný antioxidantní efekt (scavenger radikálů)
 - silnější antioxidant než vitamin E
- farmakologické využití melatoninu a ligandů melatoninových receptorů
- jet lag
 - melatonin může částečně resetovat fázi biologických hodin
 - při letech na východ podání večer, na západ ráno
 - insomnie
 - podání melatoninu zkracuje dobu usínání
 - na rozdíl od Z-drugs (zolpidem ad.) nenarušuje strukturu spánku, ale u těžších forem insomnie má nižší účinnost
 - melatonin nemá ve spánku přímou regulační, ale pouze nepřímou modulační roli (receptory v SCN)
 - agonista MT1 a MT2 ramelteon schválen FDA jako hypnotikum
 - deprese
 - desynchronizace cirkadiálních rytmů
 - antidepressivum agomelatin je agonistou MT1 i MT2, kromě toho antagonist 5HT_{2C} receptorů
 - 5HT_{2C} exprimovány mj. v SCN
 - agonismus na melatoninových receptorech není dostačující pro antidepressivní efekt



38. Motorický systém mozku

- motorika jako nástroj interakcí organismu s okolním světem
- volní x mimovolní motorika
- typy motoriky
 - taxe, jemná motorika → interakce s objekty/subjekty
 - lokomoce → pohyb v prostředí
 - posturální pohyby → udržování rovnováhy
 - pohyby očí
 - reflexy a respirace
- motorický systém funkčně úzce spjat se senzoryckými systémy → zpětná vazba
 - motorika zároveň nutná pro efektivní senzorku (pohyby očí, taktilní explorace, čichání ad.)
- výpočetní úlohy, které musí řešit motorický systém pro vytvoření efektivního motorického povelu končetinovým svalům → senzormotorické transformace (více souřadnicových systémů)
 - inverzní kinematický model
 - nalezení optimálního řešení sekvence pohybů a rotací kloubů (a tím pádem pohybů končetin)
 - inverzní dynamický model
 - vytvoření optimálního motorického programu pro realizaci výsledného inverzního kinematického modelu pro daný pohyb

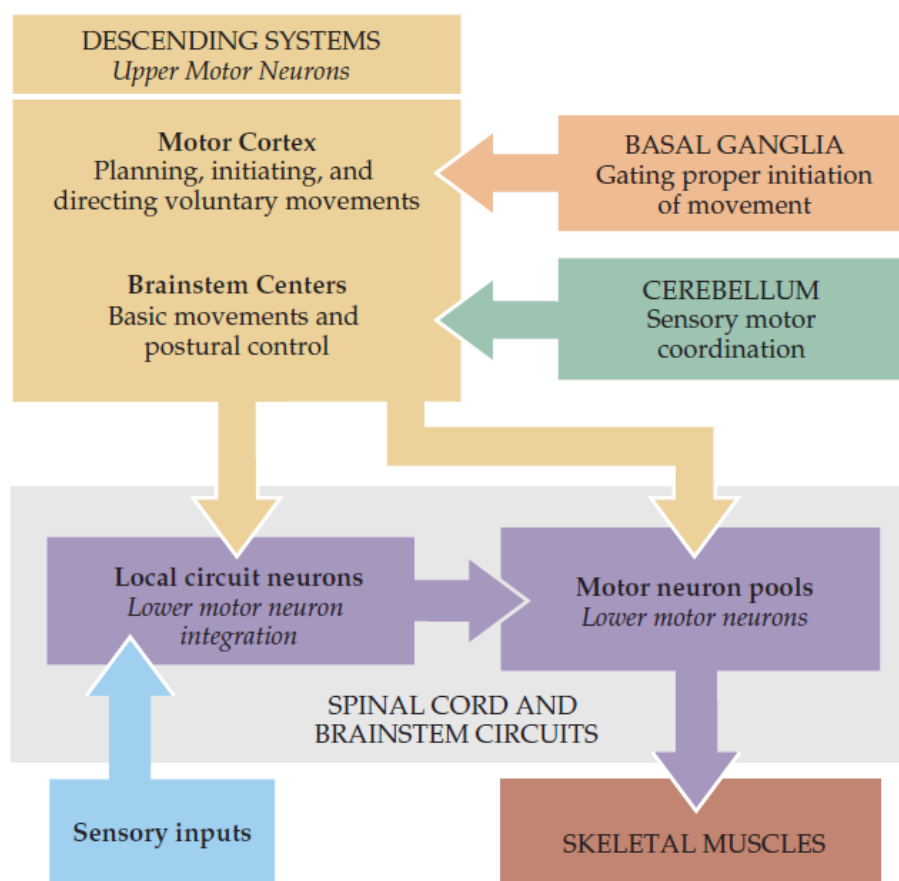




- základní organizace motorického systému:

- **horní (centrální) motorické neurony**
 - neurony primární motorické kůry a kmene
 - zpravidla tvoří přímé kontakty s dolními motoneurony, ale přepojeny přes lokální interneurony míchy nebo mozkového kmene
 - blíže viz motorická kůra níže
 - při lézi centrální paréza/plegie (obrna), viz dále
- **dolní (periferní) motoneurony**
 - α -motoneurony předních rohů míchy (a motoneurony kmenových jader)
 - přímá inervace svalů
 - „final common pathway“ → aktivita veškerých částí motorického systému realizována prostřednictvím dolních motoneuronů
 - aktivita modulována lokálními míšními nebo kmenovými obvody
 - repetitivní motorická aktivita (chůze, dýchání) generována lokálně prostřednictvím CPG (central pattern generators)
 - CPG pod kontrolou vyšších úrovní motorického systému
 - Renshawovy interneurony → inhibiční zpětnovazební regulace α -motoneuronů

- motorická jednotka, reflexy, typy svalových vláken a mechanismus γ -kličky viz 28 a 29
 - poškození dolního motoneuronu → periferní paréza/plegie, viz dále
- **kontrolní motorické systémy**
- modulují aktivitu horních motorických neuronů
 - zajišťují optimální provádění pohybů na základě kontextu, senzorní zpětné vazby a na základě učení
 - bazální ganglia a mozeček (blíže 39)
 - mozeček koordinuje pohyby v prostoru i čase a koriguje motorické chyby (diskrepance mezi intencí a výsledkem)
 - hlavní motorickou funkcí bazálních ganglií je adaptivní provádění automatizovaných pohybových sekvencí



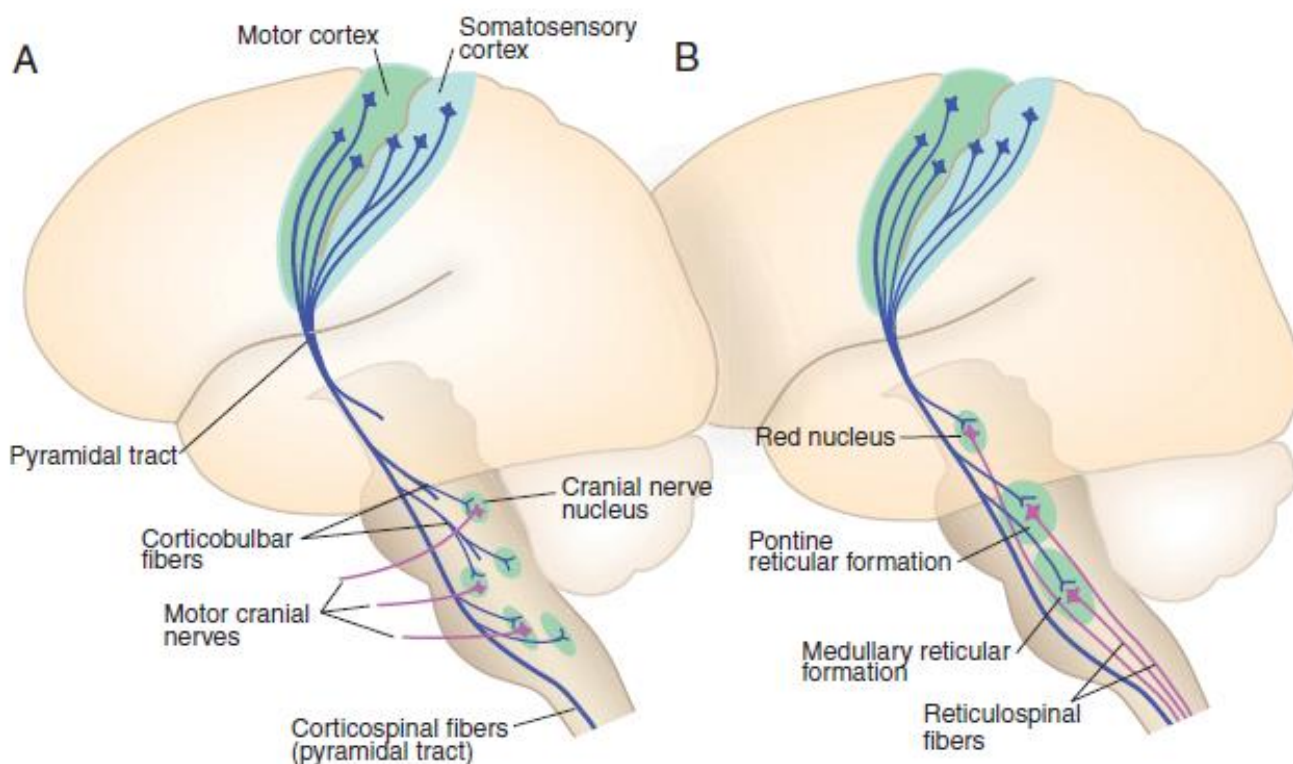
Motorické dráhy

- descendentní (efektorové) x kontrolní

- descendentní přímé, nepřímé a kmenové
 - přímé dráhy důležité pro volní a jemnější pohyby
 - nepřímé a kmenové dráhy pro více automatizované a hrubší (parciální výjimkou rubro-spinální trakt)
- kontrolní → bazální ganglia, cerebellum, pons, thalamus (viz 39)
 - v anatomii řazena ještě kontrolní senzitivní vlákna

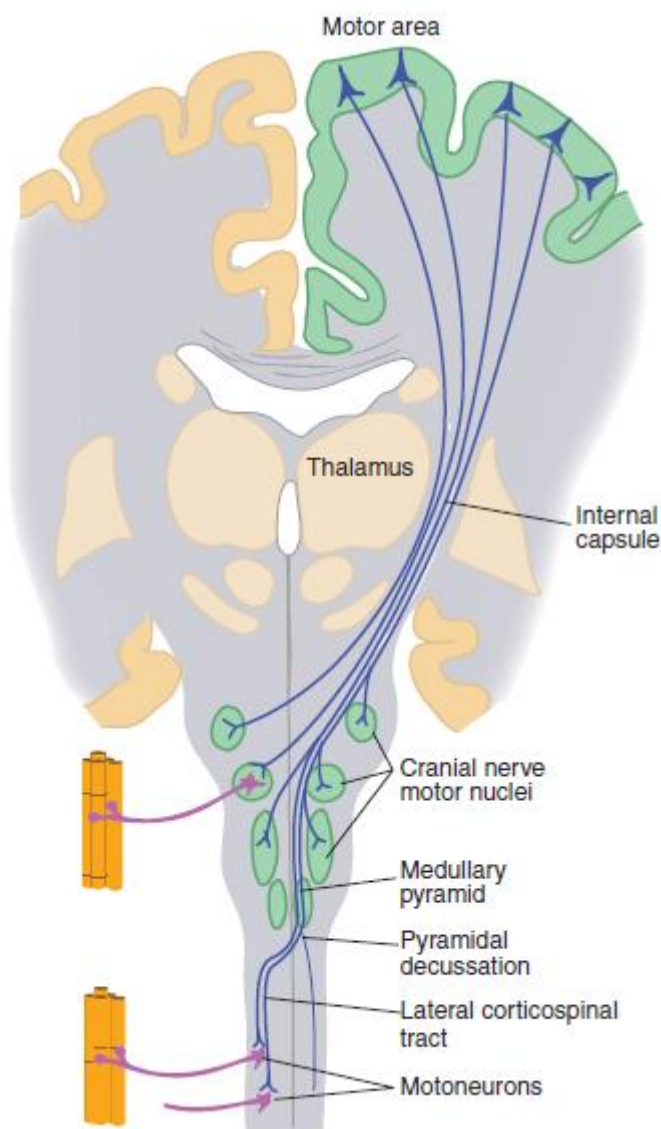
- přehled descendentních motorických drah a jejich rámcových funkcí

- **přímé korové**
 - **tractus cortico-spinalis** (pyramidová dráha, bližší popis dále)
 - ventrální
 - laterální
 - **tr. cortico-bulbaris**
 - obdoba pyramidové dráhy pro volní motoriku v oblasti hlavy a krku
- **nepřímé korové a kmenové**
 - **tr. (cortico-)reticulo-spinalis**
 - hrubší pohyby proximálního končetinového svalstva
 - **tr. (cortico-)rubro-spinalis**
 - aktivace flexorů, zejména distálních
 - **tr. (cortico-)tecto-spinalis**
 - pohyby hlavy a krku v návaznosti na zrakové podněty
 - **tr. vestibulo-spinalis**
 - převádí vliv vestibulárních jader na posturální svalstvo



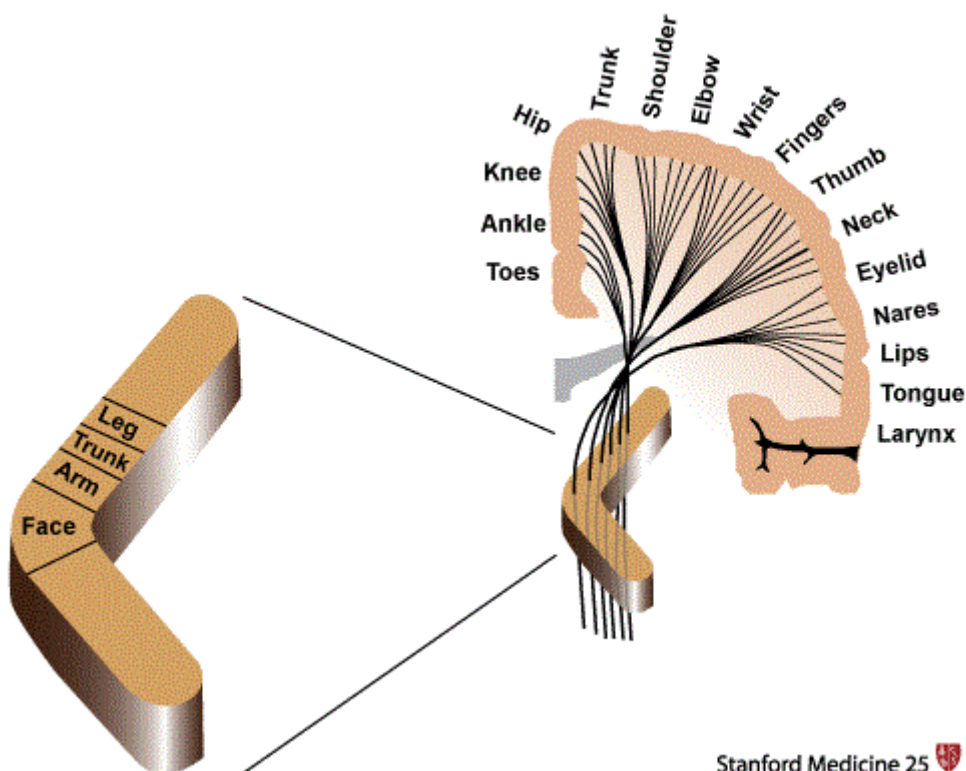
- pyramidová dráha, kortikospinální trakt

- název od pyramid prodloužené míchy, nikoliv od Betzových pyramidových buněk
 - Betzovy pyramidy jsou charakteristické velké pyramidové buňky v páté vrstvě M1
- zhruba polovina vláken začíná v motorické kůře
 - primárně M1, méně PMA a SMA
- dalšími zdroji somatosenzorická kůra a posteriorní parietální kůra
 - ze somatosenzorické kůry hlavně její podčást BA3a přiléhající k centrálnímu sulku
 - v klasické neuroanatomii tyto projekce řazeny mezi kontrolní senzoričké okruhy



Pozn.: Na obrázku též kortikobulbární trakt k jádrům hlavových nervů.

- průběh pyramidové dráhy v capsula interna (relevance pro CMP):

Stanford Medicine 25 

- průběh mozkem
 - z capsula interna do crura cerebri
 - v pontu svazky vláken probíhající mezi nuclei pontis → roztříštěné pyramidy
 - ve ventrální oblongatě spojení do mohutných valů → pyramidy
- převážná část dráhy zkřížená (cca 85 %)
 - překřížení ve spodní části prodloužené míchy → dekuzace pyramid
 - zkřížená část
 - tr. corticospinalis lateralis
 - ovlivňuje distální končetinové svalstvo
 - nezkřížená část
 - tr. corticospinalis ventralis
 - ovlivňuje axiální svalstvo (svaly hlavy a trupu)
- v klasickém pojetí dráha dvouneuronová, ale monosynaptická spojení z horního na dolní motoneuron přítomna pouze pro distální končetinové svalstvo (zejména jemné pohyby rukou), jinak přepojení přes míšní interneurony
- funkce
 - zkřížená část
 - volní pohyby distálního svalstva
 - nezkřížená část
 - neautomatizované pohyby proximálního svalstva

- fylogeneticky monosynaptická až u primátů → vztah k validitě hlodavců jako modelů míšních lézí

- tr. cortico-bulbaris (tr. cortico-nuclearis)

- často vzhledem ke společnému průběhu brán jako součást pyramidové dráhy (byť odstupuje před dekuzací pyramid)
- obdoba tr. cortico-spinalis pro hlavové nervy
 - místo dolního motoneuronu míchy míchy přepojeny v motorických jádrech hlavových nervů
- horní motoneuron pro svaly obličeje, hlavy a krku

Dráhy nepřímé a kmenové

- tr. cortico-reticulo-spinalis

- začátek stejný jako pyramidová dráha, na úrovni mozkového kmene odstup a přepojení v jádrech mediální retikulární formace
- zkřížená i nezkřížená složka
- funkce: hrubší pohyby zejména proximálního svalstva končetin
 - pohyby pro orientaci směrem k předmětům nebo událostem
 - udržování rovnováhy
 - aktivita ovlivňována projekcemi z vestibulárních jader a mozečku

- tr. cortico-rubro-spinalis

- opět zpočátku stejný průběh jako pyramidová dráha, na úrovni mesencephala odstup a přepojení v nucleus ruber
 - parvocelulární část
 - projekce nepokračující dále do míchy, ale představují napojení rubrálního jádra na dráhy mozečku
 - magnocelulární část
 - pokračování rubro-spinálního traktu
- část do nc. ruber nezkřížená dráha, rubro-spinální část překřížená
- funkce: převádí kortikální a cerebelární vliv na aktivitu distálních flexorů

- tr. cortico-tecto-spinalis

- tectum (latinsky střecha) = dorzální část mesencephala
- dráha začíná v okohybném očním poli (FEF, součást BA8)
- přepojení především v colliculus superior (CS)
- pod CS se dráha kříží
- funkce: pohyby okohybných svalů a svalů hlavy zajišťující orientaci pohledu vůči zrakovým (a méně sluchovým) stimulům

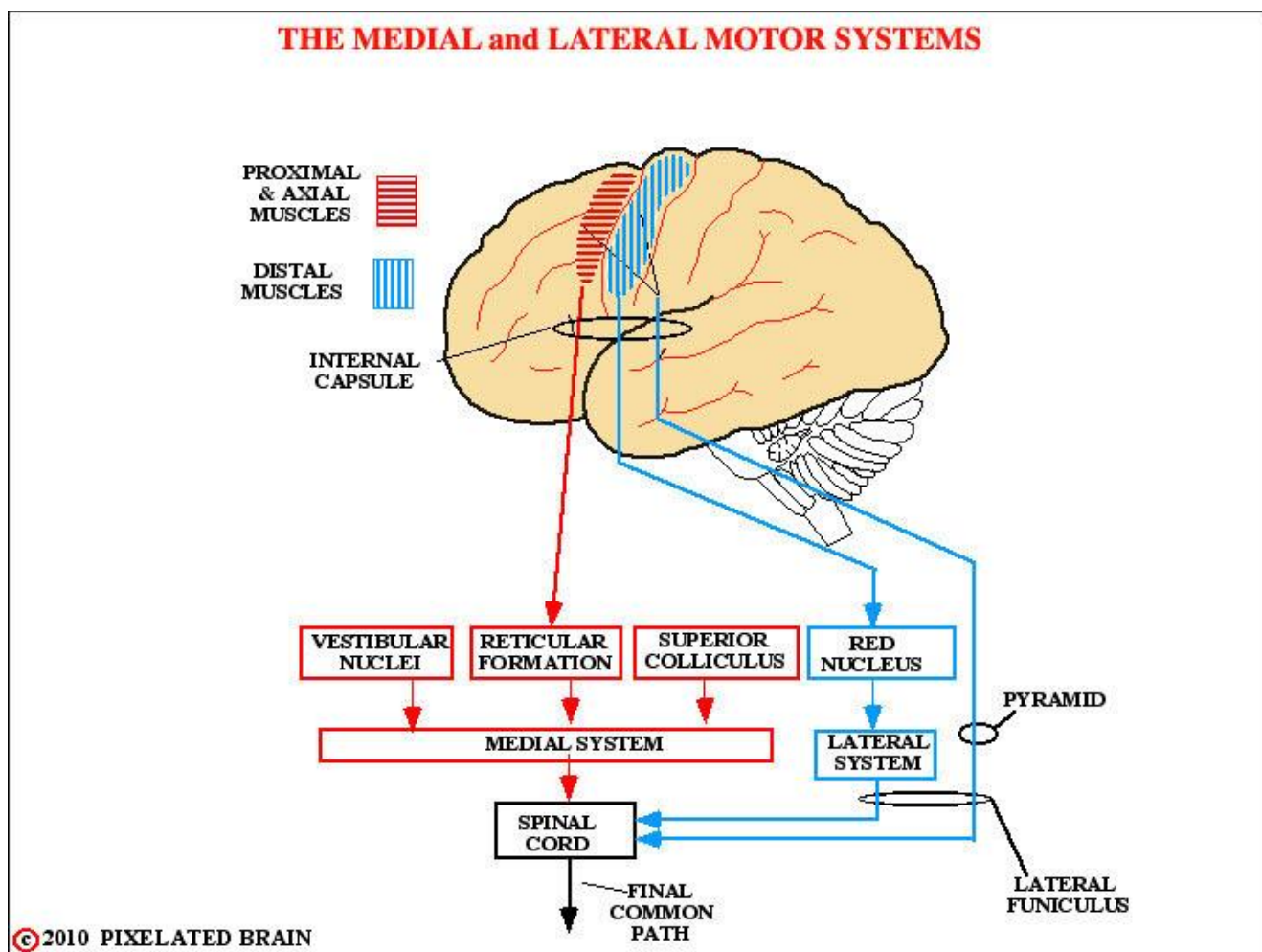
- tr. vestibulo-spinalis

- laterální (z Deitersova laterálního vestibulárního jádra)
 - projikuje do všech míšních segmentů (průběh ventrálním funikulem)
 - funkce: udržování rovnováhy

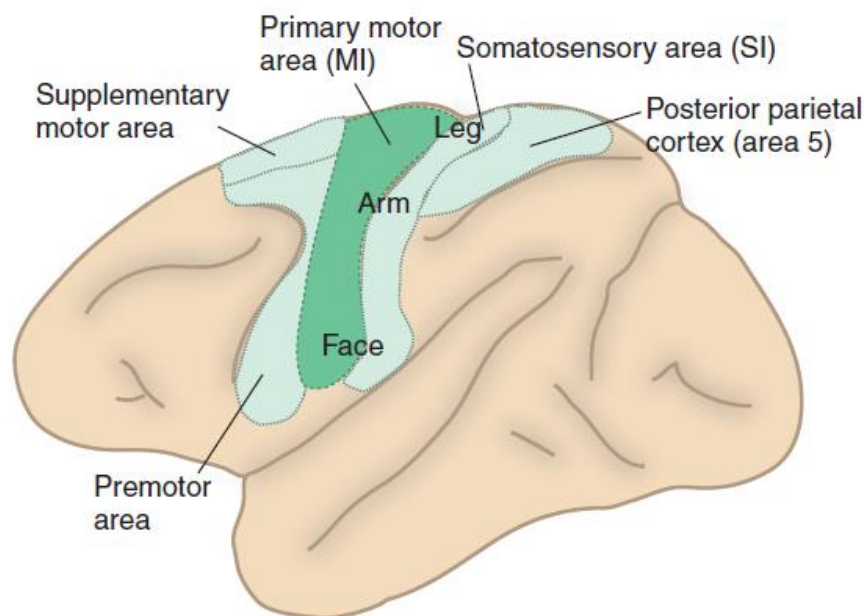
- využívá informace o pohybech a pozici hlavy z vestibulárního systému
- na základě těchto informací generuje kompenzační pohyby svalstva trupu a proximálních končetin (a přes gamma-motoneurony také reguluje jejich tonus)
- mediálního (z Schwalbeho mediálního vestibulárního jádra)
 - obdoba laterální části pro svalstvo hlavy a krku

„Funkční systémy motoriky“

- **mediální** → základní hrubší motorika
 - oboustranný, zkřížená i nezkřížená složka
 - nepřímé a kmenové dráhy (kromě rubro-spinální), ventrální pyramidová dráha
- **laterální** → jemná motorika
 - jednostranný, zkřížený
 - laterální kortiko-spinální a rubro-spinální dráha
- **třetí** → mimovolní emoční motorika
 - oboustranný, zkřížená i nezkřížená složka
 - tr. reticulo-, raphe- a coeruleo-spinalis



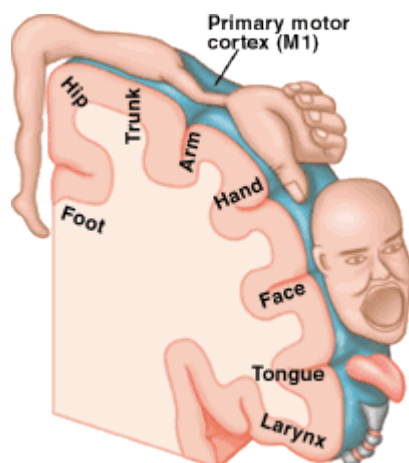
Kortikální motorické oblasti



- funkční organizace motorické kůry

o primární motorická kůra (M1, BA4)

- somatotopické uspořádání → homunkulus „stojí na hlavě“
 - velikost reprezentace úměrná jemnosti motoriky dané části těla → největší pro ruce a obličej → zvýšená alokace výpočetních zdrojů
 - při fokálních epileptických záchvatech M1 odpovídající šíření motorických projevů → Jacksonian march



- reprezentovány elementární pohyby dané části těla v abstraktní (na konkrétních souřadnicích nezávislé) formě → motorická primitiva, motorická ekvivalence
- „dynamic computational map“ → motorická aktivita kódována tzv. populačními vektory
- výsledný motorický program integruje souřadnicové informace z S1 a PPC (viz dále), korigovány mozečkem

- eferenční kopie (corollary discharge)
 - „kopie“ aktuální aktivity M1 posílána do mozečku, somatosenzorické a sluchové kůry
 - v mozečku využití pro tvorbu interních modelů (viz 39)
 - konsekventní inhibice sensorických kortexů → potlačení vjemů vyvolaných interně generovanou motorickou aktivitou
→ např. jinak lechtivý člověk zpravidla nemůže lechtat sám sebe (narušeno u části schizofreniků, kde je selhání této inhibice jedním z podkladů bludu zevní kontroly a ve sluchové kůře se pravděpodobně podílí na vzniku sluchových halucinací → selhání rozlišení inner/outer speech + vnímání subliminální aktivity řečových systémů, v souladu je fronto-temporální dis/dyskonekce)
- stejně jako ve zbytku motorického systému speed/accuracy trade-off
- **premotorická kůra (PMA, BA6)**
 - hierarchická reprezentace složitějších pohybů (pohybových sekvencí)
 - úzká funkční souvislost s bazálními ganglii a mozečkem (viz 39) → procedurální učení
 - na rozdíl od M1 aktivita neuronů senzitivní vůči kontextu
 - goal-based representations, goal-directed actions
 - mirror neurons
 - zrcadlové neurony jsou aktivované při provádění akce subjektem i při pozorování provádění dané akce subjektem jiným (přítomny i v jiných částech kůry, např. PPC)
 - spíše než o „zrcadlení“ dané akce se jedná o „zrcadlení“ jejího cíle → „theory of mind“, mentalizace → porozumění intencím jiných lidí (podílejí se i další systémy mozku)
- **suplementární a pre-suplementární motorická area (SMA a pre-SMA)**
 - suplementarita zavádějící
 - SMA kruciální pro iniciaci komplexních pohybů
 - pre-SMA kruciální pro potlačení neadekvátních pohybů
 - při lézi utilization behavior/alien-hand syndrome
→ mimovolní aktivace akcí asociovaných s objekty při jejich přítomnosti (první zajímavé kazuistiky popsány Lhermittem)
- **frontální a suplementární oční pole (FEF, SEF)**
 - kontrola volných očních pohybů
 - na mediální straně hemisféry

- **somatosenzorická (S1) a posteriorní parietální kůra (PPC, BA5)**
 - aby mohl motorický systém působit na okolní svět, potřebuje o něm mít sensorické informace → senzomotorické transformace
 - S1 → aktuální pozice končetin
 - PPC → multimodální reprezentace peripersonálního prostoru (egocentrický referenční rámec)
 - přímý podíl na motorickém rozhodování (dorzální nejen „where“, ale i „how“ stream)
 - mj. souřadnicové implementační detaily
 - část axonů projikuje přímo do kortikospinální dráhy

Vybrané patofyziologicko-klinické aspekty

- paréza, plegie

- paréza = parciální porucha hybnosti
 - monoparéza → postižení jedné končetiny
 - hemiparéza → končetin levé nebo pravé strany
 - paraparéza → končetin dolní poloviny těla
 - kvadraparéza → všech končetin
- plegie = kompletní ztráta hybnosti
 - popsání rozsahu analogicky jako u paréz
- **periferní vs. centrální** → syndrom dolního, resp. horního motorického neuronu:

TABLE 16.1

Signs and Symptoms of Upper and Lower Motor Neuron Lesions

<i>Upper Motor Neuron Syndrome</i>	<i>Lower Motor Neuron Syndrome</i>
Weakness	Weakness or paralysis
Spasticity	Decreased superficial reflexes
Increased tone	Hypoactive deep reflexes
Hyperactive deep reflexes	Decreased tone
Clonus	Fasciculations and fibrillations
Babinski's sign	Severe muscle atrophy
Loss of fine voluntary movements	

- spasticita u syndromu horního motoneuronu má charakter tzv. fenoménu sklapovacího nože (při pasivním ohýbání končetiny odpor při větším stupni flexe náhle povolí → snížená inhibice reflexů z Golgiho šlachových tělísek)
 - X fenomén ozubeného kola – rigidita u parkinsonismu (odpor v celém rozsahu pohybu s jeho občasnými poklesy → zvýšené elementární reflexy posturální)
- spastické jevy → patologické reflexy
 - např. Babinski → patologická extenze palce DK při plantárním podráždění (fyziologický reflex u novorozenců, u dospělých naopak reflexní flexe)

- apraxie

- porucha složitějších naučených pohybů (praxis latinsky činnost)
- léze posteriorní parietální kůry
 - podtypy se odvíjejí od přesné lokalizace a rozsahu léze
 - převážně při lézi levé (dominantní) hemisféry x při lézích PPC nedominantní hemisféry neglect (syndrom opomíjení, nejedná se o senzoryckou poruchu, ale poruchu orientované pozornosti – pacient např. sní jen polovinu talíře, nebo si oholí jen polovinu tváře)
- podtypy
 - **ideomotorická**
 - představa o účelu daného pohybu rámcově zachována, ale vážně jeho plánování a provádění
 - typicky také narušena schopnost imitace pohybů (gesta apod.)
 - **ideatorní/konceptuální**
 - pacient nechápe smysl pohybů/účel využití předmětů (např. snaha vyčistit si zuby hřebenem apod.)
 - konstrukční
 - neschopnost uspořádat jednotlivé objekty do složitějšího celku
 - okulomotorická
 - společně se simultanagnosií a optickou ataxií součást Bálintova syndromu (podkladem bilaterální parietookcipitální léze)
 - řeči, chůze ad.

- ataxie

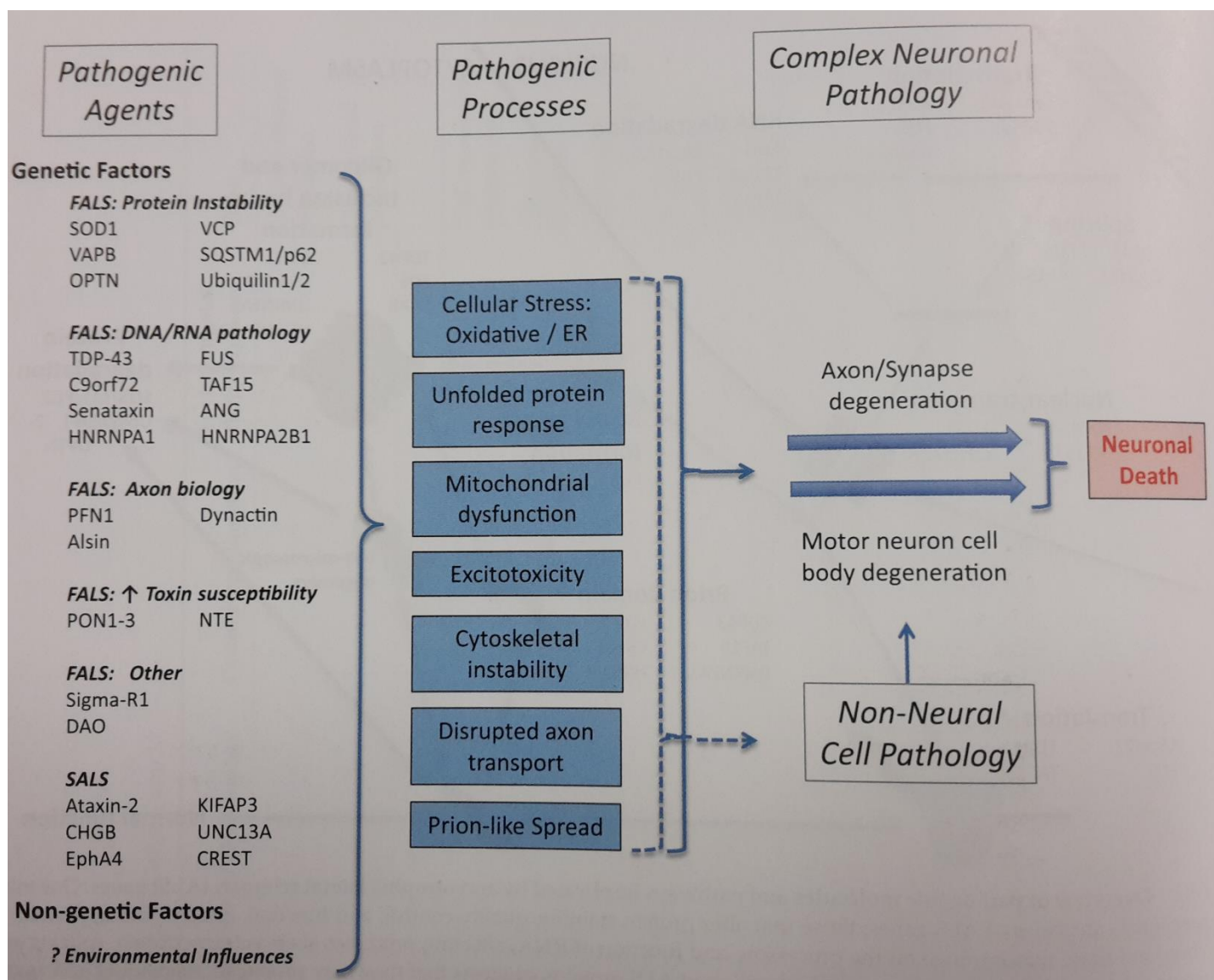
- porucha koordinace a přesnosti pohybů
- léze mozečku, blíže viz 39

- amyotrofická laterální skleróza (ALS, Charcotova choroba, Lou Gehrig disease)

- neurodegenerativní onemocnění motorického systému
 - postižení dolních i horních motorických neuronů
 - zasaženy ventrální rohy míchy, motorická jádra kmene, motorická kůra i dráhy
 - při vzácnější selektivní degeneraci dolních motoneuronů progresivní muskulární atrofie, v případě horních primární laterální skleróza → v obou variantách možná pozdější progresse do klasické ALS
 - v histopatologickém nálezu přítomné proteinové inkluze

- **familiární forma 5-10 %**
 - popsána řada mutací
 - **SOD1**
 - v cca 20 % případů
 - gen pro Cu/Zn superoxid dismutázu (SOD1)
 - nabízí se přímočaré loss-of-function vysvětlení: snížená ROS detoxifikace → cytotoxicita, ale řada kontradiktorních evidencí, např. SOD^{-/-} myši viabilní a motoricky intaktní
 - mutantní SOD1 → misfolding → agregace
 - patologicky oxidované formy SOD1 přítomné i u sporadických forem (sALS)
 - nejčastější animální model (dostupný též TDP-43 a FUS)
 - **TDP-43** (TAR DNA-binding protein 43)
 - v souladu s názvem DNA/RNA vazebné sekvence
 - hyperfosforylace, misfolding → tvorba intranukleárních a cytoplazmatických inkluzí
 - fALS i sALS
 - konkordantní výskyt FTD (frontotemporální demence) u části pacientů s ALS → sdílený genetický rizikový faktor obou onemocnění
 - **FUS** (Fused in sarcoma/translocated in liposarcoma)
 - strukturní homologie s TDP-43
 - tvorba cytoplazmatických inkluzí (u sALS se prakticky nevyskytují)
 - **C9orf72** (chromosome 9 open reading frame 72)
 - charakteristická intronální expanze (GGGGGCC) přítomná u 30% pacientů s fALS a 10% s sALS
 - konečným důsledkem agregace TDP-43
 - RAN-translated dipeptidy
 - další související faktory v patogenezi
 - defektní processing RNA
 - dysfunkce cytoskeletu a mitochondrií
 - exitotoxicita
- **většina případů sporadických**
 - etiologie z větší části stále enigmatická, molekulární faktory patogeneze viz výše
 - možné environmentální faktory: pesticidy, organofosfáty, BMAA

- overview genetiky a patogeneze:



- diagnóza pouze na základě klinických projevů per exclusionem
- **klinický obraz**
 - první projevy průměrně okolo 50 let, častěji u mužů
 - prognóza infaustní
 - úmrtí na respirační selhání, příp. asfyxií nebo aspirační pneumonii (v důsledku bulbárních symptomů)
 - exitus zpravidla do 5 let od stanovení diagnózy
 - progres: **fokální svalová slabost** → **generalizovaná paralýza** → **respirační selhání**
 - iničiálně zpravidla obraz smíšené (periferní a centrální) parézy na akrech horních končetin
 - nejprve atrofie, fascikulace
 - následuje spasticita, hyperreflexie

- šíření motorické dysfunkce na další svalové skupiny končetin i trupu, bulbární příznaky (dysartrie, dysfágie, emoční instabilita ad.)
- v terminálních stádiích úplná neschopnost pohybu a řeči, komunikace pouze pomocí očních pohybů, nutnost převedení na enterální (PEG) nebo parenterální výživu, umělá plicní ventilace (pacient racionálně často s předstihem odmítá)
- **léčba**
 - **riluzol**
 - mírné zpomalení progresu
 - prodloužení mediánu přežití o 10-15%
 - benefit-cost ratio diskutabilní (stran kvality života v preterminálních stádiích)
 - přesný mechanismus účinku ne zcela jasný, mj. slabý blokátor Na_v kanálů, dalším možným mechanismem antagonismus ionotropních glutamátových receptorů (včetně NMDARs)
 - oslabení glutamátergní transmise → excitotoxicita↓ a neuroprotektce

Základy kontroly očních pohybů (Supplementum)

- kůra nemá přímá spojení s periferními motoneurony inervujícími extraokulární svalstvo → přepojení v kmenových jádrech

- typy očních pohybů

- plynulé (pomalé) sledovací
 - pohyb bulbů při sledování pohybujícího se předmětu
 - úzká koordinace s pohyby hlavy
- sakády
 - prudké trhavé oční pohyby pro rychlou změnu fixačního bodu (změny pozice fovey – oblasti sítnice s nejostřejším viděním)
 - prohledávání zrakového pole
 - volní i mimovolní
 - horizontální sakády řízeny paramediální pontinní retikulární formací (PPRF)
 - blízko jádra nervus abducens
 - vertikální sakády generovány mesencephalickou retikulární formací (MRF)
 - blízko jádra nervus oculomotorius
 - PPRF a MRF propojuje fasciculus longitudinalis medialis (společně s jádry n. III a n. VI)
 - pod kontrolou FEF
 - kontraintuitivně při čtení sakadické pohyby namísto pomalých sledovacích
- vergenční pohyby (konvergence nebo divergence bulbů)
 - změny hloubky pohledu (blízko vs. daleko)
 - úzká souvislost s akomodací očí

- optokinetické reflexy
 - zajišťují stabilizaci obrazu na sítnici při relativním pohybu zrakového pole
 - např. sledování objektu z okna jedoucího vlaku
 - optokinetický nystagmus → prudký pohyb kompenzující polohu předmětu na okraji zrakového pole
- vestibulookulární reflexy
 - při pohybu hlavy kompenzující pohyb bulbů v opačném směru
 - přímé spojení vestibulárních jader s jádry okoohybných nervů
 - adaptivní regulace mozečkem
 - vestibulární nystagmus → prudký pohyb kompenzující polohu předmětu na okraji zrakového pole

- dráhy pupilárních reflexů

- mióza (zúžení zornic)
 - area pretectalis (odbočkou ze zrakové dráhy)
 - ncl. Edinger-Westphali
 - ganglion ciliare
 - m. sphincter pupillae
- mydriáza (rozšíření zornic)
 - area pretectalis
 - mesencephalická retikulární formace
 - Budgeovo centrum (cilio-spinale)
 - ganglion cervicale superius
 - m. dilatator pupillae

- dráha pro akomodaci

- area pretectalis
 - ncl. interstitialis Cajali
 - n. III (accessorius)
 - n. III (accessorius)
 - m. ciliaris

- dráha pro konvergenci

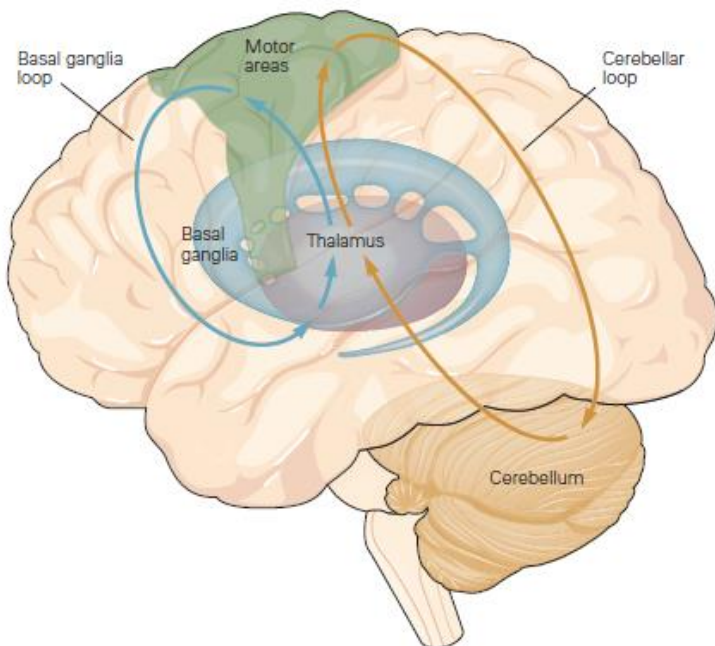
- area pretectalis
 - ncl. interstitialis Cajali
 - FLM (fasciculus longitudinalis medialis)
 - okoohybné nervy a svaly

- tektální zrakový okruh (okohybně relevantní části, dále spojen do RF, míchy, cerebella)
 - účastní se sakád i plynulých sledovacích pohybů
 - colliculus superior (odbočkou ze zrakové dráhy)
 - tr. tecto-(reticulo)-nuclearis
 - jádra okohybných nervů
 - tr. tecto-interstitialis
 - ncl. Cajali a Darkschewitschi (+FLM)
 - jádra okohybných nervů



39. Řízení hybnosti – úloha bazálních ganglií a mozečku

- bazální ganglia a mozeček (cerebellum) jsou součástí kontrolního systému motoriky
 - rekurentní zapojení: kůra → BG/Cerebellum → thalamus → kůra
 - konečným důsledkem aktivity těchto smyček je adaptivní ovlivnění výstupů motorické kůry
 - dalšími dráhami mají zároveň vliv na aktivitu subkortikálních (kmenových) komponent descendentních motorických drah



- bazální ganglia i mozeček mají také nemotorické funkce, podílí se na některých kognitivních i afektivních procesech

- obdobné zapojení obvodů s dalšími nemotorickými oblastmi kůry
- v případě BG úzká souvislost s jejich motorickými funkcemi
 - → pohyby jako behaviorální nástroj dosažení aktuálních cílů, o kterých spolurozhodují kognitivní a afektivní systémy

- přehled základních funkcí bazálních ganglií

- selekce a integrace adekvátních motorických programů (pohybových sekvencí)
- regulace motivovaného chování
- motorické i nemotorické učení (skill learning, habit formation)

- přehled základních funkcí mozečku

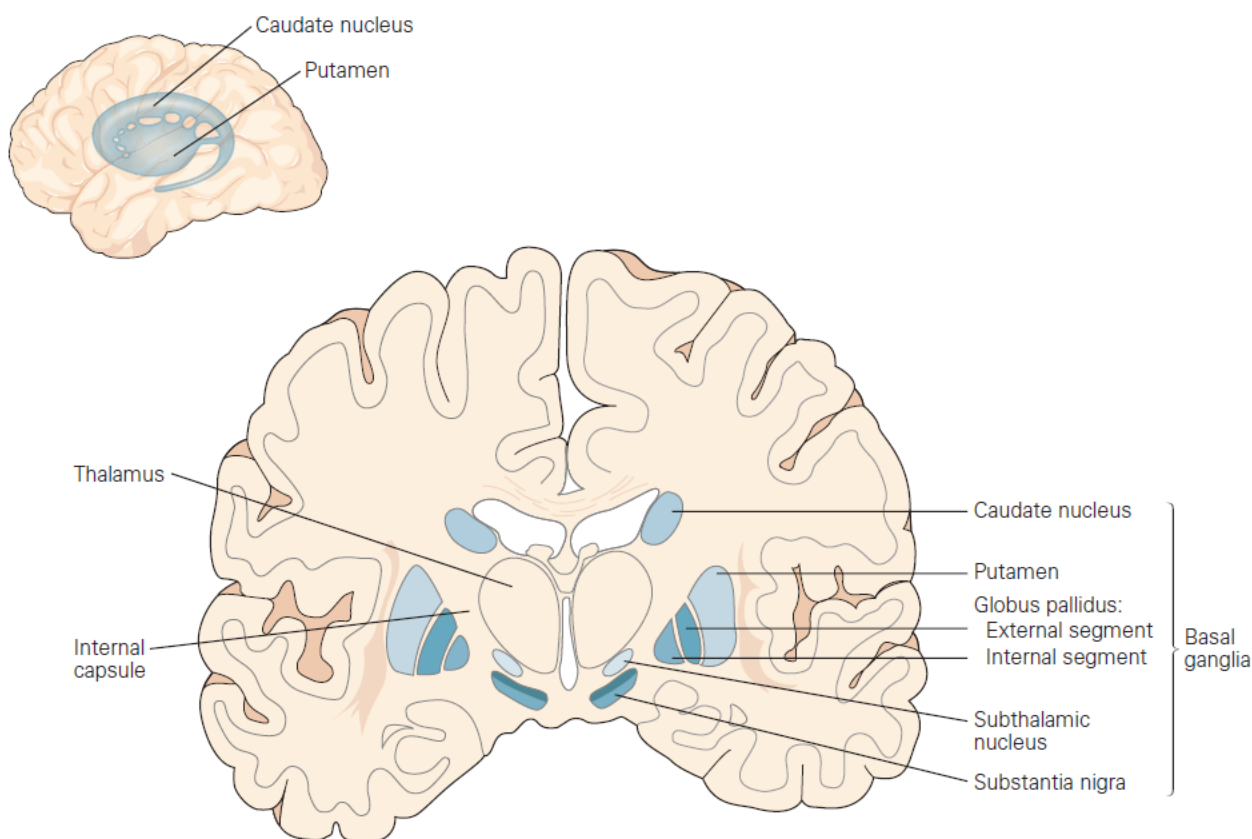
- detekce a korekce motorických chyb
 - odstranění diskrepance mezi původní intencí a výsledkem
 - motorické (procedurální) učení → error-based learning
- koordinace pohybů a udržování rovnováhy
- exekutivní a afektivní funkce
 - zobecnění processingu motorických chyb na vyšší úrovně abstrakce → interní modely kortikální aktivity (vysvětlení dále)

Bazální ganglia

- bazální ganglia jsou anatomicky součástí ventrálního telencephala, nachází se v hloubce hemisfér

- struktury:

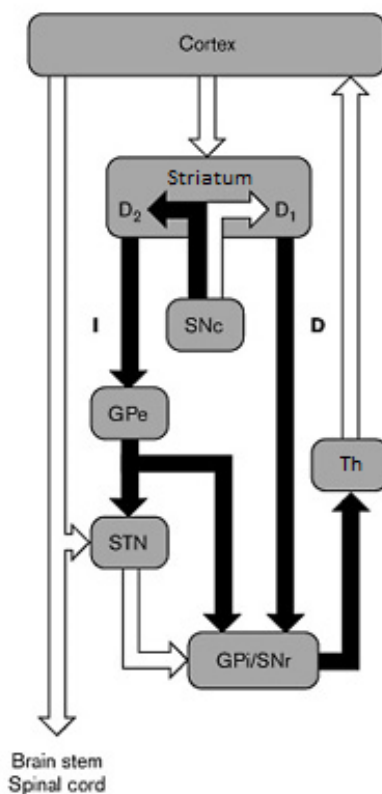
- bazální ganglia (BG)
 - nucleus caudatus (NC)
 - putamen (Pu)
 - globus pallidus (zkráceně pallidum)
 - pars interna (GPi)
 - pars externa (GPe)
 - striatum = nc. caudatus (NC) + putamen (Pu)
 - Pu → sensorimotorické striatum
 - NC → asociativní striatum
 - nc. lentiformis = putamen + globus pallidus
 - neuroanatomicky k BG řazena ještě amygdala a claustrum, ale fyziologicky bez přímé funkční souvislosti
- asociované struktury (některými autory řazeny přímo mezi BG)
 - nc. subthalamicus (STN, alternativní název Corpus Luysi)
 - substantia nigra
 - pars reticularis (SNr)
 - pars compacta (SNc)
 - nucleus accumbens (ventrální striatum)



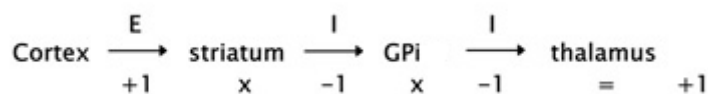
Zapojení BG

- **kortiko-striato-thalamo-kortikální smyčky (CSTC loops)**
 - anatomicky přesněji kortiko-striato-pallido-thalamo-kortikální, v literatuře ale standardně používáno CSTC (patrně vzhledem k většímu významu striata, pallidum výpočetně pasivnější)
 - vstupy z kůry a výstupy z thalamu jsou excitační (glutamatergní)
 - všechny ostatní spoje BG jsou gabaerní inhibiční, se dvěma výjimkami:
 - glutamatergní excitační spojení STN → GPi
 - dopaminerní projekce SNc → striatum může být excitační nebo inhibiční v závislosti na typu receptoru (význam viz dále)
 - vstupní jádra BG
 - striatum
 - výstupní jádra
 - GPi/SNr
 - ventrální pallidum pro limbický okruh

- **dvě hlavní vnitřní dráhy BG: přímá (D) a nepřímá (I)**



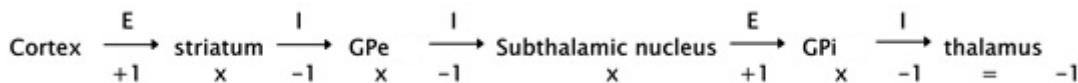
- **přímá dráha**
 - cortex → striatum → GPi/SNr → thalamus → cortex
 - „Go“ pathway → facilitace pohybů



- exprimuje dopaminové D1 receptory
- kotransmitterem ve výstupní gabaerní projekci ze striata je Substance P a dynorphin

- **nepřímá dráha**

- cortex → striatum → GPe → STN → GPi/SNr → Th → cortex
- „No-go“ pathway → suprese pohybů



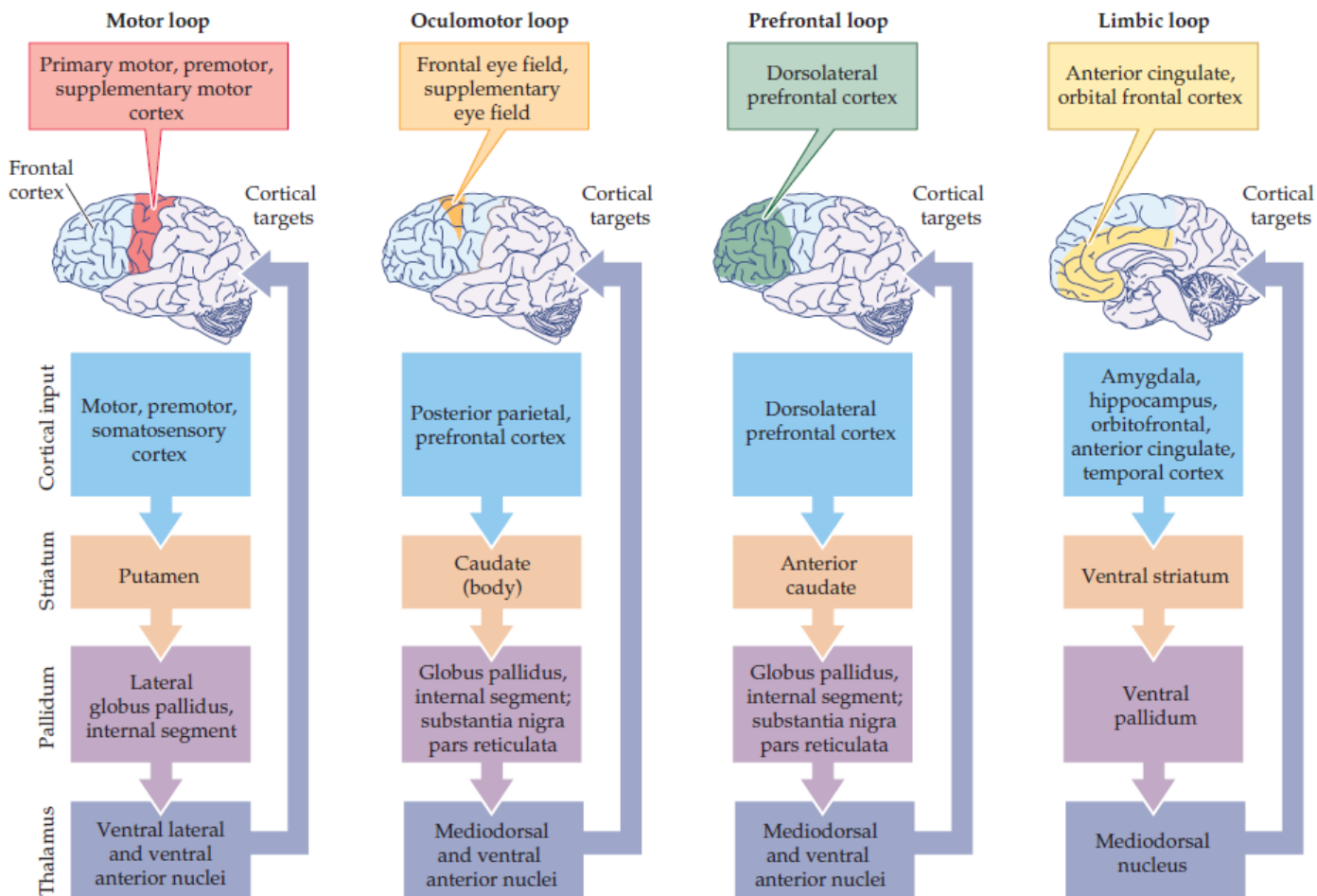
- exprimuje dopaminové D2 receptory (a v rámci BG specificky také adenosinové A2A)
- kotransmitterem v gabaerní projekci ze striata do GPe je enkefalin
- GPe kromě inhibice STN také přímo inhibuje GPi
- striktně dichotomické pojetí dvou segregovaných „Go“ a „no-Go“ drah je didakticko-klinickou simplifikací
 - selektivní optogenetická aktivace přímé i nepřímé dráhy vede v obou případech v GPi/SNr ke smíšenému excitační i inhibičnímu efektu → funkční heterogenita
 - cross-talk mezi oběma dráhami jak na úrovni anatomické, tak molekulární (např. funkční heterodimery D1/D2 nebo přes endokanabinoidní systém)
 - při provádění pohybů jejich koaktivace (možným vysvětlením suprese kompetujících motorických programů), naopak v klidu obě dráhy inaktivní
 - funkčně významné jsou dynamické interakce (např. oscilace) mezi jednotlivými částmi BG (nelze redukovat pouze na firing rate) → praktické důsledky v patofyziologii Parkinsonovy choroby (viz 56)
 - existuje hyperdirektní dráha Cortex → STN → GPi a přímé reciproční spojení z kůry do GPe → primární funkcí hyperdirektní dráhy potlačování neadekvátních pohybů → při poškození STN hemibalismus (kontralaterálně prudké mimovolní pohyby s velkou amplitudou)

- **další spojení BG**

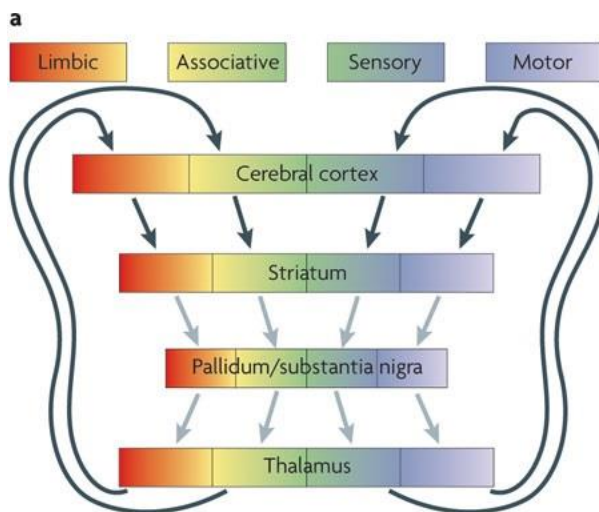
- **nigrostriální dráha:** SNc → dopaminergní modulace striata (spojení reciproční)
 - dopamin zvyšuje excitabilitu přímé „Go“ dráhy
 - D1 receptory excitační
 - dopamin snižuje excitabilitu nepřímé „no-Go“ dráhy
 - D2 receptory inhibiční
 - neurodegenerace neuronů v SNc hlavním podkladem Parkinsonovy choroby
- **descendentní projekce BG do kmene**
 - obecně ovlivnění extrapyramidových sestupných motorických drah
 - GPi → pedunkulopontinní jádro
 - rovnováha a chůze
 - dále rubro-spinálním traktem
 - SNr → colliculus superior (nigrotektální dráha)
 - pohyby očí a hlavy
- thalamostriální feedback
 - axony z GPi/SNr na cestě ke specifickým thalamickým jádrům vydávají kolaterály pro nesespecifická intralaminární jádra (centromediální/parafascikulární), která projikují zpět do striata
 - souvisí s pozorností

- čtyři paralelní okruhy BG s rozdílným funkčním významem

- sensorimotorický
- okulomotorický
- asociační (prefrontální)
- limbický

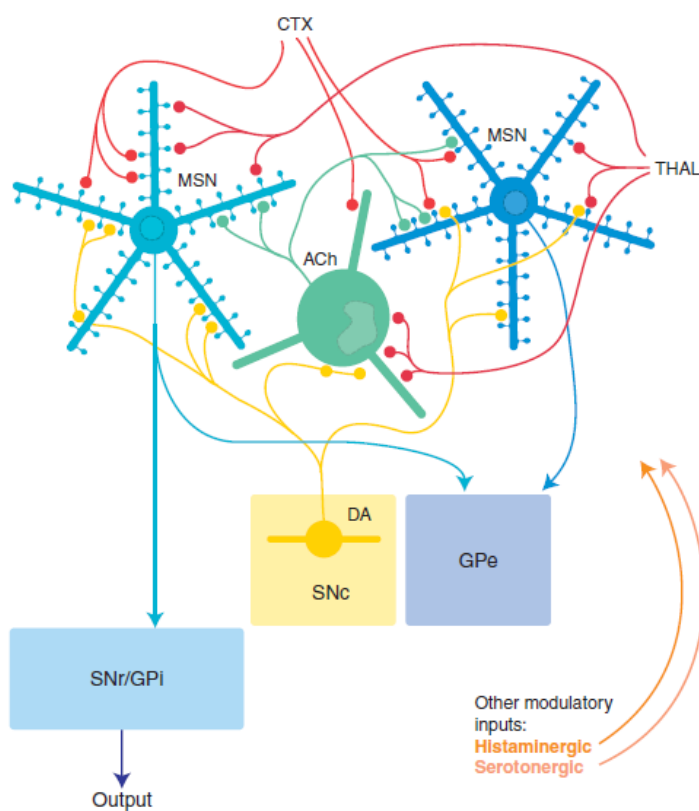


Pozn.: dělení do čtyř okruhů je funkčně opodstatněná, ale umělá diskretizace, ve skutečnosti do BG projikují prakticky všechny oblasti kůry s výjimkou primárních sensorických → spojený topografický gradient konektivity



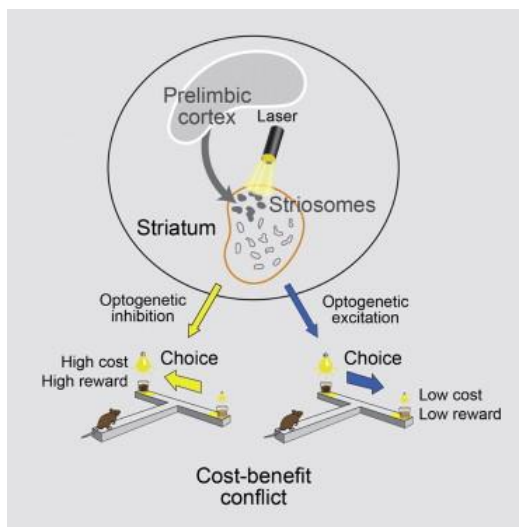
Striatum

- striatum je cytoarchitektonicky i funkčně komplexnější částí bazálních ganglií než fylogeneticky starší globus pallidus
- **typy neuronů**
 - **medium spiny neurons (MSN)**
 - projekční gabaerní výstupní neurony
 - tvoří 95% všech neuronů ve striatu
 - atypický výskyt trnů na gabaerních neuronech (jinak jsou obecně “aspiny”)
 - **interneurony**
 - gabaerní (více subpopulací)
 - cholinerní



- **funkční architektura**
 - nehomogenní distribuce jednotlivých podtypů neuronů
 - tvoří prostorové clustery („islands“)
 - po nabarvení striata na přítomnost acetylcholinesterázy mozaikovitě uspořádání dvou kompartmentů
 - **striosomy**
 - slabě se barvící ohraničené oblasti
 - kortikální aferentace z hlubokých částí vrstvy V
 - přítomny analogicky (s jinou distribucí) i pro další neurochemické markery

- ve striosomech MSNs limbického a asociační okruhu
 - e.g. prefronto-striosomální obvod → cost-benefit decision making

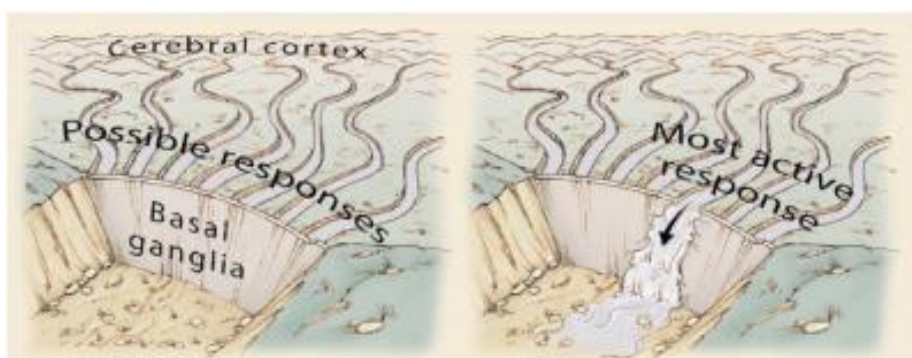


- **matrix**
 - okolní (extrastriosomální) silně se barvící části striata (není podmíněno přítomností cholinergních interneuronů, nacházejí se i ve striosomech)
 - kortikální aferentace z povrchových částí vrstvy V, končí v diskretních vícečetných modulech (matrisomy)
 - v matrix MSNs motorické přímé i nepřímé dráhy
- kompartmentalizace → modulární input-output organizace
 - separované, ale dynamicky kombinovatelné kanály
 - divergent-reconvergent architektura CSTC obvodů → flexibilní input-output transformace (flexibilní z hlediska variability vstupů, pro konkrétní vstup senzomotorická transformace v BG relativně stabilní)
- hlavní výpočetní úlohou striata je výběr aktivované podskupiny MSNs na základě specifické vstupní aktivity z kůry
 - selekce MSNs → selektivní ovlivnění výstupu z bazálních ganglií → selekce adekvátního behaviorálního výstupu (action selection)
 - kontext-dependentní regulace lokálními interneurony, rekurentními kolaterálami MSNs (feedback) a ascedentními modulačními systémy
 - transientní inhibice jinak tonicky aktivních cholinergních interneuronů (CINs) disinhibuje MSNs (klidově hyperpolarizované, pouze přechodné „upstates“ po mnohočetné excitaci nebo disinhibici) a tím otevírá krátké časové okno pro plasticitu a učení v případě výskytu behaviorálně salientních stimulů → ve ventrálním striatu zajištěno gabaerní projekcí z VTA končící specificky na CINs
- **ventrální striatum**
 - zapojení do limbického okruhu BG
 - regulace motivovaného chování (goal-directed behavior)
 - společně se vstupními korovými oblastmi (OFC a ACC)
 - nejvýznamnější součástí je nc. accumbens (NAcc)
 - anatomicky i funkčně odlišné shell a core podčásti

- mezolimbická dráha VTA → NAcc je klíčová pro apetitivní i averzivní učení a chování (averzivní v kooperaci s laterální habenulou)
 - dopaminergní projekce → reward prediction error
 - gabaerní projekce → motivational (incentive) salience
 - „bids for selection“: selektivní disinhibice nejsalientnějších vstupů do BG

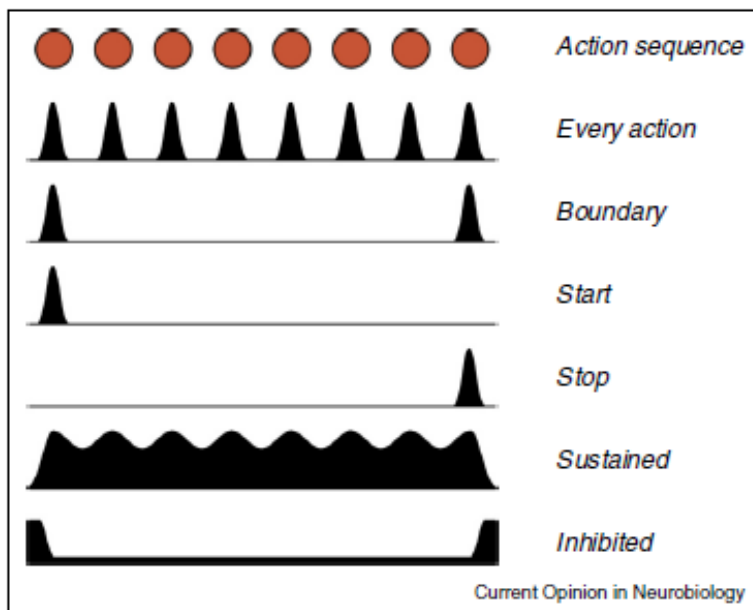
Funkce BG

- motorické funkce BG stojí z klinického hlediska v popředí, jsou ale pouze finální součástí komplexnějšího procesu, kterého se BG spoluúčastní
 - „goal selection → selection of actions to achieve a selected goal → selections of movements to achieve a selected action“
 - automatizovaná selekce chování včetně jeho cílů, tedy nad rámec prosté motoriky (v případě neautomatizovaného, flexibilního chování hraje kruciální roli namísto BG prefrontální kůra)
 - v konsensu je patologie BG u obsesivně-kompulzivní poruchy, abulie jako NÚ atypických antipsychotik nebo naopak tendence k repetitivnímu a často nepřilíh smysluplnému chování (tweaking, „záseky“) při hyperdopaminergním stavu navozeném stimulanty (abnormální RPE pro danou činnost → task switching↓), dopaminový dysregulační syndrom (punding – repetitivní a stereotypní komplexní chování, gambling, hypersexualita, kompulzivní chování – nekontrolované nakupování apod.)
- **action acquisition**
 - asociativní striatum (Caudatum, DMS) → action-outcome learning
 - sensorimotorické striatum (Putamen, DLS) → stimulus-response learning
 - v iniciálních fázích učení je aktivní asociativní striatum v pozdějších sensorimotorické → „switch from goal-directed actions to S–R habits“
 - v průběhu A-O učení opakovaná evaluace důsledků motivovaného chování, při dostatečném pozitivním zhodnocení (→adaptivita chování) dochází k transformaci na S-R habit (adaptivita může být zdánlivá → závislosti)
 - zároveň procedurální motorické učení složitějších pohybů
- **action selection (gating)**
 - při iniciaci pohybu (pohybové sekvence) koaktivace MSNs přímé i nepřímé dráhy
 - „direct facilitates intended movements and indirect supresses competing ones“

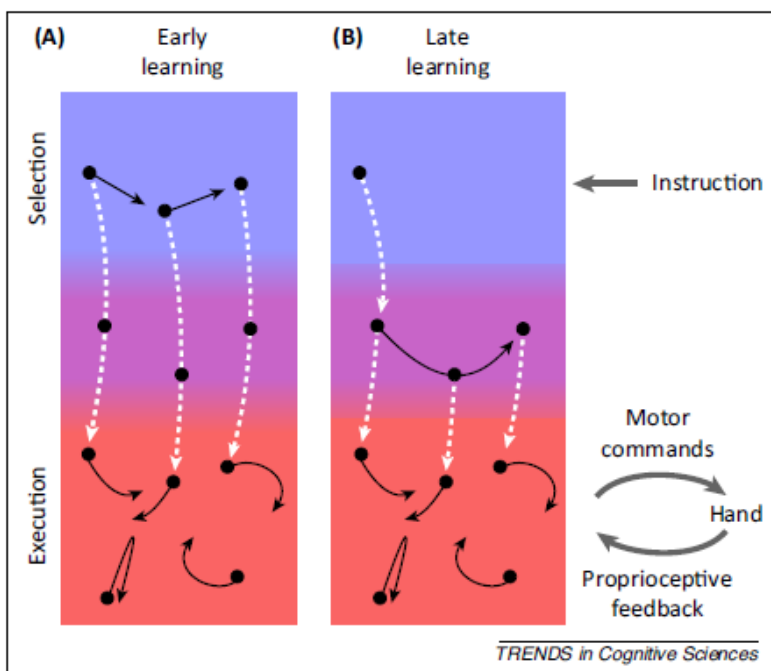


- **action execution (selection of movements)**

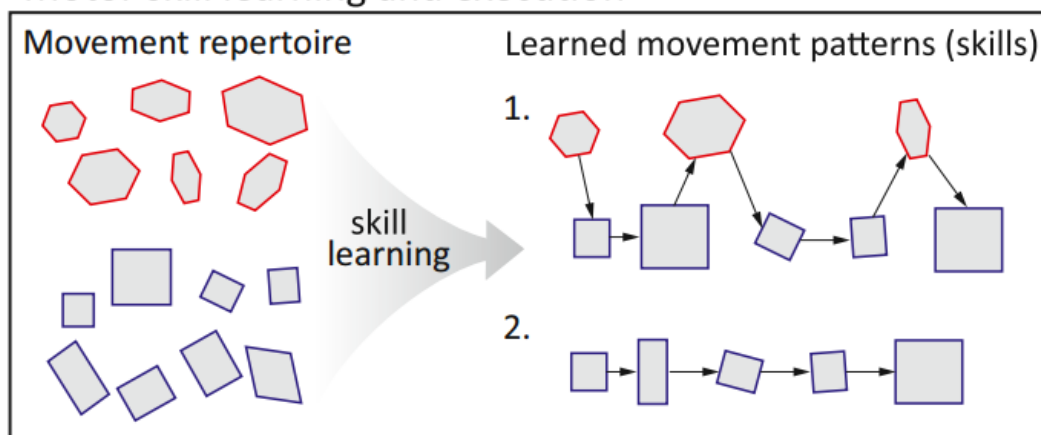
- BG nejsou nezbytné pro samotné provádění složitějších pohybů (pohybových sekvencí), ale pro jejich postupnou automatizaci
 - léze pallida nebrání pohybům
 - neurony striata kódují motorické sekvence jako celek
 - složitější pohyby jako sekvence jednoduchých pohybů, tzv. motorických primitiv (červená zóna na druhém obrázku níže)
 - různé neurony striata kódují start sekvence pohybů, její provádění a ukončení



- při motorickém učení zpočátku nutná vědomá kontrola (sekvence v modré zóně), později se i komplexnější úkony stávají automatizovanými (trajektorie ve fialové zóně), nevyžadují soustředění a snižuje se jejich variabilita (např. řízení auta nebo sport)



B Motor skill learning and execution



- stejnou roli jako při vytváření automatizovaných pohybových vzorců má striatum pravděpodobně i o úroveň výše u naučených automatizovaných vzorců chování
- bazální ganglia mají také kognitivní funkce, mj.
 - selekce a gating myšlenkových obsahů, orientovaná pozornost
 - v kongruenci patologie BG u obsesivně-kompulzivní poruchy a u ADHD

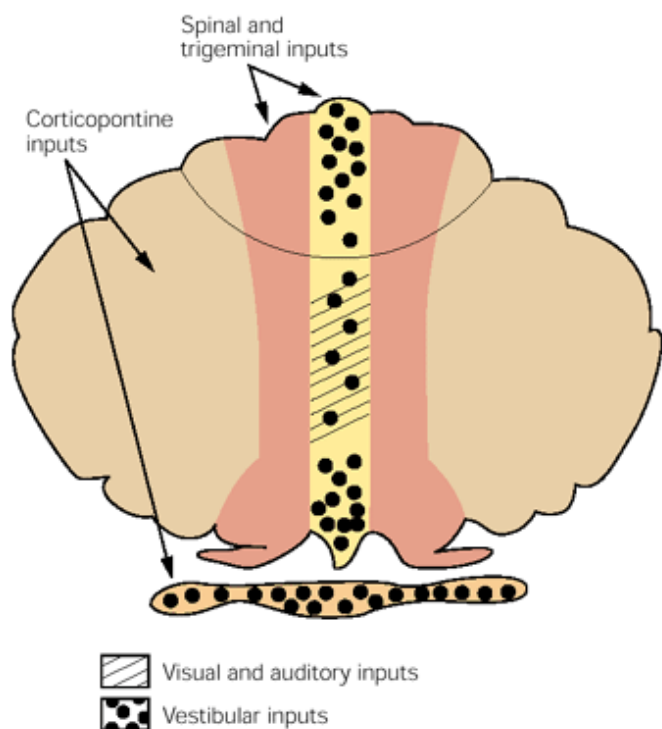
Mozeček (Cerebellum)

- mozeček tvoří méně než 10% objemu mozku, ale obsahuje více než 50% z celkového počtu neuronů

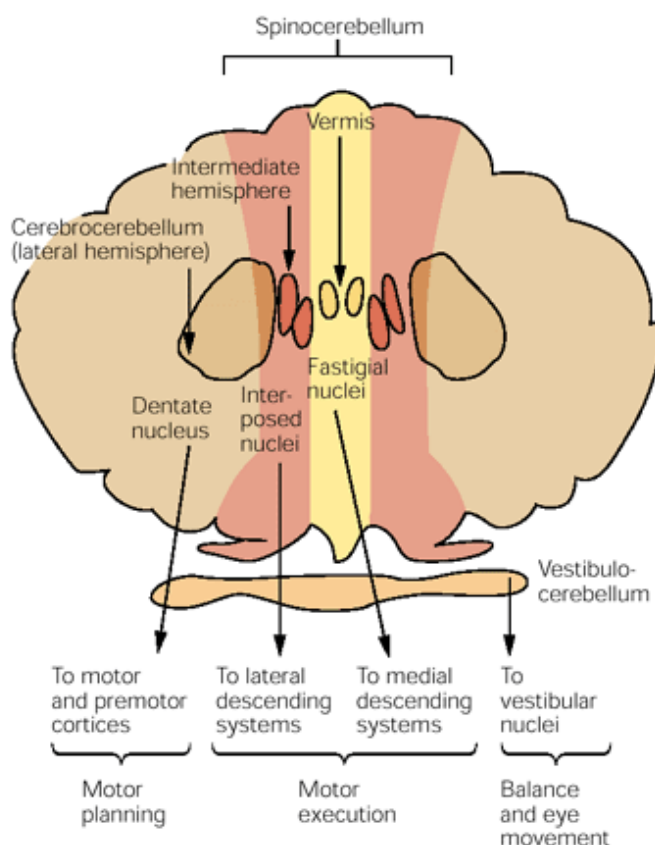
- tři části na základě konektivity

- vestibulocerebellum
- spinocerebellum
- kortikocerebellum (pontocerebellum)

A Inputs



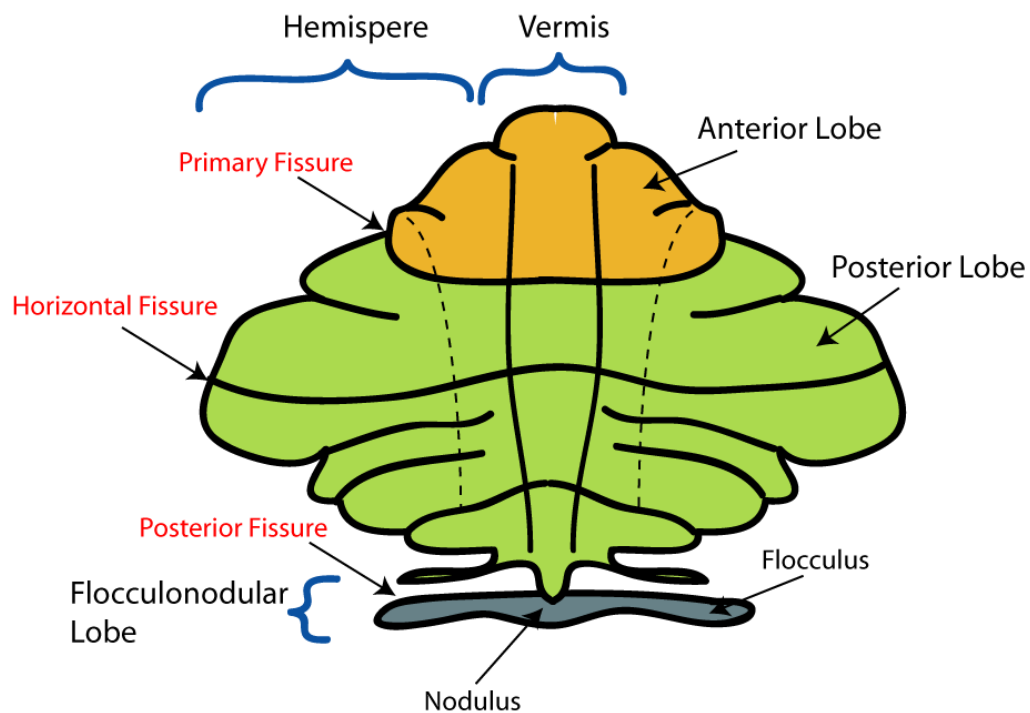
B Outputs



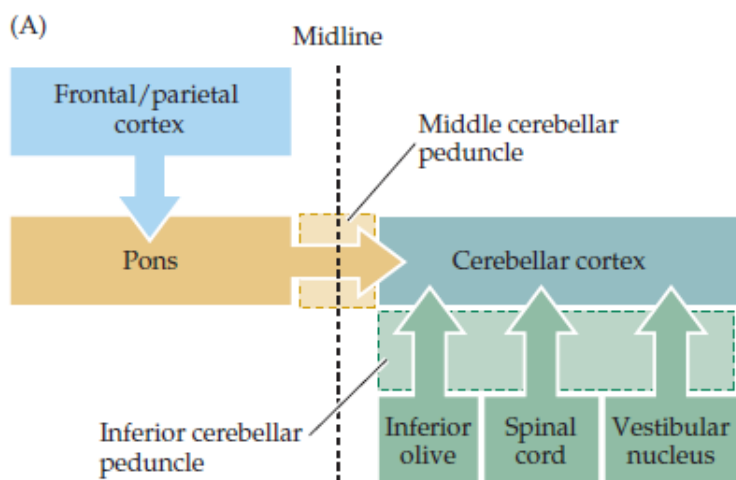
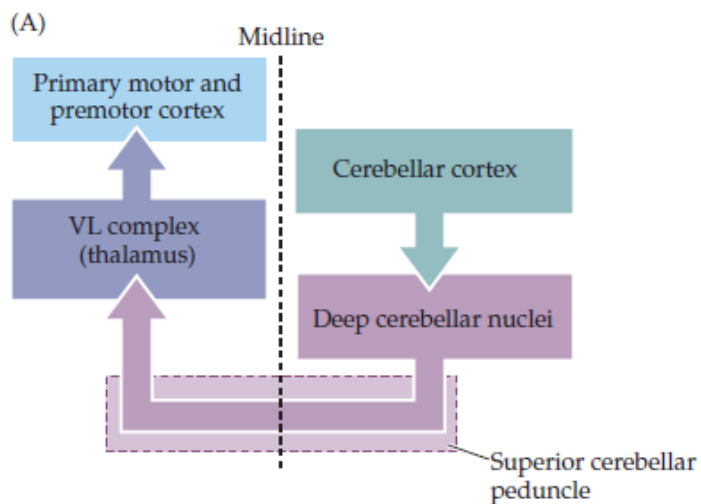
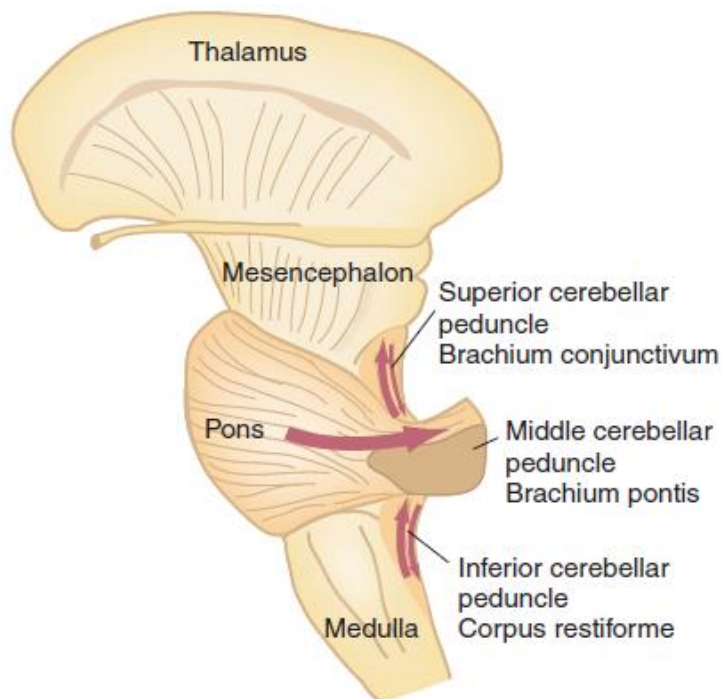
Morfologie

- zevní popis

- hlavní části mozečku
 - vermis
 - střední část
 - dvě hemisféry
- tři laloky
 - lobus anterior
 - od lobus posterior odděluje fisura prima
 - lobus posterior
 - odděluje fisura posterolateralis
 - lobus flocculo-nodularis

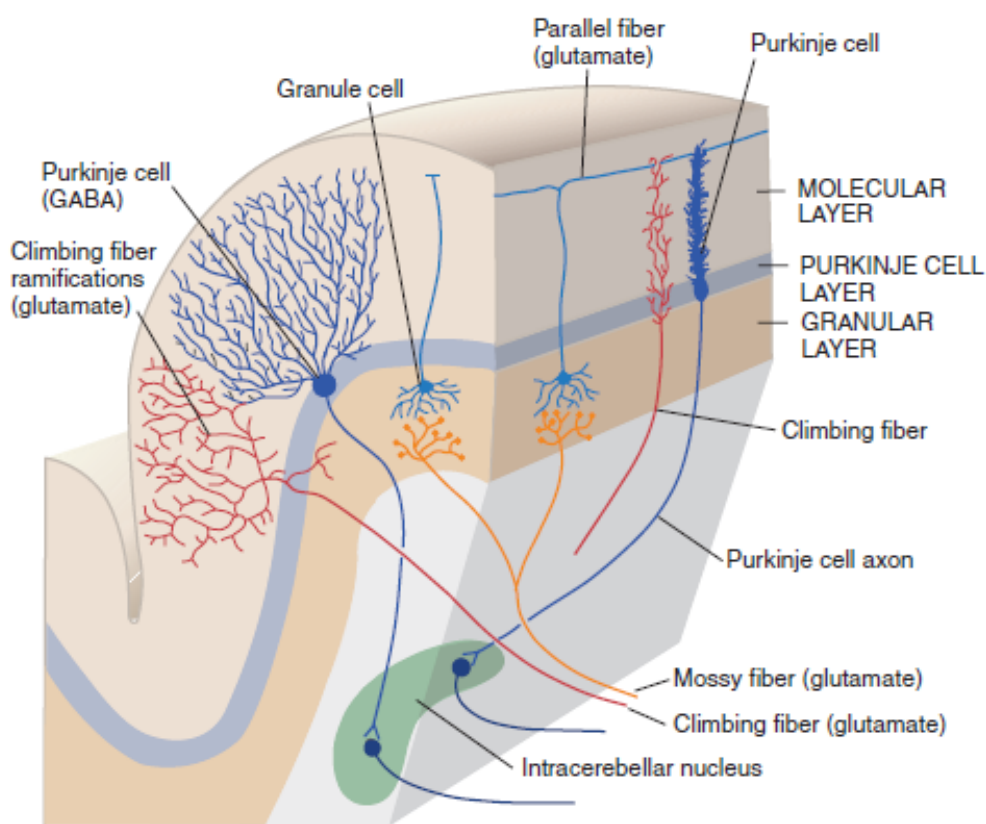
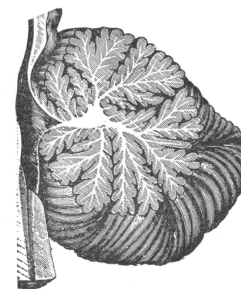


- **tři párové pedunkuly** (mozečkové stonky)
 - **superiores** (brachia conjunctiva)
 - výstup do kůry (via thalamus) a mezimozku (nucleus ruber)
 - ventrální spinocerebelární trakt
 - **medii** (brachia pontis)
 - vstupy z nuclei pontis
 - **inferiores** (corpora restiformia)
 - vstupy míchy, prodloužené míchy a vestibulárních jader



- vnitřní struktura cerebella

- bílá hmota (substantia medullaris)
 - na řezu tvoří arbor vitae (strom života)
- **jádra** (párová), obr. viz funkční části cerebella výše
 - nc. dentatus (cerebrocerebellum)
 - nc. interpositus (spinocerebellum)
 - nc. globosus + emboliformis
 - nc. fastigii (vestibulocerebellum)
- **cortex**
 - uspořádání do transversálních řas (folia cerebelli)
 - deset hlavních folií
 - při rozvinutí folií by kůra mozečku měřila cca dva metry
 - **tři vrstvy**
 - **molekulární (vnější)**
 - málo neuronů, velký počet synapsí
 - **ganglionární**
 - vrstva Purkyňových buněk
 - **granulární**
 - granulární neurony a Golgiho buňky (hlavní, ale ne jediné typy)



- vnitřní zapojení mozečku

○ dva hlavní typy neuronů

▪ granulární buňky (GC)

- axony stoupají do molekulární vrstvy, kde se charakteristicky větví ve tvaru T (paralelní vlákna)
- dvě vzniklé kolaterály orientovány podélně s folii
- synapse s dendrity desítek tisíc Purkyňových buněk → generují simple spike
- glutamátergní

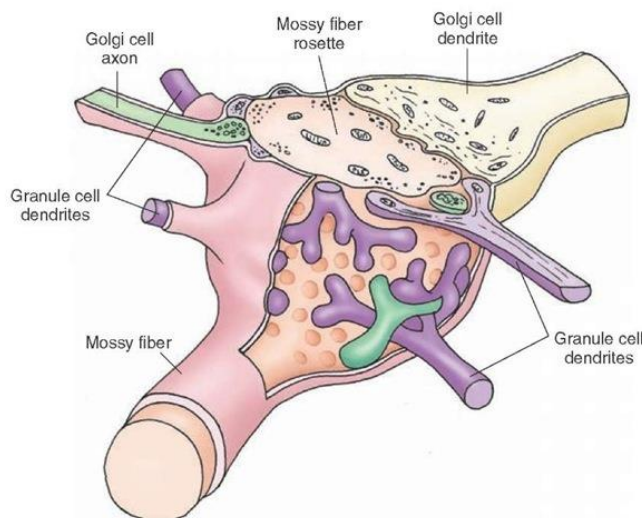
▪ Purkyňovy buňky (PC)

- typická extenzivní vějířovitá arborizace dendritického stromu
- planární dendritický strom orientován kolmo na průběh paralelních vláken granulárních buněk
- spojení s až 300 000 paralelními vlákny granulárních buněk
- gabaergní

○ dva hlavní druhy vstupních vláken

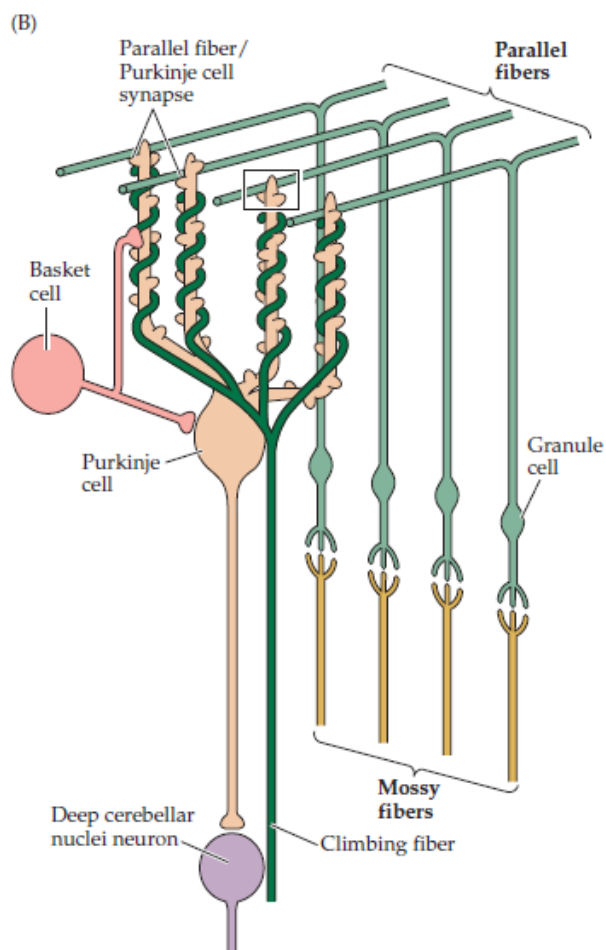
▪ mechová (mossy)

- synapse (rosety) s granulárními buňkami → glomeruly společně s Golgi cells
- aferentace z míchy, kmene a vestibulárního systému



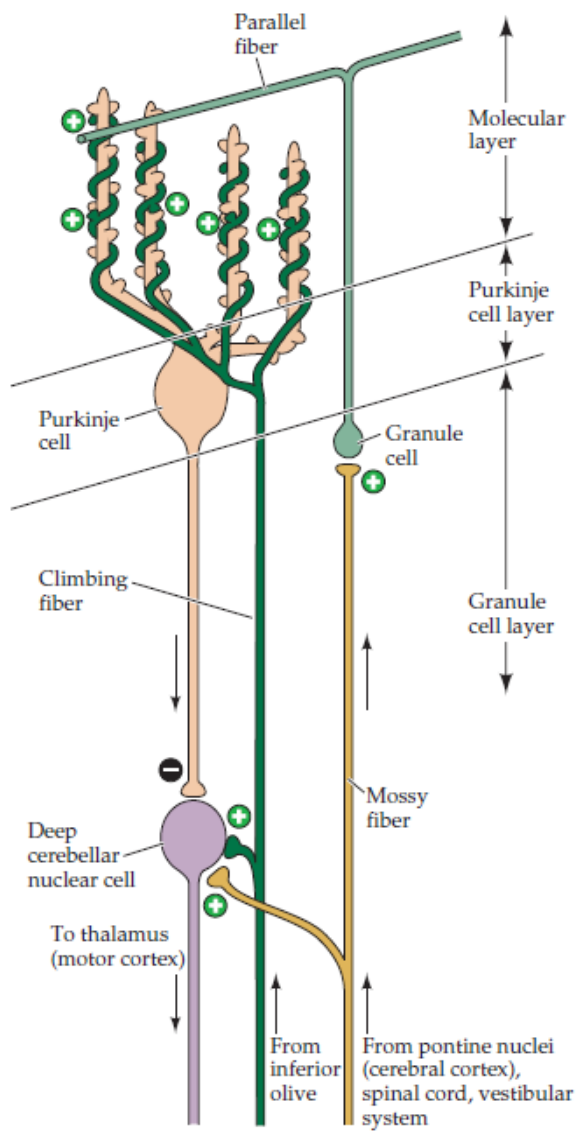
▪ šplhavá (climbing)

- synapse s Purkyňovými buňkami
 - extenzivně ovíjejí jejich dendritický strom
 - jedno šplhavé vlákno v kontaktu pouze s jednou PC
 - excitace PC generuje komplexní spike
 - koaktivace PF a CF → PF-LTD x izolovaná repetitivní aktivace PF (CF unpairing) → PF-LTP
- aferentace z dolní olivy
 - error signal



- beaded fibers
 - terminály multilaminárně
 - kmenové modulační systémy
- více typů interneuronů
 - Golgi cells → feedback inhibice granulárních buněk
 - basket cells → perisomatická inhibice Purkyňových buněk
 - stellate cells → dendritická inhibice PC (vstup z paralelních vláken GC)
 - Lugaro cells → funkčně podobné Golgi cells, ale inhibice více divergentní a méně specifická
 - unipolar brush cells → excitační interneurony granulórní vrstvy vestibulocerebella

- výstup mozečku
 - cestou cerebelárních jader
 - jejich hlavním vstupem inhibiční aktivita PC
 - přijímají kolaterály z mechových i šplhavých vláken



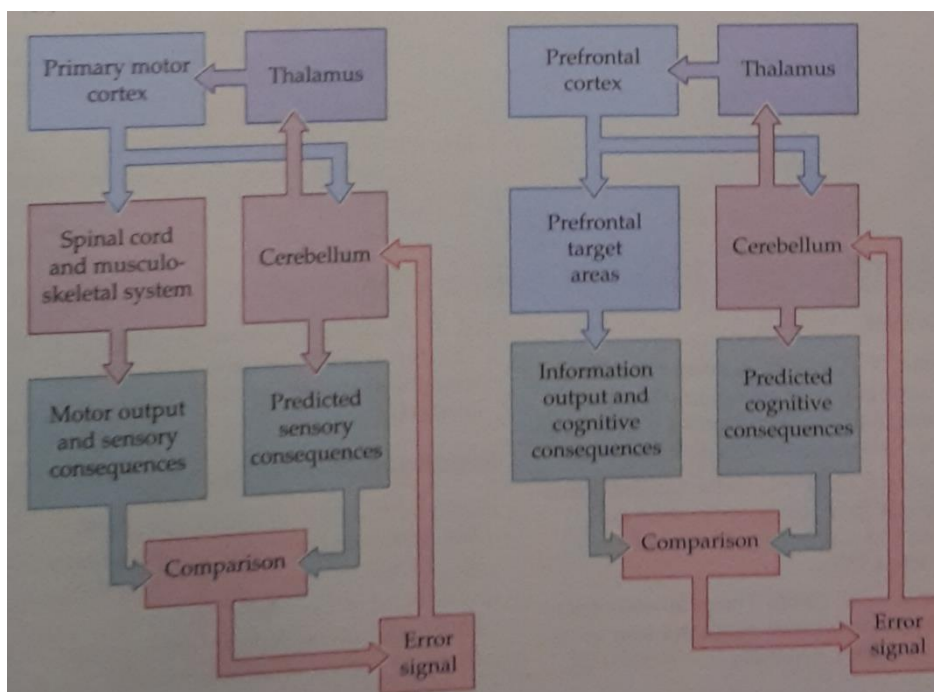
- funkční architektura mozečku je homogenní (replikace univerzálních výpočetních modulů)
 → funkční specializace podčástí mozečku dána rozdílnými vstupy a výstupy

Dráhy mozečku

- aferentace obecně masivně konvergentní, poměr cerebelárních vstupů a výstupů 40:1
 - somatosenzorická (proprioceptivní, méně exteroceptivní)
 - vestibulární
 - zraková
 - kůra (jediná zkřížená, ale výsledné křížení dvojí, proto homolaterální manifestace případné léze)
 - thalamus
- aferentace
 - vestibulo-cerebelární
 - přímé (z vestibulárního aparátu)
 - nepřímé (přepojené ve vestibulárních jádrech)
 - spino-cerebelární
 - přímé
 - dorzální (nc. Stilling-Clarke) a ventrální → proprioceptivní informace z dolních končetin
 - cuneo-cerebellární → proprioceptivní informace z horních končetin
 - nepřímé
 - spino-olivo-cerebelární trakt
 - kortiko-ponto-cerebelární
 - hlavně z M1+S1 a PMA+SMA
 - PPC
 - další vstupy do pontinních jader
 - zraková kůra
 - hypothalamus
 - topografické uspořádání
- eferentace
 - brachium conjunctivum
 - z mozečkových jader přes thalamus (VL-VA) do motorické kůry
 - část axonů přepojena v nc. ruber
 - fasciculus uncinatus
 - vestibulární jádra
 - dolní oliva
 - retikulární formace
 - přímá spojení z mozečkové kůry (obcházející jádra)
 - tr. flocculo-vestibularis
 - tr. flocculo-reticularis
 - tr. flocculo-nuclearis

Funkce

- hlavně motorické funkce, ale kognitivní a afektivní
- rámcové motorické funkce (klinická relevance)
 - regulace volní i mimovolní motoriky
 - koordinace pohybů (časová i prostorová)
 - rovnováha
 - svalový tonus
- mozeček koriguje motorické i kognitivní chyby
 - diskrepance mezi intencí a výsledkem (mozeček jako komparátor, viz forward modely níže)
 - související učení (adjustment)



- vytváření interních modelů
 - plánování a koordinace pohybů
 - kognice
 - pravděpodobně inverse i forward modely
 - forward model predikuje na základě motorické aktivity (její eferenční kopie) výsledné senzorní vstupy
 - movement → sensory consequences
 - komparace predikovaného a výsledného → detekce chyby
 - inverzní model: vytvoření motorického programu pro dosažení cíleného senzorního vstupu → zefektivnění motorické kontroly (a přímá minimalizace motorických chyb se sníženou potřebou jejich následné korekce)
 - intended sensory consequences → movement (backcomputation)

- funkční podčásti cerebella

- paleocerebellum (včetně fylogenetického archicerebella)
 - udržování stoje a rovnováhy
 - pohyby očí
 - vestibulo-okulární reflexy (korekce pozice bulbů na základě změny polohy hlavy)
 - při lézích nystagmus (vertikální i horizontální)
- neocerebellum
 - pohyby končetin
 - řeč
 - motorické učení
 - kognitivní funkce mozečku
 - součást funkčního systému pracovní paměti a orientované pozornosti

- funkce BG vs. funkce mozečku při procedurálním učení (automatizované pohyby):

- selection (BG) vs. adaptation (cerebellum)
 - adaptivní optimalizace časové (timing jednotlivých částí pohybových sekvencí) i prostorové přesnosti

- kromě procedurálního učení má mozeček funkci při některých formách klasického podmiňování (eyeblink conditioning)

Poruchy mozečku

- léze mozečku narozdíl od jiných částí motorického systému nenarušuje pohyby per se, ale vede k nepřesnostem při jejich provádění (dysfunkce korektivních signálů a koordinace)

- homolaterální manifestace (viz dráhy výše)

- motorické projevy cerebelární dysfunkce (z větší části odvoditelné empiricky z projevů ethanolem indukované přechodné mozečkové dysfunkce)

- ataxie (porucha provádění a koordinace pohybů)
 - končetinová ataxie
 - dysmetrie a hypermetrie („přestřelování“ pohybů)
 - klinicky zkouška „prst-prst“ a „koleno-pata“
 - součást neocerebelárního syndromu
 - asociovanými poruchami motoriky v oblasti hlavy a krku jsou dysartrie a skandovaná řeč
 - makrografie a roztřesené písmo
 - asynergie (dyssynergie)
 - porucha koordinace a plynulé návaznosti pohybů
 - adiadochokineze (dysdiadochokineze) → porucha rychlé alternace pohybů

- trupová ataxie
 - astázie/abázie (porucha stoje/udržování rovnováhy)
 - titubace (kymácivá chůze)
 - součást paleocerebelárního syndromu
 - hereditární ataxie: např. Friedrichova nebo spino-cerebelární ataxie
 - intenční tremor
 - vznik při pohybu, akcentace při přiblížení k cíli
 - někdy řazen jako součást ataxických projevů
 - hypotonie
 - snížení svalového tonu patrné při pasivním pohybu (tzv. zvýšená pasivita)
- poruchy vyšších (nemotorických) cerebelárních funkcí, v případě psychiatrických diagnóz se jedná pouze o jeden z mnoha potenciálních faktorů patogeneze:
 - CCAS (cerebellar cognitive affective syndrom)
 - kognitivní a afektivní alterace při poškození nebo vývojových malformacích (neo)cerebella
 - výsledný klinický obraz se odvíjí od rozsahu poškození (nebo míry dysgeneze)
 - kognitivní projevy
 - dysexekutivní syndrom (plánování, abstraktní uvažování, pracovní paměť)
 - porucha prostorové paměti a orientace
 - verbální deficit (agramatismy)
 - afektivní projevy
 - oploštělá afektivita nebo behaviorální disinhibice
 - schizofrenie
 - u schizofreniků hypoaktivace cerebella při kognitivních úlohách a abnormální kortiko-cerebellární konektivita
 - tyto faktory mohou přispívat ke kognitivní dysfunkci (součástí tzv. negativních symptomů, blíže viz 58)
 - autismus (obecněji ASD, autism spectrum disorders)
 - dysfunkce mozečku se může podílet na narušené sociální kognici (vlivem na prefrontální kůru) nebo na repetitivním chování (cestou motorické kůry, zde ale patrně významnější role BG)
 - mj. abnormální cerebello-(pre)frontální konektivita
 - ADHD (attention deficit hyperactivity disorder)
 - snížený objem vermís (struktury související s orientovanou pozorností)
 - depresivní porucha (MDD)
 - snížený objem vermís stejně jako u ADHD (součástí obrazu MDD kromě poruchy nálady často také kognitivní hypofunkce, mj. hypoprosexie-snížená schopnost udržet pozornost)
 - abnormální konektivita mezi cerebellem a ACC (anteriorní cingulum, jeho podoblasti mají role jak v orientované pozornosti tak v regulaci afektivity)
 - dyslexie

- cerebelární abnormality až u 80% dyslektiků
- v souladu s jazykovými funkcemi mozečku
- případně porucha čtení jako speciální případ narušení automatizace činností při cerebelární dysfunkci



40. Mozek a emoce – úloha limbického systému

Limbický systém

- Co je to limbický systém? Limbický systém nemá jednotnou definici a mnohými autory je považován za obsolentní koncept.

- v klasickém pojetí systém související s tvorbou emocí a s pamětí
 - ve skutečnosti se o jednotný systém nejedná
- spíše než pojem limbický systém recentně navrhováno používat pouze pojem limbické struktury, obecně se jedná o struktury funkčně související hlavně s emocemi a méně s pamětí
 - z anatomického a fylogenetického hlediska není žádný jednotný společný jmenovatel limbického systému
 - klasické anatomické pojetí limbického systému jako systému zajišťujícího hlavně tvorbu emocí naráží na skutečnost, že ne všechny oblasti relevantní pro zpracování emocí jsou běžně řazeny mezi limbické (např. insula a orbitofrontální kůra) a naopak ne všechny součásti limbického systému mají primárně afektivní funkci (hippocampus, s výjimkou jeho ventrálních podčástí)

- přehled anatomie limbického systému

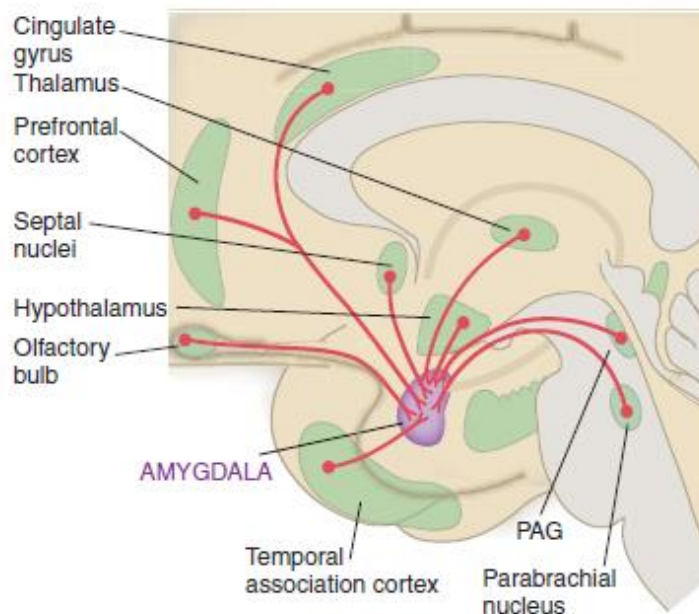
- **limbické struktury** (výčet se v různých zdrojích liší)
 - amygdala
 - hippocampální formace (archikortex)
 - hippocampus
 - entorhinální kůra
 - subiculum, presubiculum a parasubiculum
 - septální jádra a bazální telencephalon
 - kortikální limbické oblasti
 - gyrus cinguli
 - orbitofrontální kůra
 - insula
 - temporální pól
 - ventrální striatum (nucleus accumbens)
 - hypothalamus
- vybrané dráhy v klasické neuroanatomii (spojení amygdaly viz dále)
 - **Papezův okruh**
 - původní varianta:
Hippocampus → (fornix) → corpus mamillare → (tr. mamillo-thalamicus) → anteriorní jádra thalamu → gyrus cinguli → hippocampus
 - upřesněná varianta
Hippocampus → (fornix) → anteriorní jádra thalamu → g. cinguli → entorhinální kůra + hippocampus + subiculum

- **mediální telencefalický svazek**

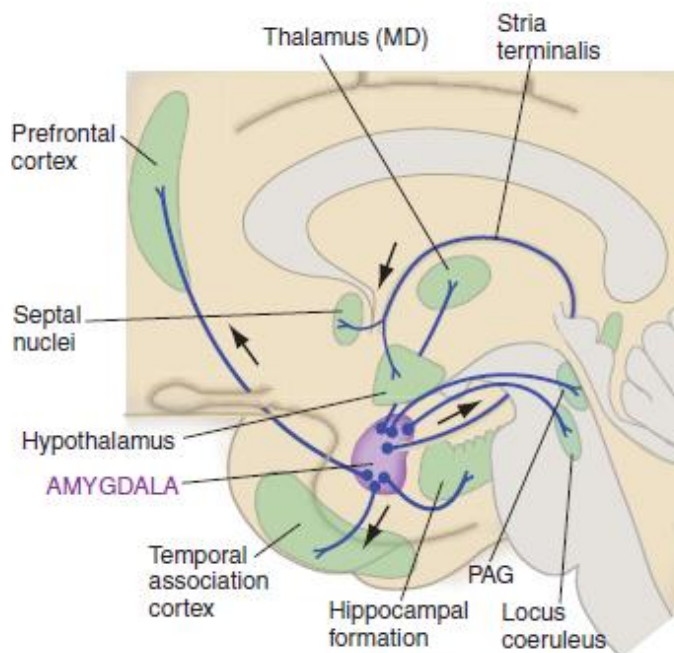
- propojuje řadu limbických a přidružených struktur
 - septální jádra
 - bazální telencefalon
 - hypothalamická jádra
 - periakveduktální šed' (PAG) v mezimozku

- **Amygdala**

- párové jádro v hloubce temporálního laloku (mediálně)
- vstupy:
 - multimodální sensorické vstupy z temporální asociační kůry
 - rychlé a hrubé reprezentace sensorických vstupů přímo z thalamu (obcházejí kůru) → rychlé reakce na potenciálně nebezpečné stimuly (člověk se nejdřív automaticky lekne a až poté dochází k pomalejšímu kognitivnímu zhodnocení)
 - aktivita regulována (převážně inhibována) mediální prefrontální kůrou → kognitivní modulace
 - reciproční spojení s dalšími limbickými strukturami (cingulum)

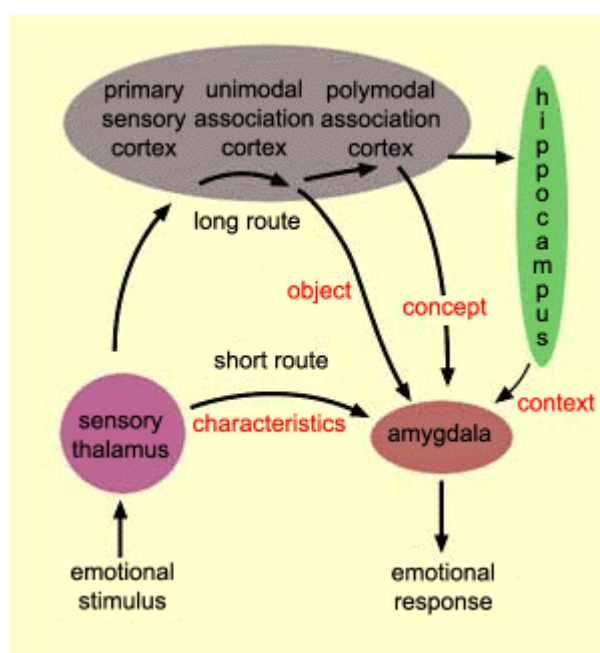


- výstupy:



- funkce

- přiřazuje emoční význam sensorickým stimulům
- aktivuje podkorové systémy zajišťující adekvátní reakce na behaviorálně-relevantní podněty



- z hlediska valence (negativní vs. pozitivní) větší význam pro negativní emoce
- součást sítě pro orientovanou pozornost (její top-down složku)
 - behaviorálně-relevantní stimuly, kterým je s výhodou věnovat pozornost, mají zároveň emoční náboj

- amygdala svými projekcemi do kůry moduluje aktivitu sensorických systémů za účelem optimalizace zpracování významných stimulů
- dvě funkčně rozdílné části
 - **basolaterální amygdala (BLA)**
 - přiřazování emočního významu stimulům
 - uloženy asociace mezi stimuly (kategoriemi stimulů) a jejich emoční valencí → asociativní paměť
 - přílišná generalizace negativních emoci → úzkost, deprese
 - regulace emočního tonu (zejména ve vztahu k úzkosti)
 - optogenetická aktivace terminálů BLA v centrální části amygdaly vede u myši k promptní anxiolyze
 - **centromediální amygdala (CMA)**
 - výstupní, efektorová část
 - projekce subkortikálně do hypothalamu a kmene
 - zodpovídá za vegetativní a motorickou komponentu emocí
 - např. zvýšení srdeční frekvence při strachu jako příprava na „fight or flight“ reakci v případě potenciálně ohrožujícího podnětu (cestou parabrachiálního jádra)
- extended amygdala (více podčástí, jejich funkce zatím nejasné)
 - **bed nucleus striae terminalis**
 - modulace úzkosti, motivace
- specifické poruchy spojené s lézí amygdaly
 - **Klüver-Bucyho syndrom**
 - bilaterální poškození nejen amygdaly, ale celé přední části temporálního laloku
 - projevy
 - docilita (snížený strach a agresivita)
 - vizuální agnózie (porucha rozpoznávání)
 - hyperfágie (nadměrná konzumace potravy)
 - hypersexualita
 - orální tendence (orální explorace okolí)
 - amnézie
 - Urbach-Wietheho choroba
 - vzácná genetická porucha (lipoidní proteinóza) projevující se mj. kalcifikací amygdal a přilehlé kůry
 - neschopnost prožívání strachu
 - neschopnost rozpoznávání strachu ve výrazu jiných lidí

- orbitofrontální kůra (OFC)

- projekce z magnocelulárních částí mediodorzálního thalamu
- predikce subjektivní hodnoty spojené s objekty, situacemi nebo akcemi (jejich konsekvencemi)
 - multisenzorická integrace → přiřazování afektivního významu (míra vnitřní hodnoty) komplexním konceptům → využití této informace v rozhodovacích procesech
- v klasickém pojetí funkcí OFC behaviorální inhibice
 - při poškození zvýšená impulsivita, behaviorální disinhibice a nerespektování sociálních norem (případ Phineas Gage, jeden ze dvou patrně nejslavnějších pacientů v historii neurověd)
- aktivace mid-anteriorní OFC koreluje s pocitem aktuálně prožívaného štěstí

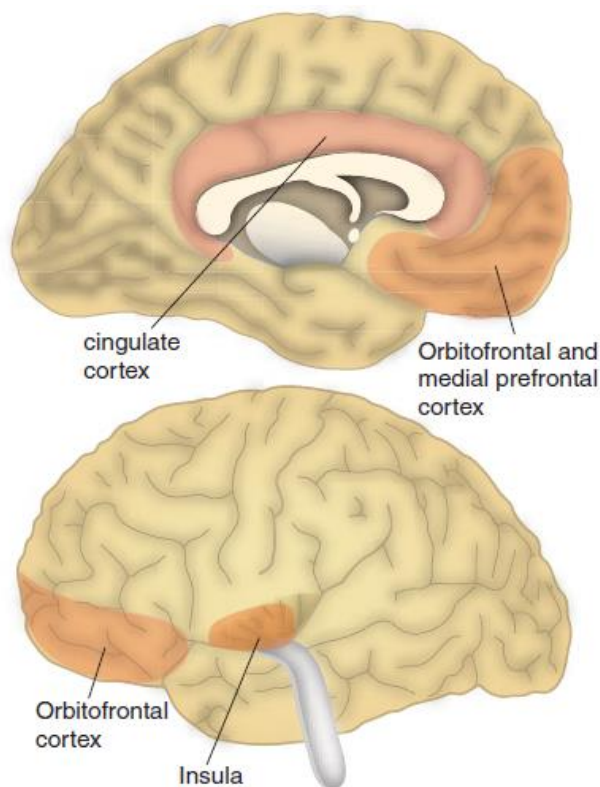


FIGURE 31.8 Parts of the cerebral cortex involved in processing of emotions.

- gyrus cinguli

- historicky Brocův limbický lalok
- funkčně distinktivní je jeho přední část (ACC, anterior cingulate cortex)
 - **dorzální ACC**
 - primárně kognitivní část ACC
 - souvisí s orientovanou pozorností, spojení mj. s prefrontální kůrou
 - monitorování kognitivních konfliktů (inkongruentní obsahy) a alokace zdrojů k jejich odstranění (experimentálně studováno např. Stroopovým testem)
 - aberantní aktivita u OCD (obsessive-compulsive disorder)

- **ventrální ACC**
 - primárně afektivní část ACC
 - spojení s dalšími limbickými strukturami (amygdala, nc. accumbens)
 - role v motivovaném chování, aktivováno též vnímáním bolesti
 - subgenuální podoblast (BA 25) hyperaktivní u části depresivních pacientů
 - posteriorní cingulum
 - součást default-mode network
 - systém mozku aktivní při introspekci a vnímání vlastního já
 - při zaměření pozornosti dochází k jeho deaktivaci
 - cingulotomie
 - protěti ACC jako ultimum refugium u farmakorezistentních pacientů s OCD
 - přínos (z hlediska kvality života) diskutabilní
- **insula**
 - úzký vztah k interoceptci a homeostáze
 - tím souvisí se somatickou komponentou emocí
 - součást salience network
 - detekce subjektivně významných (význačných ve smyslu salient) stimulů
 - aktivita anteriorní část souvisí s vědomím (vnímání materiální podstaty „já“)
 - míra aktivace levostranné přední inzuly koreluje s prožívanou intenzitou orgasmu
- **hippocampus**
 - dorzální část má kognitivní funkce (deklarativní paměť, prostorová orientace)
 - blíže viz 65
 - nepřímou může emoce ovlivňovat jejich zařazováním do adekvátního kontextu → dysfunkce tohoto mechanismu může přispívat ke vzniku afektivních poruch (deprese, úzkosti)
 - ventrální má vztah k emocím
 - projekce do nucleus accumbens (viz dále), amygdaly a dalších limbických struktur
 - hippocampus citlivý vůči stresu
 - vysoká denzita glukokortikoidních receptorů
 - stres zároveň významným rizikovým faktorem rozvoje deprese
 - jedním z mechanismů účinku antidepresiv je velmi pravděpodobně stimulace neurogeneze v hippocampu
 - neuromodulace
 - cholinergní (souvislost s Alzheimerovou chorobou viz 57)
 - serotonergní (souvislost s depresivní poruchou viz 58)
 - noradrenergní
 - dysregulace hraje roli v patogenezi posttraumatické stresové poruchy

- dopaminergní
 - mediuje mj. vliv motivace a zvědavosti na ukládání paměťových stop
- **VTA a habenula** (její laterální část, IHb)
 - běžně neřazeny mezi limbické struktury, přesto mají krucální vliv na motivované chování a emoce s ním spojené (včetně případných psychiatrických dysfunkcí)
 - **VTA** (ventral tegmental area of Tsai)
 - hlavní část neuronů dopaminergní (cca 65%), menší část gabaerní (35%) a glutamátergní (5%)
 - funkční heterogenita
 - fázická aktivita části dopaminergních neuronů projikujících do nucleus accumbens (mezolimbická dráha) kóduje chybu predikce odměny (RPE, reward prediction error) → signál pro pozitivní reinforcement a action-outcome learning
 - emoční doprovod generován pravděpodobně až sekundárně interakcí mezolimbického systému s dalšími limbickými oblastmi (OFC, insula) → očekávaná odměna aktivuje OFC, ale ne VTA a přesto je subjektivně prožívána jako hedónická → mezolimbická dráha není oproti představě mnohých „systém odměny“
 - prostřednictvím RPE dopaminergní neurony VTA kódují ve vztahu k subjektivní hodnotě tři stavy:
 - ↑firing → „better than expected“
 - ~ firing → „as expected“
 - ↓firing → „worse than expected“
 - část dopaminergních neuronů aktivována i averzivními podněty
 - gabaerní rostromediální tegmentum (RMTg, VTA tail) ovlivňuje aktivitu VTA („master brake“)
 - mezolimbická dráha
 - zvýšení dopaminergního tonu hlavním mechanismem účinku stimulantů (blíže viz 11)
 - toxická psychóza → aberrant salience attribution
 - naopak všechna dostupná antipsychotika mají společnou blokádu D2 receptorů v této dráze („dopamine as the wind of the psychotic fire“)
 - ve fázi testování antipsychotika působící přes metabotropní glutamátové receptory (agonisté mGluR2/3)
 - **laterální habenula**
 - struktura analogická k VTA pro negativní reinforcement
 - punishment prediction error
 - laterální habenula implikována v patogenezi depresivní poruchy
 - hluboká mozková stimulace (resp. inhibice) habenuly má dobrý léčebný efekt u části pacientů s farmakorezistentní depresí
 - spojení s VTA (reciproční), amygdalou a insulou

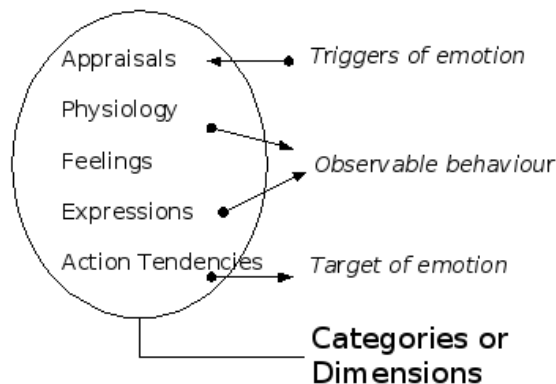
Emoce

- **historické teorie emocí** (překonané, přesto některými fyziology zkoušené)

- **James-Langeova**
 - zpětnovazebná teorie emocí
 - emoce jako projev činnosti vnitřních orgánů
 - např. situace navozující strach vede ke specifickým vegetativním změnám (zrychlení srdeční frekvence apod.), které generují vlastní subjektivní pocit strachu
- **Cannon-Bardova**
 - diencefalická teorie emocí
 - předpokládala ústřední roli hypothalamu v tvorbě emocí
- **MacLeanova**
 - limbická teorie emocí
 - předpokládala ústřední roli hippocampu v tvorbě emocí
 - vyvrácena faktem, že bilaterální léze hippocampu dramaticky narušuje deklarativní paměť (nefunkční ukládání do deklarativní paměti - anterográdní amnézie), nikoliv afektivitu

- v současném neurofyziologickém pojetí emoce produktem aktivity řady paralelně distribuovaných afektivních systémů (které jsou kognitivně modulovány)

- **komponenty emocí:**



- emoce vs. pocit

- distinkce mezi těmito pojmy je v neurovědní a psychiatrické literatuře nejednotná a vágní
- pocit může být chápán jako psychická složka (mentální reprezentace) emoce
 - emoce jako širší pojem (viz komponenty výše)

- funkce emocí a pocitů z biologického hlediska

- úzký vztah emocí k regulaci chování
 - patrný již etymologicky
 - emotion: z latinského ex-(od, pryč) a movere-(pohybovat se, minulý čas trpný moti)
- behaviorální role emocí
 - emoce jako vnitřní míra významu subjektů, objektů nebo situací
 - → atrakce x repulze
 - emoce jako vnitřní motivátor zvyšující/snižující pravděpodobnost (a tudíž frekvenci) daného chování
 - → reinforcement
 - emoce facilitují chování (zvyšují výkon) za subjektivně-významných situací (někdy efekt naopak maladaptivní – např. tréma)
 - fyziologický doprovod emocí → aktivace vegetativního nervového systému
 - zajištění evoluční kontinuity (u evolučně vyšších organismů - pudy)
 - regulace sociální dynamiky a interakcí
- návazně faktor v rozhodovacích (decision-making) procesech
 - predikce na základě pocitů (viz OFC) → „memories of future“ (implicitní predikce budoucího odvíjející se od minulých zkušeností)

- základní emoce na základě sdílené obličejové exprese (a jejich behaviorálně-regulační význam)

- **štěstí** (a pocit slasti)
 - odměna → atrakce směrem k objektům, situacím nebo akcím navozujícím pocit štěstí, pozitivní reinforcement
- **smutek** (a pocit psychické bolesti)
 - trest → minimalizace pravděpodobnosti chování navozujícího smutek, negativní reinforcement
- **strach**
 - repulze ve stresových situacích (případně behaviorální inhibice v podobě freezingu jako nástroj „úniku“ před přímou konfrontací)
 - vnitřně motivací zbavení se nepříjemného pocitu strachu
 - „figh or **flight**“
 - u lidí sensu lato → vyhnout se překážce (riziku) a negativním konsekvencím
 - strach ze strachu → vyhýbání se strach navozujícím situacím
- **zlost**
 - atrakce ve stresových situacích
 - „**figh** or flight“
 - sensu lato motivátor k odstranění překážky
- **údiv**
 - chyba predikce → učení za účelem zpřesnění predikcí v budoucnosti (souvislost s minimalizací RPE viz výše)
 - pozornost
 - explorace (zvědavost)

- **zhnusení** (disgust)
 - protektivní repulze (společně se strachem)
 - evolučně původně mechanismus ochrany před toxiny, infekcemi apod., později extrapolace na vyšší úrovně abstrakce



41. Mozková kůra a integrační funkce CNS

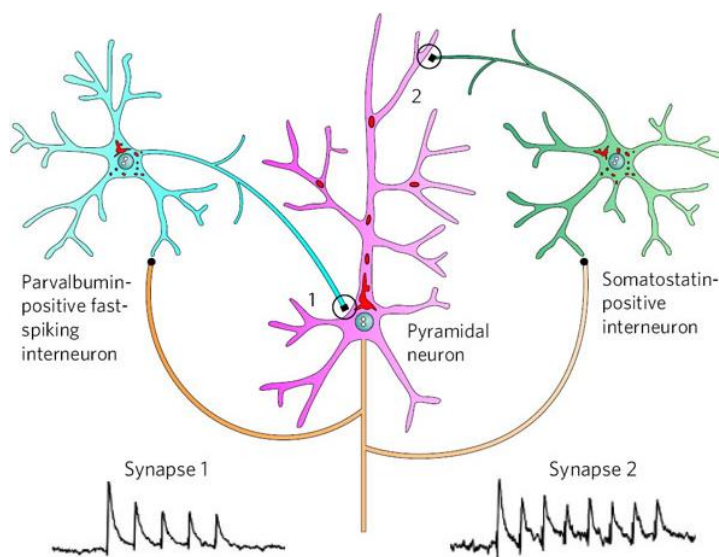
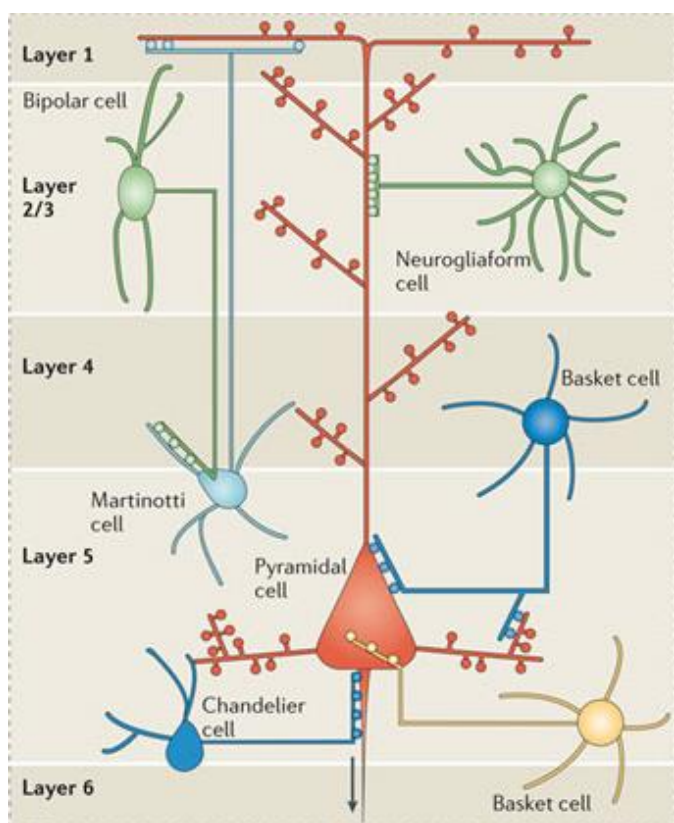
- kůra mozku je nejvyšší integrační úroveň CNS
- vědomé procesy vázány primárně na kůru
- výpočetní procesy v kůře zajišťují finální zpracování sensorických informací
 - → jejich reprezentace po dalším kognitivním zpracování (význam a subjektivní interpretace) dále využity pro myšlení a řízení chování
- subkortikální (před)zpracování informací hrubší, rigidnější, ale rychlejší
 - výhodnější v situacích vyžadujících rychlou, automatizovanou reakci
- kortikální výpočetní operace vysoce flexibilní, ale pomalejší
 - nezbytné v nových situacích vyžadujících adaptivní přístup
 - fylogeneticky postupná kortikalizace funkcí
 - např. ve zrakovém systému nižších savců zastává řadu funkcí colliculus superior namísto zrakové kůry

- funkční mikroarchitektura kůry

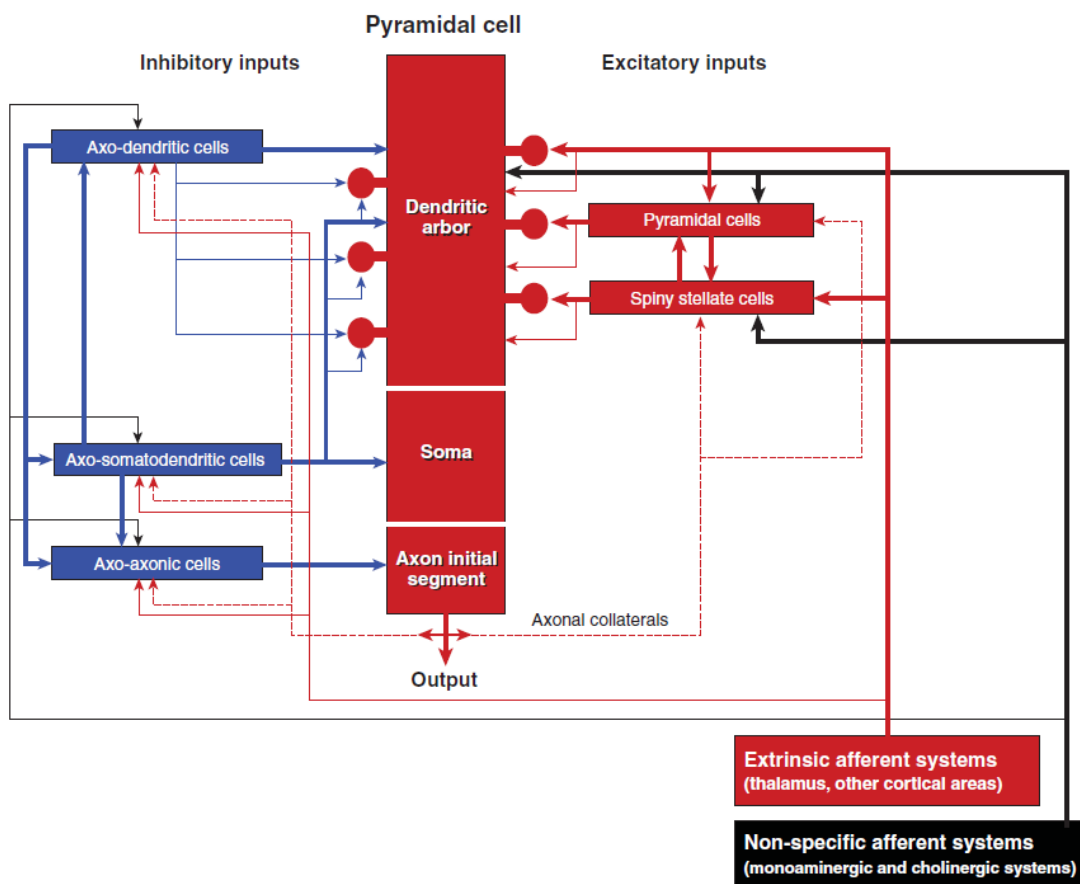
- **tři základní skupiny neuronů v kůře**
 - **pyramidal cells**
 - excitační (glutamátergní)
 - projekční (dlouhé axony)
 - ve vrstvách II-VI s maximem ve vrstvách III a V (viz dále)
 - často dlouhé apikální dendrity s extenzivní arborizací v povrchových vrstvách kůry
 - **spiny non-pyramidal cells**
 - excitační (glutamátergní)
 - nejvýznamnější typem granulární (spiny stellate) neurony vstupní vrstvy IV
 - společně s pyramidovými cca 80% všech neuronů v kůře, synapse tvoří na dendritických trnech
 - **aspiny non-pyramidal cells**
 - interneurony (krátké axony, s výjimkami)
 - většina inhibiční (gabaergní)
 - řada podtypů s charakteristickými vlastnostmi a buněčně specifickou konektivitou
 - synapse na dendritických šaftech
 - tři hlavní podskupiny z hlediska terminace axonů
 - axo-dendritické (somatostatin+)
 - axo-somatické (parvalbumin+)
 - axo-axonální (chandelier cells)
 - z genetického hlediska (markery a konektivita v mikroobvodech) jsou třetí skupinou namísto PV+ chandelier cells VIP+ interneurony

- podtypy GABAergních interneuronů v kůře

- basket cells → axosomatické
 - perisomatická inhibice
 - efektivní
 - parvalbumin+, fast-spiking, krátkodobá deprese
 - mj. generování gamma oscilací (30-70 kHz, přítomny při aktivním zpracování informací, souvislost s orientovanou pozorností)
 - propojené skrze gap junctions
- Martinotti cells → axodendritické
 - dendritická inhibice
 - méně efektivní, ale více selektivní
 - somatostatin+, krátkodobá facilitace
 - axon běží kolmo do první vrstvy kůry
- chandelier cells → axoaxonální
 - chandelier = lustr, charakteristické uspořádání terminálů (cartridges)
 - inhibice na úrovni iniciální segmentu axonu cílové buňky
 - nejefektivnější (veto power)
- neurogliaformní buňky
 - zpravidla tvoří synaptické kontakty
 - volumová inhibiční transmise (s výjimkami)
- VIP+ interneurony → disinhibiční mikroobvody
- Cajal-Retzius cells
 - L1, horizontálně orientovány
 - přítomny přechodně při vývoji, produkují reelin (reguluje neuronální migraci)
 - L1, součást disinhibičního mikroobvodu z nucleus basalis
- dvtvoalší typy: double bouquet cells, bitufted cells

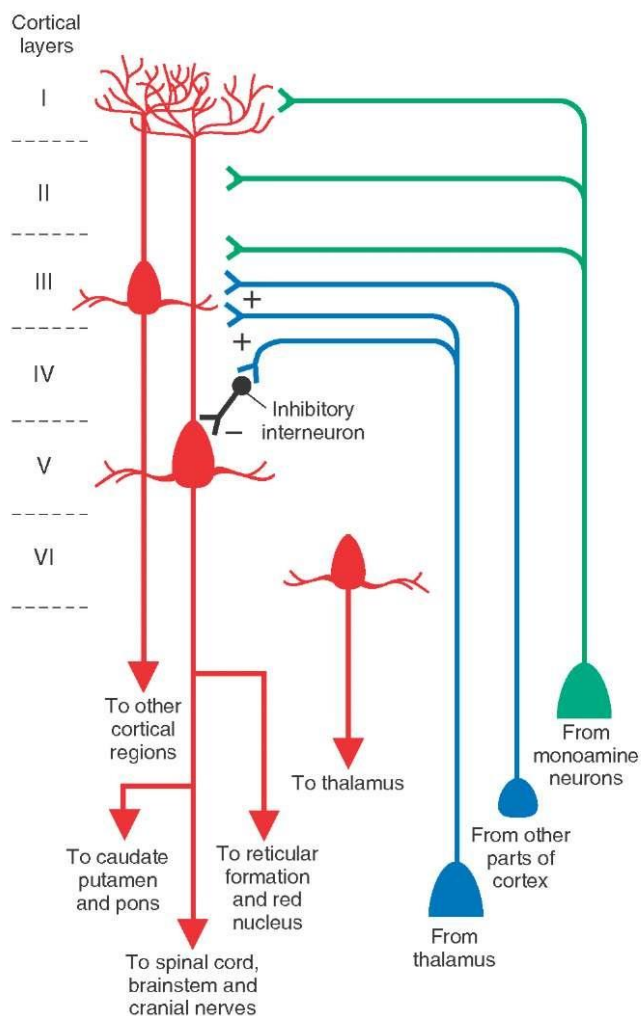


- kortikální mikroobvody umožňují provádět výpočetní operace v neuronálních sítích
- základní lokální zapojení v kůře:



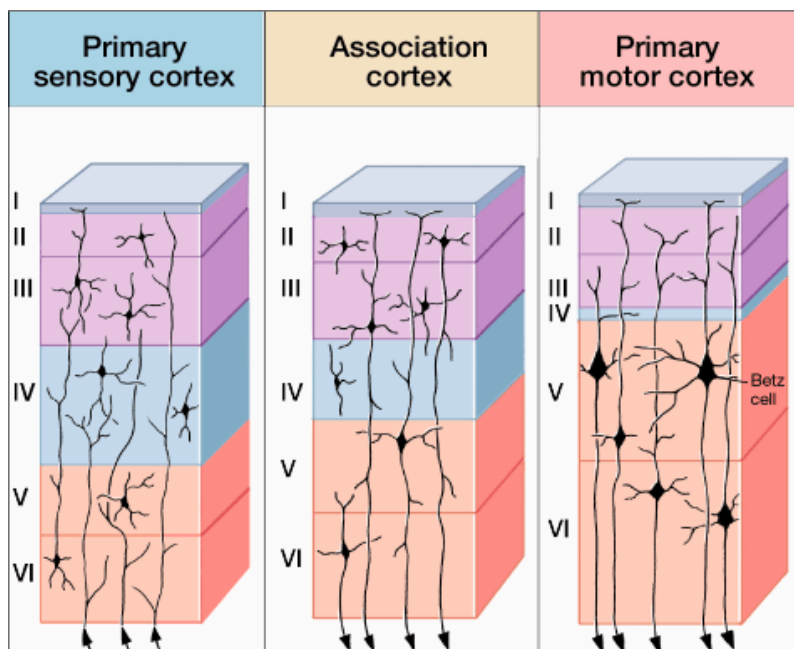
- laminární uspořádání do šesti vrstev umožňuje efektivní organizaci a separaci vstupů a výstupů, základní morfologické interlaminární odlišnosti:
 - vrstva I (lamina molecularis)
 - minimum těl neuronů, převážně inhibiční, mediující subkortikální modulační vlivy
 - denzní neuropil, zejména apikální dendrity pyramidových buněk
 - při vývoji Cajal-Retziovy buňky
 - VIP+ inhibiční interneurony → univerzální disinhibiční mikroobvod pro učení a kontext-dependentní modulace v kůře
 - vrstva II (lamina granularis interna)
 - hvězdicovité a malé pyramidové neurony
 - různé typy inhibičních interneuronů
 - vrstva III (lamina pyramidalis externa)
 - pyramidové neurony, Martinottiho buňky, basket cells
 - vrstva II a III často slučována do jednoho funkčního celku
 - vrstva IV (lamina granularis interna)
 - hlavním buněčným typem v souladu s názvem granulární neurony (spiny stellate cells)

- vrstva V (lamina pyramidalis externa)
 - velké pyramidy s dlouhým apikálním dendritem a extenzivním arborizací v horních vrstvách kůry
 - vrstva VI (lamina multiformis)
 - spindle-cells, pyramidové a Martinottiho neurony
- přehled základní konektivity jednotlivých vrstev
- vrstva I
 - subkortikální vstupy (nespecifická jádra thalamu, nc. basalis, monoaminové modulační systémy)
 - vrstva II/III
 - intrakortikální vstupy a výstupy
 - vrstva IV
 - hlavní vstupní vrstva (thalamokortikální vstupy)
 - vrstva V
 - hlavní výstupní vrstva (subkortikálně)
 - přesněji subkortikálně L5B a intrakortikálně L5A (intratelencefální projekční neurony)
 - vrstva VI
 - výstup do thalamu a kortikálně (komisurální spojení)



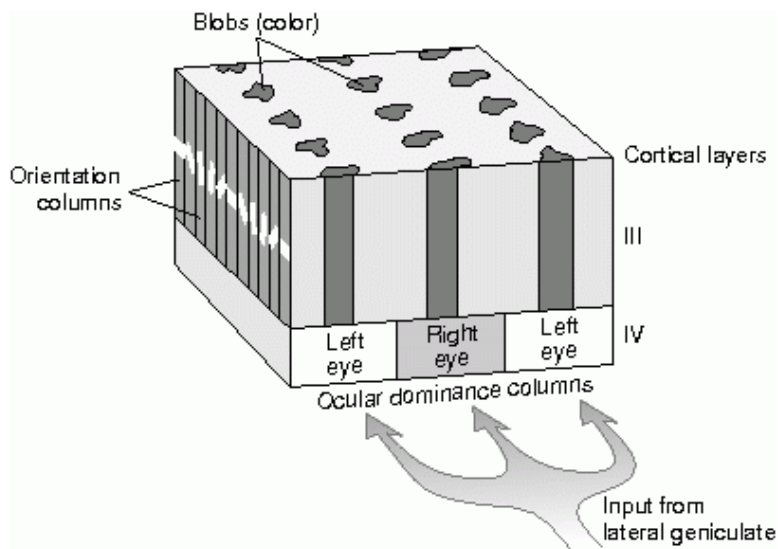
- označení vrstev:

- supragranulární (I-III)
- granulární (IV)
 - nepřítomna v primární motorické kůře (agranulární kortex)
 - méně vyjádřená v asociační kůře (dysgranulární kortex)
- infragranulární (V+VI)
 - nejpatrnější v motorické kůře
 - charakteristické velké (Betzovy) pyramidové buňky



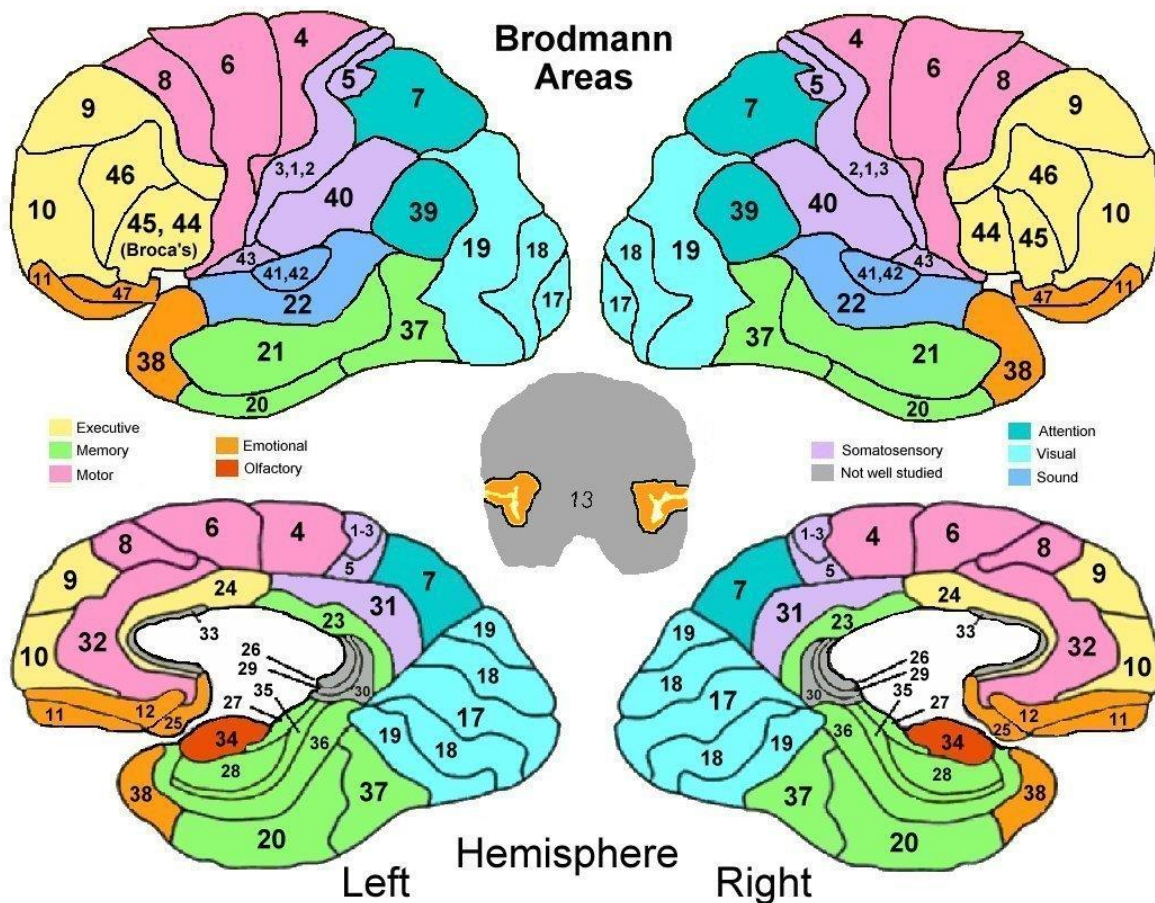
- kolumnární organizace kůry

- korový sloupec jako organizační jednotka kůry se společnými vstupy/výstupy a sdílenými výpočetními operacemi
- kůra složená z mnohočetných sloupců → paralelní modulární architektura
- kolumnární organizace nejvíce vyjádřena ve zrakové kůře (orientační sloupce, sloupce okulární dominance), v některých jiných částech mozku význam naopak sporný (např. sluchová kůra)



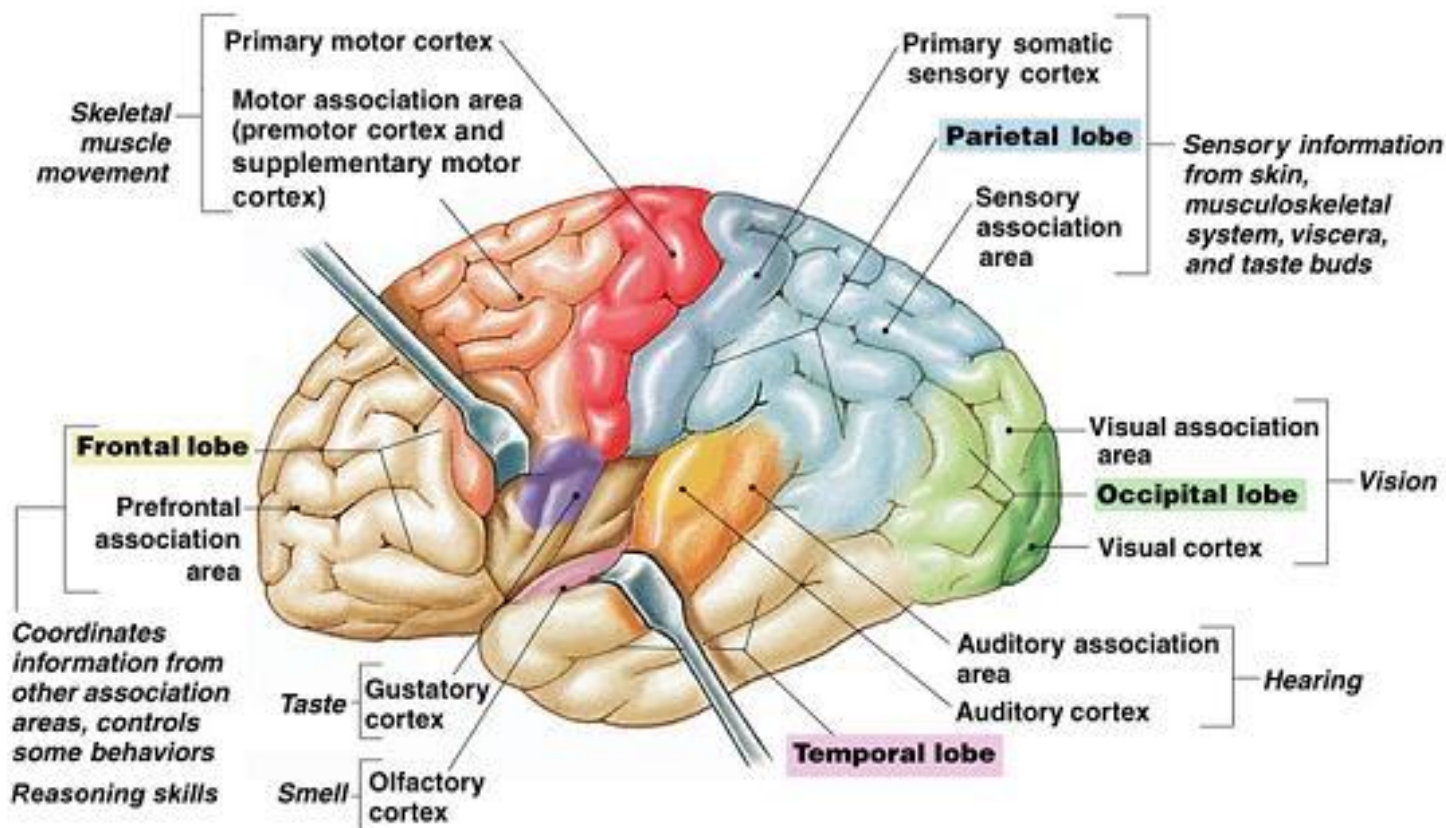
- Brodmannova mapa

- rozdělení kůry na 52 oblastí (areí) podle cytoarchitektonických rozdílů
 - označení BAxx
 - přes určité její limity stále používána



- uspořádání kůry na makroskopické úrovni (blíže viz specializované otázky)

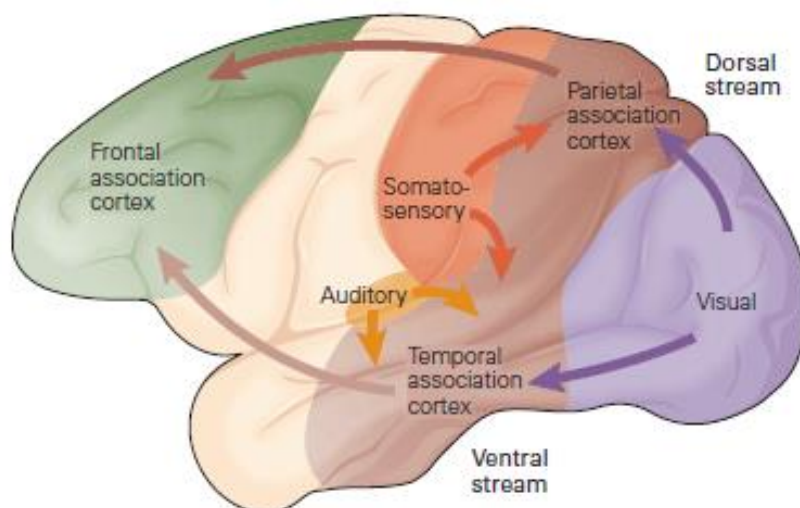
- primární a sekundární sensorické oblasti (vstupy do kůry a jejich další zpracování)



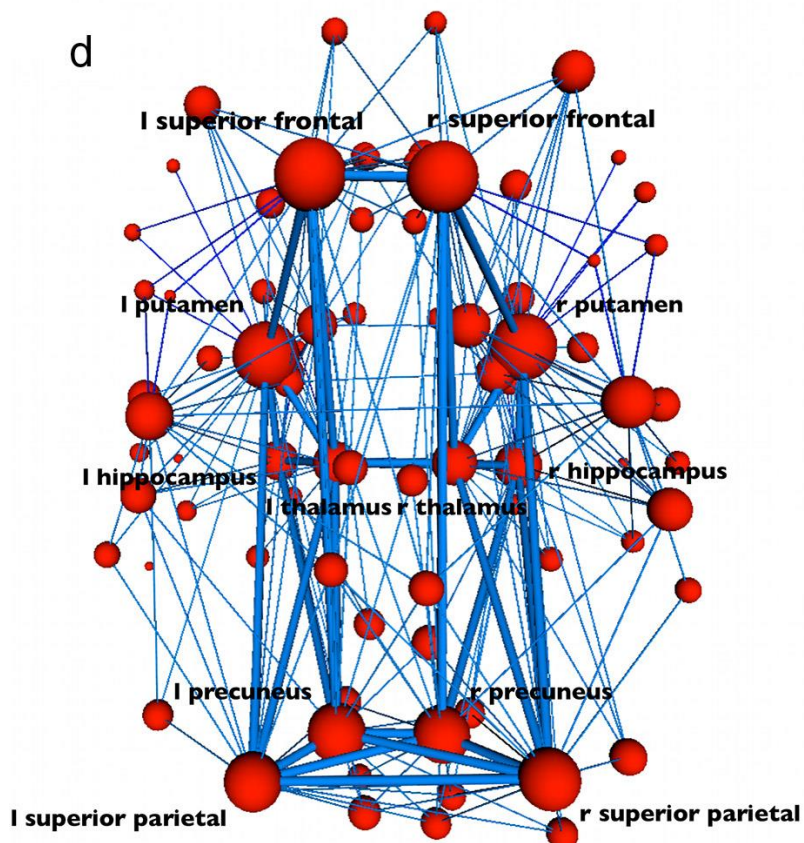
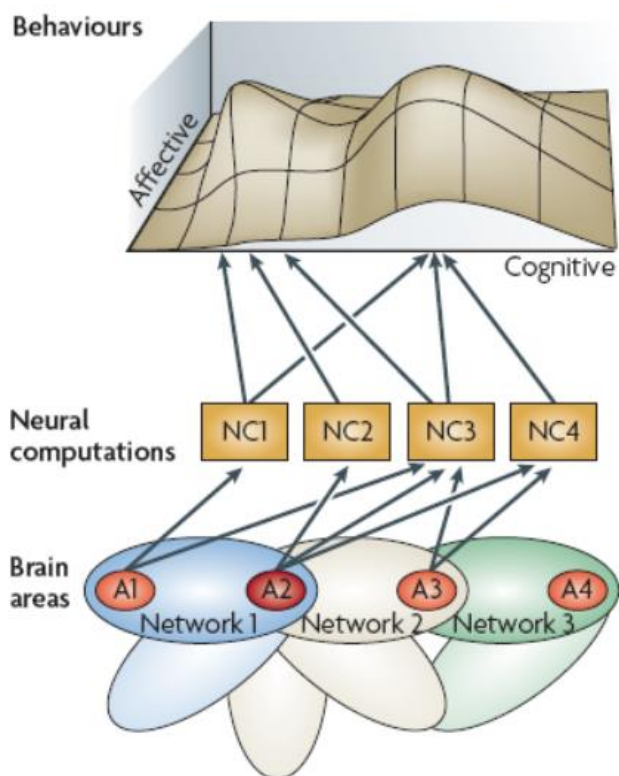
Copyright © 2007 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

Fig. 9-15

- primární motorické a premotorické (sekundární) oblasti
- asociační oblasti (na obrázku dole základní tok informací v kůře)
 - unimodální → integrace informací v jedné sensorické modalitě
 - multimodální → integrace informací z více modalit
 - parietální
 - prefrontální
 - temporální (limbická)

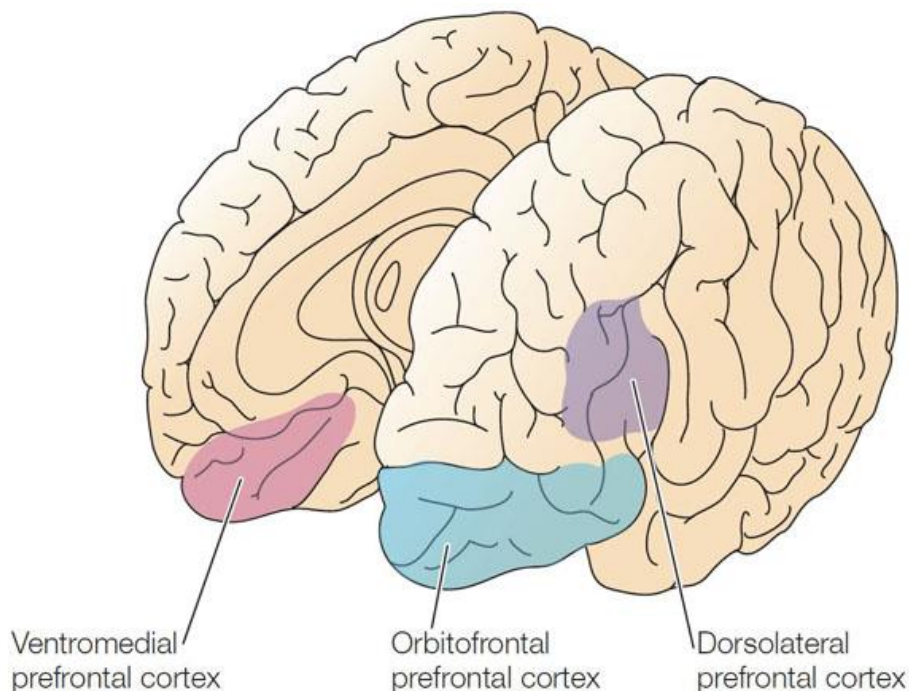


- oproti původní představě center jsou v kůře funkční systémy s masivní paralelní distribucí
 - jasná specializace vymezitelná pouze u nižších sensorických a motorických oblastí
 - v případě vyšších funkcí (jak kognitivních tak afektivních) je součástí systému zajišťujícího danou funkci více oblastí, naopak jedna oblast může svými výpočetními procesy participovat ve více funkčních systémech („many-to-one“ i „one-to-many“ zobrazení)
 - funkční systémy → large-scale networks
 - small-world architecture („sítě malého světa“) → topologie s vysokou lokální konektivitou (vysoká modularita a clustering) a zároveň nízkým stupněm separace mezi jednotlivými moduly (short synaptic path length) → propojení „světů“ přes malý počet uzlů s vysokým stupněm konektivity („rich-club“ hubs)
 - small-world (a scale-free) uspořádání mají také např. metabolické sítě, sítě sociálních kontaktů a Internet



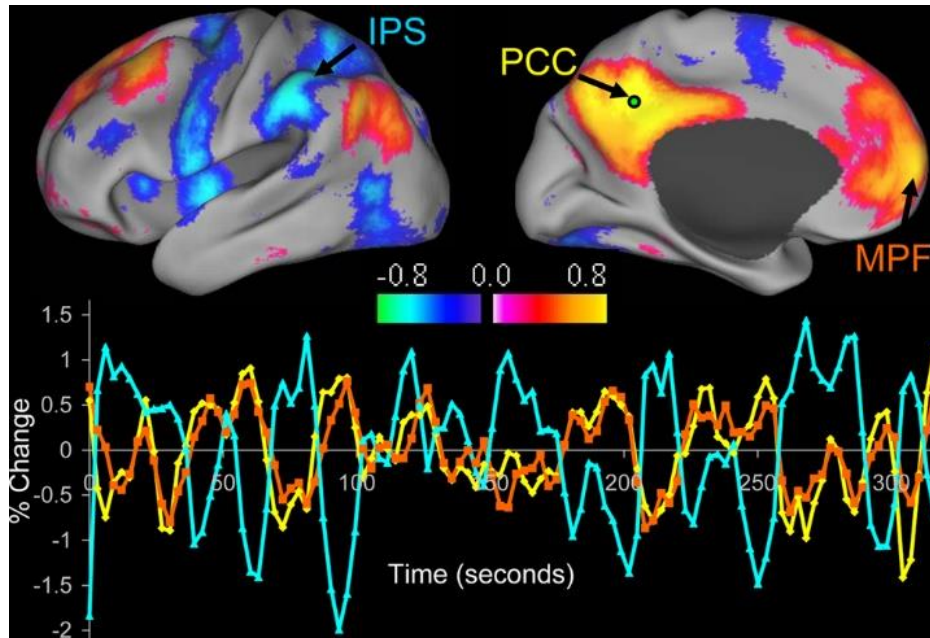
- prefrontální kůra

- fylogeneticky nejmladší část mozku
 - výrazné zvětšení u lidí, vztah k evoluci kognitivních funkcí
- tři hlavní podoblasti s rozdílnými funkcemi
 - **dorzolaterální, DLPFC**
 - pracovní paměť, pozornost, uvažování, plánování → exekutivní funkce
 - při lézi dysexekutivní syndrom
 - dysfunkce PFC u schizofrenie viz 58
 - **(ventro)mediální, VMPFC**
 - vnímání vlastního já (mj. součást DMN, viz následující strana), regulace paměti, emotivity a motivace
 - při lézi dominuje apatie a hypobulie
 - funkčně úzká souvislost s předním cingulem (ACC, blíže viz 40)
 - **orbitofrontální, OFC**
 - vztah k emocím, rozhodování a regulaci chování
 - při lézi behaviorální disinhibice
 - blíže viz 40



- **default-mode network**

- síť oblastí mozku aktivních při bdělé nečinnosti a introspekci
- mediální prefrontální kůra, části parietální kůry a zadní cingulum (+precuneus)
 - v jiných oblastech naopak deaktivace



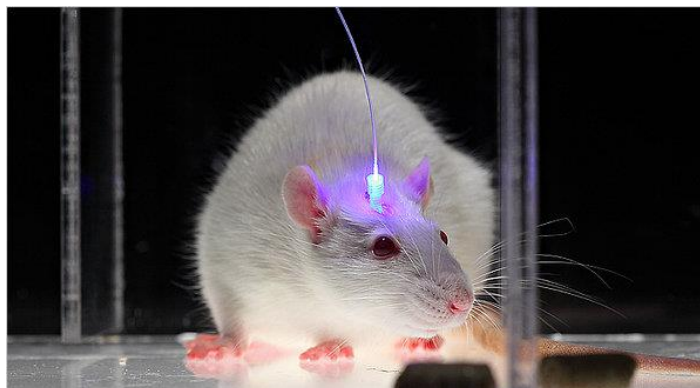
- **vnitřní dráhy kůry**

- **asociační vlákna** → spojení ipsilaterálních korových oblastí
 - krátká a dlouhá (např. fasciculus longitudinalis superior a inferior ad.)
- **komisurální vlákna** → propojení hemisfér
 - **corpus callosum**
 - cca 250 milionů vláken
 - všechny laloky, kromě spánkového (z něj jen sluchová kůra)
 - **commissura anterior**
 - čichové oblasti a většina spánkového laloku, kromě hippocampální formace
 - **commissura posterior**
 - hippocampální formace

- **split-brain syndrome**

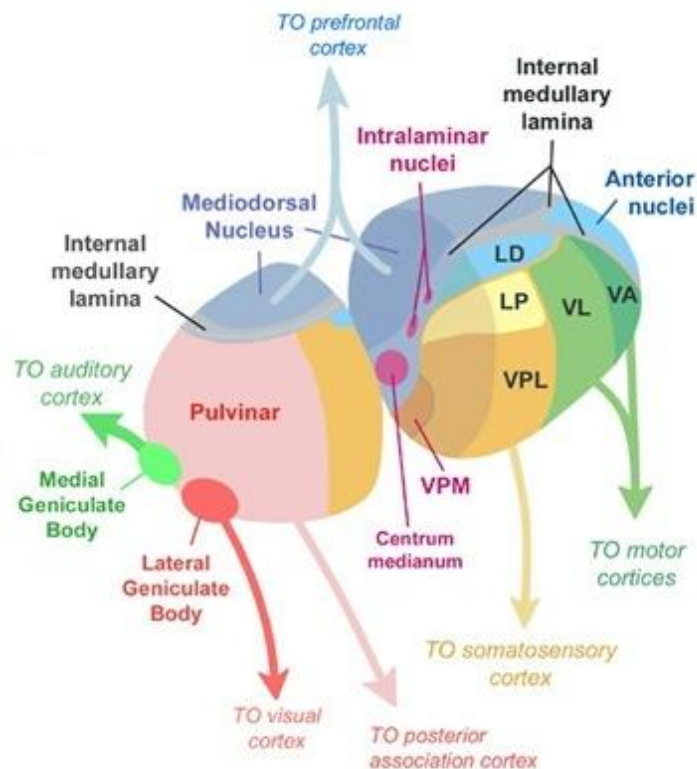
- Roger Sperry NC 1981
- diskonekční syndrom v důsledku callosotomie u pacientů s farmakorezistentní epilepsií (v současné době výkon již neprováděn)
 - vybrané symptomy plynoucí ze ztráty interhemisferického přenosu informací
 - pacient není schopen pojmenovat předměty vložené do levé ruky nebo prezentované do levých polovin zorného pole (v případě dominantní levé hemisféry), ale je schopen nakreslit je

- protichůdné motorické úkony kontralaterálně, pacient se např. jednou rukou obléká a druhou zároveň svléká
 - zajímavý model z hlediska studia vědomí
- lateralizace (blíže), řečové funkce a poškození postcentrálních oblastí viz 67
- v posledních letech k lepšímu pochopení mikroobvodů (zdaleka nejen) v kůře zásadně přispěla **optogenetika**
 - soubor optických a genetických metod umožňující ovlivňovat světlem aktivitu neuronů s milisekundovou přesností a zároveň s vysokou prostorovou (až jednobuněčnou) specificitou
 - exprese fotosenzitivních kanálů/pump (odvozených od mikrobiálních opsinů) v neuronech
 - transgenní kmeny myši a/nebo virové vektory (AAV)
 - Channelrhodopsin-2 (a jeho novější modifikace)
 - excitace neuronů (modrým světlem)
 - Arch (Archaeorhodopsin) a halorhodopsin (eNpHR3.0)
 - inhibice neuronů (žlutým světlem)
 - při využití transgenních myši (např. rekombinační systém Cre/loxP) lze manipulovat selektivně s aktivitou geneticky-definovaných neuronálních subtypů se specifickými funkcemi
 - příklady využití
 - cílená perturbace neuronálních mikroobvodů a sítí → mechanistické testování kauzalit mezi aktivitou mozku a chováním (causal neuroscience)
 - studium konektivity mezi jednotlivými neuronálními subpopulacemi a mezi oblastmi mozku
 - CRACM (ChR2-assisted circuit mapping)
 - identifikace podtypů neuronů při elektrofyziologickém snímání
 - PINP (photostimulation-assisted identification of neuronal populations)



42. Úloha thalamu

- thalamus zajišťuje a ovlivňuje hlavní tok informací do kůry
 - kůra zpětnovazebně ovlivňuje thalamus, masivní rekurentní projekce
- **tři základní typy thalamických neuronů**
 - **relay cells**
 - zajišťují vlastní přenos informací thalamem
 - „relay“ relativní → aktivní role thalamu v přenosu informací (viz dále)
 - **interneurony**
 - modulují přenos
 - poměr relay a interneuronů cca 4:1
 - u myši a potkanů nepřítomny (minimálně)
 - **neurony retikulárního jádra**
 - všechny gabaergní
 - adaptivně inhibují ostatní thalamická jádra
- **stručný přehled funkcí thalamu** (podrobněji u konkrétních jader níže)
 - **přenos senzoričských informací z nižších úrovní do kůry**
 - vše kromě čichu
 - **role v orientované pozornosti a selektivním informačním processingu**
 - informace nejsou přenášeny pasivně, ale filtrovány („gating“) dle aktuálních potřeb
 - **thalamokortikální oscilace**
 - thalamus jako generátor (části) kortikálních rytmů
 - zpětná vazba z kůry
 - **regulace kortikální excitability a bdělosti**
 - souvislost (ne výlučná) s výše zmiňovanými oscilacemi
 - poškození thalamu (neizolované) přítomno až u poloviny pacientů v perzistentním vegetativním stavu
 - **„hub“ pro zpětnovazebnou interakci mezi kortikálními oblastmi**
 - souvislost s integrací informací a s orientovanou pozorností
 - **zapojení do okruhů bazálních ganglií**
 - modulace toku informací v kortiko-striato-thalamo-kortikálních smyčkách
 - motorika a učení (action-outcome a stimulus-response learning)
 - vztah k rozhodování (selekce)
 - paměť a kognitivní funkce (amnézie při lézích mediodorzálního thalamu)



- funkční dělení thalamu

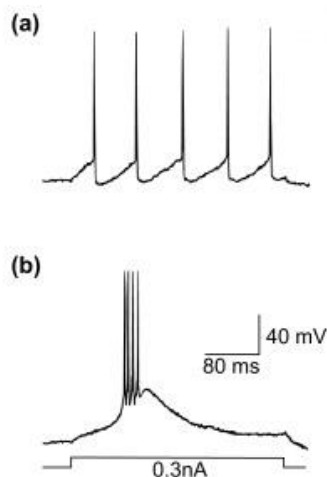
o specifická jádra

- senzorká (přenos senzorkých informací z periferie do kůry)
 - somatosenzorká
 - nucleus ventralis posterolateralis et medialis (VPL a VPM)
 - zraková
 - corpus geniculatum laterale (CGL)
 - sluchová (anatomicky CGL a CGM součást metathalamu)
 - corpus geniculatum mediale (CGM)
- nesenzorká
 - nucleus ventralis anterior et lateralis
 - o vztah primárně k motorice
 - o zapojení do okruhu bazálních ganglií → projekce do motorické a premotorické kůry (blíže viz 39)
 - o VA zapojení také do prefrontálního okruhu BG a tím kromě motoriky souvislost i s kognitivními funkcemi
 - nucleus mediodorsalis
 - o vztah ke kognitivním funkcím a afektivitě
 - součást prefrontálního a limbického okruhu bazálních ganglií
 - o při lézích amnézie
 - o parvocelulární část projikuje do dorsolaterální prefrontální kůry (kognitivní) a magnocelulární do mediální prefrontální kůry (více afektivní)

- **nespecifická jádra**
 - intralaminární a mediální „midline“ jádra
 - difúzní (i.e. nespecifická) projekce do většiny kůry
 - aktivační efekt
 - napojení ARAS (ascendentní retikulární aktivační systém)
 - zvyšuje „arousal“
 - funkcí je mediování subkortikálních vlivů
 - z ARAS a méně z bazálních ganglií
 - zpětná interakce s kůrou → vliv na regulaci vigility (ve smyslu „arousal“) a pozornosti (a s ní související multimodální interakce)
- **asociační jádra**
 - laterální a posteriorní jádra
 - nejvýznamnějším asociačním jádrem je pulvinar
 - integrace senzorických modalit a interakce mezi kortikálními oblastmi
 - role v orientované pozornosti → léze může vést k neglect syndromu (syndrom opomíjení, častěji při poškození pravostrané posteriorní parietální kůry)
- **nucleus reticularis**
 - význačné funkční postavení v rámci thalamu
 - tvořen pouze inhibičními gabaergními neurony
 - narozdíl od ostatních jader thalamu neprojektuje do kůry
 - eferentace pouze v rámci thalamu → adaptivně inhibuje ostatní thalamická jádra
 - pokrývá ventrolaterální plochu thalamu
 - jeho patologicky zvýšená excitace jedním z podkladů abnormálních thalamokortikálních oscilací (zesílená inhibice a následný rebound bursting thalamokortikálních neuronů)

- dva módy aktivity thalamických relay neuronů

- tonický mód
- bursting mód
 - dominuje v hlubokých stádiích spánku (synchronizované thalamokortikální oscilace), ale u části neuronů přítomný i v bdělosti



- klinicko-patofyziologické souvislosti:

- **epilepsie**
 - aberantní thalamokortikální interakce u generalizovaných záchvatů
 - role T-type kalicových a HCN1 kanálů
 - mechanismus dobře popsán pro záchvaty absenčního typu (viz 55)
- **bolest**
 - syndrom Dejerine-Roussy (syndrom thalamické bolesti)
 - centrální bolest v důsledku (CMP) poškození thalamu
- **schizofrenie**
 - narušený gating informací na úrovni thalamu jako jedna z více příčin dysfunkčního informačního processingu a psychózy
 - přehlcení kůry informacemi

43. Elektrická aktivita mozku – EEG

- terminologie:

- elektroencefalografie – metoda
- elektroencefalogram – konkrétní záznam elektrické aktivity mozku
- elektroencefalograf – přístroj

- EEG zaznamenává změny elektrických potenciálů mozku skalpovými elektrodami

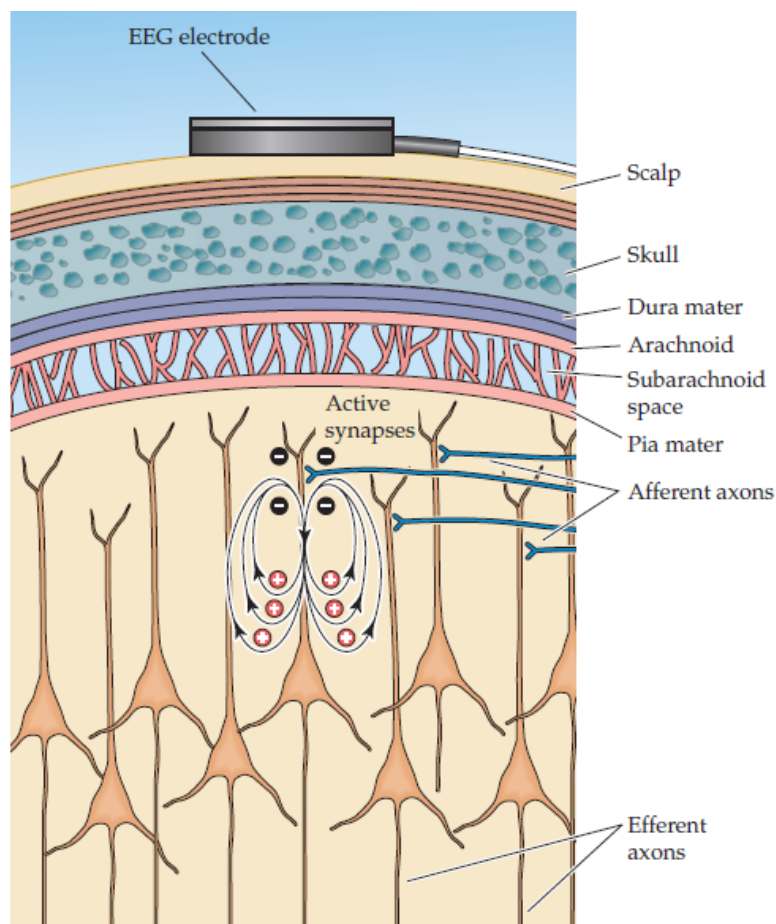
- při invazivním umístění elektrod na povrch mozku se nejedná o EEG, ale ECoG (elektrokortikografii)
 - „stripové“ nebo „gridové“ subdurální elektrody pro přesnější stanovení lokalizace epileptogenních ložisek

- první EEG: psychiatr Hans Berger (1924)

- jeho původní motivací výzkum telepatie

- princip EEG:

- EEG projevem sumované aktivity kortikálních neuronů
 - nejsilnější signál z povrchových vrstev kůry
 - z hlubších vrstev příspěvek úměrně menší
 - přímý příspěvek subkortikálních zdrojů (hippocampus ad.) k detekovanému signálu zanedbatelný
 - aktivita thalamu se projevuje nepřímo v korové aktivitě
 - thalamus jako generátor kortikálních rytmů
 - generátorem přechodné lokální theta aktivity v bdělém stavu hippocampus (v interakci s mediální prefrontální kůrou) → role v krátkodobé a pracovní paměti
- hlavní zdrojem EEG signálu synaptická aktivita (EPSP) na apikálních dendritech pyramidových neuronů
 - dendrity a tělo neuronu tvoří elektrický dipól
 - amplituda a tvar EEG signálu závisí na orientaci a vzdálenosti zdrojových dipólů vzhledem k elektrodě
 - dipóly kolmé k povrchu lebky generují největší amplitudu
 - pozitivní výchylka signálu při toku proudu směrem k elektrodě, negativní směrem od ní
- při synchronizované neuronální aktivitě nárůst EEG signálu
 - fyziologicky nejvíce patrné ve spánku
 - K-komplexy
 - patologická nadměrná synchronizace při epileptiformní aktivitě → EEG spike
- při průchodu lebkou výrazná atenuace elektrického signálu → amplituda registrovaného signálu v řádu desítek μV (pro srovnání na úrovni neuronů potenciály v řádu desítek mV)



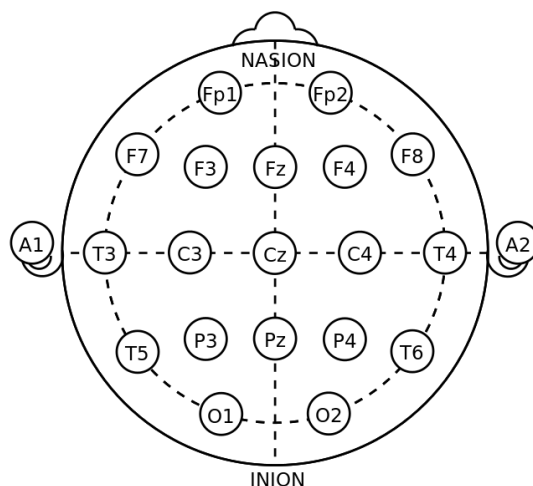
Pozn.: – na obr. neznačí synaptickou inhibici ale „current sink“ dipólu (+ current source)

- frekvenční a amplitudový rozsah fyziologického EEG signálu

- frekvence: 1 - 30 Hz (klinicky, bez zahrnutí gamma oscilací)
- amplituda: 20 - 100 μ V

- standardním klinickým zapojením EEG je tzv. systém 10-20

- 10-20: vzdálenosti mezi jednotlivými elektrodami jsou 10 nebo 20 % předozadního a levo-pravého rozměru lebky
- v konvenčním zapojení v neurologii 19 snímacích elektrod
 - 16 párových (stranově symetrických)
 - 3 vertexové (nepárové, značení z)
 - zbylé dvě ušní elektrody referenční
- zapojení z hlediska referenčních elektrod
 - unipolární → společná referenční (inaktivní elektroda)
 - bipolární → každá elektroda zároveň referenční i explorační (v jiném svodu)
- svod – rozdíl potenciálů mezi konkrétním párem elektrod
 - EEG křivka je změnou potenciálového rozdílu v čase
- popis elektrod: písmeno dle laloků (F, C, P, O a A pro aurikulární-ušní elektrody) + číslo (v levé hemisféře liché, v pravé sudé)



- high-density EEG
 - vyšší počet (až 256) elektrod-kanálů zlepšuje prostorové rozlišení
 - využití v epileptologii a výzkumu (viz qEEG níže)



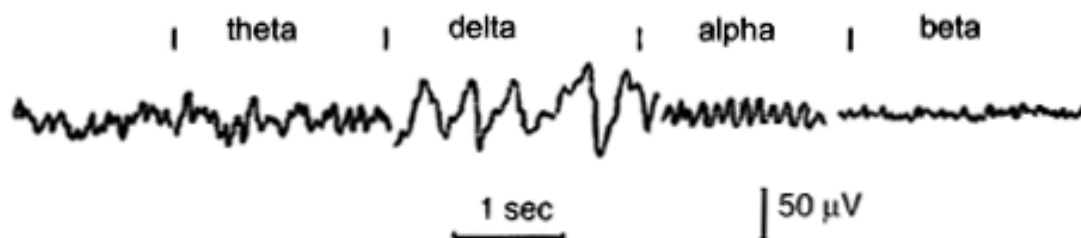
- elektroencefalograf

- registrace signálu elektrodami → zesílení → filtrování → digitalizace → v rutinní neurologické praxi pouze vizuální zhodnocení

- základní EEG rytmy

- **delta (0.5 – 4 Hz)**
 - hluboký spánek, fáze IV
 - dominující rytmus u novorozenců (při bdělosti)
- **theta (4 – 7 Hz)**
 - spánek, fáze III
 - zvýšené zastoupení u dětí
 - transientní lokální theta má roli v mnestických/navigačních procesech (theta phase precession, theta-nested gamma, details nad rámec podrobnosti zkoušky)
- **alfa (8 – 13 Hz)**
 - nejvíce vyjádřena při bdělé nečinnosti (zavřené oči) nad okcipitální a parietální kůrou
 - po otevření očí rozpad alfa aktivity (desynchronizace) a nárůst beta

- somatisenzorická alfa - μ rytmus
- sluchová alfa - τ rytmus
- **beta (13 – 30 Hz)**
 - vazba na bdělou aktivitu
 - největší výkon v beta spektru frontálně
 - desynchronizovaná aktivita → nižší amplituda



- gamma (30 – 80 Hz)
 - přechodná, vazba na aktivní kognitivní procesy (pozornost apod.)
 - generována lokálně (ne thalamo-kortikálně)
 - v klinickém EEG nehodnoceno

- hodnocení EEG (parametry vln)

- tvar
- amplituda
- frekvence
- → **přítomnost charakteristických grafoelementů**

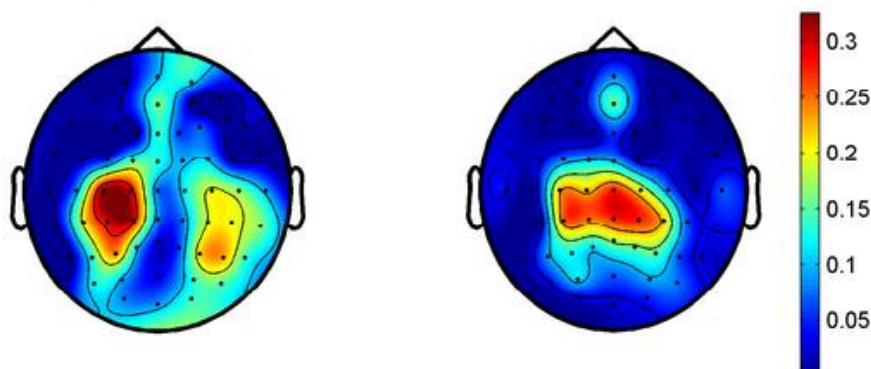
- klinické využití:

- **diagnostika epilepsií** (blíže viz 55)
 - video-EEG pro paralelní záznam aktivity mozku a vnějších projevů epileptogeneze
- **poruchy spánku** (blíže viz 66)
 - součást polysomnografického vyšetření
- u ostatních neurologických onemocnění případné EEG změny málo specifické a bez valného diagnostického přínosu
 - např. difúzní zpomalení aktivity u encefalopatií nebo demencí
- diagnostika mozkové smrti (intenzivní medicína → transplantace)
 - i při izoelektrických EEG liniích v ČR z forezního hlediska nutno doplnit průkazem ztráty perfúze mozku (angiografie nebo SPECT)
- posouzení zralosti mozku u malých dětí
 - charakteristické změny EEG aktivity pro jednotlivá období

- modifikace EEG - výzkumné využití:

○ **qEEG (kvantitativní EEG)**

- mapování elektrické aktivity mozku při specifických úlohách, stavech nebo patofyziologických změnách
- od běžného klinického EEG (popis křivek) se liší následným sofistikovanějším zpracováním signálu
- prostorové rozlišení špatné
 - při high-density uspořádání cca 1cm
- často hodnocena koherence EEG signálu mezi jednotlivými elektrodami
 - nepřímý projev interakcí mezi oblastmi mozku (funkční konektivita)
 - v psychiatrickém výzkumu studovány změny koherence při patologických stavech nebo po podání psychoaktivních látek



▪ **EEG kordance**

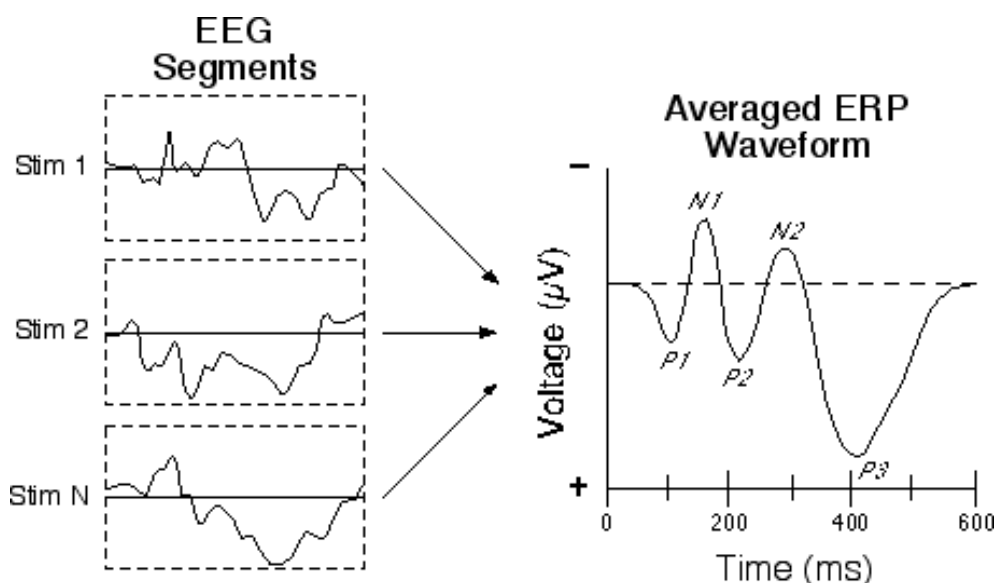
- míra lokální aktivity v dané oblasti
- predikce účinku antidepresiv (nástup účinku až za 2-3 týdny) → snížení frontální theta kordance už po jednom týdnu u respondérů (v opačném případě možnost časnější změny antidepresiva; zatím bez rutinního klinického využití)

▪ **LORETA (low-resolution brain electromagnetic tomography)**

- varianta qEEG umožňující hrubou prostorovou rekonstrukci zdrojů elektrického signálu
- validita výsledků kriticky závisí na stabilitě přesnosti řešení inverzního problému (source localization)

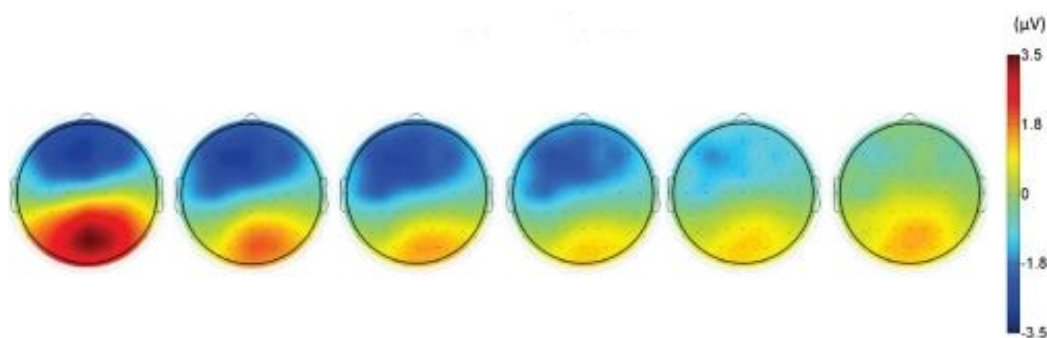
44. Elektrická aktivita mozku – pomalé potenciály

- pomalé potenciály = kognitivní evokované potenciály; event-related potentials (ERP)
 - pozn.: dichotomie mezi evokované (ot. 45) a pomalé potenciály je arbitrární, v literatuře běžně obojí shrnováno pod pojem ERP
 - pomalý potenciál je z podstaty také evokovaný
 - smysl má dělení na časné (senzorické) a pozdní (kognitivní) komponenty ERP
 - ERP je ale o něco širší pojem než evokovaný potenciál, protože ERP může kromě senzorké stimulace být vázán na kognitivní nebo motorické operace
 - vyčleňování evokovaných potenciálů (ve smyslu časných senzorkých komponent ERP) dáno jejich klinickým využitím (na rozdíl od pomalých potenciálů s izolovaným experimentálním významem)



- malé fluktuace EEG signálu vázané na specifické senzorké nebo kognitivní události
 - amplituda 0.5 – 10 μV
 - amplituda zbytku EEG signálu větší (při bdělosti 10-25 μV), proto pro extrakci ERP z EEG nutné opakované průměrování pro eliminaci vlivu šumu (fluktuací signálu)
 - z důvodu historických konvencí jsou poněkud kontrainuitivně za negativní výchylky označovány deflektce směrem nahoru
 - odrážejí sumovanou neuronální aktivitu (signál hlavně z dendritických stromů pyramidových buněk), která je projevem příslušných výpočetních operací
 - stereotypní (replikovatelné mezi subjekty)
 - výskyt ve specifických oblastech mozku dle funkční specializace kůry
- latence (odstup od prezentace stimulu) pomalých potenciálů v řádu stovek milisekund (u senzorkých evokovaných potenciálů v řádu milisekund až desítek milisekund)
 - odráží vyšší úroveň zpracování informací
 - senzitivita vůči orientované pozornosti (u evokovaných potenciálů menší)

- stejně jako EEG obecně mají ERP výborné časové ale pouze hrubé prostorové rozlišení

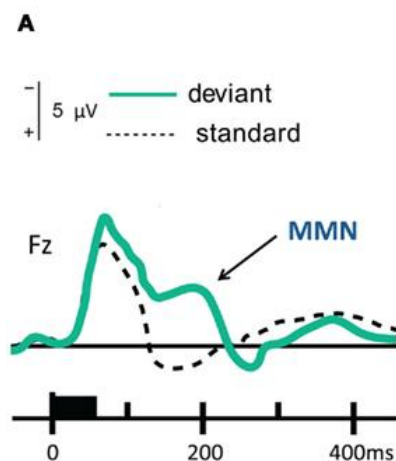


- přehled ERP (značené jejich polaritou + pořadím nebo latencí):

- **P100 (P1)**
 - v klinice řazena mezi evokované (ne pomalé) potenciály
 - první pozitivní výchylka ERP po prezentaci stimulu s latencí okolo 100 ms
 - vizuální P1 odrazem aktivity v oblastech V2, V3, V4
 - amplituda P1 zvýšena při orientované pozornosti
 - sluchová P1 využívána pro objektivní posouzení zralosti centrálních částí sluchového systému u malých dětí s poruchami sluchu
- **N100 (N1)**
 - zraková N1 projevem zpracování informací ve vyšších (unimodálních asociačních) částech zrakového systému
 - peak okolo 180 ms po prezentaci stimulu
 - výskyt okcipito-temporálně a okcipito-parietálně
 - orientovaná pozornost mění tvar vizuální N1
 - rozdíl oproti P1, kde změna amplitudy reflektuje gain, zde selekci
 - podtyp N170 projevem zpracování obličejů
 - amplituda větší pro převrácené tváře (náročnější zpracování)
 - sluchová N1 generována v oblasti sekundární sluchové kůry, též velká citlivost na věnování pozornosti stimulu
- **P200 (P2)**
 - maximum ve frontální oblasti
 - význam nejasný, vztah k pozornosti a paměti
- **N200 (N2)**
 - N2pc vlna je projevem „bottom-up“ zrakové pozornosti
 - bottom-up salience (salience - význačnost vedoucí k atrakci pozornosti) je dána odlišnými vlastnostmi objektu od okolních objektů (např. červený kruh mezi zbytkem zelených kruhů), top-down salience je naopak dána modulací vyššími kognitivními systémy (např. pozornost vůči předmětu, který subjekt cíleně hledá)
 - N2a je sluchovou MMN

○ **MMN (mismatch negativity)**

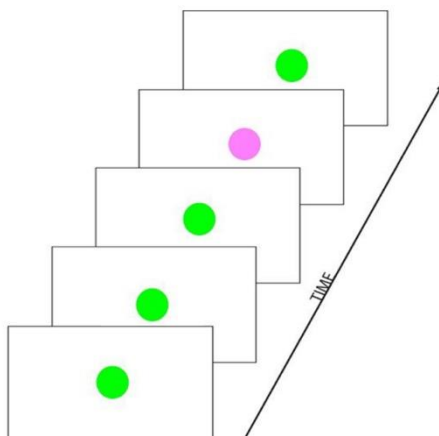
- negativní výchylna signálu v návaznosti na deviantní stimulus v posloupnosti opakovaně prezentovaných stejných podnětů
 - oddball paradigm (task)
 - MMN – index of change detection



- ve sluchové i zrakové modalitě
- průměrná latence 150-250 ms
- výhodou oproti P300 (viz dále) je relativní invariance ve vztahu k orientované pozornosti
- abnormální u autistů a schizofreniků
 - autismus: zejména vizuální MMN se stimuly v podobě tváří s emočním výrazem
 - schizofrenie: snížená amplituda sluchové MMN

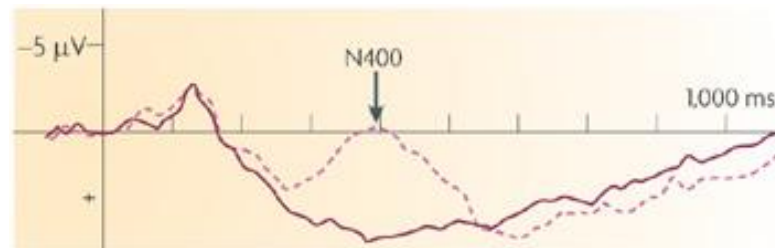
○ **P300**

- amplituda citlivá na výskyt neobvyklého nebo překvapivého podnětu (v kontextu ostatních prezentovaných stimúlů)
- na rozdíl od vlny N400 citlivá k fyzickým odlišnostem podnětu (viz dále)
- testování pomocí oddball paradigmatu (stejně jako MMN)



- **N400**

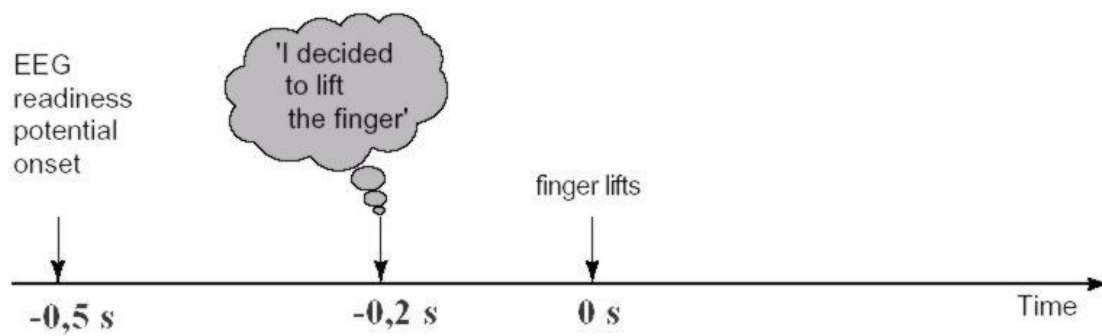
- vazba na sémantické zpracování (zejména jazyka) ve sluchové i zrakové modalitě
 - „index of semantic processing“



Nature Reviews | Neuroscience

- zvýšení amplitudy při sémantické inkongruenci
 - příklad: „I like my coffee with sugar and socks“
 - amplituda vlny odráží sílu inkongruence
 - na rozdíl od vlny P300 není citlivá k diskordantním fyzickým atributům (příklad: „I like my coffee with *sugar*“ vyvolá zvýšení amplitudy P300, ale ne N400)
- výskyt v temporo-parietální oblasti
- semantic priming
 - rychlejší a efektivnější zpracování slova (target), pokud mu předchází slovo (prime) sémanticky blízké
 - snižuje amplitudu N400
- **P600**
 - zvýšení amplitudy při porušení syntaktických pravidel jazyka
- **CNV (contingent negative variation)**
 - motorická a kognitivní komponenta
 - vazba na orientovanou pozornost při motorickém rozhodování (příprava reakce)
 - časná O-wave (orienting) a pozdní E-wave (expectancy)
 - první popsané ERP (1964)
 - podobnost s BP
- **Bereitsschaftspotential (BP, readiness potential)**
 - přípravný motorický potenciál
 - generovaný v suplementární motorické a premotorické kůře před volným pohybem
 - Libetův klasický experiment
 - vztah BP ke svobodné vůli

- vznik BP cca 300 ms před vlastním uvědoměním si motorického rozhodnutí



45. Elektrická aktivita mozku – evokované potenciály

- evokované potenciály jsou projevem raných fází zpracování sensorických informací (na subkortikální úrovni a na úrovni primární sensorické kůry)

- vzhledem k nízké amplitudě (0.5 – 10 μV) pro extrakci z EEG signálu nutné opakované průměrování (averaging)
 - stimulus-locked (časová vazba na prezentaci stimulu)
 - nutné až stovky opakování
 - zprůměrováním dojde k odstranění fluktuujícího EEG signálu (bez vazby na stimulaci), který má jinak několikanásobně větší amplitudu
 - ilustrující obr. viz předchozí otázka

- hodnocení EP:

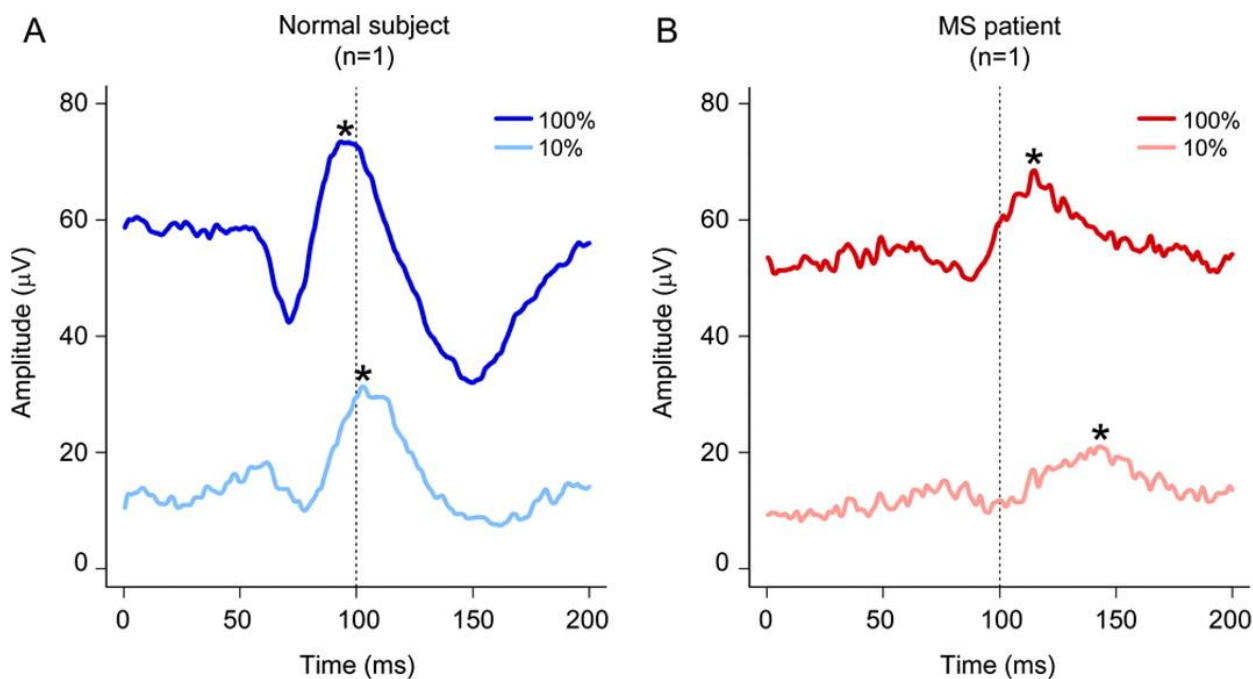
- přítomnost charakteristických komponent (vln)
 - latence
 - tvar
 - amplituda

- klinický význam EP:

- objektivní (kvantitativní) zhodnocení funkčního stavu příslušné sensorické dráhy
- možnost detekovat patologické změny před jejich klinickou manifestací (v subklinickém stádiu)
- posouzení stavu sensorických funkcí u malých dětí
 - např. stanovení sluchových prahů u rizikových novorozenců pomocí BAEP (viz dále)

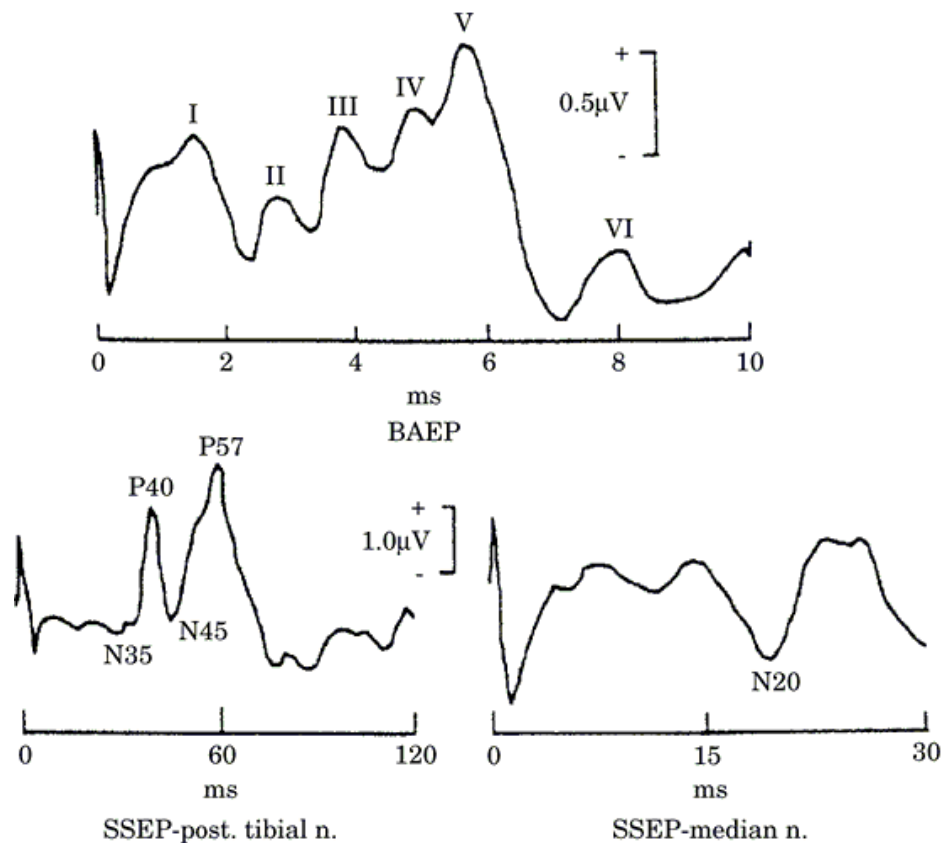
- přehled evokovaných potenciálů:

- **vizuální evokované potenciály (VEP)**
 - využití zejména při diagnostice optické neuritidy u demyelinizačních onemocnění, případně u dalších patologických procesů postihujících optickou dráhu
 - stimulem černobílá šachovnice s rychle se měnícími černými a bílými poli (pattern reversal, flash VEP)
 - vyšetřováno izolovaně pro každé oko (monokulární VEP)
 - posouzení případné asymetrie
 - odpověď snímána okcipitálně (zrková kůra)
 - elektroda Oz (referenční elektroda frontální Fpz)
 - trifázický komplex, nejdůležitější komponentou vlna P100 (pozitivní výchylka, latence cca 100 ms)
 - Pozn.: v klinice na rozdíl od cognitive neuroscience pozitivní výchylky směrem nahoru



Pozn.: procenta udávají kontrast mezi světlými a tmavými poli stimulační šachovnice

- **kmenové sluchové evokované potenciály (BAEP = brainstem auditory evoked potentials nebo BERA = brainstem evoked response audiometry)**
 - podnětem sekvence zvukových kliků
 - opakovací frekvence 10 – 50 Hz
 - do druhého ucha pouštěn maskovací bílý šum
 - výsledný evokovaný potenciál tvořen sérií pozitivních deflekcí
 - latence < 10 ms
 - vlny: I – nervus cochlearis
II – kochleární jádro
III – horní oliva
IV – laterální lemniskus
V – colliculus superior
VI – mediální geniculatum
 - nejreliabilnější komponenty I, III a V
 - využití
 - diagnostika retrokochleárních příčin poruch sluchu (zejména neurinomy statoakustiku)
 - stanovení sluchových prahů u novorozenců a kojenců (případná indikace endokochleárních implantátů)



○ **somatosenzorické evokované potenciály (SEP)**

- elektrická stimulace nervus medianus (horní končetina) nebo n. tibialis (dolní končetina)
 - alternativou laserová stimulace nebo aktivace mechanoreceptorů opakovaným rychlým krátkým proudem vzduchu (air puffs)
- význam
 - dif. dg. lézí somatosenzorického systému
 - diagnostický přínos v porovnání s VEP a BAEP menší

○ **motorické evokované potenciály (MEP)**

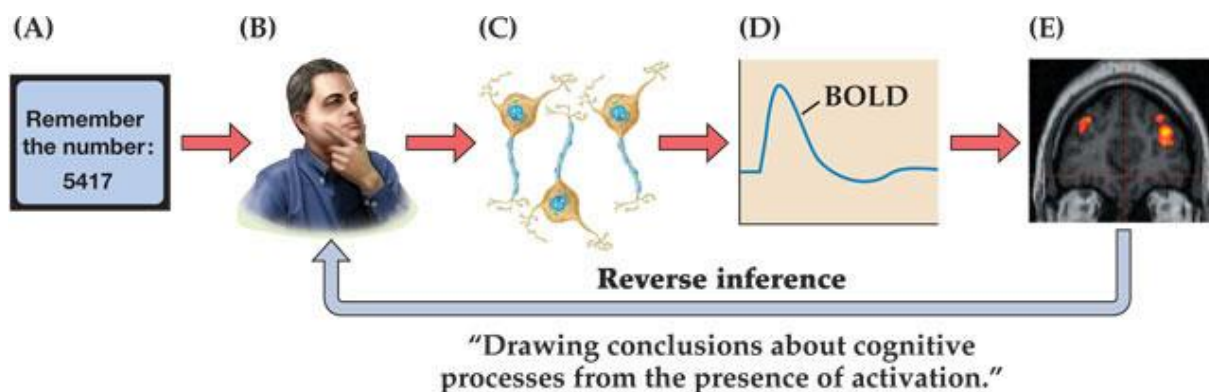
- zhodnocení funkční integrity motorického systému
- elektrická nebo magnetická stimulace motorické kůry a snímání odpovědi na úrovni svalů
- MEP jsou na rozdíl od senzorických evokovaných potenciálů snadno detekovatelné
 - není nutné průměrování



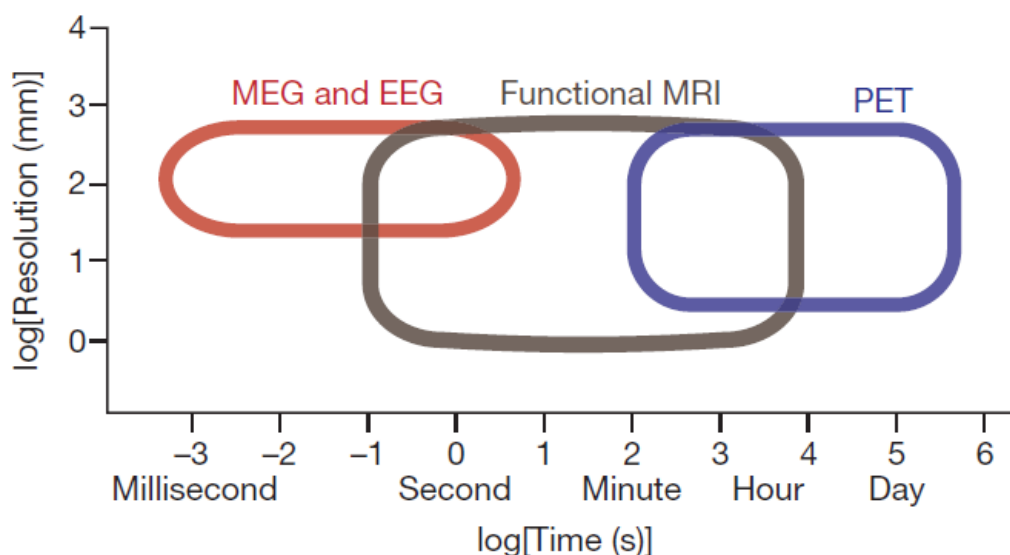
46. Funkční zobrazovací metody mozku: PET, fNMR, magnetoencefalografie

- funkční zobrazovací metody:

- umožňují studium aktivity mozku v průběhu sensorické stimulace, kognitivních procesů (cognitive neuroscience), emočních stavů (affective neuroscience)
 - aktivace/deaktivace jednotlivých oblastí za specifických okolností
 - snaha o vymezení funkčních systémů mozku a pochopení jejich interakcí (například výše zmíněné kognitivní a afektivní procesy nelze chápat jako izolované, navzájem se ovlivňují)
- hlavní zdroj poznání lidského mozku v posledních dekáдах



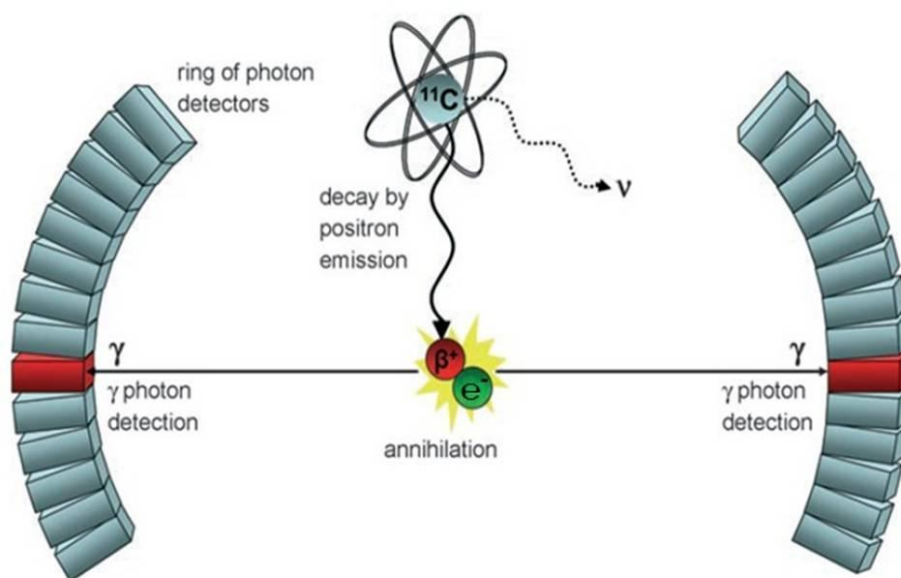
- popis funkčních alterací u patofyziologických stavů
 - klinické využití zatím značně limitované
- rozdílné časové a prostorové rozlišení jednotlivých metod:



Pozitronová emisní tomografie (PET)

- fyzikální princip:

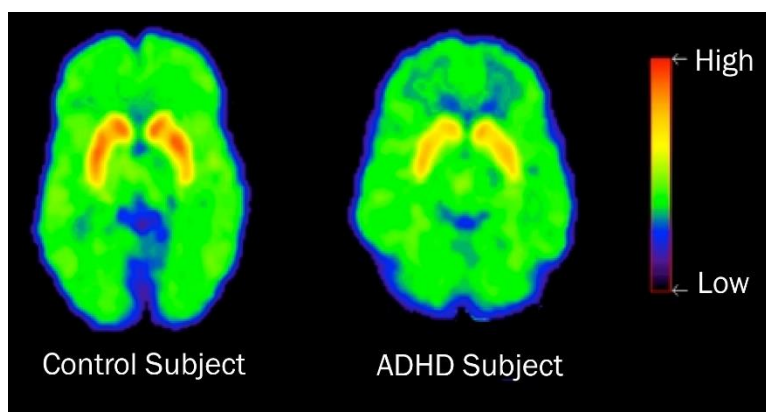
- radionuklid emituje při svém rozpadu pozitron (antičástici elektronu)
 - radionuklidy produkovány na cyklotronu
 - cyklotron = cyklický vysokofrekvenční urychlovač
- uvolněný pozitron koliduje a anihiluje s elektronem
- anihilace vede k emisi dvou fotonů (pod úhlem 180°)
- PET scanner vyhodnotí pozici zdroje emitovaných fotonů pomocí cirkulárního pole koincidencečních detektorů
- aplikace farmaka značeného radioizotopem umožňuje sledovat jeho distribuci v mozku



-využití:

- při podání 18-FDG (fluorodeoxyglukózy) lze vizualizovat aktivaci/deaktivaci oblastí mozku obdobně jako při funkční magnetické rezonance (fMRI)
 - neuronální aktivace vede ke zvýšené metabolické aktivitě dané oblasti, ve které je následně vychytáváno více 18-FDG
 - v současné době pro z víceřých důvodů marginální význam:
 - horší časové i prostorové rozlišení než fMRI
 - nutnost aplikace radiofarmaka
- v klinice možnost zobrazení nádorů nebo metastáz jako persistentně hypermetabolizujících ložisek (hybridní 18FDG-PET/CT)
- lze použít k zhodnocení bazálního metabolismu mozku (neurodegenerace, komatózní stavy), bez rutinního využití

- hlavní dnešní oblastí přínosu PET je možnost selektivního zobrazení aktivity jednotlivých neurotransmiterových systémů a jejich receptorů (PET molecular imaging)
 - využití zejména v psychofarmakologickém výzkumu
 - radioaktivně značené ligandy pro transportéry nebo jednotlivé receptorové podtypy
 - např. ¹¹C-Raclopride (D2 receptor) nebo ¹⁸F-Altanserin (5HT_{2A} receptor), řada dalších



- vazebný potenciál a receptorová okupance
 - vazebný potenciál reflektuje denzitu dostupných receptorů a afinitu značeného ligandu
 - receptorová okupance (%) se vypočítává z poklesu signálu radioligandu po podání studovaného farmaka (v závislosti na plasmatické koncentraci)
- v klinické diagnostice často PET nahrazena SPECT (single-photon emission computer tomography, „PET chudých“)
 - omezený počet PET pracovišť
 - vyšší pořizovací náklady
 - cyklotron musí být vzhledem ke krátkému poločasu radiofarmak v blízkosti PET zařízení
 - v Praze pouze Homolka a VFN
 - v neurologii nejčastější využití při diagnostice Parkinsonovy choroby
 - ligandem radioaktivně značená analoga kokainu (e.g. ioflupane I123 → DaTscan) vázající se na dopaminový transportér (DAT)
 - u PD snížený uptake radiofarmaka ve striatu (na podkladě zániku dopaminergních neuronů, DAT lokalizován presynapticky na jejich terminálech)

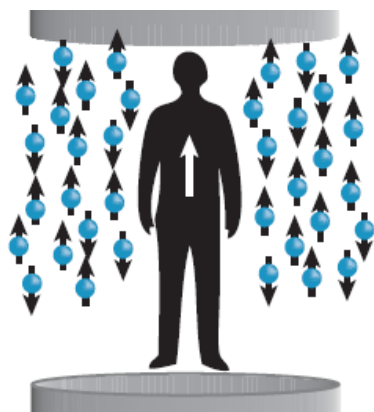
Funkční magnetická rezonance (fMRI)

- poznámka: v literatuře standardně užívána zkratka fMRI (nikoliv fNMR jako v zadání otázky, NMR jako fyzikální jev je sice podkladem pro MR imaging, ale v neurovědách se zkratka NMR používá primárně v souvislosti s nukleární magnetickou rezonanční spektroskopií, která na rozdíl od fMRI není funkční zobrazovací metodou, umožňuje stanovení koncentrace specifických metabolitů nebo neurotransmiterů ve vybrané oblasti mozku)

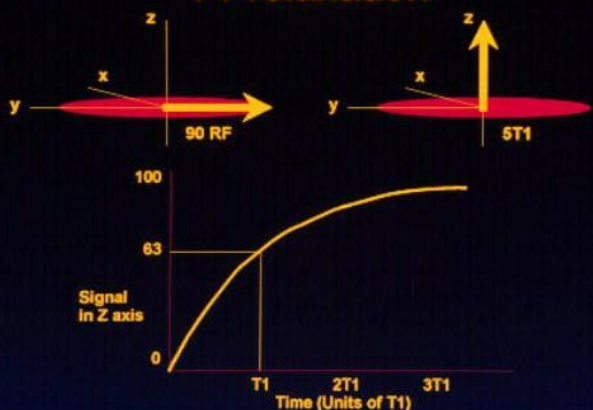
- fyzikální princip a výstupy:

o obecný princip MRI

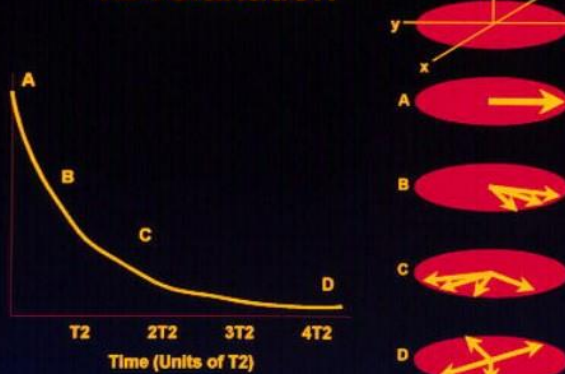
- po umístění do silného magnetického pole spiny vodíkových protonů orientovány paralelně s magnetickým polem
 - standardně ve výzkumu používáno 3T, což je zhruba 100 000x více než intenzita magnetického pole Země na rovníku
- aplikace radiofrekvenčního pulsu excituje protony, které při návratu do rovnovážného stavu uvolňují radiofrekvenční energii, která je zachycena detektory
- výsledné zobrazení se odvíjí od sekvence frekvenčních pulsů (spin echo, gradient echo) a jejich parametrů (TR-time repetition, TE-time echo)
 - stanovení relaxačních časů T1 a T2 a přiřazení prostorového zdroje umožní rekonstrukci obrazu tkání
 - T1 je časová konstanta relaxace spinu z příčné roviny do podélné → longitudinální relaxační čas (spin-lattice)
 - T2 je časová konstanta ztráty fázové koherence precese spinů v transverzální rovině → transverzální relaxační čas (spin-spin)
 - o $T2^* \rightarrow$ effective T2, $T2^* < T2$
- v T1-váženém obraze šedá hmota mozku tmavá, bílá hmota světlá a likvor černý (v závislosti na obsahu H^+)
- v T2-váženém obraze šedá hmota světlá, bílá hmota tmavá a likvor bílý



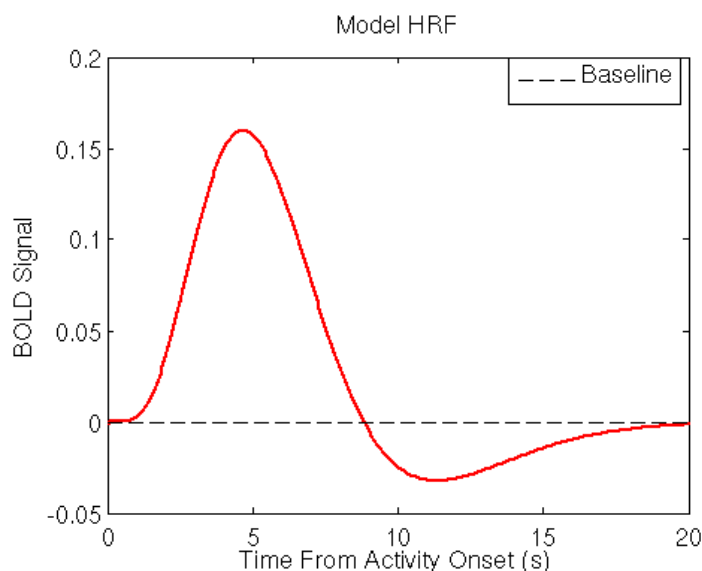
T1 relaxation



T2 relaxation



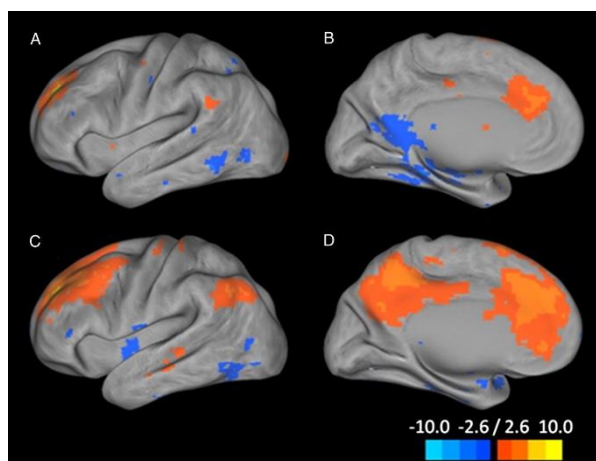
- **fMRI – BOLD imaging**
 - BOLD effect = blood-oxygenation level dependent effect
 - v aktivních oblastech změna poměru mezi deoxygenovaným a oxygenovaným hemoglobinem
 - magnetické vlastnosti oxy- a deoxyhemoglobinu odlišné (koordinčně vázané Fe²⁺)
 - diamagnetický (↓), resp. paramagnetický (↑)
 - paramagnetický deoxyhemoglobin vyvolává lokální nehomogenitu magnetického pole vodíkových protonů
 - rychlejší desynchronizace vede ke kratšímu T2* relaxačnímu času
 - při aktivitě:
 - rCBF ↑ → oxyHb ↑ → T2* ↑ → BOLD signal ↑



- výsledným výstupem je mapa aktivovaných/deaktivovaných oblastí při dané úloze, stavu nebo stimulaci
- **funkční konektivita**
 - korelovaná aktivita oblastí jako projev příslušnosti ke stejnému funkčnímu systému mozku
 - korelace nemusí znamenat vzájemné propojení, může být pouze společný vstup do obou oblastí
- **efektivní konektivita**
 - snaha o popis kauzalit (ovlivnění ve smyslu excitace nebo inhibice) mezi jednotlivými oblastmi
 - i přes sofistikované matematické nástroje (např. dynamické kauzální modelování) vzhledem ke špatnému časovému rozlišení fMRI validita přinejmenším diskutabilní
 - nejedná se o skutečný průkaz kauzality (na rozdíl od optogenetických nástrojů v animálních studiích)

- vlastnosti a využití:

- dobré prostorové rozlišení (cca 1 mm)
- časové rozlišení suboptimální (v řádu sekund)
- pomocí fMRI získána v posledních 20 letech řada zásadních informací o funkční specializaci jednotlivých mozkových oblastí a organizaci paralelně-distribuovaných funkčních systémů (zajišťujících orientovanou pozornost, plánování, problem solving, regulaci emocí apod.)
 - popsána dysfunkce některých těchto systémů u neuropsychiatrických onemocnění
 - např. dysfunkce prefrontálního exekutivního systému u schizofreniků jako podklad klinicky pozorované dezorganizace a kognitivního deficitu
- v posledních letech výzkumný potenciál fMRI poněkud vyčerpán – alespoň měřeno poklesem počtu (spíše absencí) fMRI publikací v high-profile neurovědních časopisech
- širšímu diagnostickému využití brání jednak omezená dostupnost, primárně ale zatím neuspokojivá senzitivita i specifita potenciálních zobrazovacích markerů



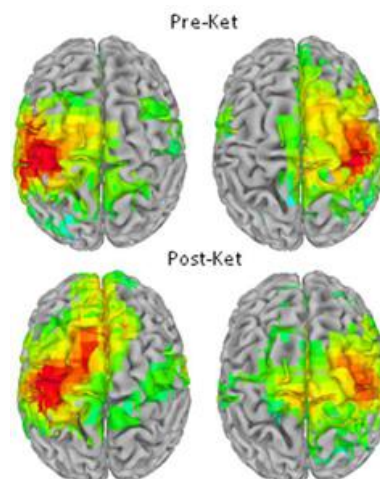
- nevýhody:

- nepřímá informace o aktivitě neuronů v dané oblasti
 - 1 mm³ kůry (viz prostorové rozlišení) obsahuje cca 100 000 neuronů
 - zvýšený krevní průtok oblasti (rCBF) nemusí nutně reflektovat zvýšenou lokální neuronální aktivitu (neurovascular coupling)
 - rCBF může narůstat nejen při dané úloze, ale i při její anticipaci (tedy ve chvíli, kdy se neuronální aktivita zásadně nemění)
- časové rozlišení nedostačující pro popis dynamiky neuronálních procesů
- u patofyziologických procesů ne vždy jednoznačná interpretace změn aktivity v dané oblasti
 - snížená aktivace při dané úloze může značit dysfunkci vedoucí k neefektivnímu zpracování informací nebo naopak efektivnější informační processing s nižšími metabolickými nároky

Magnetoencefalografie (MEG)

- vlastnosti:

- metoda podobná EEG, ale registrující magnetické projevy elektrické aktivity mozku
- magnetická pole indukovaná aktivitou mozku jsou extrémně slabá (v řádu μT)
- pro detekci nutné ultrasenzitivní detektory na bázi supravodivosti
 - SQUID (superconducting quantum interference device)
 - moderní magnetoencefalografie mají pole 100-300 SQUIDs
 - supravodivost vyžaduje chlazení kapalným héliem ($-270\text{ }^\circ\text{C}$)
 - supravodivost = stav, při kterém materiál klade takřka nulový odpor procházejícímu proudu
 - na rozdíl od MRI nutná častá obměna chladicího média
 - nejmenší detekovatelný signál projevem synchronizované aktivity cca 50 000 neuronů
- místnost pro umístění magnetoencefalografu musí být magneticky odstíněná (běžný magnetický šum v prostředí silnější než magnetické signály z mozku)



- z výše uvedených důvodů je MEG enormně drahá metoda jak z hlediska pořizovacích (cca 100M CZK), tak i provozních nákladů (cca 5M ročně)

- v ČR není v provozu žádný magnetoencefalograf

- výhody:

- MEG má v porovnání s fMRI horší prostorové, ale nesrovnatelně lepší časové rozlišení
- v porovnání s EEG lepší prostorové a ekvivalentní časové rozlišení
- tudíž metoda s dobrým kompromisem mezi časovým a prostorovým rozlišením
- možnost komplementárního kombinování s výsledky z fMRI s využitím výhod obou metod

- metodické aspekty, které je nutné brát v potaz při interpretaci MEG dat
 - inverzní problém (source localization)
 - pozice zdroje signálu v mozku algoritmicky aproximována s různou mírou přesnosti
 - z teoretického hlediska není možné najít jediné jednoznačné řešení inverzního problému (Ill-posed problem)
 - rozdílná citlivost vůči různým částem kůry (sulci vs. gyri)
 - pouze k lebce tangenciálně orientované dipóly (v zářezech kůry) generují zvnějšku zachytitelná magnetická pole, narozdíl od dipólů s radiální orientací (na povrchu závitů kůry)



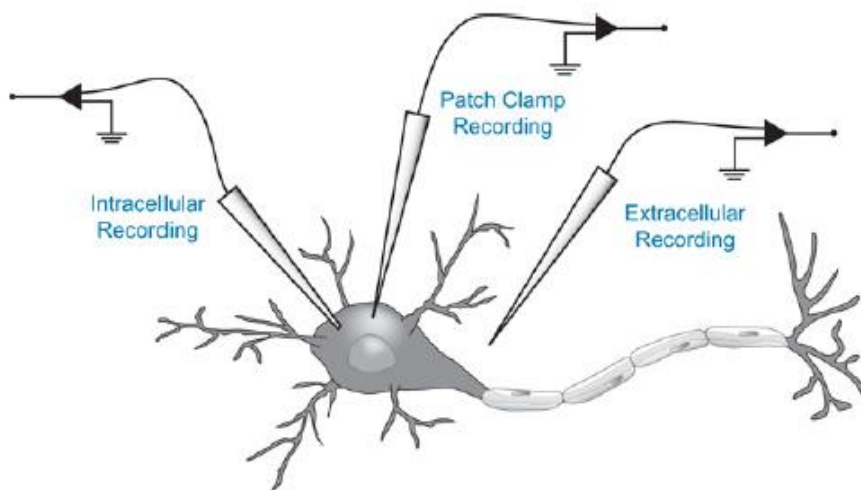
47. Snímání aktivity neuronů a glie – extracelulární a intracelulární záznam

- elektrofyziologie

- záznam změn elektrických potenciálů nebo proudů vyvolaných neuronální aktivitou
- výhodou elektrofyziologických metod vynikající časové rozlišení
- nevýhodou trade-off mezi počtem nahrávaných neuronů a detailností získané informace
 - na jednom konci spektra intracelulární záznam (a patch-clamp) s přesnou informací o elektrické (i podprahové) aktivitě jednoho neuronu
 - na opačném konci extracelulární LFP (local field potentials) reprezentují sumovanou aktivitu velkého počtu neuronů s nemožností rozlišení příspěvku jednotlivých buněk
- alternativou pro snímání neuronální aktivity k elektrofyziologii je optofyziologie
 - ideální pro studium mezoskopické úrovně (dynamika lokálních populací)
 - two-photon calcium imaging in vivo
 - příp. voltage imaging – zatím prakticky použitelný pouze in vitro

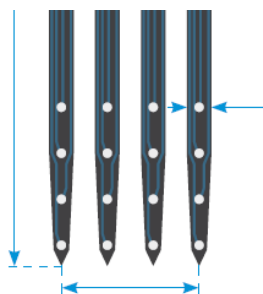
- napětí na měřící elektrodě měřeno vůči referenční elektrodě („zem“)

- elektrofyziologické techniky:



- přehled elektrofyziologických metod v závislosti na typu záznamu a použité elektrodě

- extracelulární (EC) snímání
 - skleněné elektrody
 - tažené mikropipety naplněné elektrolytem
 - kovové elektrody
 - nejčastěji wolframové nebo platinum-iridiové
 - zpravidla používány v multikanálovém uspořádání (jeden nebo více shanků s více elektrodami)

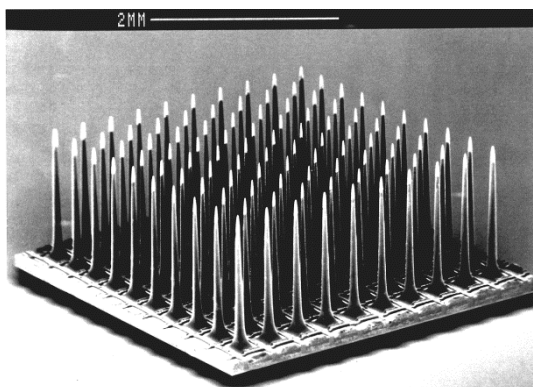


- **tetrody**

- čtyři elektrody snímající aktivitu stejné skupiny neuronů
- nejčastěji tvořeny navinutím čtyř kovových (ohebných) elektrod
- další možností prefabrikované tetrody (analogické k ostatním multikanálovým elektrodám, charakteristické rhombické uspořádání)
- každá elektroda „sleduje“ neuron pod jiným úhlem
- optimální pro snímání jednotkové aktivity (separace signálů z jednotlivých neuronů snímaných elektrodou), viz single-unit recording dále
- optroda: optické vlákno kombinované s tetrodou → optogenetická identifikace neuronální podtypů před vlastním elektrofyziologickým měřením, případně perturbace neuronální aktivity

- **multielectrode arrays (MEA, multielectrode grids)**

- pole planárně uspořádaných elektrod
- in vitro a in vivo (implantovatelné) varianty
- in vivo vzhledem k objemnosti využitelné pro povrchové struktury (kůra)



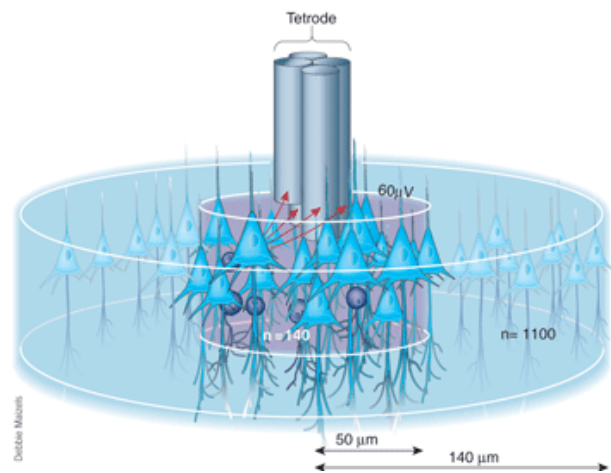
- **intracelulární (IC) snímání**

- **sharp-electrode recording**

- skleněná elektroda s enormně úzkou špičkou (odpor až stovky $M\Omega$)
- patch-clamp v uspořádání whole-cell
 - patch-clamp vyčleňován jako samostatná skupina technik (stojící mimo EC a IC), z podstaty věci je ale whole-cell patch snímání IC potenciálů

- **juxtacelulární snímání**

- na půli cesty mezi intracelulárním a extracelulárním snímáním
- patch-clamp ve dvou specifických konfiguracích (blíže viz ot. 48)
 - loose patch
 - cell-attached patch



- elektrofyziologické metody z hlediska biologického uspořádání experimentu:

- **in vitro**
 - **kultury**
 - **heterologní expresní systémy**
 - oocyty *Xenopus laevis*, HEK a CNO
 - studium jednotlivých iontových kanálů a receptorů
 - **brain slices** (viz 50)
 - zachovaná lokální konektivita umožňuje mj. studium mikroobvodů
 - zpravidla patch-clamp
- **in vivo**
 - nejčastěji EC záznam
 - IC záznam in vivo metodicky náročný
 - přesto technicky možný dokonce i u volně se pohybujících zvířat
 - patch-clamp
 - blind patch (navádění k neuronu pomocí změn signálu na elektrodě)
 - two-photon targeted patching (pod vizuální kontrolou)

- ephys rig:

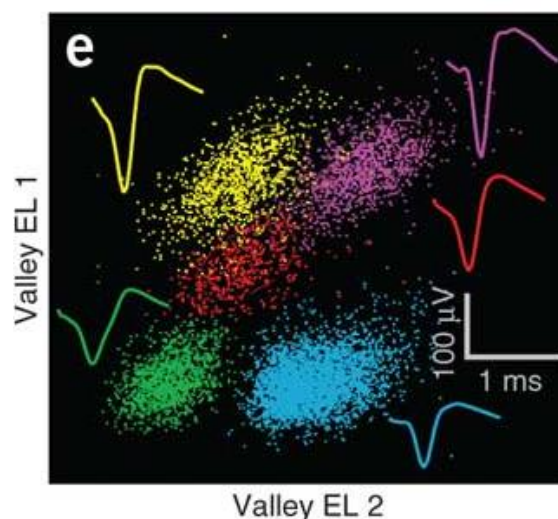
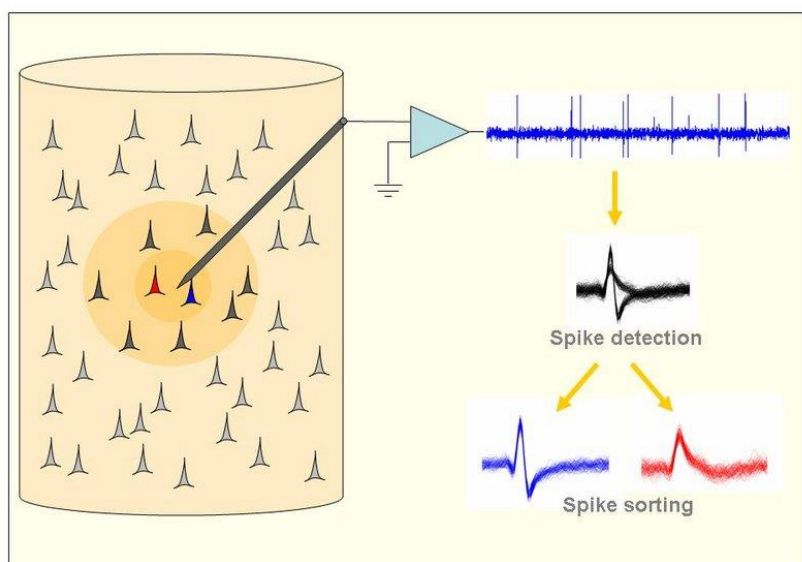
- **headstage**
 - slouží k upevnění mikroelektrody a jejímu napojení na zesilovač
- **microdrive**
 - zajišťuje posun elektrody vertikálně
 - v případě napojení více elektrod na jednu head stage optimální nezávislý posun pro každou z nich
 - využití u chronického nahrávání, v případě akutního z-posuv zajištěn pomocí mikromanipulátoru
- **mikromanipulátor**
 - definovaný posuv zpravidla s mikronovou přesností
- **AD převodník**
 - konverze analogového signálu na digitální
 - Nyquistův teorém:
 - pro kvalitní rekonstrukci signálu musí být vzorkovací frekvence (sampling rate) minimálně dvojnásobkem maximální frekvence v nahrávaném signálu
 - čím blíže headstage tím lépe → nižší šum
- **osciloskop, reproduktor**
 - optimalizace polohy elektrody na základě vizualizované kvality snímaného signálu
 - při vyvedení snímaného napětí na reproduktor charakteristický zvuk (podobný praskání popcornu) pro přítomnost akčního potenciálu

Extracelulární záznam

- využití pro snímání akčních potenciálů (primárně) in vivo
 - metodicky snadnější než IC in vivo techniky
 - neumožňuje snímání podprahové aktivity neuronů
- objem tkáně, ze které je nahráván signál („listening sphere“) závisí na impedanci elektrody
 - impedance = odpor + kapacitance (fyzikálně zjednodušeně)
 - závisí na velikosti (čím menší, tím větší odpor) a materiálu (*kov*)
 - elektrody s vysokou impedancí snímají aktivitu z malého objemu
 - snímaná aktivita je pravděpodobněji single-unit, ale pro kvalitní signál musí být elektroda velmi blízko buňce
 - elektrody s nízkou impedancí snímají aktivitu většího počtu neuronů
 - při impedanci v jednotkách $M\Omega$ často v signálu aktivita několika neuronů → pro single-unit zapotřebí další zpracování signálu (viz dále)
 - impedance $< 1 M\Omega$ vede ke snímání sumované aktivity lokálních populací neuronů
 - LFP lze získat i při vyšší impedanci vhodným zfiltrováním signálu (pomalá aktivita na nízkých frekvencích)

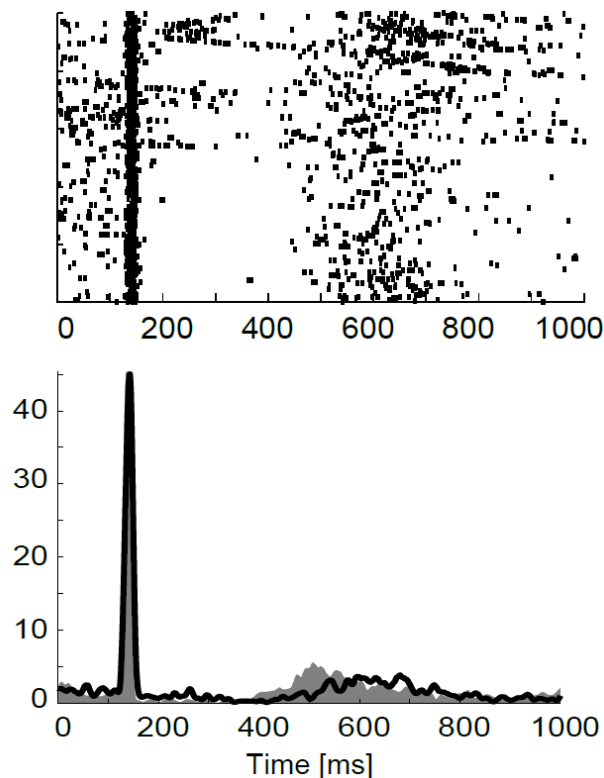
- single- vs. multiunit recording

- elektroda při rozumné impedanci prakticky vždy snímá signál z více neuronů v jejím okolí
 - pro získání aktivity jednotlivých neuronů (single-unit) nutné další zpracování dat
 - rozřídění akčních potenciálů podle jejich tvaru a rozdělení původních dat na data reprezentující aktivitu jednotlivých neuronů
 - spike detection
 - spike sorting
 - feature extraction (parametry tvaru akčního potenciálu – např. peak a valley)
 - clustering (rozdělení AP podle parametrů a přiřazení pouze jednotlivým neuronům)



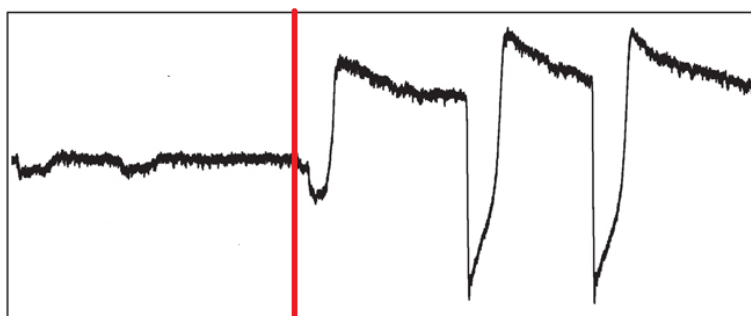
- základní výstupy z extracelulárních dat

- spike raster plot
 - demonstruje časovou vazbu firingu (time-locking vůči stimulaci nebo specifické aktivitě)
- PSTH (peristimulus time histogram)
 - histogram získaný posčítáním spiků napříč opakováními (repetitivní prezentace stimulu apod.)
 - bin size typicky v řádu jednotek ms



Intracelulární záznam

- narozdíl od EC snímání umožňuje studovat i podprahovou aktivitu (membránové potenciály) se superiorním časovým rozlišením
- porovnávání rozdíl potenciálů mezi IC elektrodou a EC referenční elektrodou
 - v porovnání s EC záznamem větší amplituda (řádově mV vs. μ V)
 - odlišná polarita akčního potenciálu



Pozn.: V levé části EC signál, v pravé navazující IC záznam. Patrný rozdíl v amplitudě a invertovaný AP.

- skleněná elektroda s velmi úzkou špičkou ($< 1 \mu\text{m}$) penetruje membránou buňky bez jejího poškození
- **sharp electrodes**
 - o skleněná elektroda s odporem desítky až stovky $\text{M}\Omega$
 - o vzhledem k malému průměru špičky vysoká tendence k ucpávání elektrody (zejména in vivo)
- v porovnání s patch-clampem v současnosti mnohem méně frekventní využití
 - o historicky význam při objasnění iontových mechanismů excitability (Hodgkin a Huxley)
- výhodou oproti patch-clampu minimální ovlivnění vnitřního prostředí buňky
- po nahrávání lze neuron naplnit fluorescenční barvou a morfologicky rekonstruovat

- voltage clamp

- o „uzamčení“ membránového potenciálu buňky na jedné zvolené hodnotě (holding potential) a záznam proudu protékajícího membránou
 - \rightarrow procházející proud je přímo úměrný vodivosti membrány
 - při farmakologickém zablokování ostatních kanálů lze stanovit celkovou vodivost danou součtem vodivostí všech kanálů daného typu
 - základní technický princip udržování membránového potenciálu
 - jedna elektroda snímá membránový potenciál
 - zpětná vazba z nahrávací elektrody do operačního zesilovače, který generuje proud procházející druhou elektrodou a anulující změnu membránového potenciálu
 - výstupem I/V curve
- o umožňuje odlišit inhibiční a excitační vstupy do neuronu

- current clamp

- o proud aplikovaný intracelulární elektrodou udržován na konstantní hodnotě
- o záznam změn membránového potenciálu

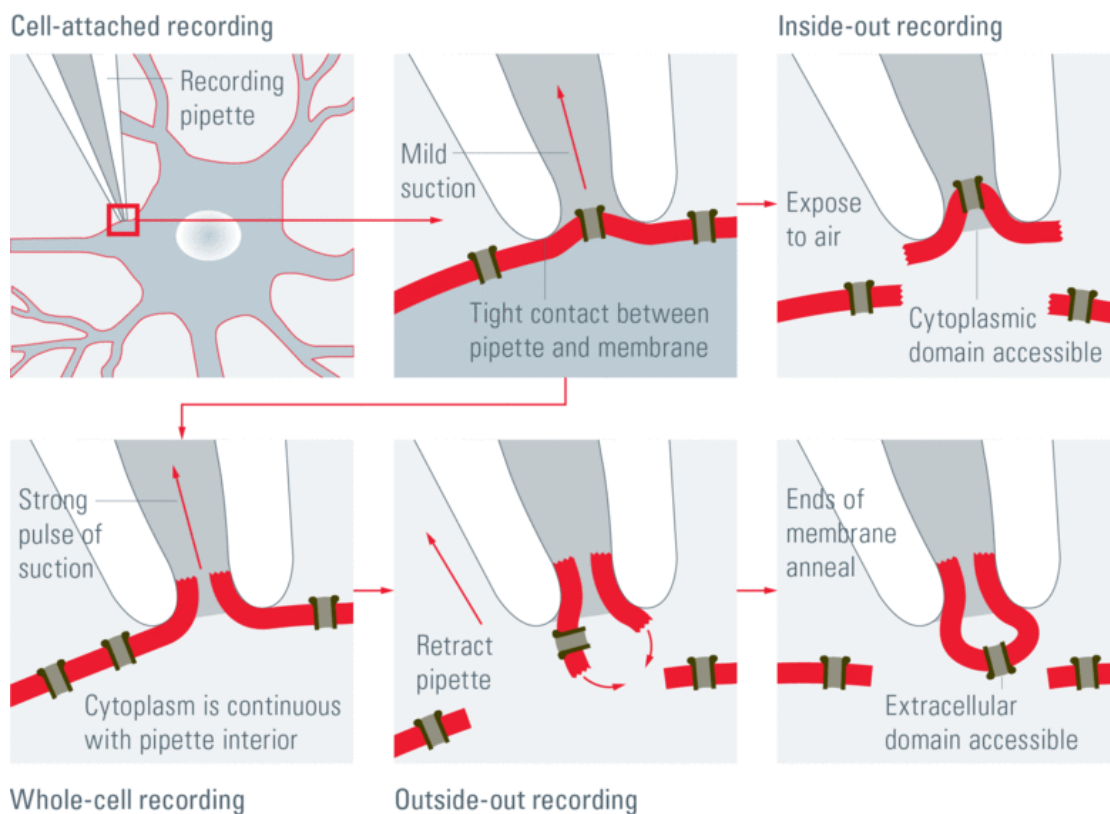


48. Technika terčického zámku, použití

- technika terčického zámku = patch clamp
- snímání elektrické aktivity jednotlivých neuronů (a glií) nebo jednotlivých iontových kanálů
- metodu rozvinuli Erwin Neher a Bert Sakmann (1976, NC 1991)
- skleněná mikropipeta s úzkou špičkou (1-3 μm) a s vysokou impedancí
 - jedna elektroda pro voltage-clamp (holding potential) a zároveň pro měření proudu
 - naplněná roztokem se složením podobným intracelulárnímu prostředí (internal solution)
 - po záznamu aktivity lze neuron naplnit fluorescenčním barvivem a morfologicky rekonstruovat, případně provést elektroporaci a transfekci
- patch-clamp lze provádět ve více konfiguracích (s různým využitím), výchozím uspořádáním je cell-attached recording
- **konfigurace** (módy):
 - **cell-attached**
 - měření proudu procházejícího kanály v části membrány, která je v kontaktu s mikroelektrodou
 - zbytek membrány elektricky izolován
 - po přiblížení k neuronu aplikace mírného podtlaku \rightarrow přiléhající část membrány v pevném kontaktu s ústím mikropipety \rightarrow vysoký odpor \rightarrow gigaseal (odpor $> 10 \text{ G}\Omega$)
 - záznam akčních potenciálů, neumožňuje dobře rozlišit subthreshold aktivitu (EPSP a EPSC)
 - **whole-cell**
 - měření sumárního proudu procházejícího všemi iontovými kanály v membráně (s výjimkou místa kontaktu mikropipety)
 - ze cell-attached silný podtlak \rightarrow ruptura membrány v místě kontaktu mikropipety
 - v záznamu i podprahová aktivita (membránové potenciály)
 - pomocí voltage clamp možno odlišit excitační a inhibiční vstupy do neuronu
 - perforated patch
 - obdoba whole-cell, perforace membrány je ale dosaženo ne sukci ale inkorporací molekul tvořících póry v membráně (e.g. nystatin nebo amphotericin B)
 - výhodou oproti whole-cell zachování složení IC prostředí, cenou horší SNR (signal-to-noise ratio)
 - excised patch
 - měření proudů procházejících jedním iontovým kanálem
 - umožňuje stanovení vodivosti kanálu (z I/V curve)
 - **inside-out**
 - mírné odtažení pipety ze cell-attached, z bath solution na vzduch \rightarrow air-liquid interface
 - intracelulární části membrány ovlivnitelné změnami složení external solution

- **outside-out**

- mírné odtažení pipety směrem od buňky z whole-cell
- dochází ke spojení odtržených konců membrány → intracelulární část membrány obrácená směrem k ústí mikroelektrody → umožňuje efektivní a rychlou farmakologickou nebo iontovou manipulaci (změny složení external/bath solution) s extracelulární částí membrány



- **loose-patch**

- podobné cell-attached uspořádání, ale mikropipeta je od neuronu dále a nevzniká giga-seal → juxtacelulární snímání

- in vivo patch

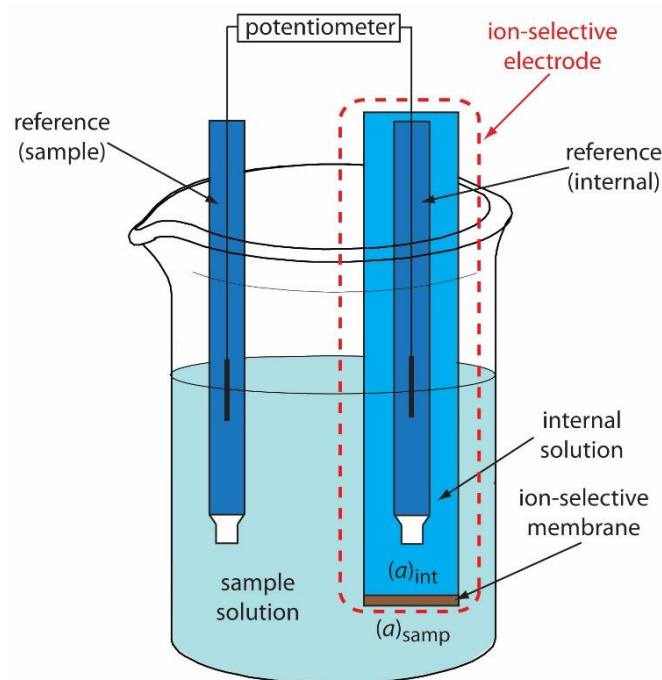
- blind patch
 - zacílení neuronů podle charakteristických změn signálu při přiblížení pipetou k tělu
- shadow patching
 - pod vizuální kontrolou, neurony v negativním kontrastu (loading extracelulárního prostoru např. Alexou)
- two-photon targeted patching
 - vizuální navigace směrem k fluorescenčně obarveným neuronům
 - záznam z geneticky identifikovaných neuronálních podtypů u transgenních myší → studium mikroobvodů
 - lze provést snímání aktivity nejen z těla neuronů, ale i z jednotlivých částí dendritického stromu



49. Iontově-selektivní mikroelektrody, principy funkce, využití

- princip funkce:

- iontově-selektivní elektrody se skládají z iontově-selektivní membrány, vnitřního elektrolytu a vnitřní referenční elektrody
 - membrána ve špičce elektrody selektivně permeabilní pro studovaný iont (selektivní ionofor)
- potenciál porovnáván vůči referenční neselektivní elektrodě, nutná kalibrace elektrody pro akurátní převod měřeného napětí na koncentraci iontu



- využití:

- stanovení extracelulárních koncentrací iontů
 - např. zvýšení koncentrace K^+ u některých patologických stavů (ischémie, epilepsie) → ztráta bufferovacích mechanismů a osmotická dysregulace
- studium difúzních parametrů extracelulárního prostoru (podrobněji viz 26)
 - iontově-selektivní elektrody pro TEA^+ (tetraethylammonium) nebo TMA^+ (tetramethylammonium)
- stanovení intracelulárních koncentrací iontů
 - např. travelling Ca^{2+} waves v sítích astrocytů
- alternativou (byť kvantitativně velmi nepřesnou a prakticky využitelnou pouze pro sledování dynamických změn) jsou fluorescenční indikátory, např.
 - SBFI pro sodium imaging
 - PBFI pro potassium imaging
 - OGB-1, fura-2 nebo GCaMP6 pro calcium imaging

- při potřebě stanovit koncentrace ne iontů, ale neurotransmiterů nebo jejich metabolitů využití mikrodialýzy, případně voltametrie (fast-scan cyclic voltammetry → hlavně katecholaminy)



50. Mozkové řízky, princip metody, využití

- mozkové řízky (brain slices) představují metodický mezistupeň mezi buněčnými kulturami a in vivo experimenty

- na rozdíl od buněčných kultur reálná lokální konektivita a vlastnosti neuronů
- přerušení long-range spojení do určité míry ovlivní dynamické chování neuronů

- stručný postup přípravy řízků

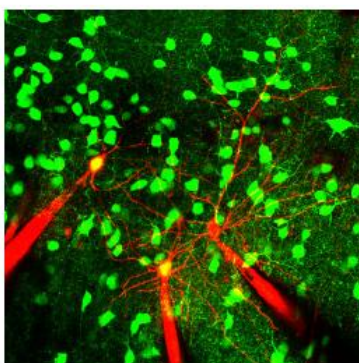
- po usmrcení zvířete rychlá dekapitace a vynětí mozku (příp. míchy)
- embedding mozku do agarózy (může být vynecháno)
- přilepení lepidlem a nakrájení na vibratomu
 - tloušťka řezu 250 – 350 mikronů
 - vhodný úhel krájení může zachovat intaktní i některé dlouhé projekce (např. thalamo-kortikální)
- řezy umístěny do inkubátoru
- pod mikroskopem slice v perfúzní komůrce
 - carbogen ($\text{CO}_2 + \text{O}_2$)
 - médium obsahuje ionty a glukózu

- dva typy řízků

- akutní
 - elektrofyziologie (primárně patch-clamp)
- organotypické kultury („chronické“ řízky)
 - hlavně morfologické experimenty
 - synaptická remodelace, růst axonů apod.

- elektrofyziologické využití akutních mozkových řízků

- usnadněný přístup k neuronům a synapsím
- patch-clamp v řezech podstatně jednodušší než in vivo
 - pod přímou vizuální kontrolou
 - menší problémy s častým ucpáváním mikropipety
 - bez pohybových artefaktů (in vivo v důsledku pulzace cév)
- přístup k hlubokým strukturám (např. hippocampus, thalamus)
- snadné farmakologické manipulace (in vivo často nutná mikrodialýza)
- možnost vícenásobného patch-clampu za účelem studia mikroobvodů
 - v základní variantě nahrávání ze dvou neuronů zároveň (prováděno simultánně až z osmi)
 - vliv stimulace jednoho neuronu na aktivitu druhého (nebo ostatních v případě multiple patch-clamp)



- uncaging neurotransmiterů
 - vázaná forma neurotransmiteru uvolnitelná fotostimulací
 - nejčastěji uncaging glutamátu
 - MNI-caged glutamate
 - fotostimulací presynaptického terminálu je možné uvolnění caged transmiteru izolovaně na specifické synapsi a sledování vlivu na postsynaptický (napatchovaný) neuron
- výzkum mechanismů dendritické integrace signálů
 - vícenásobný patch-clamp různých částí dendritického stromu
 - často v kombinaci s uncagingem
- další příklady využití:
 - studium iontových kanálů
 - na rozdíl od kultur a heterologních expresních systémů v přirozeném prostředí, které může modulovat jejich vlastnosti (e.g. fosforylace nebo alternativní splicing v důsledku interneuronální signalizace)
 - mechanismy plasticity
 - patogeneze epileptiformní aktivity
 - při naplnění neuronu fluorescenčním barvivem nebo biocytinem patchovací pipetou (po nahřívání) možnost morfologické rekonstrukce



51. Imunocytochemické metody v CNS

- imunocytochemie (ICC): průkaz přítomnosti a vizualizace distribuce neuronálních (nebo gliálních) proteinů pomocí specifických protilátek s navázaným reportérem
 - reportérem může být fluorofor nebo enzym
 - z cenových důvodů používány hlavně polyklonální protilátky
- přímá vs. nepřímá ICC
 - u přímé reportér konjugován na primární protilátku
 - u nepřímé vazba sekundární protilátky s reportérem na primární protilátku
 - amplifikace
 - na podkladě vazby více sekundárních protilátek na jednu primární
 - sekundární protilátka musí být z jiného živočišného druhu než primární
 - např. primární rabbit anti-mouse, pak sekundární goat anti-rabbit
 - biotin-avidin/streptavidin
 - extrémně silná vazba, ABC amplifikace
- nutná pozitivní i negativní kontrola
 - ověření specificity a senzitivity primární i sekundární protilátky
- příklady využití:
 - protilátky proti receptorům
 - protilátky proti markerům specifických typů buněk
 - přehled vybraných často používaných markerů
 - NeuN (neural nuclear antigen) → obecný marker neuronů
 - GAD (glutátdekarboxyláza) → inhibiční interneurony
 - vGLUT (vesikulární glutamátový transportér) → glutamatergní
 - ChaT (Cholinacetyltransferáza) → cholinergní neurony
 - TH (tyrosinhydroxyláza) → katecholaminergní neurony (vzhledem k anatomické separaci jednoznačná identifikace dopaminergních nebo noradrenergních)
 - GFAP (glial fibrillary acidic protein) → astrocyty
 - Nestin → progenitory
 - Doublecortin → nezralé neurony (neurogeneze)
 - protilátky proti synaptickým markerům
 - PSD-95 → excitační synapse
 - Gephyrin → inhibiční synapse
 - protilátky proti neuropeptidům
 - vizualizace neurotransmiterů
 - vzhledem k chemické struktuře neurotransmiterů není možná přímo
 - při fixaci glutaraldehydem lze vzniklé konjugáty detekovat protilátkami

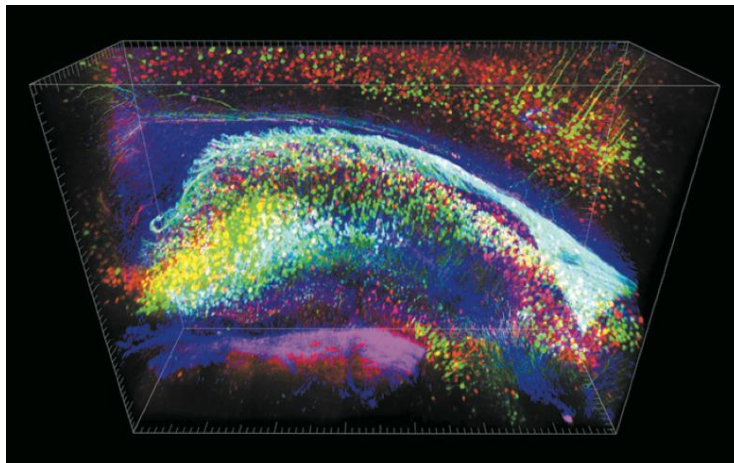
- rámcový postup:

- příprava vzorku
 - odstranění případné extracelulární matrix
 - nanesení buněk na sterilní sklíčka pokrytá vrstvou zvyšující adhezenci
 - např. PEI-polyethylenimin
 - promytí neadherujících buněk (PBS)
- fixace
 - e.g. ethanol nebo paraformaldehyd
- permeabilizace
 - v případě intracelulárně lokalizovaných antigenů
 - e.g. Triton X-100
 - u fixace acetonem není permeabilizace nutná
- staining
 - blokování nespecifické vazby protilátky
 - inkubace v roztoku s primární protilátkou
 - promytí (PBS)
 - inkubace v roztoku se sekundární protilátkou
 - promytí (PBS)
- imaging

- imunocytochemie vs. imunohistochemie

- imunocytochemie
 - vizualizace proteinů v buňkách – kultury nebo solubilizované buňky
 - většina extracelulární matrix odstraněna
- imunohistochemie
 - vizualizace proteinů v tkáních
 - použity tenké zmrazené nebo fixované řezy mozku (míchy)
 - vyhodnocení pomocí stereologických metod

- opakovanou imunohistochemii v explantovaném, ale jinak intaktním mozku lze provést pomocí metody CLARITY



52. Histochemie enzymů v CNS

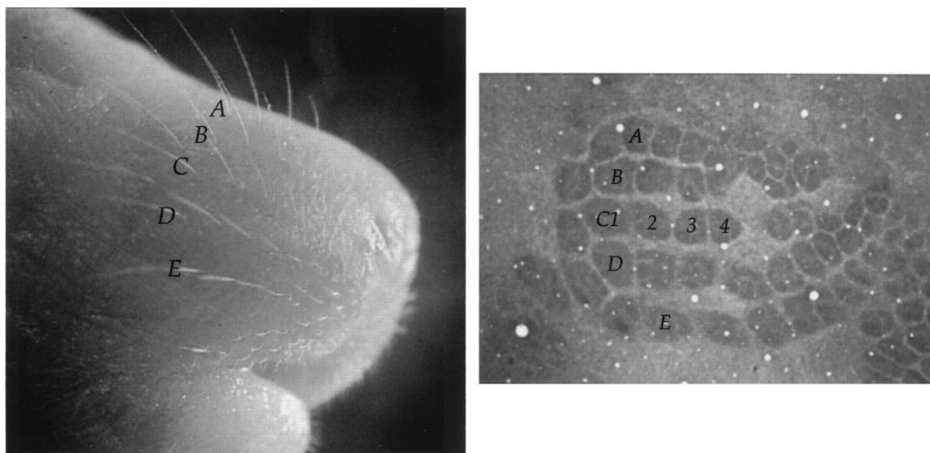
- histochemie enzymů umožňuje vizualizovat aktivitu a distribuci enzymů v CNS
 - detekován viditelný (často nepřímý) reakční produkt příslušného enzymu
 - alternativa k imunohistochemickému barvení enzymů

- princip:

- inkubace vzorku v roztoku obsahujícím substrát enzymu společně s chromogenním reagentem (kolorimetrickým indikátorem)
- v důsledku aktivity enzymu vznikají nesolubilní chromoformní nebo elektrondenční precipitáty
- v přípravě zpravidla využívány zmrazené řezy, protože fixace vede k ireverzibilní inaktivaci enzymů

- příklady využití histochemie:

- **cytochromoxidáza**
 - cytochromoxidáza přítomna ve zvýšeném množství ve vysoce aktivních neuronech (\uparrow metabolická aktivita \rightarrow \uparrow mitochondriální aktivita)
 - řezy inkubovány v roztoku s cytochromem c, chromogenní substancí např. DAB
 - vizualizace funkčně-specifických podoblastí kůry mozku
 - barrels (somatosenzorická kůra)
 - blobs, stripes (zraková kůra)



Barrel cortex s reprezentací jednotlivých whiskerů, vizualizace pomocí cytochromoxidázové histochemie

- **acetylcholinesteráza**
 - metoda Karnovsky-Roots
 - acetylthiocholin + ferrikyanid draselný \rightarrow thiocholiodid redukuje ferrikyanid na ferokyanid \rightarrow Hachtetova hněď (ferokyanid měďnatý)
 - klinicko-patologické využití v PNS : detekce aganglionárních segmentů střeva u Hirschsprungovy choroby
- **NADPH diaforáza**
 - NADPH-dependentní NO syntáza
 - obarvení neuronů produkujících NO
 - např. NBT (nitro blue tetrazolium) \rightarrow formazan

53. Klasické metody neuroanatomie – Nissl, Golgi apod., autoradiografie

- klasické neuroanatomické metody umožňují studium organizace struktur mozku, jejich cytoarchitektoniky a spojení (traktů)

Nissl

- vazba bazofilního barviva na nukleové kyseliny

- Nisslova substance (tygroid) = drsné endoplasmatické retikulum (s ribozomální RNA)
 - tygrolýza: ztráta barvení (výbled) Nisslovy substance při traumatickém nebo ischemickém poškození, od jádra směrem k periférii

- vizualizace těl neuronů, axony a dendrity nejsou vidět (dendrity případně pouze slabě v jejich proximálních částech)

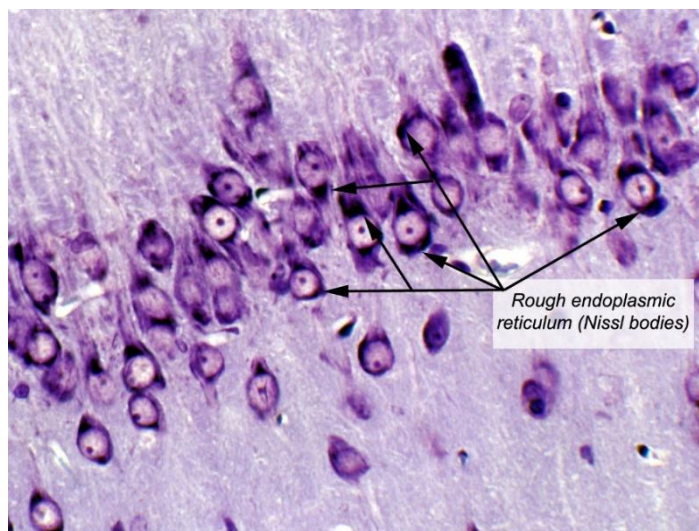
- fluoresceční alternativou pro zobrazení těl (přesněji jader) neuronů je DAPI

- na rozdíl od Golgiho metody obarví všechny neurony

- stanovení počtu neuronů v dané oblasti (stereologie)

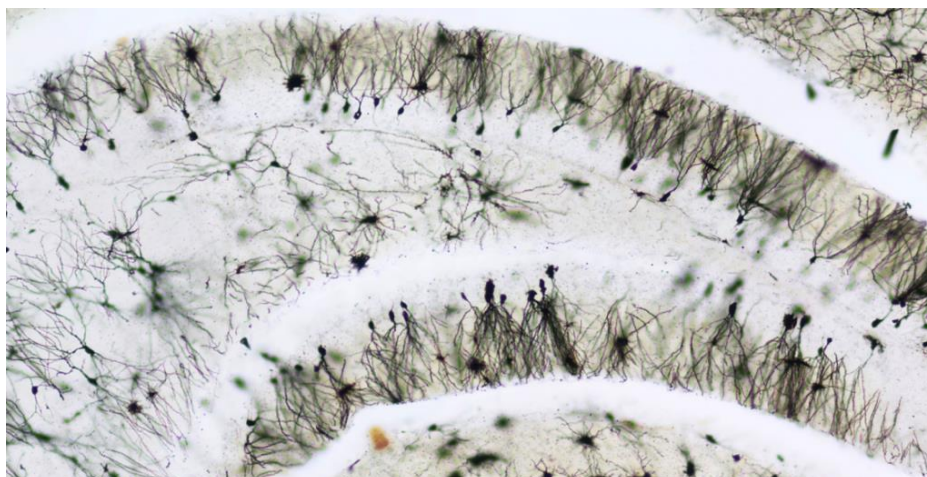
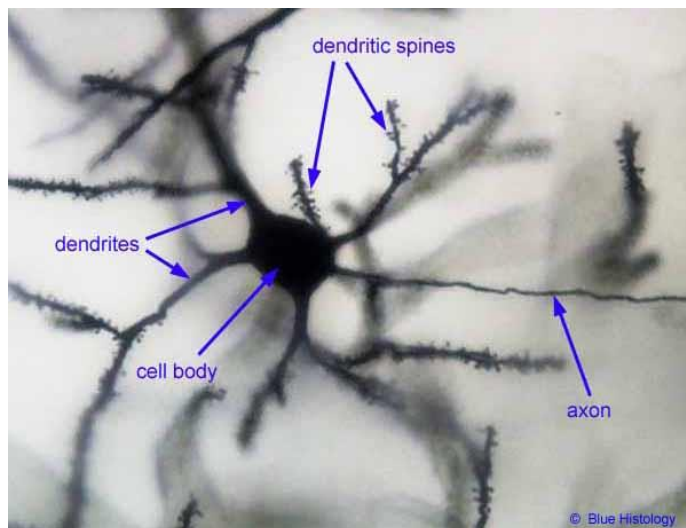
- nejčastěji používaná barviva:

- kresylviolet
- toluidinová modř

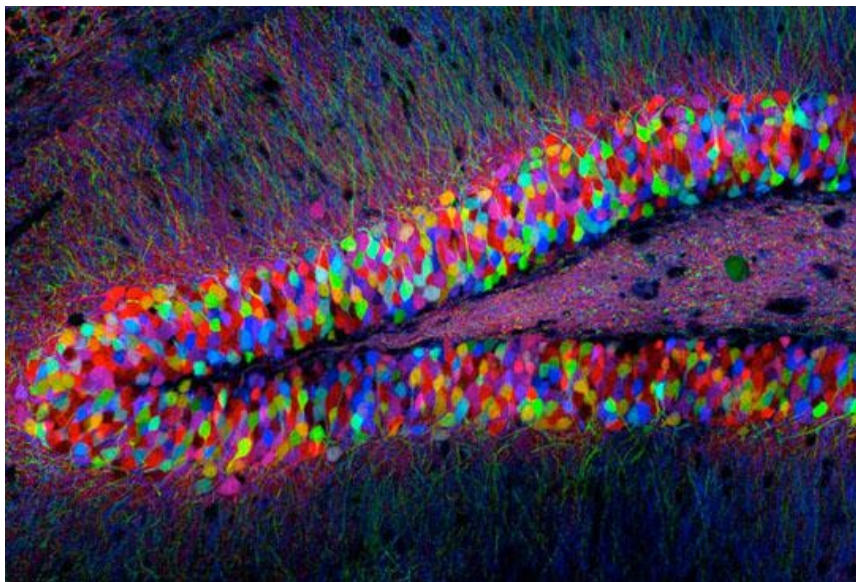


Golgi

- s využitím Golgiho metody Ramón y Cajal položil základy mikroskopického studia struktury mozku (neuronová doktrína)
- impregnace povrchu neuronu stříbrem
 - dusičnan stříbrný
- obarví náhodně pouze zhruba 1% neuronů
 - podklad nejasný
- jemné a detailní zobrazení axonů i dendritů (včetně dendritických trnů)
 - výhodou nízké pozadí vzhledem k řídkému barvení
 - využití pro studium morfologie jednotlivých typů neuronů a jejich dendritických stromů
- tloušťka řezů zpravidla 100-200 μm
- s výhodou kombinováno s imunohistochemií (stejně jako Nissl) pro identifikaci neuronálních subtypů
- s využitím Golgiho barvení rozlišení základních typů neuronů
 - Golgi I vs. Golgi II
 - I - dlouhý axon, bohatá ramifikace dendritů
 - II - krátký nebo žádný axon, chudá ramifikace
 - spiny vs. aspiny
 - trny mají excitační (glutamátergní) neurony
 - inhibiční neurony až na výjimky (např. MSN ve striatu) aspiny

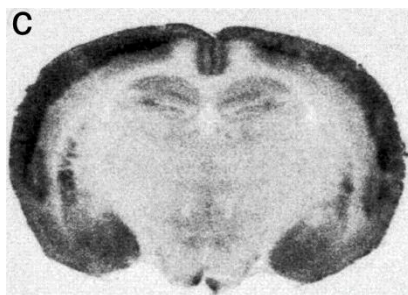


- i když mají klasické metody jako Nissl a Golgi v kvantitativní morfologii pořád své nezastupitelné využití, jsou jinak stále více nahrazovány fluorescenčními molekulárně-biologickými přístupy, vizuálně efektním příkladem budiž tzv. brainbow mouse (stochastická kombinatorní exprese XFPs):



Autoradiografie

- aplikace radioaktivního markeru a následné pokrytí řezu fotografickou emulzí nebo filmem
→ zachycení radioaktivního rozpadu
- receptorová autoradiografie
 - ligandy značené nejčastěji ^3H
 - vizualizace distribuce receptorů



- studium neurogeneze
 - oproti klasické představě i v dospělosti vznikají nové neurony v gyrus dentatus (v jeho subgranulární zóně) a v subventrikulárních zónách
 - autoradiografie s ^3H -thymidinem identifikuje nově vzniklé neurony (inkorporace ^3H -thymidinu do syntetizované DNA)
 - novější imunohistochemickou alternativou (a v současnosti více používanou) BrdU labeling (BrdU = bromodeoxyuridin)

- tracing neuronálních spojení pomocí axonálně transportovaného radioaktivního markeru (viz dále)

Tracing

- studium neuronálních spojení
- podle směru anterográdní (směrem k postsynaptickým cílům) nebo retrográdní tracing
- anterográdní přístupy
 - Nautova metoda
 - cílená léze axonů a vizualizace jejich degenerace pomocí impregnace stříbrem
 - metody využívající anterográdní axonální transport
 - transport radioaktivně (např. H^3 -leucin) nebo fluorescenčně značených látek
- retrográdní přístupy
 - Guddenova metoda
 - přetětí axonů, obarvení řezů Nisslem a identifikace jader vykazujících tygrolýzu
 - Horseradish peroxidase (peroxidázová metoda)
 - retrográdní transport a následný průkaz HRP benzidinovou reakcí
 - další možnosti:
 - Evans blue a Fast blue
 - Fluoro-gold
 - Phaseolus vulgaris leucoagglutinin
 - anterográdní i retrográdní transport, stejně DA níže
 - konjugované dextran-aminy
 - např. biotin-conjugated DA
 - lipofilní tracers
 - např. DiO a DiI
 - fluorescenční sondy
- virové metody jsou moderní náhradou klasických neuroanatomických přístupů
 - anterográdní i retrográdní v závislosti na použitém viru
 - použití geneticky modifikovaných virových vektorů
 - vložena sekvence kódující nejčastěji XFP
 - snížení virulence
 - rekombinační systémy, např. Cre/loxP, umožňují studium buněčně-specifické konektivity (spojení mezi geneticky definovanými podtypy neuronů)
 - používané viry
 - HSV1 (herpes simplex)
 - anterográdní i retrográdní transport
 - ΔG -rabies (upravený virus vztekliny)
 - retrográdní monosynaptický tracing (EnvA pseudotypizace)

- AAV (adeno-associated virus)
 - kromě tracingu s fluoroforem časté optogenetické mapování konektivity (CRACM = ChanneloRhodopsin-2-assisted circuit mapping)



54. Ischemie a hypoxie CNS

- ischemie je nedostatečné krevní zásobení tkáně, které vede k hypoxii a insuficientnímu přísunu glukózy

- hlavní příčiny ischemie CNS

- trombóza
 - trombus nasedající na degenerativní změny cévní stěny (ruptura aterosklerotického plátu)
- embolizace
 - embolizujícím materiálem utržené tromby extracerebrálního původu (srdce, aorta nebo proximální cévy)
 - vzácněji embolie tuková, bakteriální ad.
- systémová hypoperfúze/hypoxie
 - srdeční, metabolické nebo respirační poruchy
 - vede ke globální ischemii
 - selektivní vulnerabilita – nejsenzitivnější k ischemii:
 - hippocampus (CA1)
 - Purkyňovy buňky mozečku
 - pyramidové vrstvy kůry
 - v histopatologickém obraze lamelární nekróza

- kaskáda patofyziologických procesů při ischemickém poškození

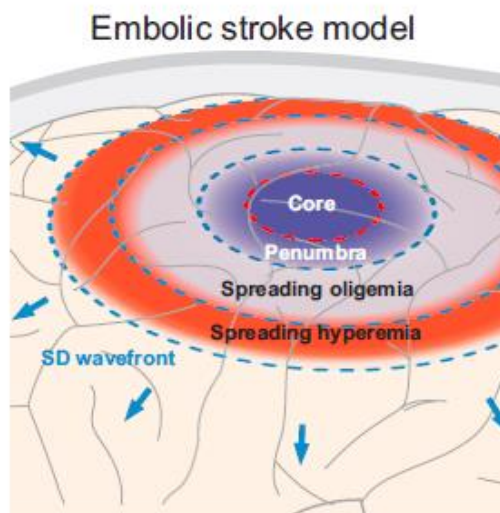
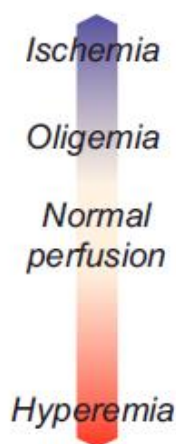
- selhání mitochondriální oxidativní fosforylace vede k narušení iontových koncentračních gradientů
 - Na,K-ATPázy spotřebovávají přes 50% veškeré energie mozku
 - při neúplné ischemii produkce ROS
- zvýšení extracelulární koncentrace kalia vede k depolarizaci (anoxická depolarizace)
 - nedostatečný buffering K^+ astrocyty
 - vlny šířící se masivní depolarizace následované inhibující repolarizací (cortical spreading depression, výskyt také při migrenózních záchvatech)
- aktivace glutamátových receptorů v důsledku depolarizace
 - dále zesílena selháním astrocytárních glutamátových transportérů: převrácení toku a eflux glutamátu do synaptické štěrbiny
 - zvýšený vstup Ca^{2+} do buněk
 - via NMDA receptory a napětově řízené Ca^{2+} kanály
 - významná je aktivace extrasynaptických NMDA receptorů obsahujících NR2B podjednotku → potenciální využití NMDA antagonistů v léčbě
 - konsekventní excitotoxicita
 - patologická intracelulární kalciová signalizace
 - kalcium-dependentní kinázy, např. CaMKII

- aktivace pro-apoptických kaskád
 - v periferních částech ischemického ložiska, centrálně nekróza
- zvýšení intracelulární koncentrace natria způsobuje cytotoxický edém
 - zhruba do desátého dne po ischemické příhodě přechází intracelulární edém v extracelulární (intersticiální)

- zóny ischemického poškození

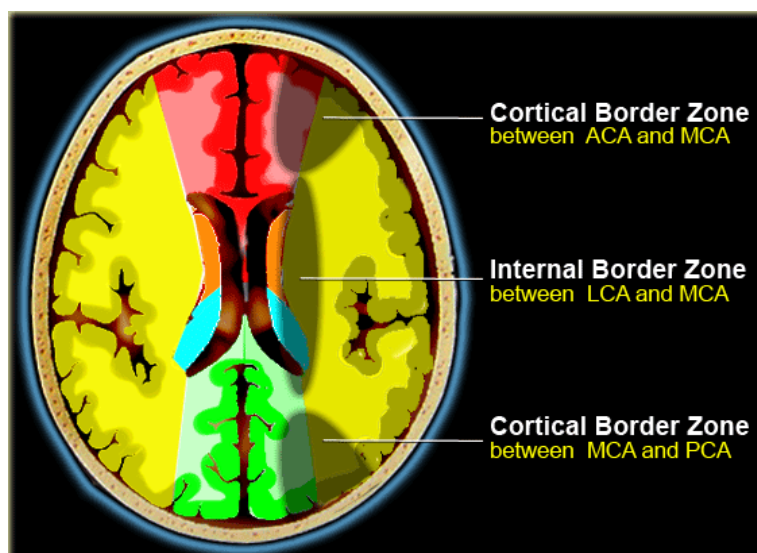
- infarct core → nekróza
- penumbra (zóna ischemického polostínu) → apoptóza
 - perfúze omezena jen částečně
 - rozsah poškození léčebně ovlivnitelný
- zóna benigní oligémie
 - zóna za penumbrou s funkčně nevýznamným poklesem perfúze
 - okolní ní často ještě zóna hyperémie (překrvení)

C Cerebral blood flow



- watershed (border zone) infarct

- ischemie na pomezí teritorií zásobených dvěma velkými arteriemi (opakem teritoriální infarkt)



Klinické aspekty

- tranzitorní ischemická ataka (TIA, ministroke)

- přechodný, náhle vzniklý ložiskový neurologický deficit trvající < 24 hod
 - úprava často < 1 hod
 - podkladem cévní uzávěr (může být jen parciální) se spontánním obnovením průtoku

- ischemické ikty

- **epidemiologie**
 - přibližně 85 % všech cévních mozkových příhod (CMP)
 - zbytek tvoří hemorhagické CMP: 10% intracerebrální a 5% subarachnoidální krvácení
 - cerebrovaskulární onemocnění jsou třetí nejčastější příčinou úmrtí
 - incidence okolo 250 případů /100 000 obyvatel
- **symptomatologie**
 - ložiskový deficit odvíjející se od lokalizace cévního uzávěru
 - u rozsáhlejších iktů může být porucha vědomí
- **zobrazovací diagnostika**
 - CT
 - metoda první volby, v časných stádiích nízká senzitivita
 - jedním z časných nálezů může být dense artery sign → obliterace a. cerebri media, špatná prognóza
 - průkaz ischemických změn (dif. dg. hemorhagické CMP)
 - setřelé hranice mezi šedou a bílou hmotou a následný edém
 - CT angiografie s aplikací iodové kontrastní látky umožňuje zobrazení cévní okluze
 - perfúzním CT lze kvantitativně zhodnotit cévní zásobení mozku
 - MRI
 - citlivé i k časným ischemickým změnám (zejména DWI se snížením aparentního difúzního koeficientu)
 - jemnější zobrazení (limitující zejména v oblasti zadní jámy)
 - v praxi u ischemických iktů využití v porovnání s CT malé (problematická statimová dostupnost, zbytečná časová prodleva při samotném vyšetření, cena)
 - MRI angiografie možná i bez aplikace kontrastní látky
 - DSA (digitální subtrakční angiografie)
 - význam hlavně při intervenční léčbě
- **terapie** → rekanalizace (nezbytnou podmínkou vyloučení hemorhagického iktu)
 - systémová (intravenózní) trombolýza
 - alteplasa – rtPA (recombinant tissue plasminogen activator)
 - širší terapeutické okno 4.5 hodiny, ideálně do 3 hodin (z teoretického hlediska i pro zóny ischemického polostínu časy nepřiměřeně dlouhé) → stejně tak nedávno (2014) klinické studie potvrzují pro kvalitní výsledek léčby limitující door-to-needle time <60 min

- optimálně na specializované iktové jednotce
- lokální (intraarteriální) trombolýza
 - aplikace rtPA přímo v místě okluze ideálně v kombinaci s instrumentálním zprůchodněním (odsátí trombu - mechanická trombektomie)
 - v indikovaných případech výrazná superiorita v porovnání se systémovou trombolýzou (obdobně jako v kardiologii)
 - v recentně publikované studii ESCAPE snížení mortality o 50 %
 - z hlediska dobré funkční kompenzace NNT (number needed to treat) = 4 vs. NNT = 7 u systémové trombolýzy
 - v ČR management pacientů s CMP i přes postupné zlepšování špatný
 - přes 90% pacientů s ischemickým iktem léčeno jen antiagregační terapií (pouze u menší části trombolýza kontraindikována), pro srovnání efektivity s metodami výše NNT=110 (jinými slovy postup účinný u méně než jednoho pacienta ze sta)
 - v praxi v ČR i ve velkých nemocnicích a s přihlédnutím ke kontraindikacím zatím špatná dostupnost → aktuálně intervenčně léčeno cca 1% pacientů s ischemickým iktem

- reperfuční poškození

- paradoxní zhoršení funkce po obnovení krevního průtoku
- na molekulární úrovni sekundární vlna patologicky aktivované kalciové signalizace, produkce ROS, inhibice proteosyntézy ad.
 - zánětlivá komponenta s leukocytární infiltrací a patologickou aktivací komplementu
- poškození BBB a postischemická hyperperfúze s nebezpečím následné hemoragické transformace (vysoká mortalita)
- zvýšené riziko při opožděné rekanalizaci

- vaskulární demence

- druhá nejčastější forma demence po Alzheimerově chorobě
- kognitivní deficit v důsledku ischemického nebo hemoragického poškození
 - může vzniknout na podkladě izolované strategicky lokalizované CMP, častěji ale kumulativní efekt konsektivních vícečetných infarktů (multiinfarktová demence)
 - klinicky manifestní demence při poškození přibližně 100 cm³ tkáně a více
- lakunární infarkt
 - lakuna (dutinka) vzniká po ischemii v povodí malé penetrující arterioly
 - v bazálních gangliích a bílé hmotě
 - status lacunaris při mnohonásobných lakunárních infarktech
 - lakunární demence
 - Binswangerova demence (leukoaraióza) při infarktech v periventrikulární bílé hmotě (centrum semiovale)



55. Epilepsie

- skupina záchvatovitých (paroxysmálních) onemocnění s heterogenní etiologií, patogenezi i klinickou manifestací

- izolovaný paroxysmus neznamená epilepsii
- nutnou podmínkou diagnózy opakovaný výskyt záchvatů
- prevalence 0.5 – 1 %
 - incidence SUDEP (sudden unexpected death in epilepsy) 1/1000 osoboroků

- **záchvat:**

- záchvat → náhle vzniklá, přechodná porucha funkcí mozku
 - neepileptické příčiny
 - somatické
 - synkopy, tranzitorní ischemické ataky, metabolické poruchy ad.
 - psychogenní
 - disociativní poruchy, „konverzní hysterie“
- epileptický záchvat
 - záchvat na podkladě patologicky hypersynchronizované neuronální aktivity
 - déletrávající hypersynchronizace na EEG (>10 s)
 - výjimkou záchvaty typu absence (viz dále), kde může být trvání kratší
- konvulzivní x nekonvulzivní
 - konvulzivní záchvaty mají pozitivní motorické příznaky → křeče, záškuby
- akutní symptomatické (provokované) x neprovokované

- **epilepsie:**

- perzistující predispozice k opakovaným epileptickým záchvatům

- rizikové faktory, které mohou u vyprovokovat záchvat → změna prahu záchvatové pohotovosti

- fotostimulace nebo intenzivní akustická stimulace
- febrilie
- alkohol, některá psychofarmaka
- abstinenční syndromy
- stres
- spánková deprivace
- metabolické faktory
 - hypo/hyperglykémie ad.

- **status epilepticus**

- protražený epileptický záchvat
 - přesněji definován jako záchvat trvající >30 min nebo intermitentní záchvaty trvající déle než 30 min, mezi kterými pacient nenabude vědomí
 - život ohrožující stav, indikace k hospitalizaci na JIP/ARO

- **klinické dělení epileptických záchvatů** (klasifikace ILAE = International League Against Epilepsy):

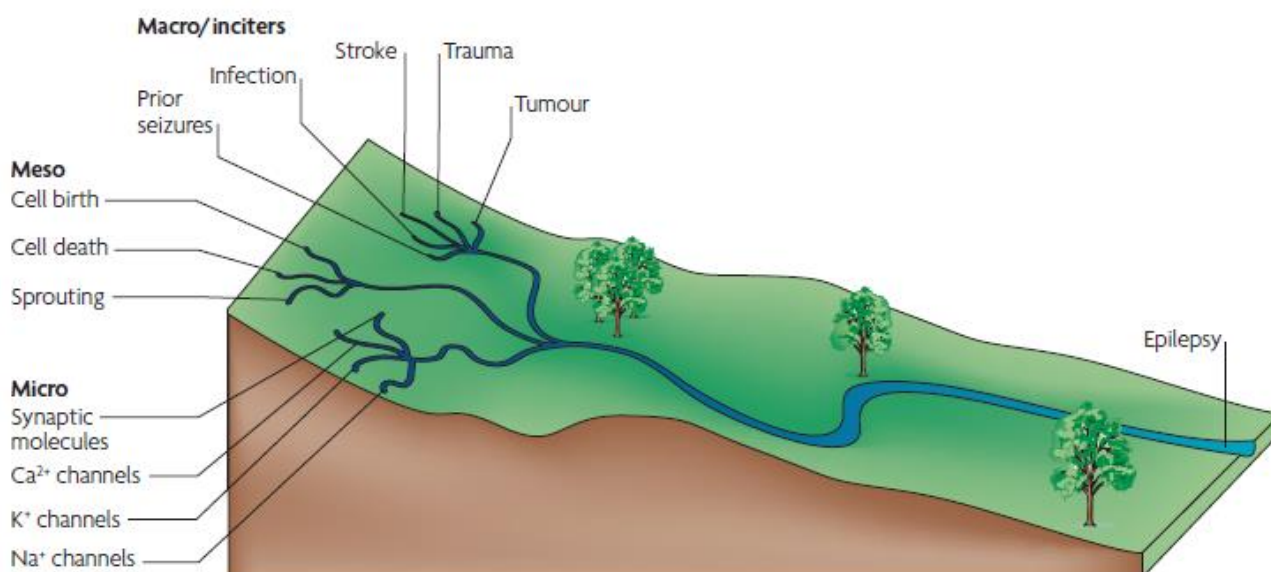
- **fokální (parciální)** → záchvat vzniká v konkrétním ložisku/ohnisku (i.e. fokálně), může se šířit dále na okolní zdravou tkáň
 - **prosté parciální**
 - s auroou nebo bez
 - symptomatika se odvíjí od lokalizace ložiska v kůře (korové oblasti viz 41)
 - např. Jacksonian march v motorické kůře → šíření odpovídá somatotopické organizaci M1
 - Toddova paréza → po motorickém záchvatu se může na postižené končetině vyskytnout přechodná centrální paréza
 - při šíření na okolní zdravou tkáň (mj. při selhání surround inhibice) → transformace na komplexní parciální
 - **komplexní parciální**
 - spojeny s kvalitativní poruchou vědomí
 - často MTLE (mesial temporal lobe epilepsy)
 - **sekundárně generalizované**
 - rozšíření z fokální léze na celou kůru: prosté parciální → komplexní parciální → sekundární generalizace
 - přes corpus callosum rozšíření i na kontralaterální hemisféru (split-brain syndrome v důsledku callosotomie viz 41)
- **generalizované** → záchvat vzniká na úrovni thalamo-kortikálních interakcí a generalizovaně postihuje celou kůru
 - **tonicko-klonické**
 - dřívější označení grand mal
 - tonická fáze následována klonickou
 - **absence**
 - dříve petit mal
 - ztráta nebo alterace vědomí/reaktivity bez ztráty svalového tonu
 - záchvat okolím nemusí být rozpoznán (pacient pouze vypadá „mimo“)
 - počátek typicky v dětství
 - **myoklonické**
 - záškuby skupiny svalů
 - **klonické**
 - repetitivní kontrakce a relaxace svalů
 - **tonické**
 - zvýšení svalového tonu → svalová rigidita na podkladě persistující aktivity extenzorů
 - **atonické**
 - ztráta svalového tonu spojená s náhlým pádem nebo ztrátou rovnováhy
 - dif. dg. narkolepsie

- dělení dle etiologie:

- **idiopatické** → geneticky podmíněné
- **symptomatické** → strukturální/metabolické
 - sekundární epilepsie, často po úrazech/operacích hlavy, CMP nebo při tumorech
- **kryptogenní** → unknown

- etiopatogeneze, epileptogeneze

- multifaktoriální (metaforická „The river of epilepsy“):



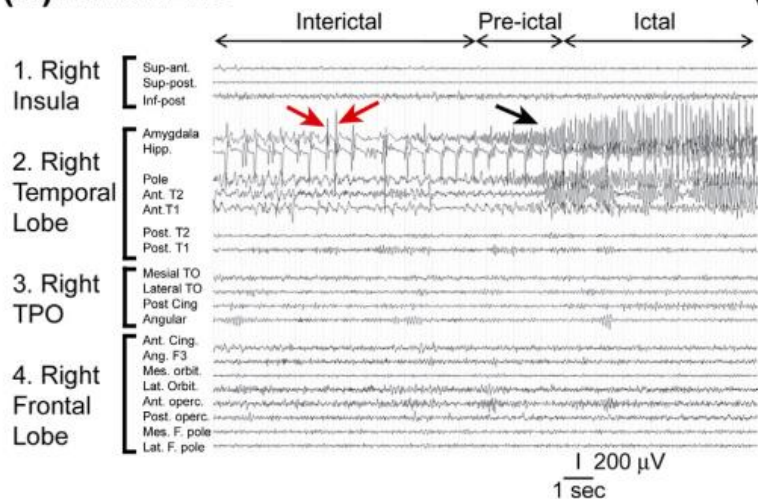
- důsledky výše uvedených faktorů vedou k hyperexcitabilitě, změnám počtu a/nebo aberantní konektivitě neuronů
 - změny na molekulární úrovni (kanály ad., vliv mj. epigenetických regulací) → intrinsická hyperexcitabilita, abnormalní dynamika aktivity neuronu (např. bursting, viz paroxysmální depolarizační shift dále)
 - sprouting (↑ axonální ramifikace/dendritická arborizace) → hyperkonektivita a abnormální rekurentní excitace
 - ztráta zejména inhibičních interneuronů → narušená rovnováha mezi excitací a inhibicí (obecněji změna funkční architektury neuronálních sítí)
 - excitabilita ↑
 - + narušení dynamických interakcí excitačních a inhibičních subpopulací (nad rámec prostého poměru excitace/inhibice)
 - abnormální oscilace
- finální konsekvencí tendence k patologické hypersynchronizaci neuronální aktivity
 - elektrofyziologické koreláty popsány níže

- **kindling** → opakované záchvaty zvyšují náchylnost k dalším záchvatům
 - zároveň využití jako animální model epilepsie
 - funkční změny, např.
 - NMDARs → maladaptivní plasticita
 - dysregulace gabaergního systému
 - strukturální změny
 - sprouting (jedním z podkladů zvýšená exprese trofických faktorů)
 - zánik neuronů v důsledku excitotoxicity

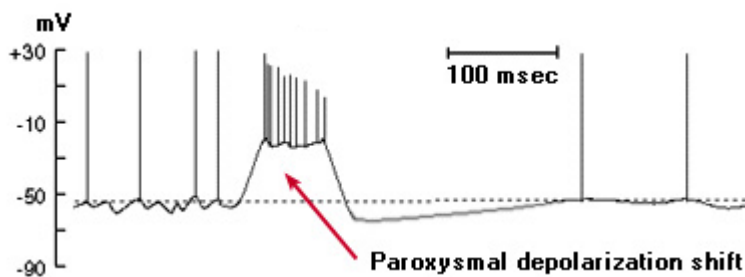
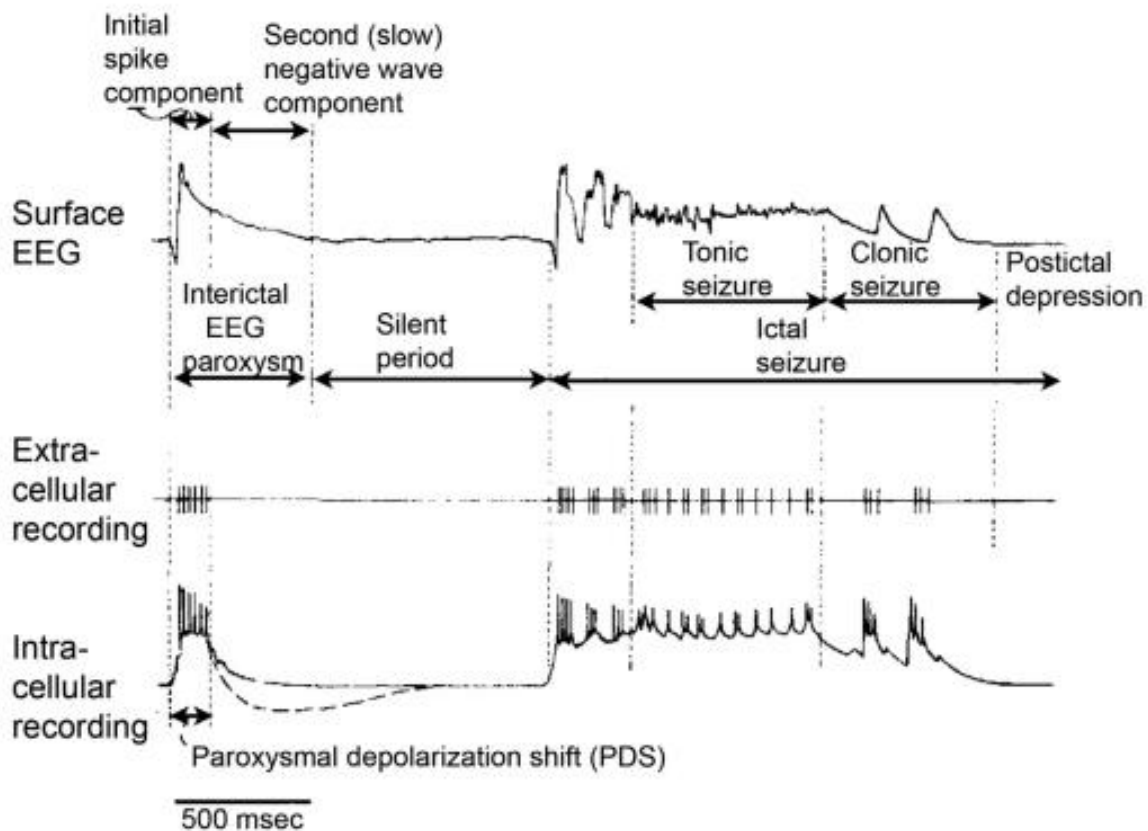
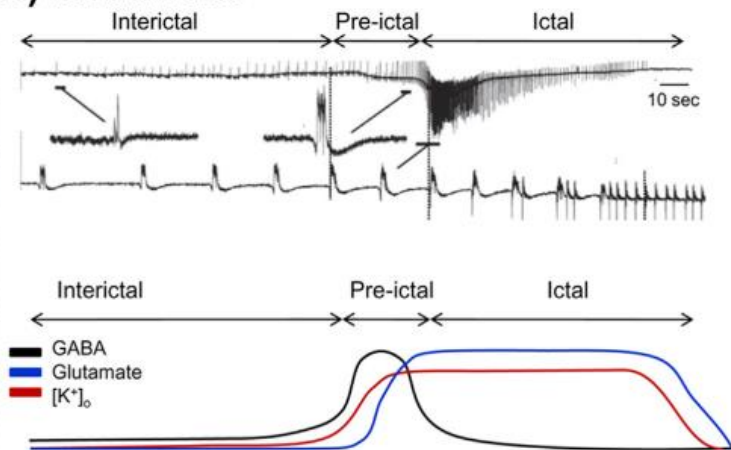
- dominantní postavení v diagnostice epilepsií má EEG

- **tři stádia EEG změn** ve vztahu k záchvatu (iktu, použití v širším slova smyslu nad rámec běžného označení ischemické CMP) a související mechanismy iktogeneze
 - **interiktální**
 - interiktální hroty (spikes) → podkladem paroxysmální depolarizační shifty (PDS)
 - PDS je přechodná déle trvající silná depolarizace neuronu (mechanismy viz epileptogeneze výše)
 - délka 50-150 ms
 - následuje burst akčních potenciálů
 - na závěr hyperpolarizace
 - při synchronizaci PDS větší skupiny neuronů EEG spike
 - nezaměňovat s akčním potenciálem jednotlivých neuronů
 - chronický výskyt bez vazby na případný recentní/blížící se záchvat
 - **preiktální**
 - nárůst aktivity a synchronizace pyramidových neuronů
 - zvýšení extracelulární koncentrace K^+
 - zpočátku kompenzační zvýšení firingu gabaergních interneuronů
 - influx Cl^- GABA_A receptory překlopen na eflux → aktivita inhibičních interneuronů vede k paradoxní excitaci
 - vezikulární deplece GABA dalším faktorem selhání inhibice
 - ztráta inhibice dále posílena sníženou aktivitou K^+/Cl^- transportéru v důsledku zvýšení extracelulární koncentrace K^+ → Cl^- intracelulárně↑ → ↑ eflux Cl^- po aktivaci GABA_A
 - **iktální**
 - masivní hypersynchronizace neuronální aktivity
 - při fokálním záchvatu pouze v příslušné části svodů
 - mechanismus ukončení záchvatu nejasný, různá vysvětlení:
 - repolarizace neuronů prostřednictvím aktivace různých typů K^+ kanálů
 - případně obnovení části gabaergní inhibice ad.
 - **postiktální útlum**

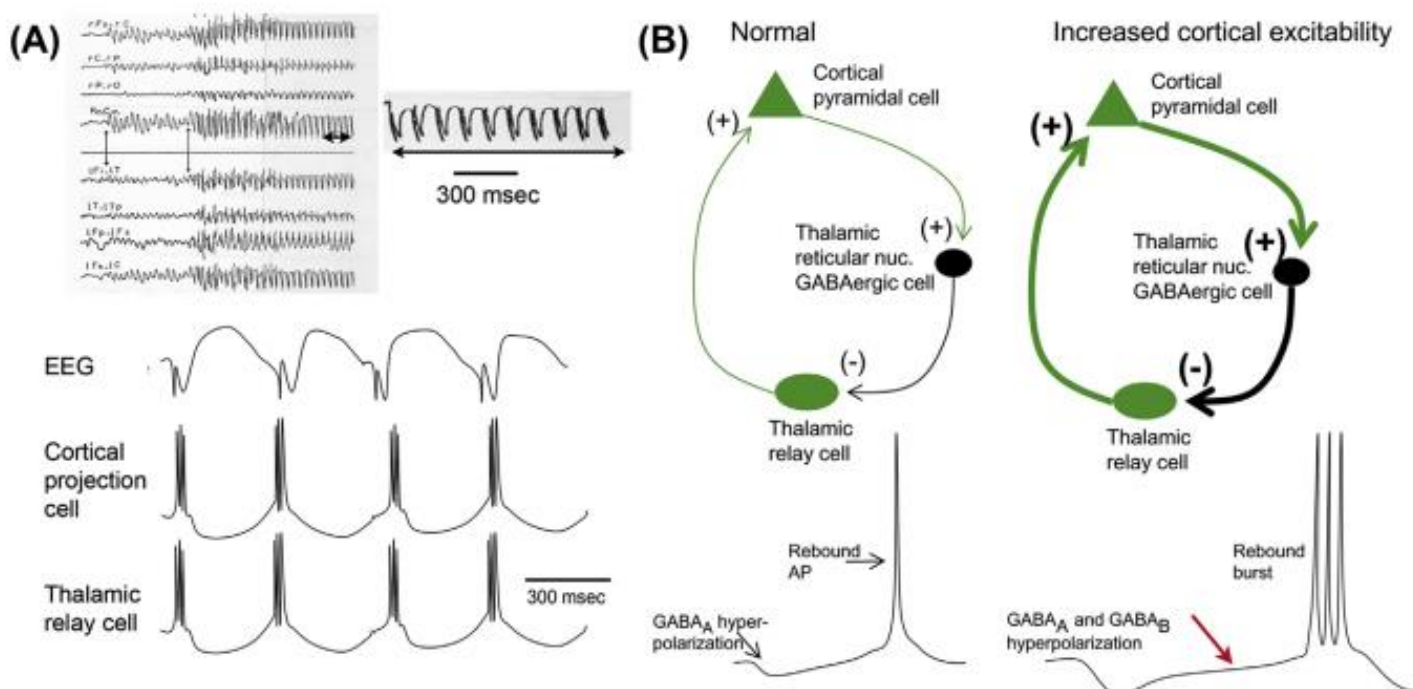
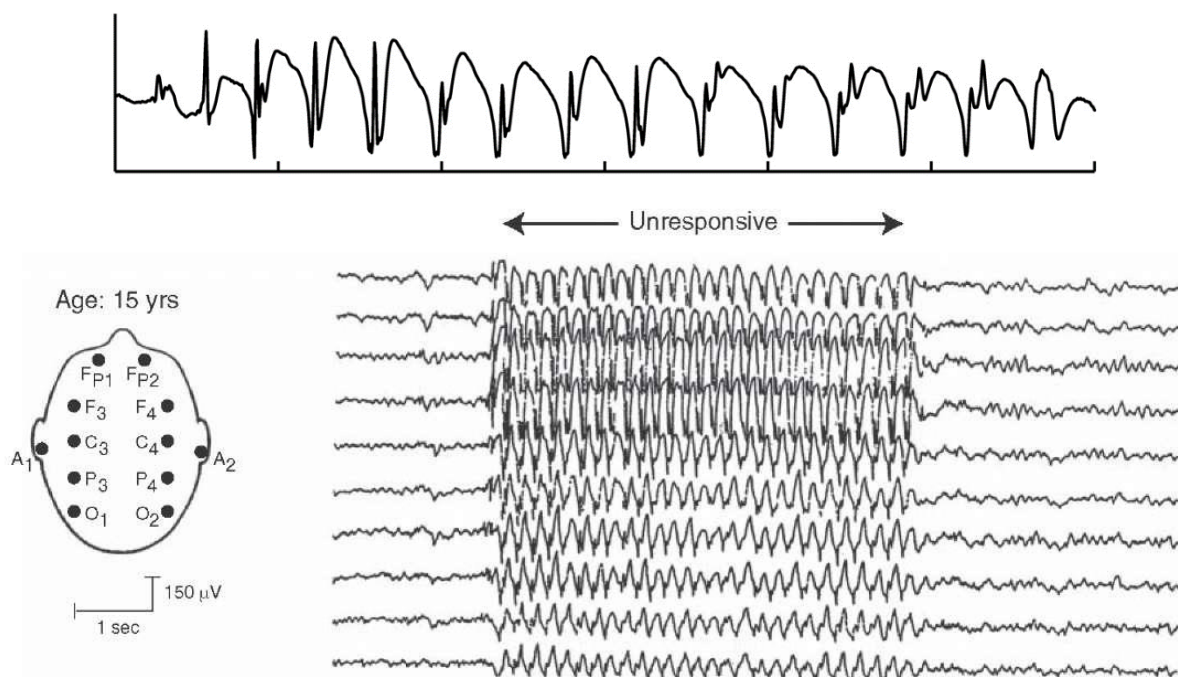
(A) Human EEG



(B) Rat brain slice



- **charakteristický EEG obraz absencí** → **3 Hz spike-and-wave rytmus** („dart and dome“)
 - podkladem specifická abnormální thalamokortikální interakce: hyperexcitabilita kůry
 - ↑aktivita gabaergních neuronů v nc. reticularis thalami
 - prolongovaná inhibice thalamických relay neuronů
 - jejich rebound aktivace (HCN a Ca²⁺ T-type channels)
 - entrainment kortikálních neuronů na 3 Hz rytmus
 - léčba reflektuje popsány patofyziologických mechanismus: ethosuximid → inhibitor T-type kanálů



- vysokofrekvenční oscilace
 - fast-ripples (200-500 Hz)
 - za fyziologických okolností vzácné, zvýšený výskyt v epileptogenní tkáni
 - podkladem může být nadměrná rekurentní excitace v důsledku sproutingu
- video-EEG
 - koregistrace behaviorálních projevů a elektrické aktivity mozku

- vybrané animální modely epilepsie

- farmakologické (validita v některých aspektech limitovaná)
 - kainát
 - pilocarpin (M3 agonista)
 - picrotoxin (GABA_A antagonist)
 - penicilin (při topické aplikaci, historický význam)
- genetické
 - stargazer, totterer → absence
 - modely channelopathií níže
 - a řada dalších

- channelopathies

- geneticky podmíněné formy epilepsie dětského věku
- generalizované záchvaty s vysokou frekvencí výskytu
- obtížně traktabilní
- příklady
 - Dravetův syndrom (severe myoclonic epilepsy in infancy, SMEI)
 - ve většině případů mutace genu SCN1A pro Na_v1.1
 - GEFS+ (generalized epilepsy with febrile seizures+)
 - mutantní K_v7 (M current)
 - ADFLE (autosomal dominant frontal lobe epilepsy)
 - mutace nikotinových receptorů

- terapie:

- antiepileptika, antikonvulziva (základní přehled, detaily beyond the scope)
 - modulátory (slabé blokátory) napěťově řízených kanálů
 - karbamazepin (také lék volby u neuralgie trigemini)
 - fenytoin
 - širokospektrá antiepileptika
 - valproát
 - topiramát
 - lamotrigin (stejně jako některá další antiepileptika používán také jako stabilizátor nálady u psychiatrických afektivních poruch)
 - modulátory gabaergní transmise
 - vigabatrin
 - tiagabin
 - benzodiazepiny s dlouhým poločasem (např. clonazepam)
 - presynaptické ovlivnění uvolňování transmiterů
 - gabapentin a pregabalin: $\alpha 2\delta$ ligandy (další využití v léčbě chronické bolesti)
 - levetiracetam (via SV2A)
- epileptochirurgie
 - v indikovaných případech resekce epileptogenního ložiska
 - časté u meziotemporální epilepsie (MTLE, přítomna amygdalohippokampální skleróza)
 - nezbytné je zachování řeči
 - WADA test → unilaterální intrakarotická aplikace barbiturátu → stanovení dominantní hemisféry
 - přesnější, neinvazivní, ale hůře dostupnou alternativou je fMRI
 - peroperační elektrofyziologické monitorování/mapování (awake kraniotomie)
- neuromodulační léčba (snížení hyperexcitability/perturbace patologických oscilací elektrodami)
 - výsledky zatím nepřesvědčivé
- ketogenní dieta



56. Poruchy funkce bazálních ganglií a jejich mediátorů

- struktura a funkce bazálních ganglií viz 39
- neurologické poruchy funkce bazálních ganglií = extrapyramidové poruchy
 - u části onemocnění neurodegenerativní podklad
 - v klinickém obraze obecně dominují motorické projevy
 - u některých (primárně jinak neurologických) poruch přítomna také kognitivní a/nebo afektivní symptomatika
 - dysfunkce asociativního, resp. limbického okruhu BG (příp. později projev generalizovanější neurodegenerace)
 - např. u Huntingtonovy choroby nebo u části pacientů s Parkinsonovou chorobou (zejména v pokročilejších stádiích)
 - neuroanatomicky do extrapyramidového systému patří i další motorické struktury a dráhy (hlavně kmenové), v neurologii se ale jejich poruchy za extrapyramidové neoznačují (patrně vzhledem k jejich vzácnému izolovanému výskytu)
- dvě základní skupiny extrapyramidových motorických syndromů
 - **hypokinetické** (omezení volní hybnosti)
 - **hypokineze** (v užším slova smyslu)
 - snížení rozsahu pohybů, pohybová chudost
 - **akineze**
 - porucha iniciace pohybů
 - **bradykineze**
 - zpomalený průběh pohybů
 - **rigidita**
 - zvýšený svalový tonus (svalová stuhlost)
 - odpor v celém rozsahu pohybu
 - nejedná se o hypokinetický projev per se, ale o častý příznak doprovázející (a ovlivňující) vlastní hypokinetické syndromy
 - dif. dg.: stiff-person syndrome (anti-GAD protilátky)
 - **hyperkinetické** (dyskinetické, abnormální mimovolní pohyby)
 - **tremor** (třes)
 - tremor je nejčastější dysfunkcí bazálních ganglií
 - klidový (parkinsonismus) nebo posturální (esenciální, Wilsonova choroba)
 - intenční tremory naopak mozečkového původu
 - **chorea**
 - nepravidelné, náhodné mimovolní pohyby různých částí těla (nejvíce akrálně)
 - lékové dyskineze (klasická antipsychotika ad.)
 - chorea maior u Huntingtonovy choroby
 - chorea minor Sydenhami („tanec svatého Víta“) při postreptokokové revmatické horečce

- **balismus (hemibalismus)**
 - nepravidelné, prudké házivé pohyby s větší amplitudou (proximální končetinové svalstvo)
 - zpravidla důsledek ohraničených iktů STN
- **atetóza**
 - pomalé krouživé pohyby
 - při perinatálním poškození bazálních ganglií
- **dystonie**
 - perzistující svalové stahy → pomalé krouživé pohyby nebo abnormální držení částí těla
 - nepř. grafospasmus (písařská křeč) nebo torticollis spastica (torzní dystonie krku)
 - podkladem dystonií pravděpodobně maladaptivní plasticita BG
- **myoklonus**
 - nepravidelné záškuby agonistů a antagonistů
- **tiky**
 - rychlé, krátké mimovolní pohyby nebo vokalizace
 - částečně modulovatelné vůlí, snižují vnitřní tenzi
 - významnou chorobou projevující se tiky je Tourettův syndrom
 - motorické i vokalizační tiky
 - jedním z vyskytujících se vokalizačních tiků jsou koprolálie (vykřikování sprostých slov na veřejnosti)

- nejvýznamnější neurodegenerativní onemocnění BG

- Parkinsonova choroba
- Huntingtonova choroba
- Wilsonova choroba

Parkinsonova choroba

- progresivní neurodegenerativní onemocnění postihující primárně dopaminergní neurony v substantia nigra pars compacta

- **Parkinsonova choroba (PD) vs. parkinsonský syndrom**

- Parkinsonova choroba se projevuje parkinsonským syndromem, který ale může mít i jiné příčiny
- parkinsonský syndrom = syndrom hypertonicko-hypokinetický
 - hypokineze
 - rigidita
 - tremor
 - poruchy stoje a chůze (posturální poruchy)
- primární Parkinsonismus → Parkinsonova choroba
- sekundární Parkinsonismus
 - polékový (neuroleptika → blokátory dopaminových receptorů)
 - Parkinson +

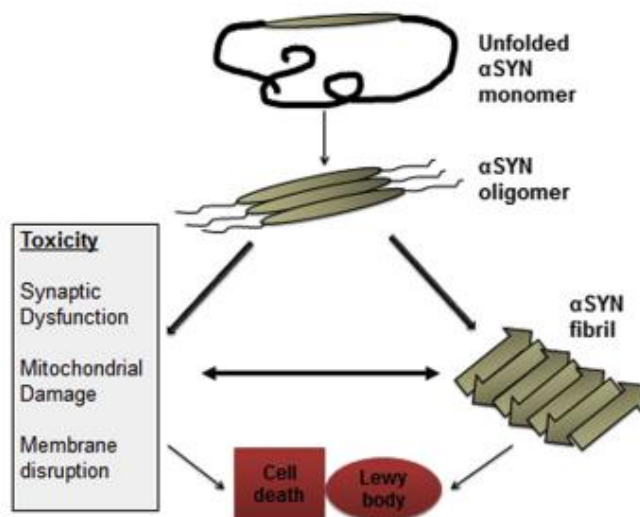
- MSA (multisystémové atrofie, viz 23 - synukleinopatie)
 - recentně popsána souvislost s α -synukleinovými priony
- Progresivní supranukleární obrna (sy S-R-O, viz 23)
- Alzheimerova choroba (smíšené formy)

- epidemiologie

- druhá nejčastější neurodegenerativní choroba po Alzheimerově nemoci
- roční incidence 10-20 případů/100 000 obyvatel
- průměrný věk diagnózy okolo 60 let

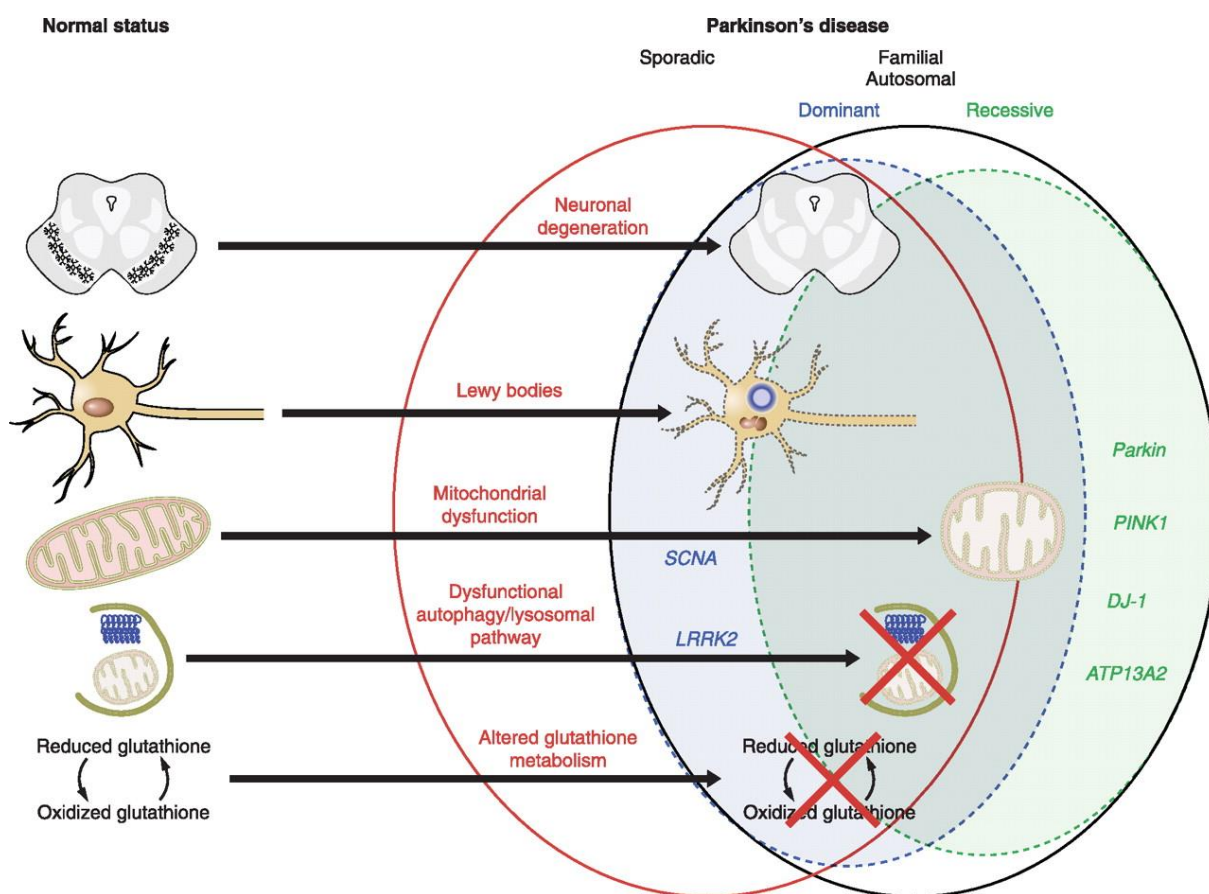
- genetika a etiopatogeneze

- většina případů sporadická (idiopatická), dědičné formy vzácné
- environmentální faktory ovlivňující riziko
 - protektivní efekt kouření (snížení rizika dle různých studií o 40-70 %) a kofeinu
 - A2A antagonisté testována jako nová léčiva
 - riziková expozice pesticidům (odds ratio 2-3)
- autozomálně dominantní formy PD
 - **α -synuklein** (bodová mutace genu SNCA)
 - vzácná
 - misfolding
 - zvýšená tendence k zaujímání konformací β -listu namísto α -helixu \rightarrow oligomerizace a tvorba agregátů \rightarrow neuronální dysfunkce



- **LRRK2** (leucin-rich repeat kinase 2)
 - častější genetická příčina
 - interakce s α -synukleinem
- autozomálně recesivní (juvenilní) formy PD
 - **Parkin**
 - E3 ubiquitinová ligáza

- loss-of-function mutace
- fosforylovaná forma Parkinu se fyziologicky vyskytuje v poškozených mitochondriích
- ubiquitínuje mitochondriální proteiny při autofágii (mitofágii) dysfunkčních mitochondrií
- **PINK1** (PINK1=PTEN induced putative kinase 1)
 - Mitochondriální kináza
 - PINK1 je aktivátorem Parkinu
- **DJ-1**
 - chaperon



- sporadické formy
 - významnou roli na počátku neurodegenerace hraje mitochondriální dysfunkce, ve výsledku pravděpodobná konvergence více faktorů (např. defektní ubiquitinace nebo chaperony), význam agregátů α -synukleinu (příčina nebo kompenzační následek) nejasný
 - selektivní vulnerabilita dopaminergních neuronů substantia nigra pars compacta
 - vysoké energetické nároky (bursting)
 - extenzivní axonální ramifikace ve striatu
 - vysoký influx kalcia
 - → zvýšený mitochondriální oxidativní stres

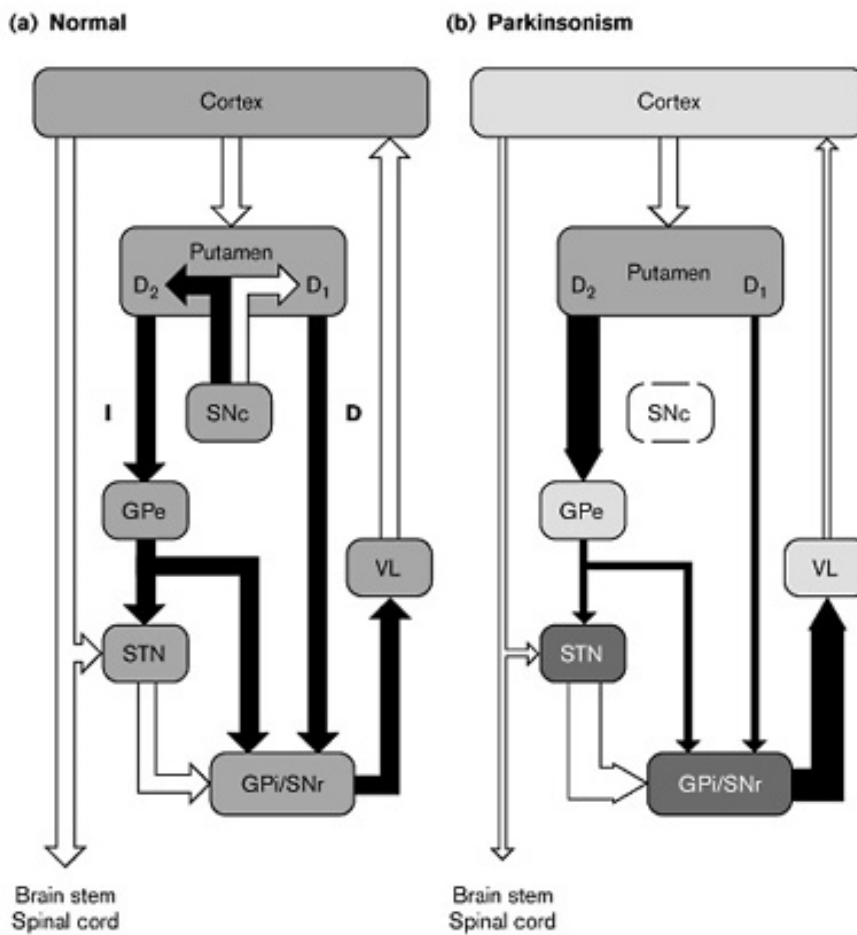
- **MPTP** (methylphenyltetrahydropyridin)
 - vyvolává zánik dopaminergních neuronů v SNc
 - neurotoxický je až jeho metabolit MPP⁺ (methylphenylpyridinium)
 - konverze pomocí MAO B (možné podání inhibitoru v případě intoxikace, např. selegilin)
 - případ Barry Kidston a „Frozen addicts“
 - experimentálně využití pro animální modelování PD u opic
 - alternativním modelem 6-OHDA, využití u hlodavců (vůči MPTP rezistentní)

- histopatologický nálezn

- **Lewyho tělíska**
 - eozinofilní intracelulární inkluze tvořené agregovaným α -synukleinem
 - výskyt i u dalších synukleinopatií (např. Demence s Lewyho tělisky)
 - nejčasnější výskyt v olfaktorickém bulbu (v konkordanci s anosmií jako časným projevem), poté šíření přes mozkový kmen ascendentně (v pozdních stádiích až do kůry)
 - u většiny pacientů s mutací Parkinu se nevyskytují → jejich formace není nutnou podmínkou degenerace

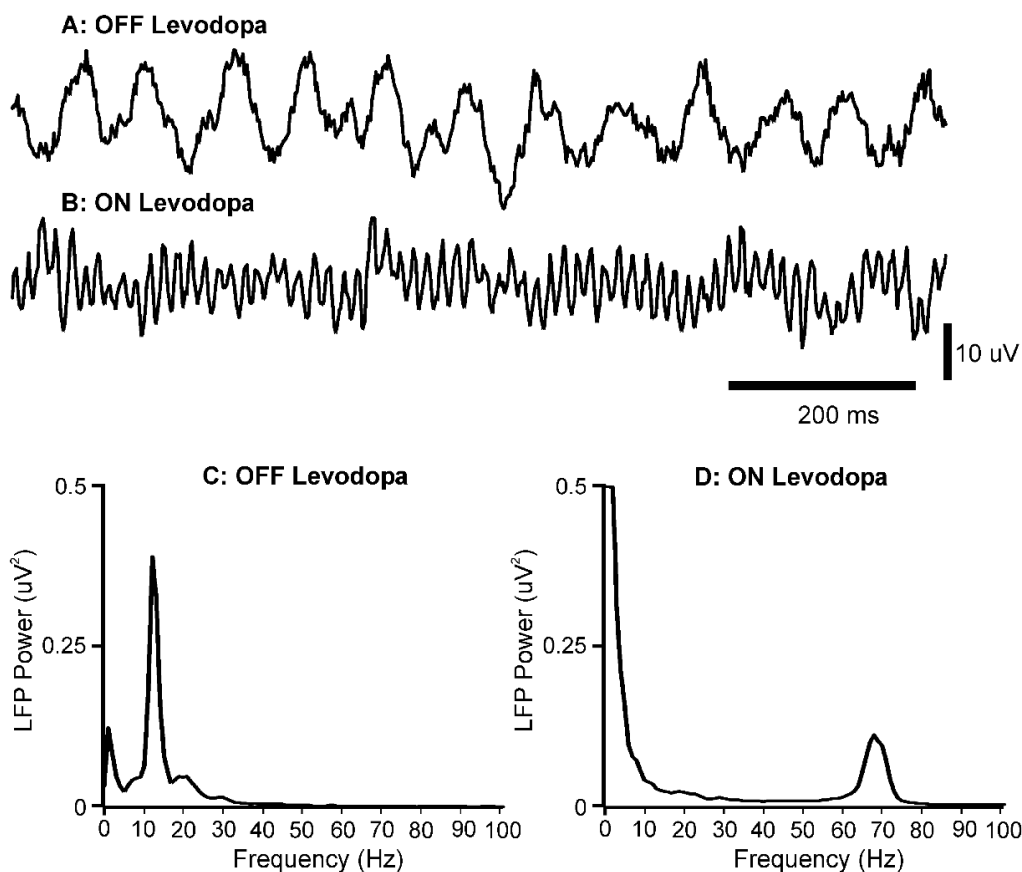
- patofyziologie BG:

- klinické příznaky až při zániku 70% dopaminergních neuronů substantia nigra
- konvenční mechanismus rozvoje hypokinetických symptomů (firing rate model)
 - zánik dopaminergních neuronů v substantia nigra (pars compacta)
 - ve striatu důsledkem snížená aktivace dopaminových receptorů v přímé D1 „go“ (pohyby facilitující) i nepřímé „no-go“ (pohyby suprimující) dráze
 - D1 receptory excitační → pokles dopaminu vede k hypoaktivitě přímé dráhy:
 - ↓ dopamin → ↓ inhibice GPi → ↑ inhibice thalamu → ↓ výstup kortiko-striato-thalamo-kortikální smyčky
 - D2 receptory inhibiční → pokles dopaminu vede (disinhibičně) k hyperaktivitě nepřímé dráhy
 - ↓ dopamin → ↑ inhibice GPe → ↓ inhibice STN → ↑ excitace GPi/SNr (+ ↓ přímá inhibice GPi/SNr z GPe) → ↑ inhibice thalamu → ↓ výstup kortiko-striato-thalamo-kortikální smyčky
 - hyperaktivita STN je rationale pro DBS



- **dopamin ↓ → ↓ „go“ + ↑ „no-go“ → „no-go“ (hypokineze)**
 - pro kliniku postačující vysvětlení, důsledky poklesu dopaminergní modulace jsou ale ve skutečnosti složitější
 - dochází spíše k poruše dynamických interakcí mezi přímou a nepřímou dráhou (a jejich jednotlivými částmi), přítomna aberantní oscilatorní a bursting aktivita v některých částech BG (např. STN)
 - sama absolutní funkční dichotomie mezi přímou „go“ a nepřímou „no-go“ dráhou je didakticko-klinickým zjednodušením ne zcela reflektujícím skutečné výpočetní funkce BG (blíže viz 39)
- validita firing rate modelu
 - konvenční mechanismus v učebnicích neurologie a patofyziologie
 - v poslední době zpochybňován
 - změny firingu GPe a GPi predikované modelem neodpovídají (přinejmenším u hypokinetických poruch) elektrofyziologickým datům, která ukazují žádnou nebo opačnou změnu
 - léze motorického thalamu nevedou k akinezi
 - léze GPi nevedou k dyskinezím

- firing pattern model
 - v obecné rovině nelze funkci BG redukovat na pouhou inhibici nebo excitaci (firing rate \uparrow/\downarrow), komplexnější výpočetní operace
 - ztráta dopaminergní modulace vede ke kvalitativním změnám neuronální aktivity v BG
 - přítomný abnormální (rebound) bursting, oscilace a hypersynchronní aktivita
 - zvýšená synchronizace \rightarrow snížená neuronální selektivita
 - patologické oscilace propagovány do thalamu i kůry
 - „from symphony to cacophony“
 - plastické (funkční i strukturální) změny motorické kůry
 - abnormální oscilace u PD
 - \uparrow beta (10-35 Hz) a \downarrow gamma (>60 Hz) \rightarrow fyziologicky beta oscilace antikinické a gamma prokinické
 - v STN, GPi a konsekvntně v thalamu i kůře
 - substituční terapie snižuje výskyt patologických oscilací



- klinický obraz:

- stručný přehled:

Tabulka 1. Základní příznaky Parkinsonovy choroby

1. hypokinéza , resp. akinéza, tj. snížená pohyblivost, chudost pohybu
2. rigidita , tedy ztuhlost
3. tremor , což znamená třes
Nejméně dva z těchto tří příznaků se vyskytují u všech pacientů již v časně fázi PN. Tato triáda dobře reaguje na dopaminergní léčbu. Fakultativně v časně fázi, časté až obligátní v pokročilé fázi onemocnění jsou:
4. poruchy axiální, zejména stoje, chůze, řeči
5. kognitivní a afektivní poruchy
6. poruchy funkce vegetativního systému , tj. regulace krevního tlaku, vyprazdňování střev anebo funkce kožních žláz
7. pozdní komplikace dopaminergní terapie – motorické a psychické

- **klasická triáda motorických příznaků** (+ posturální poruchy)
 - **hypokineze** (chudost pohybů)
 - hypokineze per se
 - hypomimie (maskovitá tvář)
 - mikrografie (malé písmo)
 - apozódie (monotónní řeč bez intonace)
 - později deteriorace jemné motoriky
 - následuje deteriorace hrubší (axiální) motoriky
 - hypofonie, hypokinetická dysartrie, tachyfemie
 - porucha provádění simultánních pohybů (x automatizace na úrovni BG X volní kontrola s limitovanou kapacitou → „habit mode“ to „goal-directed mode“ switch)
 - příznak fiktivní podložky
 - bradykineze
 - zpočátku asymetricky a akrálně
 - akineze
 - akinetický freezing (náhlé zárazy v průběhu pohybu)
 - **rigidita**
 - zvýšený klidový tonus svalů a ztuhlost, může být doprovázena bolestí
 - axiální svalstvo, více flexory
 - přítomna v celém rozsahu pohybu (ne „fenomén sklapovacího nože“ přítomný u spastických poruch)
 - v průběhu pasivního pohybu přítomny zárazy („fenomén ozubeného kola“)
 - Fromentův manévr → zvýraznění rigidity končetiny při druhostranném pohybu
 - ↑ elementární reflexy posturální

- **tremor**
 - klidový, frekvence 4-6 Hz
 - přítomen u cca 80% pacientů, primárně na akrech HK (ruce a prsty)
 - zpočátku asymetrický (bilateralizace zpravidla během prvního roku od diagnózy)
 - zhoršení stresem a únavou
 - specifický asymetrický třes akra HK (počítání peněz)
 - ústup při volném pohybu končetiny
- posturální příznaky
 - flekční držení trupu:



- šouravá chůze
 - astázie (poruch rovnováhy při stoji)
 - poruchy pulse při chůzi
 - hezitace chůze (podupávání, zúžené prostory)
 - festinace chůze (zrychlování a zkracování kroků)
- **nemotorické příznaky**
 - vegetativní dysfunkce
 - obstipace
 - seborhea (mazotok) v obličeji
 - senzorické projevy
 - porucha čichu časným příznakem (odpovídá časnému výskytu Lewyho tělísek v olfaktorickém bulbu)
 - poruchy spánku
 - např. REM sleep behavioral disorder (RBD)
 - spánková inverze
 - psychické změny
 - deprese (limbický okruh BG)
 - kognitivní dysexekutivní syndrom (prefrontální okruh BG)

- **stádia**
 - 1) **preklinické**
 - přítomny subtilní motorické abnormality, kterým často pacient nepřikládá význam a které zpočátku uniknou diagnóze
 - 2) **časné**
 - mírná hypokineze a rigidita
 - deprese
 - 3) **pozdní**
 - obtíže s polykáním a řečí
 - abnormální držení trupu
 - ↓ hybnost, dyskineze
 - špatná odpověď na levodopu
 - postupný rozvoj demence

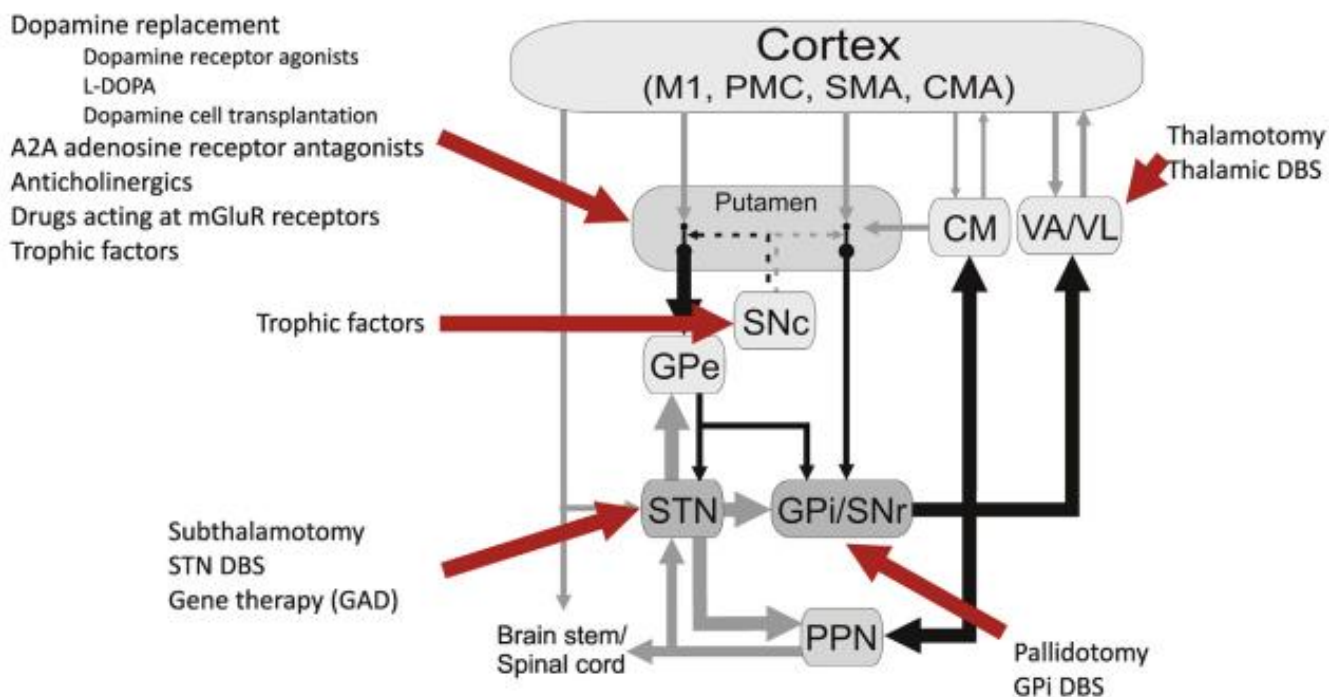
- diagnostika:

- na základě klinických projevů
 - charakteristické extrapyramidové projevy
 - unilaterální iniciální projevy
 - klidový tremor
 - pozitivní reakce na dopaminergní podnět
 - odpověď na levodopu, případně dopaminové agonisty
 - nutné vyloučení sekundárních příčin parkinsonismu
 - polékový parkinsonismus
 - nejčastěji klasická antipsychotika (neuroleptika)
 - projevy na rozdíl PD zpravidla symetrické
 - atypický Parkinsonismus
 - synukleinopatie
 - metabolické poruchy
 - Wilsonova choroba
- zobrazovací vyšetření mají pomocnou roli
 - DaTScan (SPECT)
 - ligandem radioaktivně značená analoga kokainu (e.g. ioflupane I123 = DaTScan) vázající se na dopaminový transportér (DAT)
 - u PD snížený uptake radiofarmaka ve striatu (na podkladě zániku dopaminergních neuronů, DAT lokalizován presynapticky na jejich terminálech)
 - [18F]Fluorodopa PET
 - nízká specificita
 - pozitivní i u dalších neurodegenerativních onemocnění s parkinsonskými projevy

- **terapie:**

- L-DOPA (Levodopa)
 - prekurzor dopaminu
 - dopamin neprochází přes BBB
 - podáváno s periferním inhibitorem DOPA dekarboxylázy (prevence periferních nežádoucích účinků)
 - pozdní komplikace léčby
 - fluktuace hybnosti
 - „wearing off“ mezi dávkami
 - rozvoj po několika letech léčby
 - dyskineze
 - zpravidla po 5 letech a více
 - riziko rozvoje psychotických syndromů
- agonisté dopaminových receptorů
 - e.g. bromocriptin
 - společně s levodopou dopaminová substituční léčba
 - riziko dopaminového dysregulačního syndromu
- MAO B inhibitory
 - snížení degradace dopaminu
 - selegilin, rasagilin
 - přisuzovaný neuroprotektivní efekt sporný
- anticholinergika
 - tlumí relativní převahu aktivity cholinergních interneuronů ve striatu
 - např. biperiden
 - četné nežádoucí účinky (nespecifická blokáda muskarinových receptorů)
- amantadin
 - jediný lék s anti-dyskinetickými účinky
 - slabý NMDA antagonismus
 - negativní vliv na kognitivní funkce
 - původně lék proti chřipce
- COMT inhibitory (entacapon)
 - snižují periferní degradaci levodopy
 - delší poločas
 - menší wearing-off (fluktuace)
- neurochirurgická léčba
 - stereotaktické léze
 - pallidothomie nebo subthalamotomie (léze GPi, resp. STN)
 - v současnosti převážně nahrazeny reverzibilní a regulovatelnou DBS
 - hluboká mozková stimulace (DBS)
 - indikována v pokročilejších stádiích při nedostatečné farmakologické odpovědi
 - dobrý motorický efekt (horší u posturálních příznaků)
 - vysokofrekvenční stimulace STN (efektivnější) nebo GPi → potlačení patologické nízkofrekvenční oscilační aktivity

- experimentální léčba
 - A2A antagonisté
 - excitační adenosinové A2A receptory selektivně v nepřímé dráze → snížení relativní převahy její aktivity
 - antagonisté mGluR5
 - antiparkinsonský i antidyskinetický efekt
 - genová terapie
 - např. konverze neuronů STN z excitačních na inhibiční
 - zatím nižší účinnost než DBS
 - transplantace fetálních buněk bez valného přínosu a s rizikem rozvoje farmakorezistentních dyskinezií



Huntingtonova choroba (HD)

- progresivní neurodegenerativní onemocnění vedoucí primárně k zániku projekčních gabaergních neuronů (MSNs) ve striatu

- thalamo-kortikální disinhibice → mimovolní pohyby

- **autosomálně dominantní dědičnost:**

- **repetitivní expanze CAG** tripletů v genu pro protein Huntingtin (Htt)
 - na chromozomu 4
 - normálně 15-25 opakování CAG, u HD >36
 - 36-40 → neúplná penetrance
 - >40 → úplná penetrance, prognóza infaustní
 - >70 → juvenilní forma (časná manifestace)
 - délka expanze pozitivně korelována s rychlostí progresu a negativně s věkem prvních projevů onemocnění
 - exprimována polyQ (Q=glutamine) forma Htt

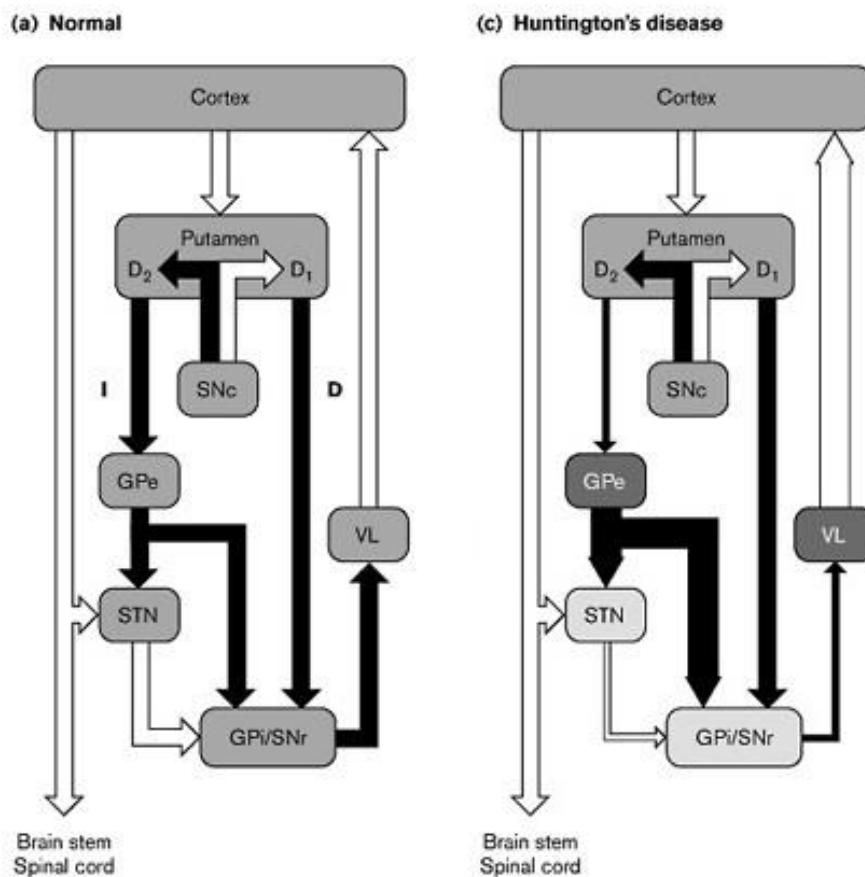
- další skupinou polyQ chorob jsou spinocerebelární ataxie (s řadou podtypů)
 - méně významná je SBMA (spinobulbární muskulární atrofie) a DRPLA (dentato-rubro-pallido-luysiánská atrofie)
- prevalence 5-10/100 000
- věk první manifestace
 - průměr 30-40 let
 - variabilita 10-70 let

- klinický obraz:

- u třetiny pacientů první příznaky motorické
 - chorea (HD někdy též název Huntingtonova chorea)
 - choreodystonické pohyby
 - chorea, dystonie, dysartrie, dysfágie
 - v pozdních stádiích bradykineze a rigidita
 - opožděná degenerace MSN přímé dráhy
 - kachexie (atrofie laterálního hypothalamu)
- u třetiny pacientů první příznaky psychické
 - nestabilní afektivita
 - behaviorální disinhibice
 - deprese
 - psychotické projevy
 - demence subkortikálního typu (zpravidla později)
- zbylá třetina kombinace motorických a psychických projevů
- Westphalova varianta HD
 - juvenilní forma
 - hypokineticko-rigidní projevy atypicky na počátku onemocnění, chorea často nepřítomná

- patofyziologie:

- predilekční degenerace inhibičních projekčních neuronů (MSN) v nepřímé dráze (iMSN)
 - v přímé dráze až v pozdějších stádiích → vysvětluje pozdní transformaci hyperkinetických projevů (chorea) na hypokinetické (akineze, rigidita)
 - iMSN↓ → ↓ inhibice GPe → ↑ inhibice STN → ↓ excitace GPi/SNr (+ ↑ přímá inhibice GPi/SNr z GPe) → ↓ inhibice thalamu → ↑ výstup thalamo-kortikálně
 - iMSN↓ → ~„go“ + ↓„no-go“ → „go“ (**hyperkineze**)
 - opět klinická simplifikace, léze GPi vedou paradoxně ke zlepšení dyskinetických poruch namísto k jejich zhoršení (jak by z výše uvedeného vyplývalo)



- psychické změny jsou důsledkem aberantní aktivity asociačního a limbického okruhu BG

- diagnostika:

- klinicky rodinná anamnéza v kombinaci s extrapyramidovými příznaky
 - diagnostickým problémem mohou být formy manifestující se zpočátku pouze psychickými změnami (bez informace o pozitivní rodinné anamnéze) → chybná diagnóza schizofrenie nebo izolované afektivní poruchy psychiatrem
- genetické vyšetření → objektivní průkaz onemocnění
- pomocně zobrazovací metody
 - volumetricky atrofie nucleii caudati

- prognóza:

- infaustní → úmrtí typicky během 10 až 20 let od diagnózy
 - příčinou exitu často udušení (nebo aspirační pneumonie komplikovaná kachexií) v důsledku dysfágie

- terapie:

- pouze symptomatická, bez možnosti ovlivnění progresu
 - atypická antipsychotika pro zmírnění dyskinezií a léčbu případných psychotických projevů
 - antidepresiva a stabilizátory nálady u pacientů s afektivní instabilitou

Wilsonova choroba (hepatolentikulární degenerace)

- příčinou vrozená (AR) porucha metabolismu mědi
 - dysfunkce jaterní lyzozomální ATPázy → porucha vylučování mědi
 - akumulace mědi zejména v mozku a játrech → oxidativní poškození
 - degenerativní změny BG
- základní neurologické projevy
 - extrapyramidové
 - tremor
 - dysartrie
 - dystonie
 - neurologickým projevem jaterního poškození je flapping tremor (viz 62)
 - Kayser-Fleischerův prstenec
 - depozita mědi patrná při oftalmologickém vyšetření
- terapie:
 - penicilamin → chelátor mědi

Poruchy bazálních ganglií u psychiatrických onemocnění

- pojem extrapyramidové poruchy používán pouze pro neurologické choroby (s primárně motorickými projevy)
- poruchy bazálních ganglií jsou součástí patogeneze i některých psychiatrických onemocnění
 - **obsesivně-kompulzivní porucha**
 - v fMRI obraze u OCD pacientů abnormální aktivita BG, zejména limbické smyčky (v cingulární i orbitofrontální části, konzistentní s funkcí ACC a OFC) → cingulotomie u vážných farmakorezistentních případů
 - v souladu s funkcí bazálních ganglií jak v selekci momentálních intencí a pohybů (dorzální striatum), tak v regulaci afektivity (ventrální striatum)
 - **Tourettův syndrom**
 - obsese a kompulze doprovázené motorickými a vokalizačními tiky
 - změny na úrovni limbického okruhu
 - některé formy schizofrenie
 - zejména katatonní (vzácná), u které jsou motorické symptomy v popředí
 - produktivní forma se zvýšenou, často bezcílnou motorickou aktivitou (manýrování, grimasování, pohybové stereotypie)
 - neproduktivní forma: nástavy (setrvávání v bizarních polohách), flexibilitas cerea (vosková ohebnost), mutismus (neschopnost mluvit, na rozdíl od afázií funkční) až katatonní stupor (vymizení spontánních pohybů, minimální reaktivita na vnější podněty)
 - dopaminergní komponenta (VTA → ventrální striatum) ve většině případů schizofrenie pravděpodobně není primární příčinou rozvoje psychotického onemocnění

- rozsáhlé abnormality v glutamatergních i gabaergních systémech a na globální úrovni funkční diskonekce, viz 58)
- ve své podstatě se za psychiatrickou poruchu bazálních ganglií (byť exogenně a vědomě navozenou) dají považovat i závislosti, klíčovou pro jejich rozvoj je plasticita ve ventrálním striatu



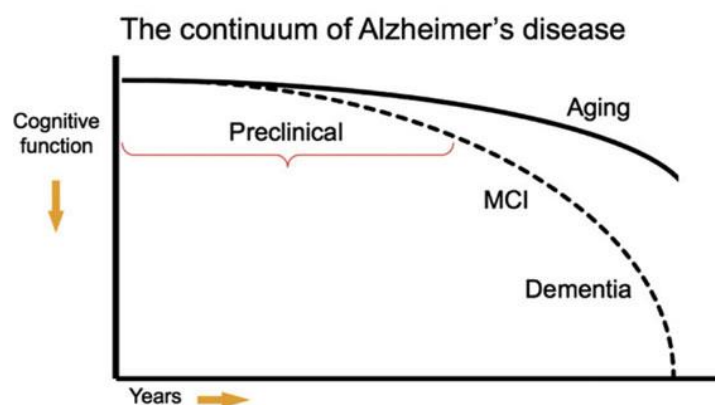
57. Alzheimerova choroba, symptomatologie, biochemie, genetika

- epidemiologie:

- celosvětově cca 35 milionů pacientů s Alzheimerovou chorobou (AD)
- prevalence v 65 letech věku 1%, poté se každých 5 let zhruba zdvojnásobuje
- značný socioekonomický dopad
 - v USA nejnákladnější diagnóza vůbec
 - náklady systému za rok 2014 >100 miliard dolarů (demografické odhady v roce 2050 až pětinásobek)
 - v ČR nedostatek specializovaných lůžek (hospitalizace v LDN max tři měsíce)

- symptomatologie:

- rozvoj příznaků zpravidla plíživý, postupná progrese od mírných poruch epizodické paměti až k rozpadu osobnosti a kompletní ztrátě soběstačnosti
- **tři fáze**
 - **1) preklinická fáze**
 - přes přítomnost patofyziologických alterací v mozku změny kognitivních funkcí nedetekovatelné běžným klinickým vyšetřením
 - **2) mild cognitive impairment (MCI)**
 - kognitivní symptomatika (zejména anterográdní narušení epizodické paměti) bez dopadu na běžné každodenní fungování
 - **3) demence**
 - deteriorace kognitivních funkcí narušující běžné fungování pacienta
 - rychlost progrese individuální, smrt zpravidla do 10 let od diagnózy
- zasažené kognitivní domény
 - shrnováno pod klasickou triádu tří „A“ (nemusí být vyjádřena u každého pacienta, individuální průběh variabilní)
 - amnézie
 - zpočátku vytváření nových deklarativních paměťových stop (anterográdní amnézie), poté postupně ztráta starších (retrográdní), čím starší paměťová stopa, tím odolnější – Ribotovo pravidlo
 - dříve epizodická, později i sémantická paměť
 - apraxie (poruchy složitějších cílených pohybů)
 - afázie (poruchy řeči)
 - někdy kliniky přidávána jako čtvrté A agnózie, o poruchu rozpoznávání se de facto v konečném důsledku sice jedná, ale z neurovědního hlediska jsou agnózie samostatnou entitou vázanou selektivně na jeden senzoričtý systém,

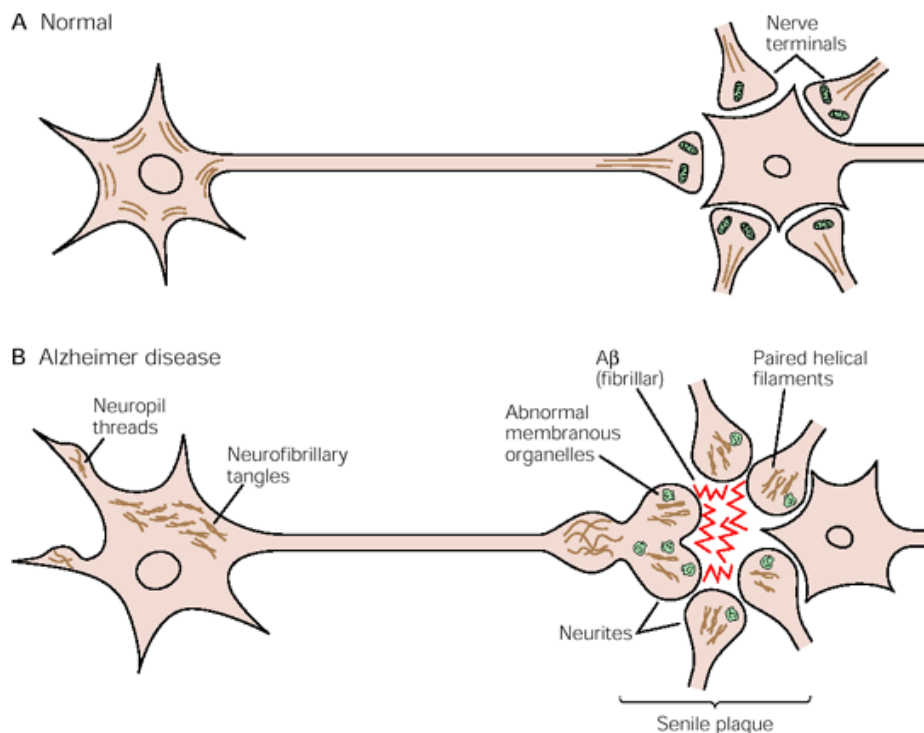


nikoliv globální porucha (amnézií podmíněná) jako v případě demence (viz 67)

- nejprve mírný deficit deklarativní (hlavně epizodické) paměti, poté následují:
 - postupné zhoršování poruch paměti
 - narušení orientace a prostorového vnímání
 - neschopnost vykonávat složitější cílené pohyby
 - poruchy řeči (anomická afázie – nemocný obtížně hledá pojmenování)
 - poruchy exekutivních funkcí a myšlení, u části pacientů v pozdějších stádiích se souběžnými psychotickými projevy
 - halucinace a bludy (poruchy obsahu myšlení) → reakce mozku na defektní informační processing, snaží se dotvářet chybějící podklady pro interpretaci okolního světa sám, roli může hrát také degenerace cholinergního systému a dalších oblastí
- **stádia demence**
 - **časné**
 - soběstačnost bez významnějšího omezení
 - u poruchy epizodické paměti převládá anterográdní složka
 - časté zapomínání věcí a běžných úkonů
 - problémy s orientací
 - problémy s vybavováním slov (anomie)
 - **střední**
 - progredující zhoršování soběstačnosti
 - postupné projevy retrográdní ztráty paměti a větší dysfunkce paměti sémantické
 - rozvoj apraxie
 - významná dysfunkce exekutivních funkcí (plánování apod.)
 - ztráta schopnosti orientace
 - **pozdní**
 - úplná ztráta soběstačnosti
 - prakticky úplná amnézie s vybavováním jen nesourodých útržků vzpomínek
 - pacient nepoznává ani blízké osoby
 - rozpad osobnosti
 - v preterminálních stádiích upoutání na lůžko, vegetativní dysregulace (inkontinence aj.)
- **kognitivní rezerva**
 - premorbidně subnormní intelekt negativním faktorem z hlediska rychlosti progresu a v případě nadprůměru vice versa

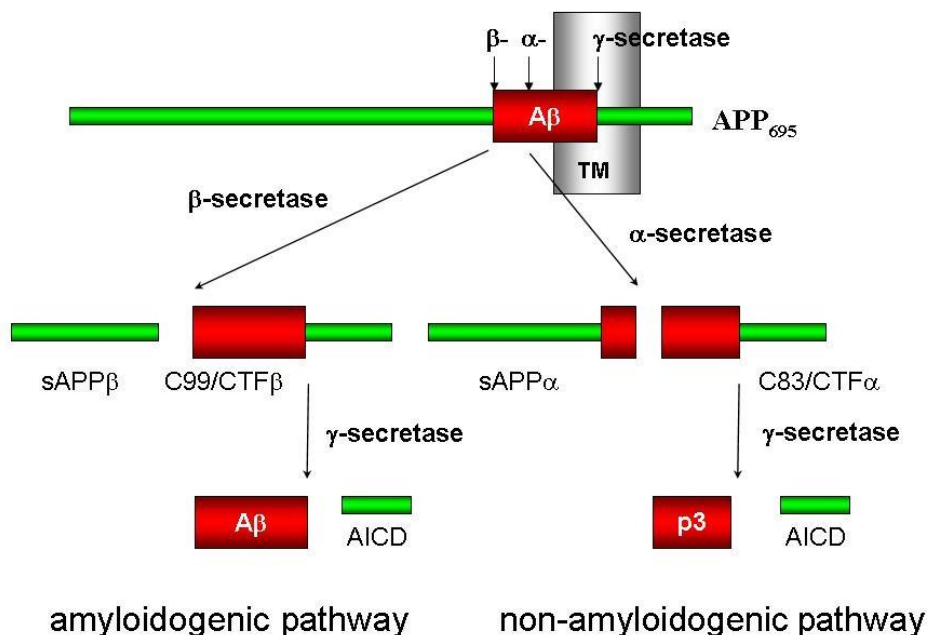
- molekulární patogeneze („biochemie“):

- v neurohistopatologickém nálezu dvě základní komponenty
 - extracelulární agregace β -amyloidu (senilní plaky)
 - intracelulární inkluze hyperfosforylovaného Tau proteinu (neurofibrillary tangles)
 - lokací perikaryon a proximální dendrity
 - dystrofické dendrity (neuropil threads) a později i axony → zánik synapsí a neuronů



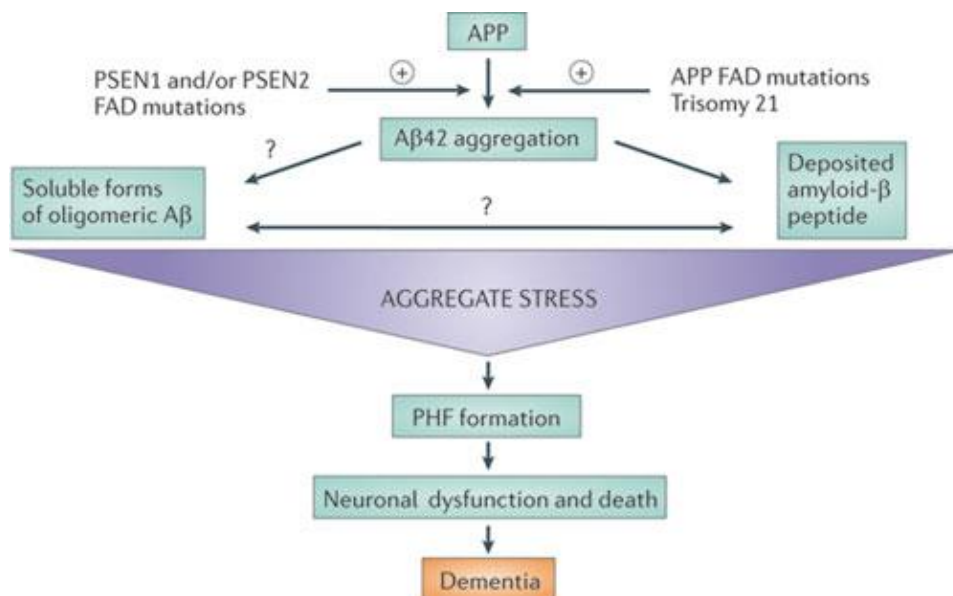
- **Amyloid precursor protein (APP)**
 - transmembránový glykoprotein
 - štěpen třemi typy sekretáz
 - **α -sekretáza** → non-amyloidogenic pathway
 - štěpí APP uprostřed amyloidogenní části
 - štěpením vzniká soluble APP α a transmembránová část CTF α
 - následné štěpení zbylého transmembránového fragmentu γ -sekretázou vede k tvorbě „neškodného“ produktu P3 (+ AICD = amyloid intracellular domain)
 - **β -sekretáza** → amyloidogenic pathway
 - štěpení blíže N-konci a tvorba sAPP β
 - zbylá transmembránová část (CTF β , C-terminal fragment) poté štěpena γ -sekretázou za vzniku A β
 - **γ -sekretáza**
 - odštěpuje A β z CTF β (+ AICD) s různou délkou

- nejčastěji A β 40 nebo A β 42 → A β 42 větší tendence k oligomerizaci a následné tvorbě amyloidových plaků



▪ A β 42

- fyziologicky (při nízkých koncentracích) role v regulaci synaptické plasticity
- při zvýšené produkci interference s LTP a později agregace poškozující presynaptické terminály
- agregace vedou k hyperfosforylaci Tau
 - amyloid cascade hypothesis: důsledkem agregace A β je zvýšená fosforylace tau, tvorba PHF (viz dále) a následně neurofibrillary tangles → poškození a zánik synapsí a neuronů



- na základě recentních experimentálních evidencí (transgenní modely ad.) validita hypotézy často zpochybňována → kaskáda pravděpodobně jiná pro sporadické formy AD s pozdějším nástupem než u familiárních forem (FAD) → k hyperfosforylaci Tau a tvorbě tangles nemusí docházet jen formací amyloidových plaků; dle jiných názorů je u sporadických forem naopak agregace A β podmínkou nutnou, ale nikoliv postačující pro rozvoj AD

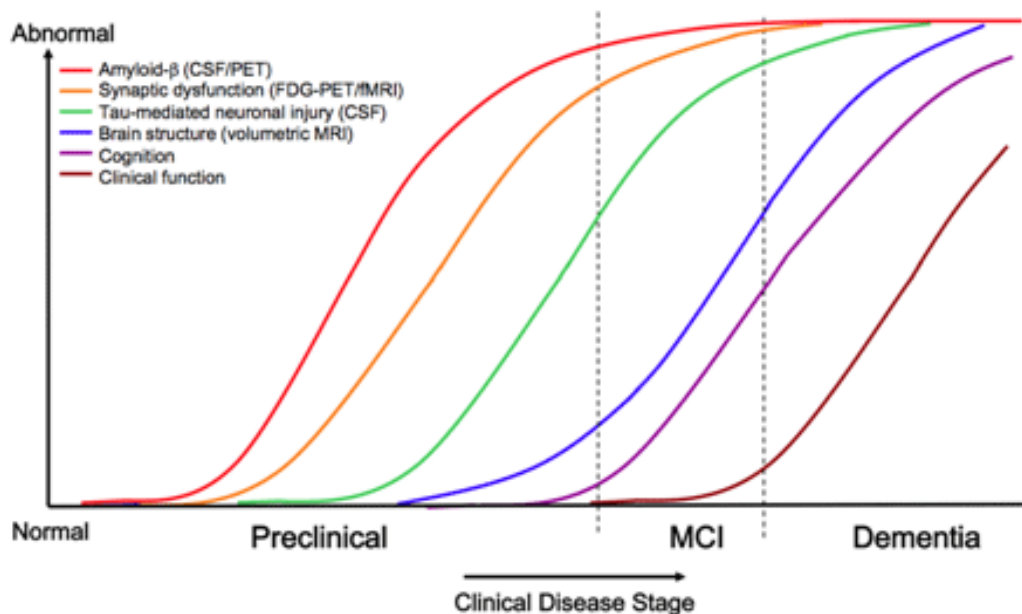
○ Tau

- MAP (microtubule associated protein)
- fyziologickou funkcí stabilizace mikrotubulů, za normálních okolností výskyt převážně v axonech, méně v dendritech → při neurodegeneraci somatodendritická redistribuce
- patologická hyperfosforylovaná forma
- integrální komponentou tau-tangles jsou tzv. paired helical filaments (PHF)
- patologické formy tau se vyskytují i u dalších neurodegenerativních onemocnění
 - tauopatie (kromě AD)
 - progresivní supranukleární obrna
 - kortiko-bazální degenerace
 - fronto-temporální demence (varianta FTD17)

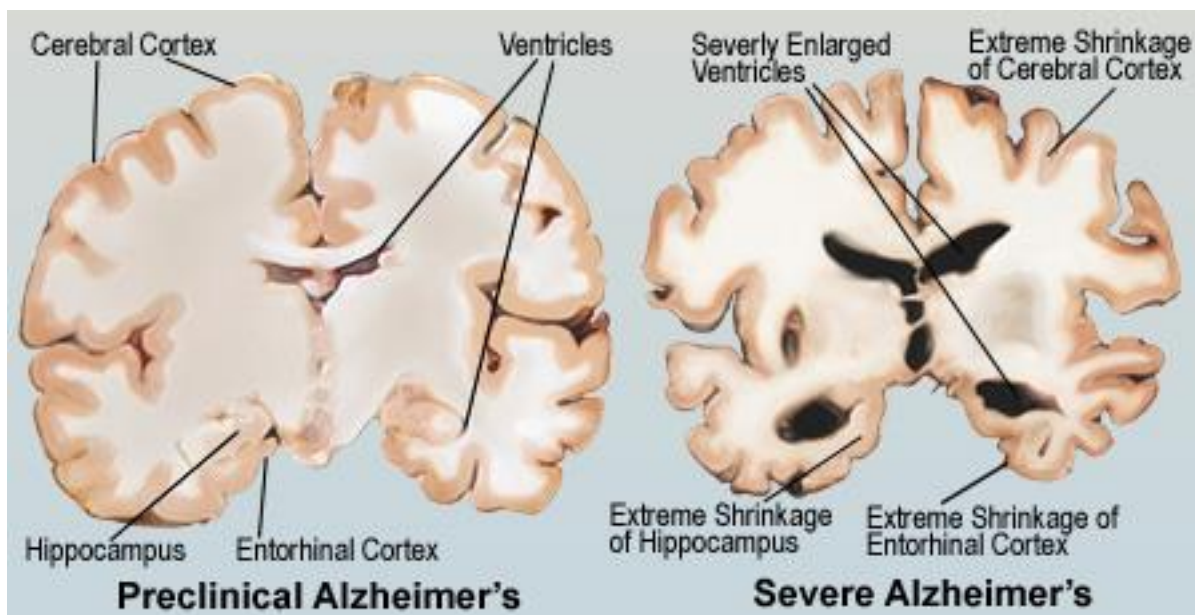
○ predilekční lokalizace neurodegenerativních změn

- zánik cholinergních jader v bazálním telencefalu (nc. basalis) a v septu
 - cholinergní systém důležitý obecně pro modulaci kognitivních funkcí
- atrofie mediálního temporálního laloku - např. hippocampus a entorhinální kůra
 - obě struktury jako součást hipokampální formace klíčové pro vytváření nových epizodických paměťových stop
 - lokací korelují zejména tau tangles
- postupně následuje generalizovaná atrofie mozku

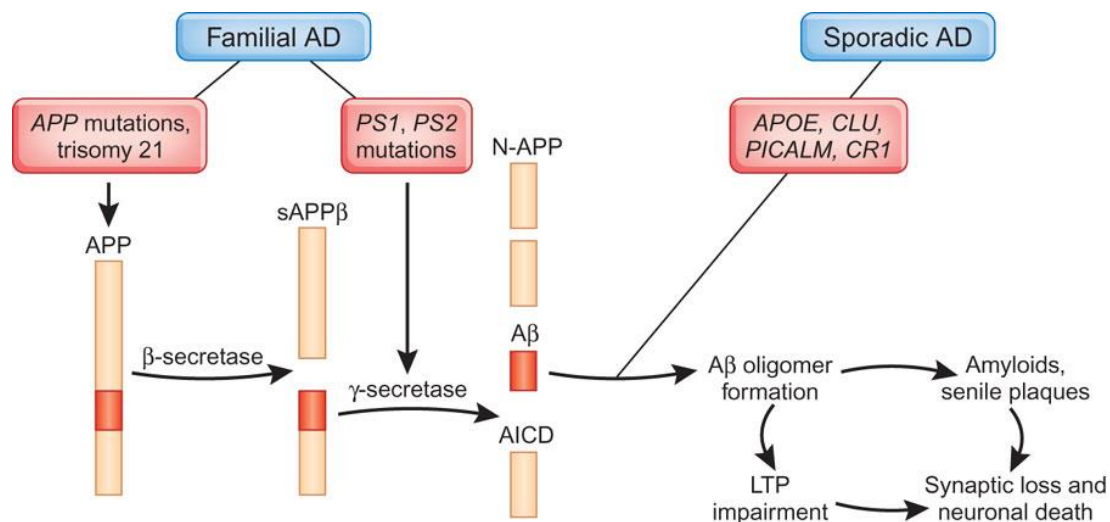
○ patologické změny časově výrazně předcházejí klinické projevy:



- patologický nález:



- genetika:



- **APP**
 - mutace vedou k obecně zvýšené produkci $A\beta$ a/nebo zvýšení poměru $A\beta_{42}/A\beta_{40}$
 - autosomálně dominantní dědičnost
 - APP gen na 21. chromozomu
 - zvýšený výskyt AD u Downova syndromu (trisomie 21) v případě dožití středního a vyššího věku, časnější nástup příznaků
- **Presenilin-1 a -2**
 - oba součástí multiproteinového komplexu γ -sekretázy \rightarrow patologické štěpení APP

- mutace PS1 nejfrekventnějším podkladem familiární AD s časnou manifestací (z definice <65 let, nástup často před 50. rokem věku)
- autosomálně dominantní dědičnost (stejně jako v případě APP), celkově pro PS1, PS2 a APP známo cca 160 mutací
- **APOE4 (ApoE = Apolipoprotein E)**
 - alela E4 není podmínkou nutnou ani postačující pro rozvoj AD → rizikový faktor u sporadických forem
 - přítomný u 40-50% pacientů s AD, s disproportionálně nízkým výskytem v populaci
 - zvyšuje časnost projevu prvních symptomů
 - ovlivňuje metabolismus a agregaci A β (via GSK-3)
 - také rizikový faktor pro rozvoj Parkinsonovy choroby, dříve uváděná asociace se sclerosis multiplex ve velké (skoro 30 000 pacientů) recentní studii neprokázána
- **PICALM, Ubiquilin-1, Sortilin a CLU ad.**
 - podobně jako APOE4 mají vliv na zvýšenou tvorbu nebo sníženou degradaci amyloidových agregátů
 - ubiquilin-1 v souladu s názvem reguluje ubiquitinanaci a konsekventně degradaci v proteasomu
 - sortilin je receptorem pro APOE
 - PICALM ovlivňuje endocytózu → defektní internalizace a degradace extracelulárních agregátů
 - Produkt CLU clusterin se také účastní odstraňování celulární debris

- diagnostika (suppl.):

- neurologické vyšetření a informace od příbuzných
 - klinické vyšetření kognitivních funkcí
 - MMSE (Mini mental state examination) → orientační rychlý screening kognitivního deficitu, další možností je Clock drawing test
 - podrobnější testy a neuropsychologické vyšetření
- likvorologické vyšetření
 - zvýšená hladina A β nebo Tau/phospho-Tau v CSF
 - klinický význam vzhledem k invazivitě v kombinaci se suboptimální senzitivitou malý
- zobrazovací vyšetření
 - MRI
 - rozšíření komorového systému a korová atrofie
 - nespecifický nález (další neurodegenerativní onemocnění, v menší míře u schizofrenie)
 - u vybrané skupiny pacientů predikce následné progresy z MCI do AD s úspěšností 80%
 - PET
 - snížená utilizace 18-FDG (hlavně temporo-parietálně a frontálně)
 - vizualizace β -amyloidových plaků
 - Pittsburgh Compound (PIB-PET) ad.

- prediktivní hodnota sporná (vysoká interindividuální variabilita)

- „lčba“ (suppl.):

- efektivní lčba neexistuje, dostupná medikace pouze symptomatická a její efekt neuspokojivý

- jen přechodné a mírné zpomalení progresu
- inadequate benefit-cost ratio (efficacy sice statisticky signifikantní, ale míra reálného klinického zlepšení zanedbatelná)

○ **inhibitory AChE**

- galantamin, rivastigmin, donepezil
- úzké terapeutické okno
 - = rozdíl mezi léčebnou dávkou a dávkou s přílišnými nežádoucími účinky
- pouze u části pacientů transientní mírné zlepšení
- mohou ameliorovat doprovodné behaviorální symptomy (e.g. zmatenost, agitovanost)

○ **memantin**

- slabý antagonist NMDARs
- u pokročilejších stadií
- přínos pochybný

- experimentální terapie (suppl.)

-zatím žádný postup i přes slibné výsledky animálních studií neprošel úspěšně fází III klinického testování

- aktivní imunizace proti A β
 - klinické testování ukončeno pro rozvoj aseptické meningoencefalitidy u části pacientů
- pasivní imunizace proti A β
 - solanezumab
 - ve fázi III neprokázána účinnost
 - bapineuzumab
 - ve fázi III inefektivní
- inhibitory γ -sekretázy
 - problémem periferní inhibice Notch signalizace
 - zvýšené riziko vzniku melanomu, autoimunitních poruch, aj.
 - semagacestat
 - fáze III zastavena pro inferioritu vzhledem k placebo (kognitivní zhoršení)
- inhibitory BACE1
 - BACE1 štěpení APP je rate-limiting step rozvoje amyloidózy
 - ve fázi preklinického testování, účinnost zatím sporná
- vakcinace proti Tau
 - aktivní vakcína AADvac1



58. Biochemické aspekty psychických poruch

- u většiny psychiatrických onemocnění popsány biochemické abnormality (spíše molekulárně biologické → neurobiologie duševních poruch), např.

- změny aktivity neurotransmiterových systémů → specifické poruchy synaptického přenosu a/nebo jeho regulačních mechanismů
 - exprese/distribuce a podjednotkové složení receptorů
 - syntéza (enzymy)
 - degradace (enzymy)
 - reuptake (transportéry)
- trofické faktory → dysregulace plasticity a morfologické změny synapsí a neuronů
- signalizační molekuly ovlivňující vývoj mozku → aberantní konektivita a konsekventně aktivita neuronálních sítí
- změny hladin hormonů → periferní účinky a zároveň patologické zpětnovazebné působení na úrovni mozku
- intracelulární signalizační kaskády → vliv na všechny předchozí skupiny

- přesto nelze patogenezi psychických poruch chápat pouze v kontextu biochemických (a genetických) změn, jedná se o komplexnější proces, jak je naznačeno v rámcových konsekvencích jednotlivých skupin molekulárních změn v předchozí sekci

- vše výše popsané se může vzájemně ovlivňovat
- psychiatrická onemocnění jsou poruchy funkčních systémů mozku, ne pouhá neurochemická nerovnováha
 - změny funkční architektury mozku (molekulární i strukturální)
 - dysregulace přenosu a zpracování specifického typu informací
 - specifické psychické a behaviorální symptomy
 - myšlení, emoce, prožívání a chování generují a regulují neuronální sítě a obvody, ne samotné enzymy a receptory (byť jsou důležitou součástí těchto sítí)
- konkrétní molekulární změny v dané oblasti mozku mohou být příčinou, ale i následkem změn na jiných úrovních
 - např. molekulární alterace v jedné oblasti mohou být následkem (kompenzací) změn konektivity a/nebo vstupů do této oblasti → aktivita mozku modifikuje jeho strukturu na úrovni molekulární, cytoarchitektonické i anatomické (konektivita)
 - jednotlivé neurotransmiterové a neuromodulační systémy se vzájemně ovlivňují → kaskáda změn a potenciálně maladaptivní plasticita
- od alterovaných receptorů nebo enzymů vede dlouhá (a často obousměrná) sekvence kauzalit k výsledným poruchám zpracování informací a ultimátně k pozorovatelným behaviorálním abnormalitám
- stejně tak v opačném směru psychofarmaka v konečném důsledku neovlivňují pouze receptory nebo enzymy, na které přímo působí, na výsledném léčebném účinku se podílí např.
 - změny intracelulární signalizace a transkripce (mj. zpětné ovlivnění enzymů a receptorů)
 - indukce plasticity a neurotrofické účinky
 - výsledkem je přímá i nepřímá korekce lokální dynamiky neuronálních sítí a mikroobvodů → vliv na globální dynamiku funkčních systémů mozku

- základní přehled nejvýznamnějších duševních poruch

- **psychotické poruchy**
 - schizofrenie
- **afektivní poruchy**
 - depresivní porucha (unipolární, MDD = major depressive disorder)
 - bipolární porucha
- **úzkostné poruchy**
 - generalizovaná a sociální úzkostná porucha
 - panická porucha
 - specifické fóbie
 - obsesivně-kompulzivní porucha
 - post-traumatická stresová porucha
- poruchy příjmu potravy, závislosti, somatoformní poruchy, poruchy osobnosti ad.

Pozn.: Psychiatrie je jediným oborem medicíny s diagnostickou klasifikací (nosologií) založenou pouze na symptomech, nikoliv příčinách onemocnění → důvodem nedostatečný stupeň poznání mozku a mechanismů poruch jeho vyšších funkcí (na rozdíl od poruch neurologických)

- patogeneze (a základní klinický obraz) vybraných psychických poruch:

Schizofrenie

- pojem schizofrenie je lépe chápat jako plurál → nejednotná skupina psychotických onemocnění s variabilními projevy a pravděpodobně také různými mechanismy vzniku

- psychóza

- narušené vnímání reality na základě poruchy zpracování informací
- dva dominantní psychotické projevy (nemusí být vyjádřeny oba zároveň)
 - halucinace (nejčastěji sluchové)
 - bludy (poruchy obsahu myšlení, např. paranoidně-perzekuční)
- schizofrenie (a další primárně psychotické poruchy) nejsou jedinou příčinou
 - existují psychotické formy bipolární poruchy (výskyt expanzivních/extrapotenčních bludů-patologické přeceňování sebe a svých schopností) a depresivní poruchy (mikromanické bludy, viz dále)
 - toxická psychóza (e.g. stimulanty, halucinogeny ad.)
 - psychózy u neurodegenerativních onemocnění

- skupiny příznaků u schizofrenie

- **pozitivní**
 - halucinace, bludy a dezorganizace myšlení
 - dobře farmakoterapeuticky ovlivnitelné
- **negativní**
 - emoční oploštělost, apatie a hypobulie (snížená schopnost zahájení volní činnosti), sociální stažení
 - špatná léčebná ovlivnitelnost a nepříznivá prognóza
- **kognitivní**
 - snížené psychomotorické tempo
 - dysfunkce zejména exekutivních funkcí
 - pozornost, pracovní paměť, plánování, kognitivní flexibilita aj.

- podtypy schizofrenie

- **paranoidní**
 - převládají pozitivní symptomy s paranoidně-perzekučním obsahem
- **simplexní**
 - převládají negativní symptomy
- **dezorganizovaná (hebefrenní)**
 - v popředí bizarní chování (lidová představa „blázna“)
- **katatonní**
 - v současnosti vzácná
 - charakteristické motorické příznaky (katatonní strnulost a nástavy, vosková ohebnost, neúčelná nadměrná pohybová aktivita aj., viz 56)
- ad.

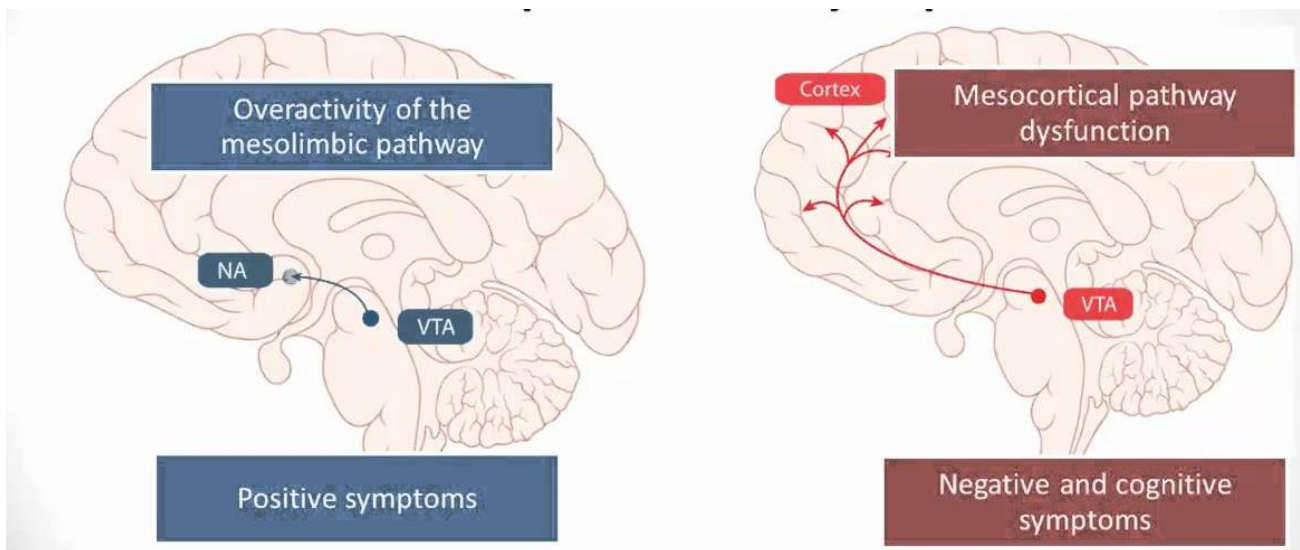
- neuroimaging

- strukturálně
 - rozšíření komor a atrofie mozku
 - snížený gyrifikační index (menší plocha kůry)
 - atrofie nejvíce vyjádřena temporálně a prefrontálně
 - na mikroskopické úrovni podkladem pokles synaptické denzity (a související ↓dendritické arborizace i axonální ramifikace), zmenšení těl pyramidových neuronů
 - temporálně nejkonzistentněji v horním temp. gyru → pravděpodobná souvislost se sluchovými halucinacemi
 - abnormální konektivita mezi prefrontálními a temporálními/limbickými oblastmi
- funkčně
 - hypoaktivace prefrontálně
 - hyperaktivace mediotemporálně
 - narušená lateralizace → snížení funkční asymetrie

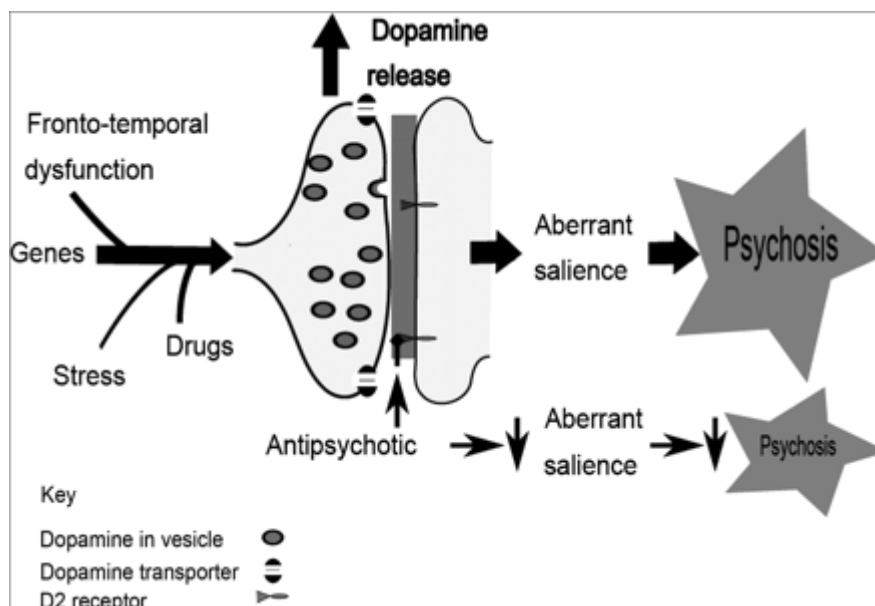
- hlavní teorie patogeneze schizofrenních onemocnění:

- přehled
 - **dopaminergní**
 - **glutamátergní**
 - **neurovývojová**
 - **gabaergní**
- nejsou vzájemně exkluzivní, naopak komplementární a jejich oddělování má spíše didaktický a historický význam

o dopaminergní teorie



- **hyperaktivita mezolimbické dráhy** → pozitivní příznaky
 - VTA → nucleus accumbens, převážně D2 receptory
 - aktivita dráhy má vztah k subjektivní významnosti (salience) podnětů z okolního světa
 - „aberrant salience attribution“
 - neodpovídající vnímání významu vnějších podnětů (např. „všichni mě sledují, baví se o mně, jdou po mě..“)
 - bludné vnímání reality s příp. následným formováním a systematizací bludů



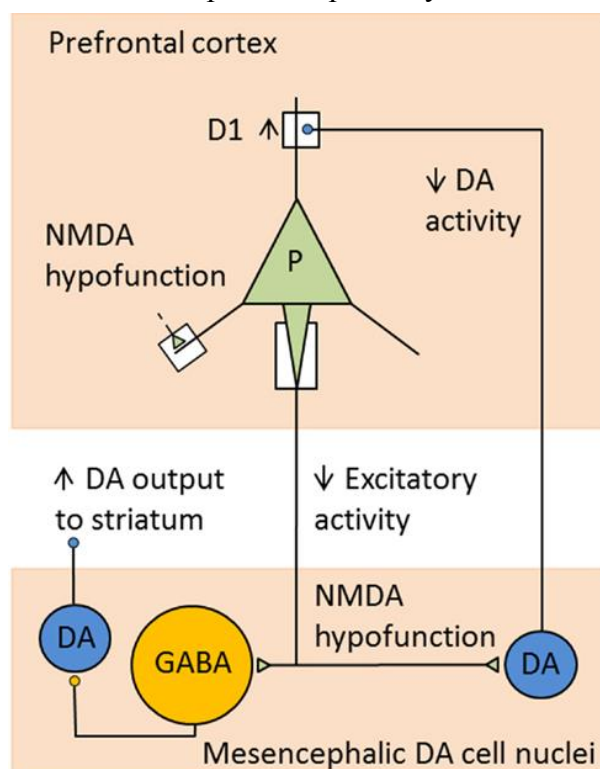
- D2 blokáda v mezolimbické dráze společným mechanismem účinku všech antipsychotik
 - o klinicky dostupných, selektivní agonisté mGluR2/3 ve fázi testování

- stimulanty a agonisté dopaminových receptorů mohou vyvolat paranoidní psychózu podobnou schizofrenii
 - stimulanty (kokain, metamfetamin) snižují reuptake/zvyšují release dopaminu
- mezolimbická dráha má také roli v asociativním učení (action-outcome contingency, reinforcement)
 - snížený update action-outcome asociací na podkladě nových informací
 - podíl na nevyvratitelnosti bludů obecně, případně vliv na formování expanzivních bludů
- **hypoaktivita mezokortikální dráhy** → negativní a kognitivní příznaky
 - VTA → prefrontální kůra, převážně D1 receptory
 - dopaminergní modulace nutná pro správné fungování PFC
 - na fMRI korespondující hypoaktivace PFC
- **glutamatergní teorie**
 - NMDA hypofunkce
 - změny NMDA receptorů u schizofreniků
 - antagonisté NMDA (ketamin, PCP a MK-801) vyvolávají psychotický stav podobný schizofrenii
 - odlišnosti v morfologii a konektivitě pyramidových neuronů
 - řada rizikových genů souvisí s glutamatergní transmisí (regulace, vývoj)
 - důsledkem mj. narušený sensorický gating
 - neefektivní filtrování informací
 - přehlčení mozku (kůry) informacemi
 - porucha zpracování informací a mentální dezorganizace
 - měřitelným endofenotypem je snížení prepulsní inhibice úlekové reakce
 - má i dopaminergní komponentu → kortiko-striato-thalamo-kortikální (CSTC) smyčky, recentně také popsána přímá DA inervace thalamu
- **gabaerní teorie**
 - evidence pro abnormální funkci gabaerních inhibičních interneuronů
 - konsekvencí glutamatergní dysfunkce
 - aberantní „inhibitory sculpting“ excitační transmise
 - narušené oscilace u schizofreniků
 - zejména gamma oscilace, které jsou důležité pro řadu kognitivních procesů (binding by synchrony)
 - postiženy parvalbumin+ interneurony, které fázickou inhibicí generují gamma oscilace (časová konstanta GABAA 10 - 25 ms → 40-100 Hz odpovídá frekvenci gamma oscilací)
- **neurovývojová teorie**
 - zvýšené riziko schizofrenie při infekci v průběhu těhotenství → narušení vývoje mozku (včetně zmiňovaných neurotransmiterových systému, zejména glutamatergního)

- u schizofreniků rozsáhlé změny konektivity mozku, zejména prefrontálních a temporálních oblastí → diskonekce (connectopathy)
- defektní pruning (prořezávání synapsí v průběhu vývoje)
 - v prefrontální kůře dokončení až po 20. roce věku → odpovídající typický první záchyt schizofrenie ve třetím deceniu
 - vývoj synapsí ovlivňují některé rizikové geny pro schizofrenii (např. DISC1 a neuregulin)
- animální MAM (methylazoxymethanol acetátový) model

- mechanismus zjednodušeně propojující jednotlivé teorie (nezahrnuta mj. patologie na úrovni struktury a konektivity temporálního laloku, také ale nepřímo souvisí s hypofunkcí PFC)

- dopaminergní mezolimbická dráha jako hypotetická final common pathway („dopamine as the wind of the psychotic fire“)
 - glutamátergní dysfunkce v prefrontální kůře (NMDARs, abnormální vývoj, neefektivní gabaerní inhibice)
 - snížená aktivita gabaerních PV+ interneuronů v mesencephalu (exprimují NMDARs)
 - disinhibice a hyperaktivita mezolimbické dráhy
 - pozitivní příznaky



- dopaminergní mezokortikální dráha
 - glutamátergní hypofunkce v prefrontální kůře
 - snížená aktivace mezokortikální dráhy
 - rekurentní zhoršení prefrontální hypofunkce
 - negativní a kognitivní příznaky

- antipsychotika

- klasická (mj. extrapyramidové nežádoucí účinky → nigrostriatální D2 blokáda)
 - sedativní, např. chlorpromazin (první antipsychotikum, stejně jako první antidepressiva „serendipity“ objev)
 - výrazný útlum antihistaminergní a anticholinergní cestou
 - incizivní, např. haloperidol
 - větší afinita k D2, účinek více na úrovni ventrálního striata namísto generalizované sedace
- atypická (antipsychotika druhé generace)
 - kromě D2 receptorů je významný antagonismus 5HT_{2A/C} a parciální agonismus 5HT_{1A}
 - agonismus 5HT_{2A} naopak hlavním mechanismem psychotomimetického účinku halucinogenů (LSD, psilocybin v lysohlávkách ad.)
 - méně nežádoucích účinků, o něco lepší ovlivnění negativních příznaků
 - e.g. olanzapin (zástupce skupiny MARTA), risperidon (zástupce skupiny SDA) a řada dalších

Depresivní porucha

- stručný animovaný úvod do základních konceptů patofyziologie a léčby depresivní poruchy v cca pěti minutách: <http://www.nature.com/neuro/multimedia/depression/index.html>

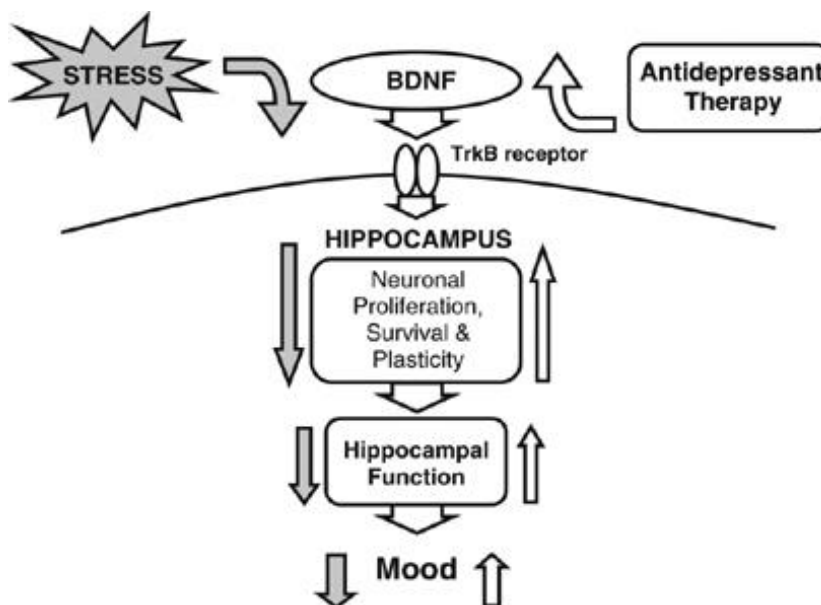
- **symptomy** (kromě depresivního ladění a konkomitantní anhedonie)

- často doprovázena úzkostí
- nechut' k jídlu
- poruchy spánku (typické probouzení nad ránem) a únava
 - v případě tzv. atypické (sezónní) deprese naopak hypersomie a hyperfágie
- hypobulie, nerozhodnost
- snížená schopnost koncentrace, obecná kognitivní nevykonnost
- pocity méněcennosti a zbytečnosti
 - mohou se vyskytnout až mikromanické bludy, např. autoakuzační (nevývratné a neopodstatněné přesvědčení o zavinění něčeho negativního a závažného)
- případné suicidiální tendence

- **patogeneze**

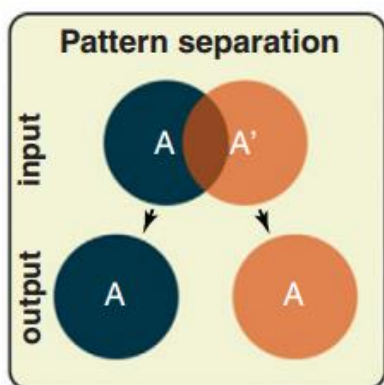
- **monoaminová teorie**
 - jedním z podkladů údajný pro-depresivní účinek antihypertenziva reserpinu, které vyvolává depleci monoaminů
 - předpokládala za příčinu deprese hypofunkci monoaminergních modulačních systémů (vzájemně interagují)
 - serotonergní → afektivita
 - noradrenergní → kognitivní dysfunkce
 - dopaminergní → hypobulie a anhedonie
 - antidepressiva ovlivňují monoaminergní systémy, nejčastěji serotonergní
 - SSRI (selective serotonin reuptake inhibitors) a SNRI (+noradrenaline), IMAO (inhibitory monoaminoxidázy), NaSSA a SARI, TCA (tricyklická antidepressiva) obsolentní

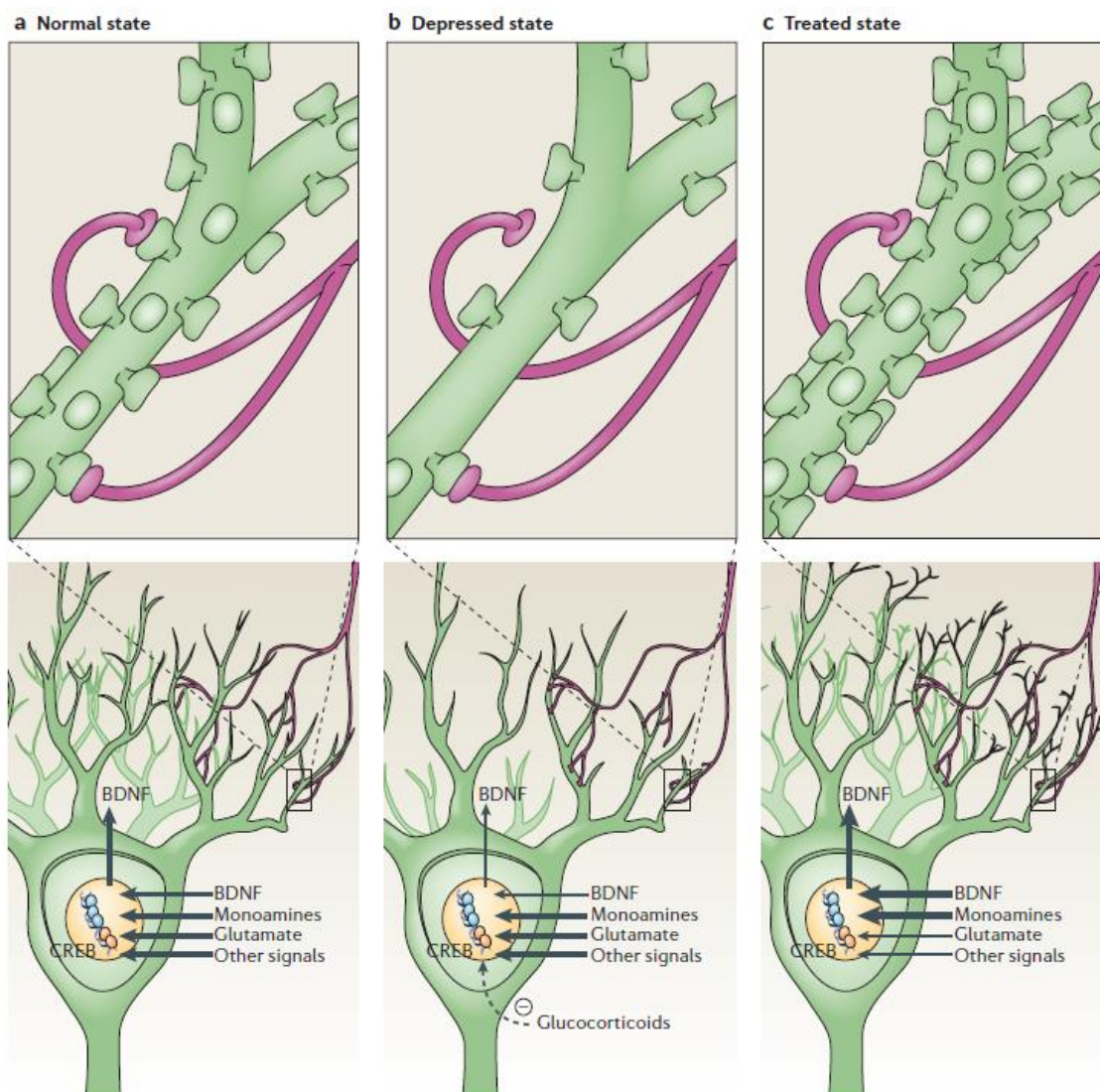
- argumenty proti monoaminové teorii
 - chybějící evidence o depleci monoaminů
 - po podání antidepresiv dochází rychle ke zvýšení synaptických hladin neurotransmiterů, ale nástup antidepresivního efektu až za 2-3 týdny
 - odpověď na léčbu lze částečně predikovat pomocí poklesu prefrontální theta kordance v qEEG signálu (bliže viz 43)
 - deplece monoaminů (vyvolaná nutričně deplecí tryptofanu nebo fenylalaninu/tyrosinu) nevyvolává depresi u zdravých lidí (bez genetické predispozice)
- monoaminergní systémy pravděpodobně nesouvisí s depresí per se, ale hrají roli v adaptaci na stres (stress coping)
- představa deprese jako pouhé chemické nerovnováhy mozku je oversimplifikací
 - „*Treating depression isn't as simple as filling up a tank of neurotransmitters. It's correcting a disorder of different neural networks that are not behaving properly.*” (Philip, 2014)
- **neurotrofická teorie**
 - v současnosti dominující teorie rozvoje depresivní poruchy
 - úvodní principiální schéma:
 - zjednodušené: hippocampus není jedinou implikovanou oblastí a pokles BDNF není jediným negativním efektem stresu na plasticitu (viz dále)



- chronický stres vede u geneticky vulnerabilních (nedostatečně resilientních) jedinců k atrofii, narušené plasticitě a dysfunkci zejména hipokampu a prefrontální kůry
 - dysregulace dalších limbických struktur
 - amygdala, hypothalamus, VTA ad.
 - dysfunkce afektivních i části kognitivních subsystémů
 - deprese

- u deprese snižená synaptická denzita v mediální prefrontální kůře a v hipokampu → obě oblasti se podílí na regulaci dalších limbických struktur (např. amygdaly) → afektivní dysfunkce
 - stres, významný rizikový faktor rozvoje deprese vede k atrofii hipokampu a PFC (viz dysregulace HPA níže)
 - v amygdale naopak hypertrofie → zesílení negativních emocí
- antidepresiva SSRI (např. fluoxetin ad.) indukují neuroplasticitu a neurogenezi cestou exprese BDNF (brain-derived neurotrophic factor)
 - časový profil „naboostování“ plasticity (zvýšená synaptogeneze ad.) v souladu s opožděným nástupem účinku antidepresiv
 - BDNF zároveň rizikovým genem → dysregulace plasticity i bez příspěvku stresu
 - fyziologická role neurogeneze v hippocampu ne zcela jasná, patrně zefektivňuje „pattern separation“ (rozlišení částečně se překrývajících kontextuálních reprezentací)
 - neefektivní processing emocí a jejich kontextů u deprese
 - tendence k overgeneralizaci negativních emocí („všechno je špatně, nic nemá cenu.“)
 - optogenetická reaktivace engramu s pozitivní valencí („pozitivní vzpomínky“) u myši oslabuje depresivní (resp. depression-like) chování
 - zároveň souvislost s častou komorbiditou v podobě úzkosti (viz dále)
 - mechanismus efektu elektrokonvulzivní terapie lze také vysvětlit jako „resetování“ plasticity
- v konsensu mechanismus rychlého (ale transientního) antidepresivního účinku subanestetických dávek ketaminu → promptní upregulace mTOR a BDNF → indukce synaptogeneze
 - inhibitor mTOR rapamycin antagonizuje antidepresivní účinek (mTOR = mammalian/mechanistic target of rapamycin)
- paradoxní, ale klinicky prokázaný přechodný antidepresivní efekt má krátkodobá spánková deprivace

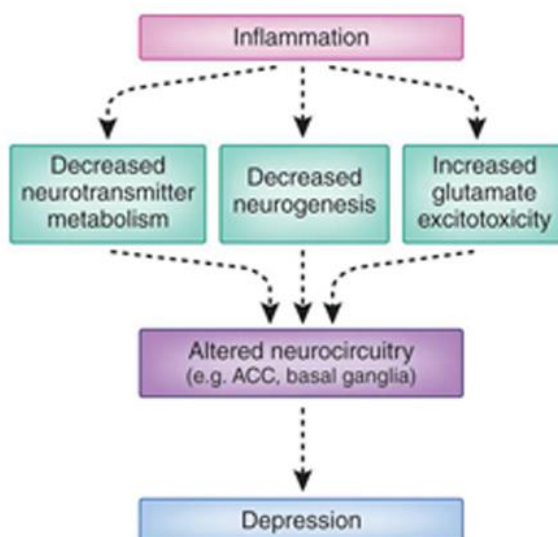




- **dysregulace osy HPA** (hypothalamus-pituitary-adrenal, „stresová“ osa)
 - spíše než o samostatný mechanismus se jedná o indukci negativních trofických změn
 - stres je nejvýznamnějším rizikovým faktorem rozvoje deprese
 - stres potlačuje neuroplasticitu (nejen cestou BDNF) a negativně ovlivňuje funkci hippocampu a prefrontální kůry
 - exprimovány glukokortikoidní receptory
 - stres
 - atrofie a dysfunkce hippocampu
 - hippocampus svými spojeními do hypothalamu ovlivňuje sekreci CRF
 - circulus vitiosus
 - hypertrofie amygdaly
 - blíže viz 60

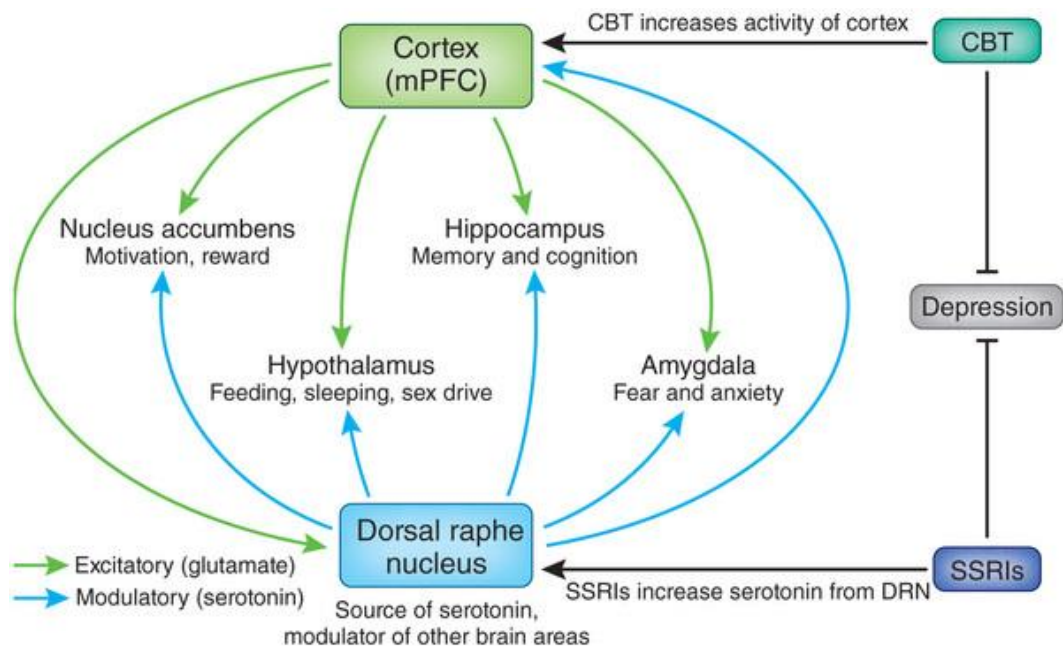
- imunitní faktory rozvoje deprese
 - interference s neurotransmisí, plasticitou i neurogenezí
 - pro-depresivní účinek některých cytokinů (TNF- α , IL-1 β , IL-6)
 - aktivace NF- κ B nutná pro pro-depresivní dopady stresu v hippocampu

Figure 2. Inflammation and Depression: Pathways to Pathology

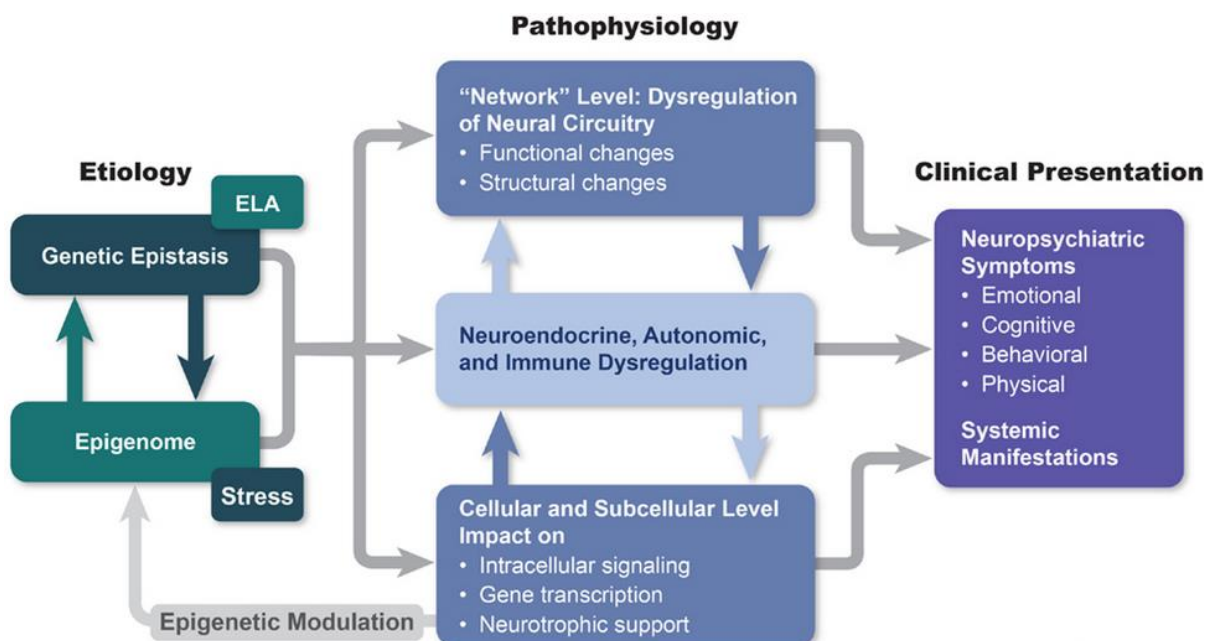


- imunitní systém v opačném směru ovlivňován via hypothalamus mozem
- narušená cirkadiánní rytmicita
 - pravděpodobně souvislost s dysregulací hypothalamu
 - nejvýznamnější projevem poruchy spánku
 - agomelatin je antidepresivum působící v souladu s názvem agonismem melatoninových receptorů
 - recentně ale demonstrována závislost efektivity na antagonismu 5HT_{2C}, nikoliv agonismu MT₁ a MT₂

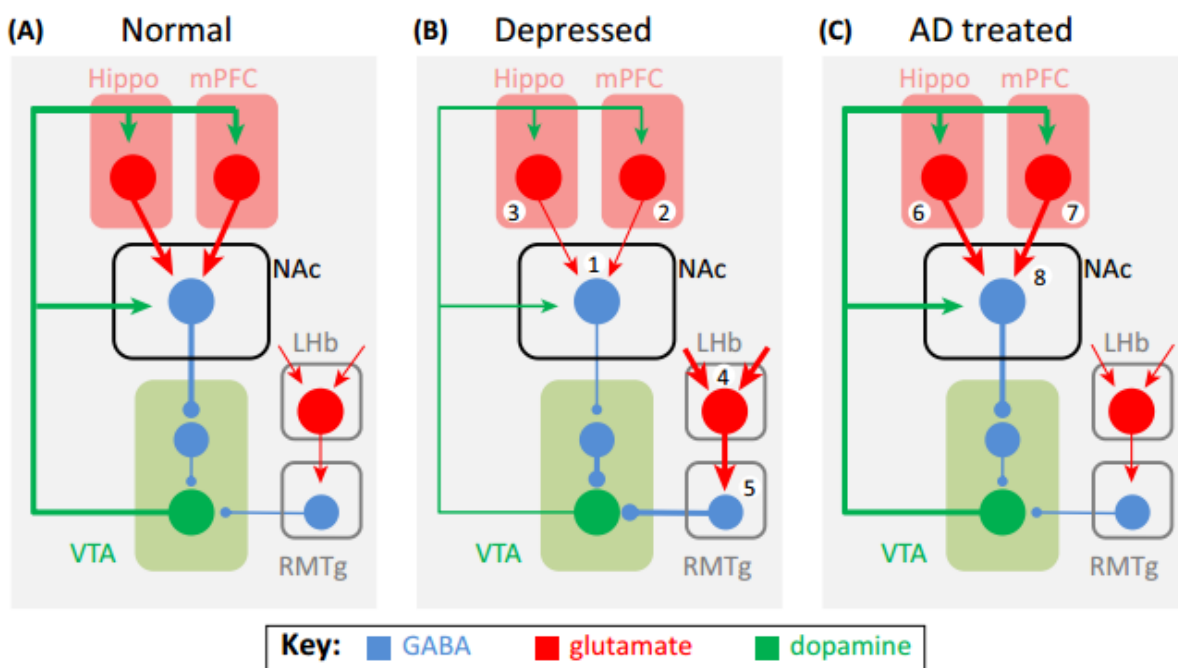
- o oblasti mozku implikované v patogenezi a léčbě deprese
 - schéma zjednodušeno, „prostřední“ oblasti ve skutečnosti propojeny také mezi sebou, nezahrnuty další neuromodulační systémy
 - klinicky relevantní je nezahrnuté cingulum
 - subgenuální cingulum (BA25) hyperaktivní u části depresivních pacientů → jeden z cílů DBS (deep brain stimulation) u farmakorezistentních depresí



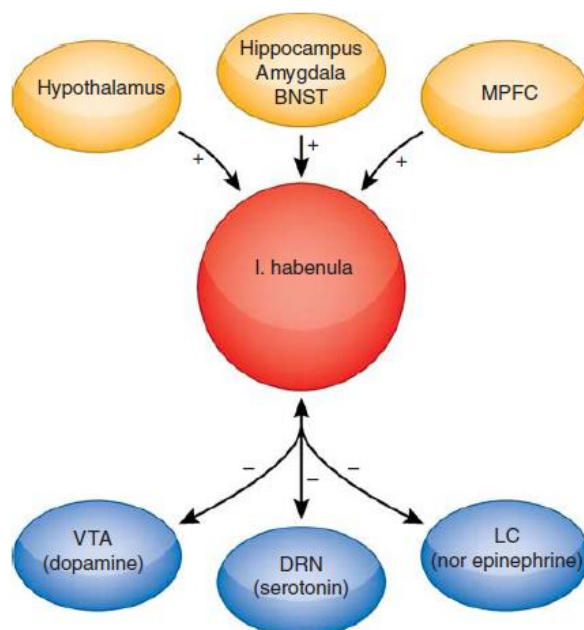
- závěrečný „big picture“:



- dopaminergní komponenta patogeneze a role laterální habenuly
 - laterální habenula je oblast s recentně popsáním významem u deprese
 - fyziologická aktivace negativními emocemi („punishment prediction error“)
 - také cíl pro DBS
 - nepřímo inhibuje VTA (RMTg aka VTA tail - „VTA master brake“) a jeho dopaminergní projekce do oblastí participujících na vzniku deprese
 - souvislost mezolimbické dráhy s motivovaným chováním a nepřímo s odměnou
 - reciproční zpětná vazba
 - spojení také s monoaminergními modulačními systémy
 - optogenetická manipulace s aktivitou VTA má obousměrný vliv na depresivitu
 - antidepressivum bupropion inhibuje reuptake dopaminu a noradrenalinu (NDRI)



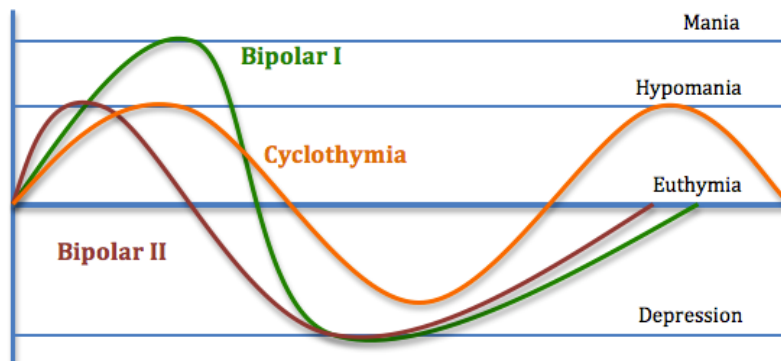
TRENDS in Neurosciences



Bipolární porucha

- dva základní typy

- **BP1** → mánie/deprese
- **BP2** → hypománie/deprese



- mánie

- nepřiměřeně elevovaná a expanzivní nálada
 - expanzivní nálada → hyperaktivita, vysoce nadměrné sebevědomí, megalomanství
 - může přejít až do psychotické formy s megalomanickými a extrapotenčními bludy
- nepřiměřený přebytek energie, zrychlené psychomotorické tempo, často minimální potřeba spánku
- myšlenkový trysk, obsahově může být pseudoinkoherece
- nezřídka s významně detrimetálními dopady na život pacienta i jeho okolí
 - nezodpovědnost, finanční nerozvážnost a nesmyslné nakupování ad.

- hypománie

- nadnesená nálada, zvýšené sebevědomí
- přebytek energie a snížená potřeba spánku
- nadměrná hovornost
- někdy naopak podrážděnost (rezonantní nálada)

- patofyziologie

- méně objasněná než u schizofrenie a unipolární deprese
 - s oběma onemocněními sdílí část genetických a patofyziologických změn (v konkordanci starší označení maniodepresivní psychóza)
 - přechodnou formu mezi schizofrenií a bipolární poruchou tvoří schizoafektivní poruchy
 - pravděpodobná role alterované plasticity
 - klasické léčivo lithium působí ovlivněním plasticity cestou GSK-3/ β -catenin (cross-talk s mTOR signalizací, viz ketamin a plasticita u deprese)
 - jedním z faktorů může být dopaminergní dysregulace
 - dopaminový dysregulační syndrom při substituční léčbě u Parkinsonovy choroby vykazuje podobnost s manickou fází, po

vysazení léčby časté překlopení do deprese (analogicky u stimulačních drog)

- psychotické formy BP

- součástí léčby BP je využití antiepileptik jako stabilizátorů nálady

Úzkostné poruchy

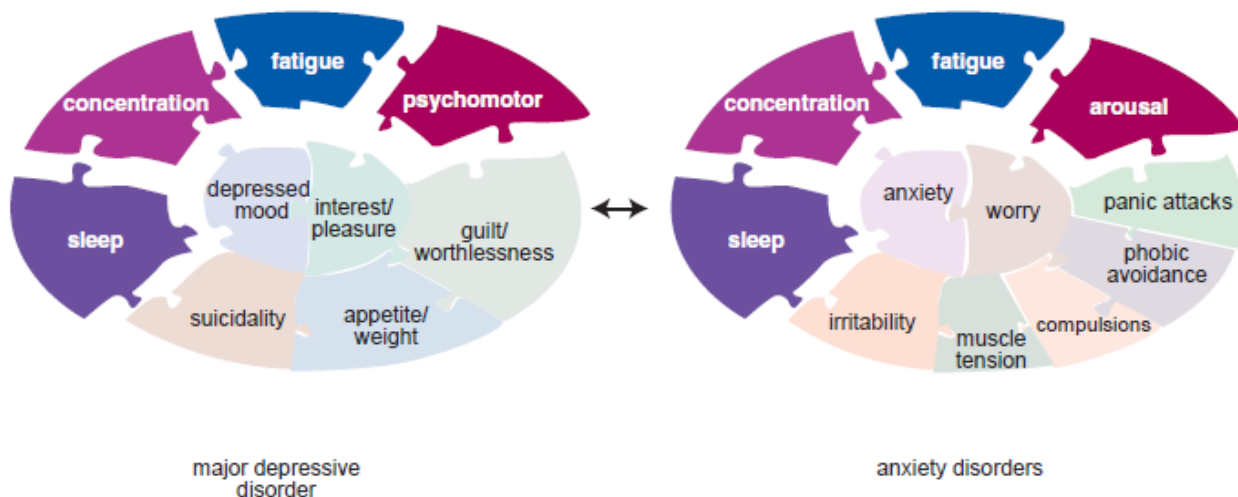
- strach vs. úzkost

- strach je adresný → „mám strach - bojím se a vím čeho“
 - animální analogií je podmiňování podnětem
 - např. auditory fear conditioning → podmíněný stimulus vyvolá strach z averzivního nepodmíněného stimulu
- úzkost je nekonkrétní → „bojím se, ale nevím z čeho“
 - úzkost jako generalizovaný pocit strachu a obav
 - animální analogií je podmiňování kontextem (a avoidance behavior)
 - nedostatečná separace kontextů (→generalizace) v hippocampu viz neurogeneze v sekci depresivní porucha

- související oblasti mozku a obecné projevy úzkostných poruch

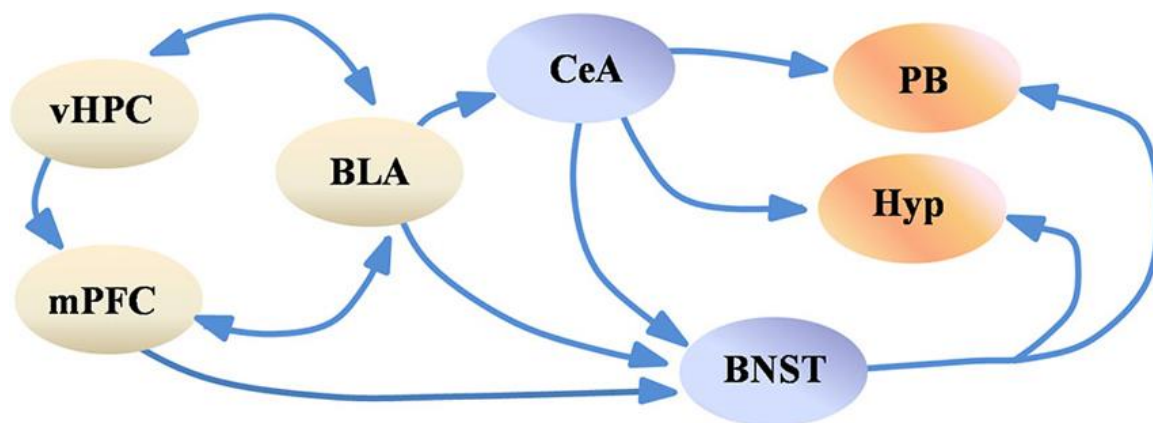
- oblasti mozku z části stejné jako u depresivní poruchy
 - častý výskyt úzkosti u depresivních pacientů
 - tomu odpovídající překryv klinických projevů:

Overlap of MDD and Anxiety Disorders



- specifické jsou dvě oblasti
 - **bed nucleus striae terminalis (BNST)**
 - klíčová struktura pro regulaci úzkosti
 - optogenetická inhibice má anxiolytický efekt, aktivace anxiogenní
 - projekce z BLA do BNST: optoaktivace/inhibice má na úzkost opačný vliv
 - nepřímé spojení mezi amygdalou (podmiňování strachu), hypothalamem a PB

- **parabrachiální jádro (PB)**
 - fyziologicky aktivováno v přípravě na ohrožující „fight or flight“ situace, zároveň pociťován strach
 - při dysregulaci perzistující vegetativní doprovod strachu (palpitace-bušení srdce, celková vnitřní tenze v důsledku hyperaktivace sympatiku – „svírá mě úzkost“)



- OCD (obsedantně-kompulzivní porucha)

- obsese → vtíravé myšlenky
- kompulze → nutkavé chování
 - např. neopodstatněně časté mytí rukou nebo kontrolování zamknutí dveří
 - pacient si je vědom jeho nesmyslnosti, ale není ho i tak schopen potlačit
- úzkost
 - častá sekvence:
 - obsese → úzkost → kompulze → úleva od úzkosti
- funkční i strukturální abnormality na úrovni striata
 - striatum → fyziologicky role v selekci motorických akcí i myšlenkových obsahů
 - serotonergní modulace striata → účinek SSRI
 - dopaminergní modulace striata
 - farmakologické zvýšení dopaminergního tonu (stimulanty) vede k repetitivnímu neúčelnému chování

- PTSD (posttraumatická stresová porucha)

- úzkostná porucha doprovázená flashbaky traumatizujících událostí
 - např. u válečných veteránů nebo obětí zneužívání
- poruchy spánku s nočními můrami
- dysregulace osy HPA v důsledku stresu, dysfunkce hippocampu
 - dorzální hippocampus → nadměrné vyvolávání traumatizujících vzpomínek → flashbaky a noční můry
 - ventrální hippocampus součástí „anxiety circuits“ → úzkostná porucha
 - volumetricky atrofie hippocampu

- základy farmakoterapie úzkostných poruch

- anxiolytika
 - benzodiazepiny
 - rychlé a afektivní
 - riziko rozvoje tolerance a závislosti
 - non-BZD
 - buspiron: parciální agonismus 5HT1A
 - hydroxyzin: inverzní agonista H1
- antidepresiva
 - ovlivnění plasticity a neurogeneze

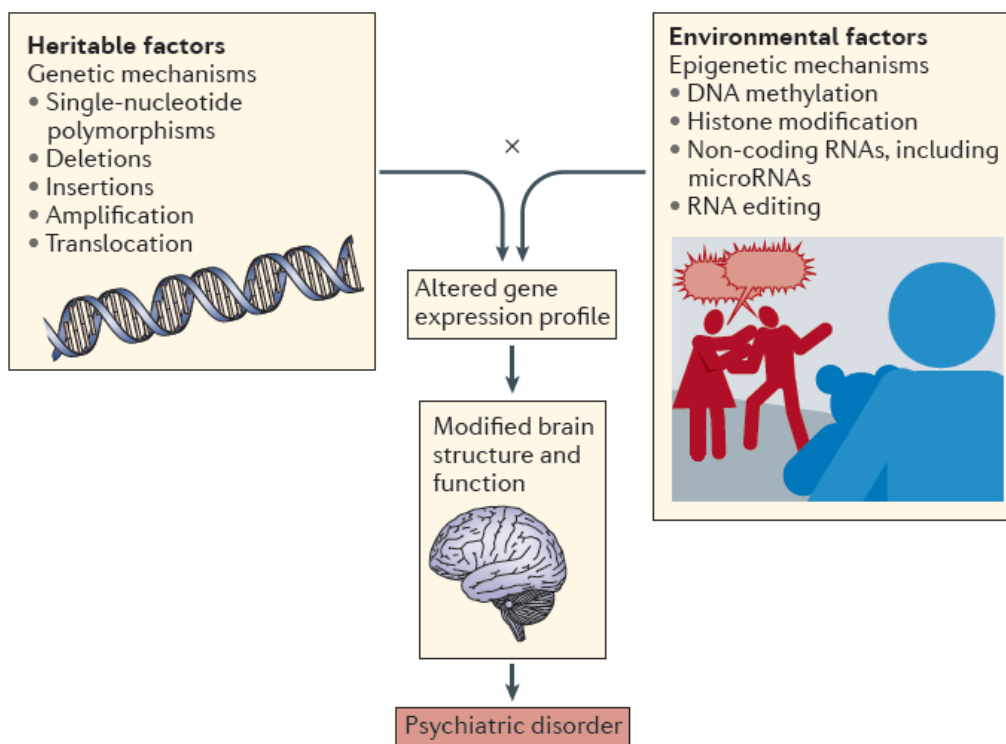


59. Genetické aspekty psychických poruch

- u většiny psychiatrických onemocnění hraje genetická predispozice významnou roli
 - heritabilita vybraných poruch
 - schizofrenie: 0.81
 - bipolární porucha: 0.75
 - depresivní porucha: 0.37
 - alkoholismus: 0.57
 - asociace s klasicky uváděnou alelou DRD2 TaqA1 (souvisejícím konstruktem je syndrom narušené závislosti na odměně) v metaanalýzách velmi slabá, odds ratio pouze ~1.2 (a bez korelace s mírou závažnosti alkoholismu)
 - twin studies, adoption studies
 - vliv genů x vliv prostředí (nature vs. nurture)

- genetické riziko u psychiatrických onemocnění obecně vysoce polygenní
 - velký počet genů s malým příspěvkem k výslednému fenotypu, nízká penetrance
 - geny nejsou zodpovědné za psychiatrická onemocnění per se, ale za náchylnost nebo odolnost vůči nim → vulnerabilita vs. resilience
 - částečnou výjimku tvoří pervazivní vývojová onemocnění (ASD, autism spectrum disorders)

- conceptual framework:

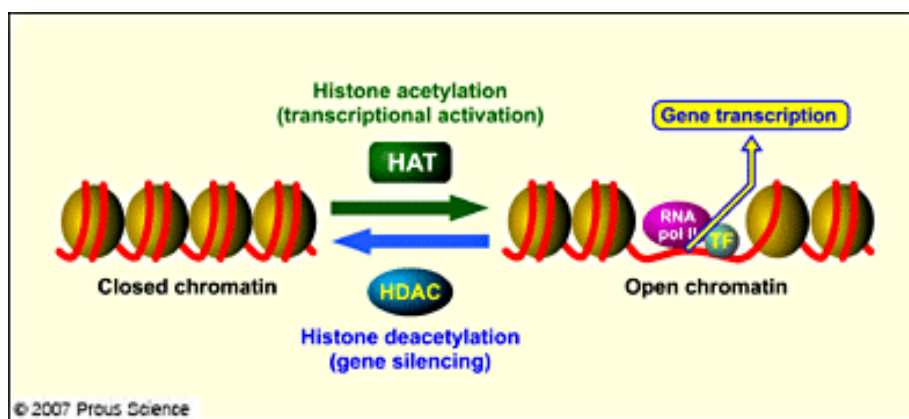


- vybrané skupiny genů (dle funkce) obecně se podílejších na predispozici ke vzniku psychických poruch:

- vývoj mozku
 - geny ovlivňující neuronální migraci, selekci, diferenciaci, guidance axonů nebo synaptogenezi
- transmise
 - geny pro receptory, transportéry, degradační enzymy a regulátory buněčných signalizačních kaskád
- plasticita a trofické mechanismy
 - geny ovlivňující metaplasticitu, morfologii a změny konektivity neuronů
 - trofické faktory
 - např. BDNF u deprese

- epigenetické modifikace

- transformují vlivy prostředí na změny genové exprese
 - methylace DNA a deacetylace histonů → inaktivace genů
 - opačný efekt demethylace/acetylace
 - „histone code“: remodelace chromatinu → specifické ovlivnění přístupu k informacím v DNA a konsekventní změny exprese genů
 - i v případě histonů hraje roli také methylace
- inhibitory histondeacetyláz (HDAC2) testovány jako nová antidepresiva
 - v souladu s neurotrofickou teorií deprese, důsledkem inhibice HDAC2 je reaktivace exprese a pro-trofický efekt
- stres v dětství vede k epigenetickým změnám perzistujícím do dospělosti → zvýšení rizika rozvoje psychiatrických onemocnění (např. deprese)
- další epigenetické mechanismy:
 - RNA interference a editování RNA
- podle některých evidencí je možný vertikální (transgenerační) přenos epigenetických změn

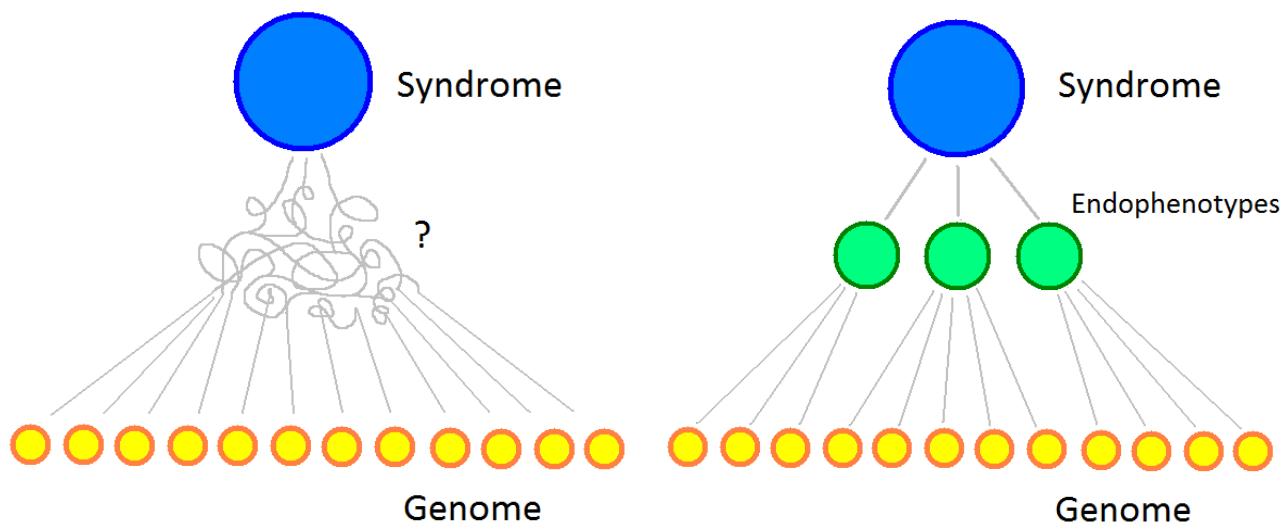


- výtěžnost vazebných a negenomických (kandidátní geny) asociačních studií v psychiatrii dlouhou dobu nízká → problémem patofyziologická (a tudíž i genetická) heterogenita většiny diagnostických kategorií

- různé mechanismy mohou konvergovat k podobnému klinickému obrazu
- současné diagnostické systémy (MKN-10 a DSM-V) klasifikují duševní poruchy pouze na základě klinických projevů
 - do jedné diagnostické kategorie tak spadá více forem onemocnění s heterogenním genetickým pozadím a patogenezí, ale vedoucí k podobnému fenotypu a symptomatice
 - „*Grouping everyone with a diagnosis of major depressive disorder into one genetic study is like looking for the genetic risk factors for fever.*“ (Flint, 2014)
- v posledních letech počínající revoluční přínos GWAS (genome-wide association studies)
 - genomické studie umožněny rozvojem high-throughput sekvenování a genomic arrays (high-density DNA mikročipy)
 - na velkém počtu pacientů a kontrol
 - sample size v řádu tisíců až desítek tisíc → nutná extenzivní spolupráce
 - Psychiatric Genomics Consortium
 - snížený dopad heterogenity jednotlivých diagnóz
 - popsána řada nových SNPs (single nucleotide polymorphism) i CNVs (copy number variations) např. u schizofrenie, bipolární poruchy a ASD
 - SNPs → vytváření SNP map
- další teoretickou možností zvýšení efektivity genetických analýz je dekonstrukce psychiatrických diagnóz (fenotypů) na dílčí tzv. endofenotypy
 - využitelnost endofenotypů některými autory zpochybňována

- endofenotypy

- znaky „na půli cesty“ mezi geny a pozorovatelným vnějším behaviorálním fenotypem (psychiatrickými symptomy/syndromy)
 - dekompozice psychiatrických symptomů/syndromů na dílčí měřitelné komponenty
 - asociované s menším počtem genů → teoreticky efektivnější genetické studie
 - nižší heterogenita

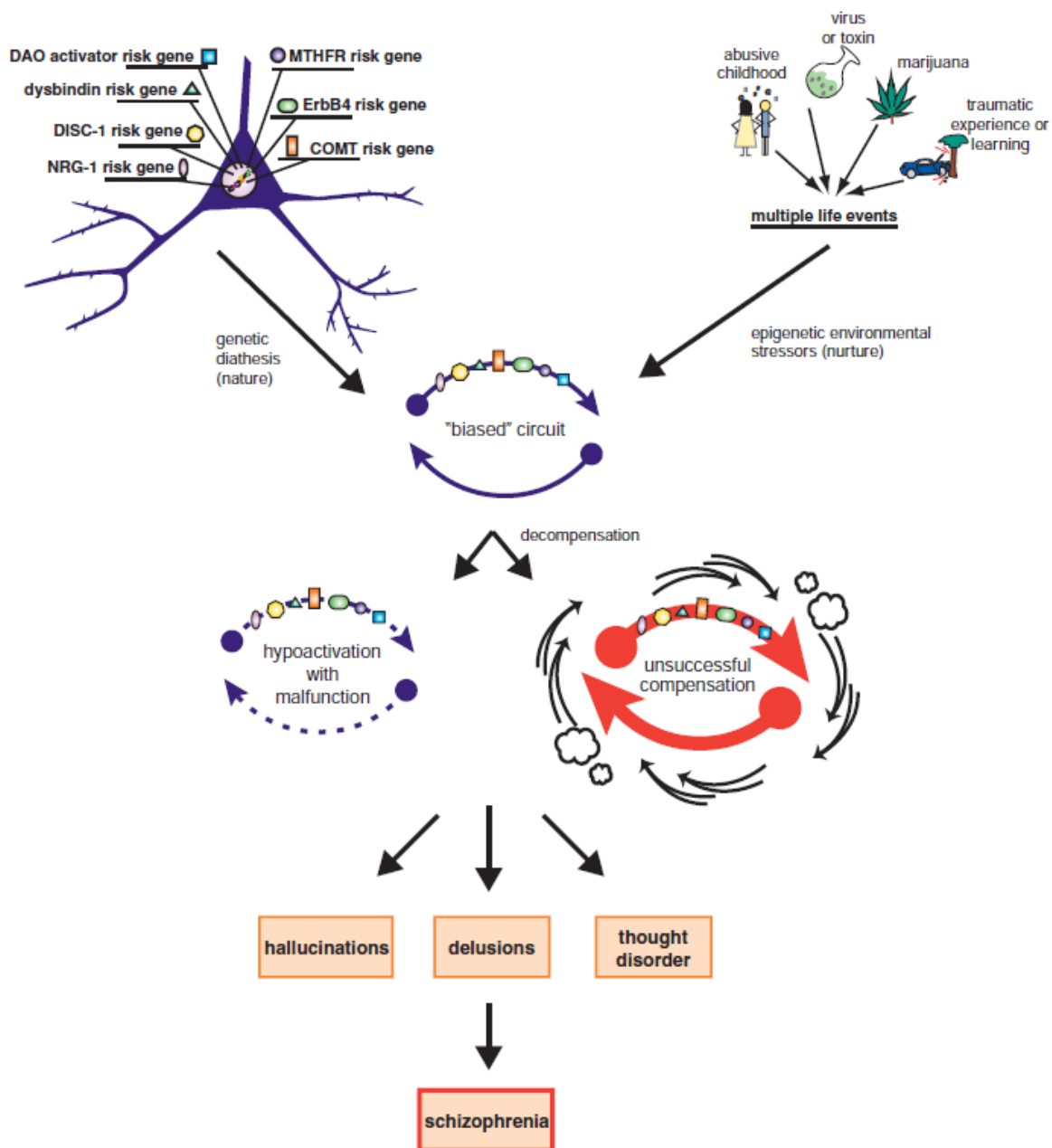


- musí splňovat definovaná kritéria
 - měřitelné
 - dědičné a kosegregující
 - stabilní, nezávislé na momentálním stavu (trait vs. state)
 - ad.
- neurofyzilogické (elektrofyzilogicky testovatelné), kognitivní/afektivní (testovatelné zobrazovacími metodami) nebo neuropsychologické (testovatelné neuropsychologickými testy)
 - principiálně také biochemické nebo endokrinní, ale snahy o nalezení takových dlouhodobě neúspěšné
 - např. narušená prepulzní inhibice úlekové reakce u schizofreniků
 - měřitelným projevem úleku mrknutí (myografie m. orbicularis oculi nebo okulografie)
 - PPI viz 64
 - v budoucnosti potenciální klinické biomarkery
 - zatím nedostačující senzitivita/specificita
- využití také při snahách o revizi současných diagnostických psychiatrických systémů

Schizofrenie

- vybrané „klasické“ rizikové geny popsané v předgenomické éře
 - vývoj, plasticita a signalizace (obecně)
 - DISC1 (Disrupted in Schizophrenia Candidate 1)
 - Neuregulin-1
 - Dysbindin
 - RGS4 (Regulator of G-protein signalling 4)
 - ErbB4
 - dopaminergní systém
 - DRD2 (D2 receptor)
 - v souladu s mechanismem účinku antipsychotik
 - glutamátergní systém
 - gen pro aktivátor DAO (D-amino acid oxidase)
 - DAO metabolizuje modulátor NMDARs d-serin
 - odpovídá použití NMDA antagonistů při animálním modelování schizofrenie
- GWAS
 - výsledky recentní studie (>11 000 pacientů)
 - identifikováno >100 rizikových lokusů
 - zvýšené CNVs genů souvisejících s gabaerní transmisí
 - identifikace nových genů s vazbou na glutamátergní systém
- roli hrají také de novo mutace
 - whole-exome sequencing → detekce vzácných sekvenčních variací
- RNA interference
 - nejvýznamnější lokus MIR137
 - produktem je mikroRNA miR-137
 - vliv na presynaptickou plasticitu
- míra genetického rizika pro schizofrenii (a bipolární poruchu) pozitivně koreluje s kreativitou
 - „rozvolněný“ processing umožňuje nacházet nová, dogmaty nsvázaná a nekonvenční řešení („thinking outside the box“), ale když je rozvolněnosti příliš, může se projevit psychotickým onemocněním (mj. s často přítomnou rozvolněností asociací a dezorganizací myšlení)

- rámcový vztah genetických abnormalit k etiopatogenezi schizofrenie:



Pozn k obr.: Bludy jsou také poruchou myšlení (jeho obsahu), oddělenými „thought disorder“ myšleny poruchy formy myšlení (např. perseverace-ulpívavé myšlení, tangenciální myšlení-nenávaznost, inkoherentní myšlení ad.)

Afektivní poruchy

- depresivní porucha

- spíše ne geny pro depresi, ale geny pro vulnerabilitu a resilienci vůči stresu
 - geny související zejména s monoaminergní transmisí, také se stresovými hormony/receptory, např.
 - serotoninový transportér (gen 5HTT/SLC6A4)
 - serotoninový receptor 5HT2A
 - tryptofanhydroxyláza (TPH2) → syntéza serotoninu
 - glukokortikoidní receptor (GR)
 - neurotrofické
 - BDNF
- významné konkrétní genetické varianty
 - BDNF Val66Met polymorfismus
 - Met alela → snížení sekrece BDNF → atrofie a dysfunkce hippocampu, narušená plasticita v mPFC → zvýšená vulnerabilita a zhoršená paměť
 - 5HTTLPR (promotorový region serotoninového transportéru)
 - dlouhá (L) a krátká (S) alela
 - S asociovaná se sníženou expresí a funkcí serotoninového transportéru
 - hyperaktivace amygdaly v návaznosti na nepříjemné (negativní) podněty
 - zvýšená náchylnost k depresi a úzkosti
 - nověji popsány dvě SNP podvarianty La a Lg, Lg funkčně podobná S
- epigenetické změny
 - např. již zmiňované změny navozené stresem v dětství
 - kromě BDNF např. methylace promotoru GR (NR3C1) → dysregulace osy HPA
 - SSRI snižují metylaci promotoru BDNF
 - inhibitory HDAC2 jako potenciální antidepresiva
- GWAS
 - nově mj. identifikovány rizikové geny související s glutamátergní transmisí
 - např. mGluR7 (GRM) → vliv na synaptickou plasticitu, v souladu s neurotrofickou teorií deprese

- bipolární porucha

- větší část genetických rizikových faktorů sdílená se schizofrenií
 - míra genetické korelace cca 0.7
 - SNPs identifikované pomocí GWAS
 - např. viz geny ovlivňující vývoj mozku a plasticitu níže
- též očekávatelný částečný překryv rizikových genů depresivní poruchou
 - míra genetické korelace cca 0.5
- skupiny rizikových genů
 - geny ovlivňující funkci monoaminových modulačních systémů, např.
 - dopaminový transportér (gen SLC6A3)
 - geny pro dopaminové receptory (DRD1, 2, 4)
 - TPH2
 - 5HTT/SLC6A4
 - 5HT2A
 - geny pro COMT a MAO → degradační enzymy
 - geny ovlivňující vývoj mozku a plasticitu
 - DISC1, dysbindin nebo neuregulin, DAOA
 - BDNF
- epigenetické změny
 - e.g. hypermethylace promotoru BDNF

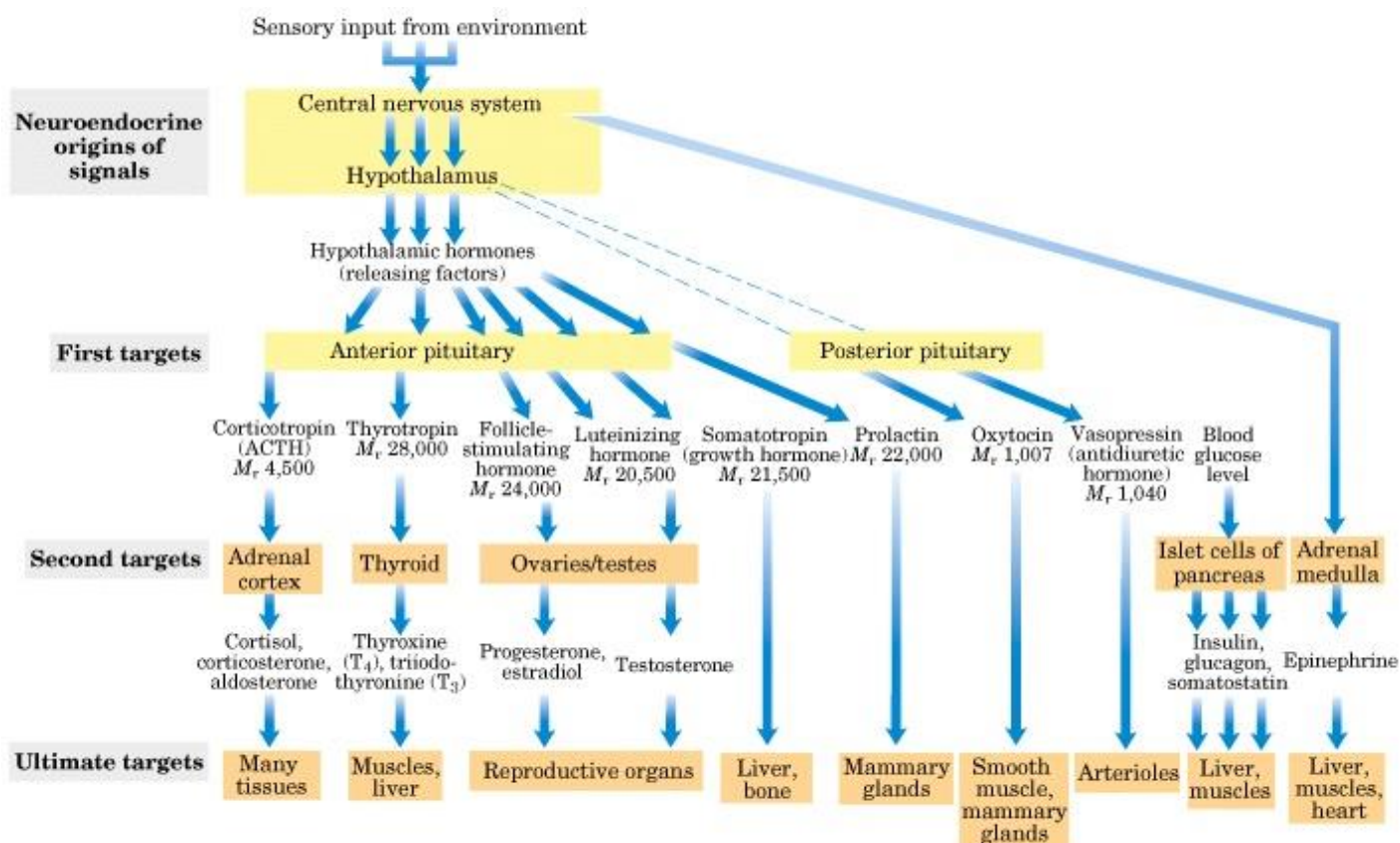
- u většiny ostatních psychiatrických poruch konkrétní genetické komponenty etiopatogeneze méně jasné

- jedinou výjimkou poruchy autistického spektra (ASD), které jsou ale z pohledu psychiatrie vzhledem k terapeutické neovlivnitelnosti (pervazivní vývojové poruchy) poměrně marginálním tématem, orientačně:
 - vybrané geny
 - MeCP2
 - Rettův syndrom
 - FMR1 (repetitivní expanze v genu pro FRMP)
 - Fragile X syndrom
 - recentně popsána řada nových asociovaných genů (GWAS), některé sdílené se schizofrenií
 - řada z nich souvisí s vývojem a stabilitou synapsí
 - překryv pravděpodobně reflektující autistické rysy (sociální stažení ad.) zejména u simplexních forem schizofrenie
 - velkou roli hrají mutace de novo



60. Neuroendokrinologie

- organizace endokrinního systému (přehled hlavních účinků jednotlivých hormonů v závěrečném suplementu):



- komplexní obousměrné interakce mezi nervovým a endokrinním systémem

- hypothalamus je nejvyšší integrační a regulační etáž endokrinního systému
 - prostřednictvím extenzivních spojení s limbickými strukturami mediuje neuronální vlivy (zejména afektivní) na tvorbu hormonů
- endokrinní systém zpětnou vazbou ovlivňuje aktivitu některých částí mozku
 - **hormony s významným účinkem na mozek a chování**
 - **glukokortikoidy** → stres (→ deprese a/nebo úzkost)
 - stress-diathesis model
 - katecholaminové hormony na periférii jsou rychlým prvním efektem reakce na stres, ale mozek zpětně přímo neovlivňují, neprocházejí BBB
 - **thyroidní hormony**
 - při hypothyreóze deprese a zpomalené psychomotorické tempo, při hypertyreóze úzkost a agitovanost
 - nezbytné pro správný vývoj mozku (kretenismus)
 - **pohlavní hormony**
 - kromě reprodukčního chování mají estrogény a progesteron obecný vliv na afektivitu a synaptickou plasticitu a testosteron na kompetitivní chování (a tím nepřímě na agresivitu)

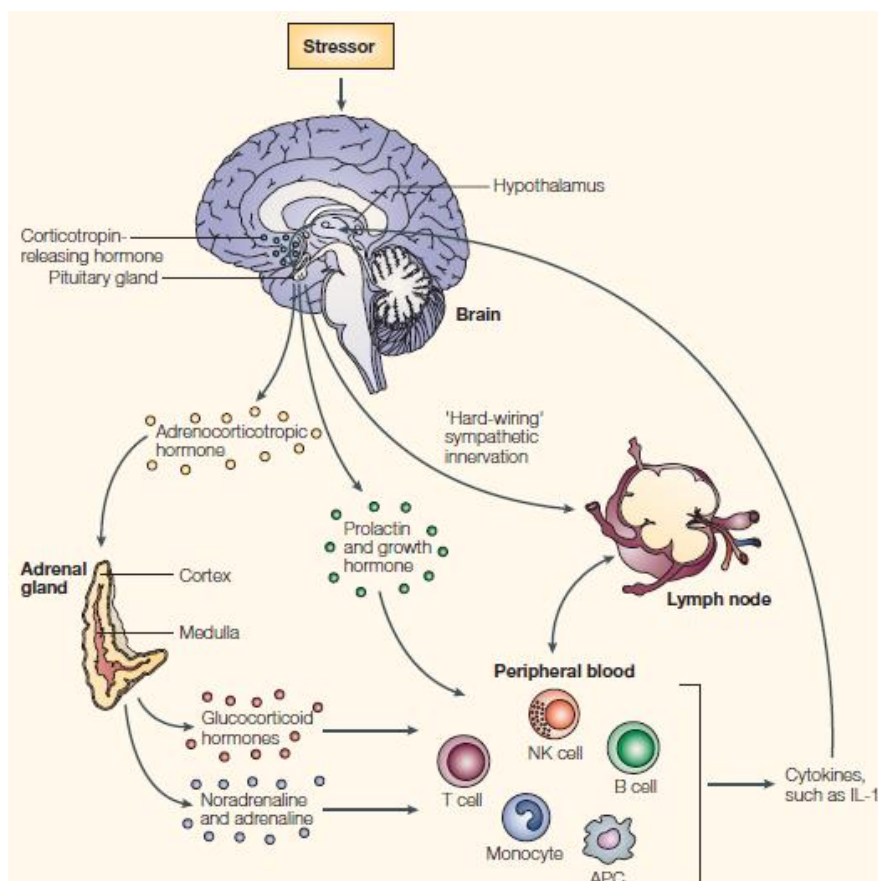
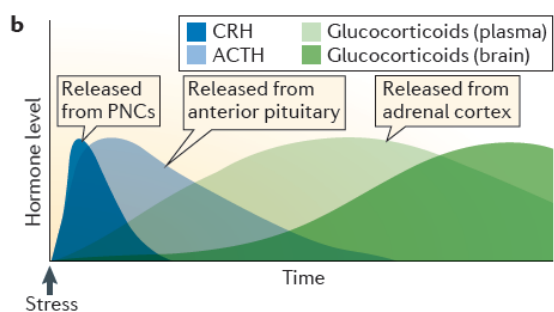
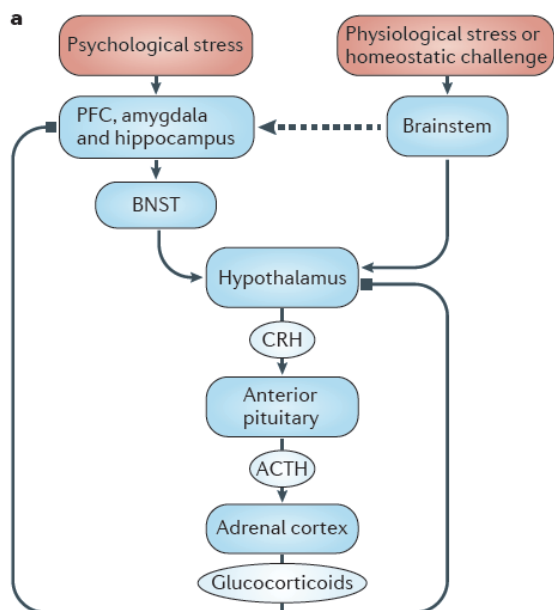
- v.s. souvislost s druhým (menším) peakem prvního záhytu schizofrenie v období perimenopauzy
- v mozku produkované neuroestrogeny (estradiol) mají lokální neurotransmiterové funkce a ovlivňují sexuální motivaci a kopulační chování (i u mužů - estrogenní metabolity testosteronu)
- **oxytocin** → sociální interakce (důvěra, monogamie), mateřské chování
- **prolaktin** → anxiolytický a antistresový účinek (stress coping)
- studium vztahu psychiky a neuroendokrinních interakcí někdy shrnován pod pojem psychoneuroendokrinologie

- některé neuropeptidy hypothalamu mají kromě regulace hypofýzy také lokální neurotransmiterové funkce v mozku (např. CRF/urocortin ad.)

HPA

- z klinického hlediska nejvýznamnější neuroendokrinní interakce

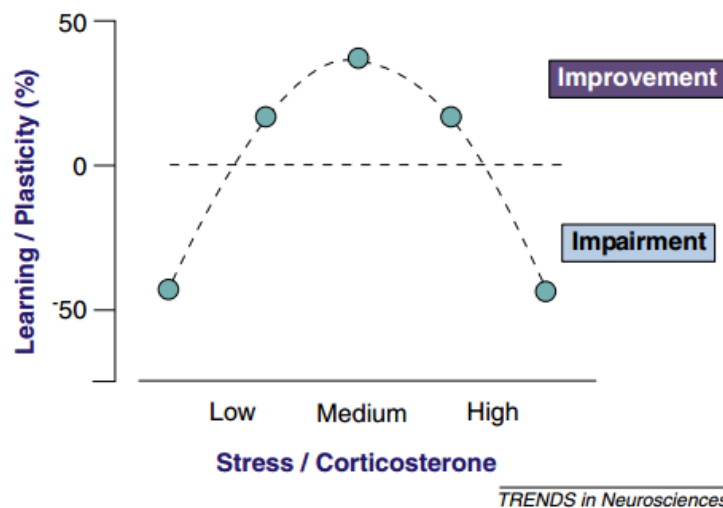
- aktivace stresory → stresová osa
 - allostatic load („the wear and tear on the body“)
 - stress diathesis
- role v patofyziologii psychických poruch
 - hlavně afektivních a úzkostných
- třetím „hráčem“ imunitní systém



- peak plazmatické koncentrace glukokortikoidů desítky minut po začátku působení stresoru (fyziologicky cirkadiánní peak časně po ránu)

- účinky glukokortikoidů na mozek (nad rámec zpětnovazebné regulace sekrece):

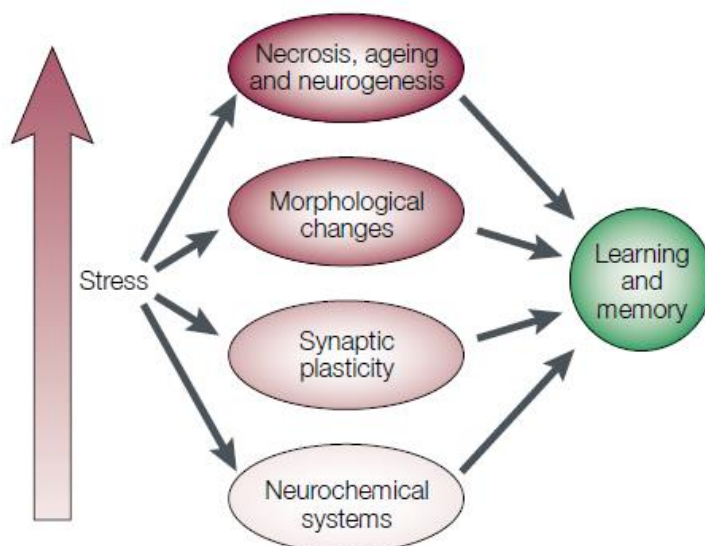
- expozice stresoru (mal)adaptivně ovlivňuje reakce mozku na další stresory
 - glukokortikoidy při akutním stresu facilitují kognitivní funkce včetně učení („resource allocation“)
 - posílení zapamatování emočně zabarvených informací a zhoršené vybavování neutrálních → optimalizace pro stresové situace (emočně zabarvené je behaviorálně významné, neutrální v daném okamžiku nepodstatné)
 - chronický stres může vést k poruchám nálady a kognitivních funkcí
 - vztah mezi hladinou glukokortikoidů a kognitivní výkonností: („inverted U-shaped function“ → závislost (nejen) v mozku obecně platná, funkční optimum ležící mezi „ani málo, ani moc“)



- v některých oblastech mozku exprimovány receptory pro glukokortikoidy i pro CRF
 - prefrontální kůra
 - chronický stres → atrofie
 - hippocampus
 - chronický stres → atrofie
 - amygdala
 - při akutním stresu ztráta kognitivní regulační modulace z PFC („ztratit hlavu“)
 - chronický stres → hypertrofie
- změna glutamatergní transmise v hippocampu a prefrontální kůře (na úrovni neuronů i glii)
 - při akutním stresu presynapticky zvýšený release, postsynapticky ↑permeability (a modifikace kinetiky) AMPARs i NMDARs
 - fyziologickou funkcí pravděpodobně adaptivní posílení processingu v zátěžových situacích
 - ovlivnění dlouhodobé potenciace v hippocampu i PFC

- patofyziologicky významné zejména na projekcích do amygdaly → oslabená extinkce strachu, obecněji disinhibice negativních emocí
- aktivace glukokortikoidních receptorů mění mj. cestou SGK (serum- and glucocorticoid-induced kinase) genovou expresi
- v případě chronického stresu maladaptivní reakce a riziko rozvoje psychických poruch, zejména afektivních a úzkostných
 - při chronickém stresu morfologické alterace synapsí a neuronů v obou oblastech (retrakce dendritů a snížení počtu trnů)
 - jedním z podkladů nedostatečný reuptake a zvýšení extracelulárních hladin glutamátu → excitotoxicita
 - snížení synaptické denzity a zmenšení somat, makroskopicky patrná atrofie
 - v amygdale naopak hypertrofie

- schematizovaný vliv glukokortikoidů na paměť:

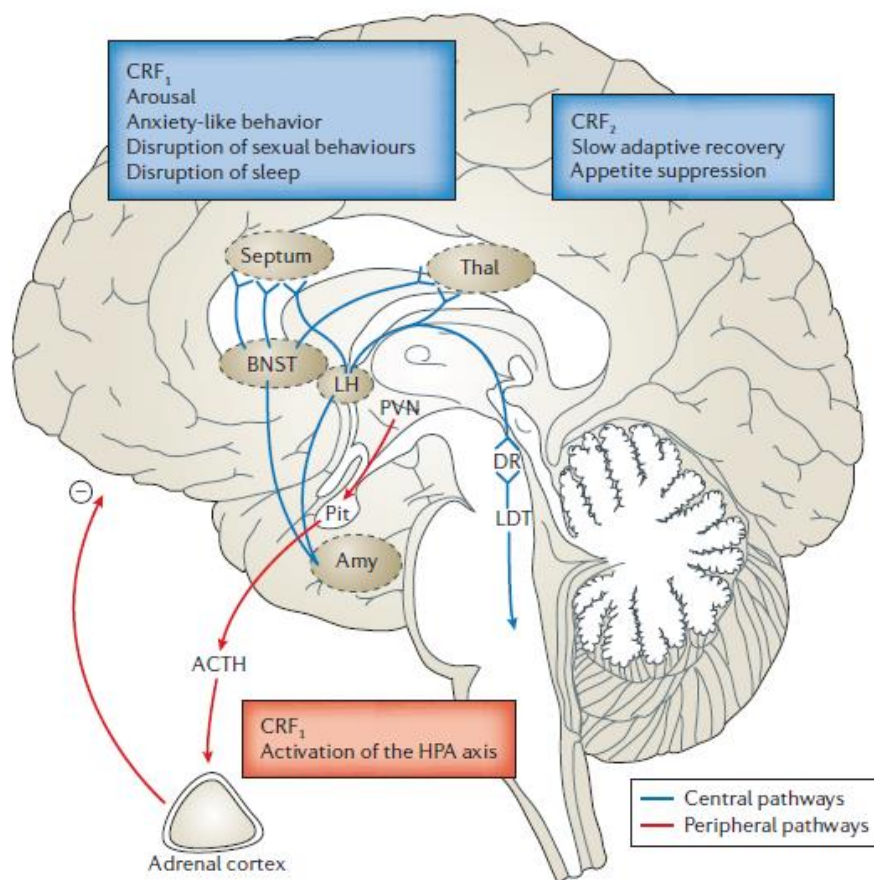


- **dexamethasonový supresní test** a „únik ze suprese“ u části depresivních pacientů
- CAVE: z personálních důvodů oblíbená otázka jednoho zkoušejícího psychiatra, nezaladě nepřímé empirie terminální, bez ohledu na reálnou diagnostickou bezvýznamnost DST u depresivní poruchy (viz dále)
 - praktické diagnostické využití DST u Cushingova syndromu (hyperkortizolismus, symptomy analogické viz terapie kortikoidy v 63)
 - podání kortikoidu dexamethasonu vede k zpětnovazebné inhibici sekrece ACTH a následně kortizolu
 - u pacientů s těžkou depresí zvýšený výskyt oslabené suprese po podání dexamethasonu, ale senzitivita i specifická testu nedostatečná pro praktické klinické využití (včetně modifikace testu s kombinovaným podáním dexamethasonu a později CRF)

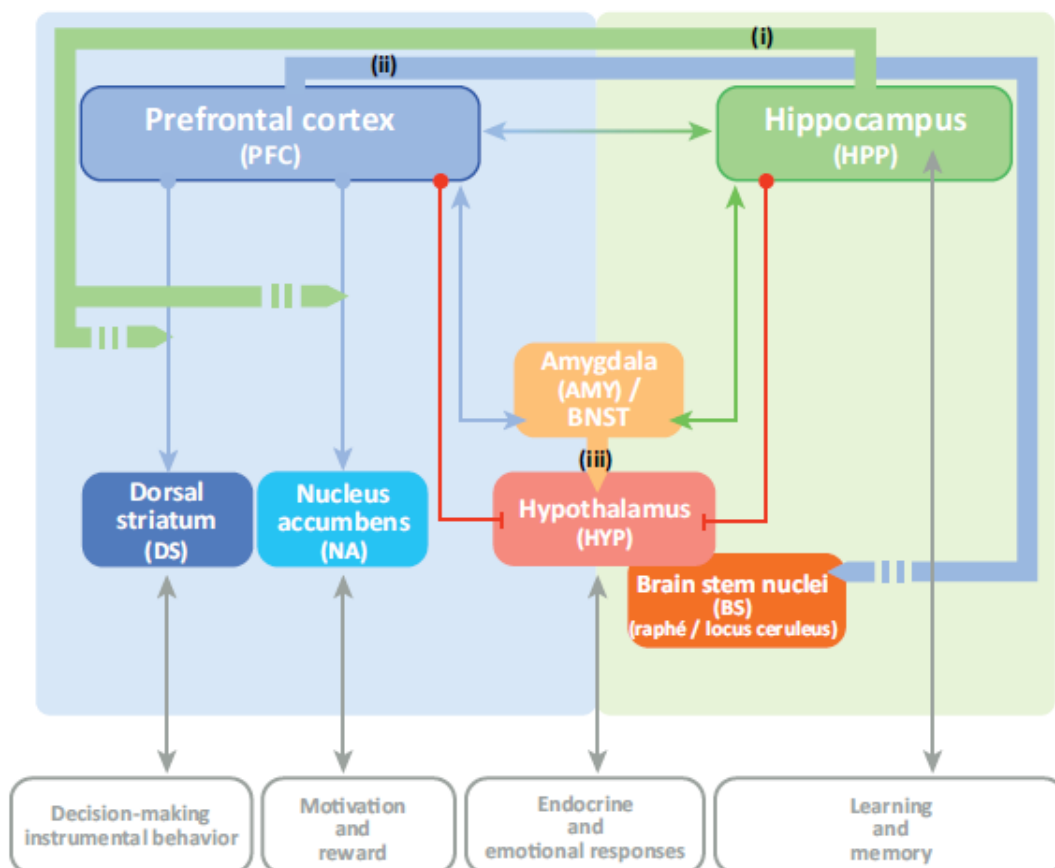
- stres v dětství vede ke zvýšené hladině kortikoidů a epigenetickým modifikacím perzistujícím do dospělosti

- u PTSD hyposekrece glukokortikoidů

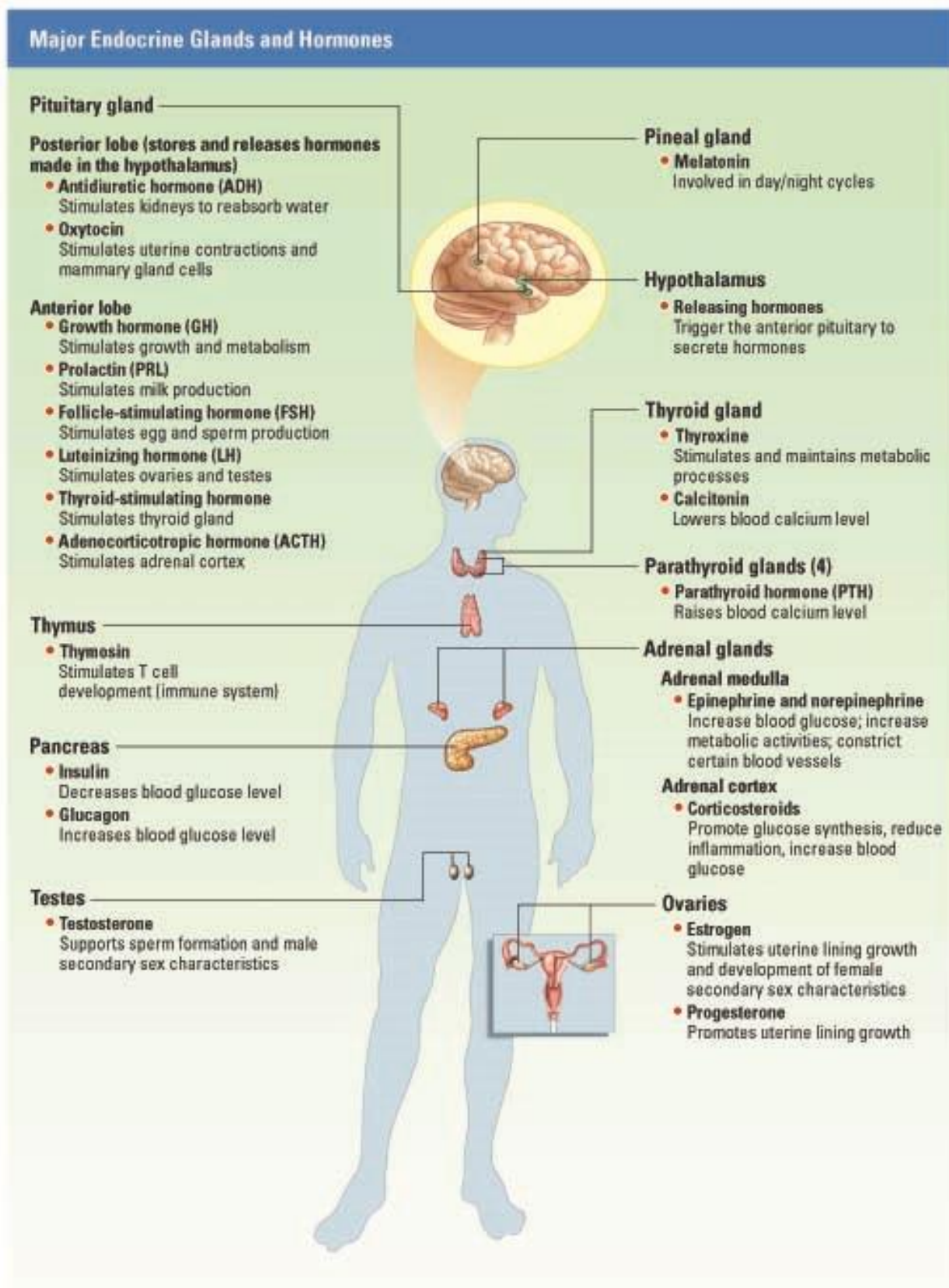
- CRF mj. v nucleu raphe ovlivňuje serotonergní transmissi
- působení CRF v mozku (suppl.):



- overview vztahů struktur implikovaných v působení stresu, zejména ve vztahu k afektivním poruchám (suppl.)

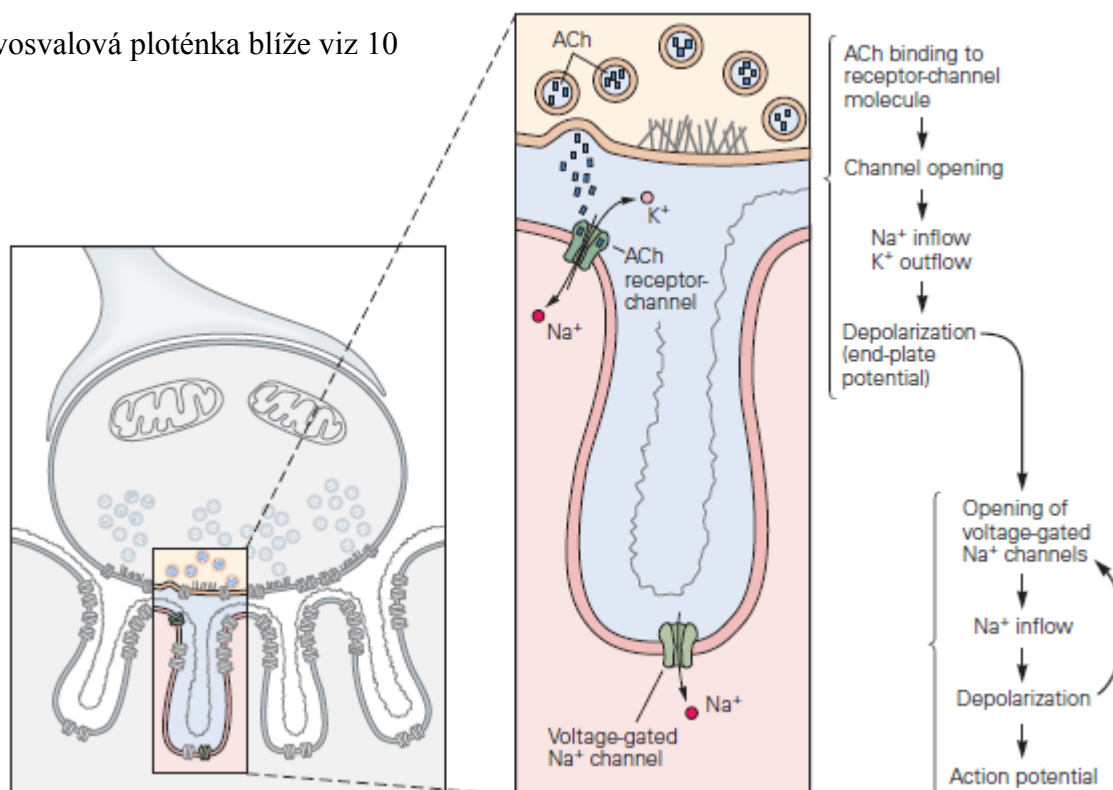


Přehled základních funkcí endokrinního systému (suppl.):



61. Poruchy synaptického přenosu na nervosvalové ploténce

- nervosvalová ploténka blíže viz 10



- poruchy přenosu na nervosvalové ploténce mají presynaptické, synaptické i postsynaptické příčiny:

- **presynaptické**
 - narušené uvolňování acetylcholinu inhibicí SNARE komplexu (botulotoxin) nebo protilátkami proti vápníkovým kanálům (Lambert-Eatonův syndrom)
- **synaptické**
 - inhibice acetylcholinesterázy (AChE) a zvýšení synaptické koncentrace ACh vede k zesílení přenosu a k následným křečím (organofosfáty, bojové plyny)
- **postsynaptické**
 - protilátky proti nikotinovým receptorům (myasthenia gravis)

- jednotlivé příčiny poruch přenosu:

- autoimunitní onemocnění
 - **Myasthenia gravis**
 - protilátky proti NACHR (vzácněji proti MuSK = muscle-specific tyrosine kinase)
 - nejvýznamnější příčina poruchy nervosvalového přenosu (blíže viz níže)
 - **Lambert-Eatonův syndrom**
 - protilátky proti Ca²⁺ kanálům (P/Q-type), ojedinele proti synaptotagminu (vápníkový senzor regulující vezikulární fúzi a tím uvolnění ACh)
 - typicky proximální končetinová slabost
 - výskyt nejčastěji u pacientů s malobuněčným karcinomem plic
- toxiny
 - **botulotoxin**
 - inhibuje synaptobrevin (t-SNARE) a zabraňuje uvolnění ACh
 - produkován Clostridium Botulinum
 - „klobásový jed“, v současnosti je častější příčinou botulismu špatně konzervovaná zelenina
 - klinický obraz: sestupně se šířící chabé parézy, nejprve v oblasti hlavy (ptóza-pokles víček, diplopie-dvojité vidění, mydriáza), které dále descendentně postupují
 - **kurare**
 - reverzibilní inhibice NACHR
 - šípový jed, aktivní složka tubokarin (deriváty využití jako myorelaxancia)
 - **α-bungarotoxin**
 - kompetitivní inhibice NACHR
 - hadí jed
 - v neurofyziologii používán jako selektivní blokátor NACHR
 - **organofosfáty, bojové plyny (sarin, VX)**
 - ireverzibilní inhibice acetylcholinesterázy
 - zvýšená synaptická hladina ACh vede ke křečím a udušení
 - terapie: oximy (reaktivátory AChE)
 - použití sarinu:
 - Irácko-Iránská válka 1988
 - teroristický útok sekty Óm Šinrikjó v tokijském metru 1995
 - Sýrie 2013

- farmaka ovlivňující přenos
 - **sukcinylcholin**
 - sukcinylcholin používán jako myorelaxancium v anesteziologii
 - **inhibitory AChE** (e.g. physostigmin)
 - inhibitory AChE periferně jako symptomatická terapie u oslabeného přenosu

Myasthenia Gravis

- **patofyziologie**
 - svalová slabost v důsledku tvorby protilátek proti NACHR nebo v 20 % případech proti MuSK (muscle-specific tyrosine kinase)
 - vazba protilátek neblokuje vazebné místo pro ACh na nikotinových receptorech, ale vede k jejich cross-linkingu a zvýšené degradaci
 - amplituda složeného akčního potenciálu (CAP) při intenzivnější aktivaci motorického nervu abnormálně rychle klesá
 - v pozdějších stadiích i morfologické postsynaptické změny (ztráta záhybů postsynaptické membrány, junctional folds)
 - kongenitální non-autoimunitní forma enormně vzácná (celkově evidováno méně než 500 případů)
- **symptomatika**
 - slabost a svalová únavnost typicky v inervační oblasti hlavových nervů a proximálního končetinového svalstva (klinický obraz variabilní)
 - poruchy okohybných, žvýkacích, polykacích a mimických svalů
 - nárůst slabosti při aktivitě
 - typický kolísavý průběh
- **diagnostika**
 - elektromyografie (EMG)
 - průkaz protilátek proti NACHR nebo MuSK
 - u cca 15% případů asociace s benigními nádory thymu
- **terapie**
 - inhibitory AChE (pyridostigmin, neostigmin)
 - imunosuprese, plazmaferéza
 - v indikovaných případech thymektomie (odstranění thymu)



62. Vliv toxických látek na nervový systém

- přehled vybraných neurotoxinů dle mechanismu účinku:

- interference se synaptickou transmisí (antagonisté a blokátory, není-li + indikováno jinak)

- **blokátory napětově řízených kanálů**



- **Nav - tetrodotoxin (TTX), saxitoxin**
 - výskyt v rybě fugu
 - fugu oblíbenou japonskou specialitou, TTX termolabilní, ale při nedostatečné tepelné úpravě riziko otravy („japonská ruleta“)
 - saxitoxin → paralytic shellfish poisoning (kontaminace mořských plodů toxickými řasami)
- **Kv - tetraethylammonium (TEA)**
 - bez přirozeného výskytu
- **Ca_v (podtypy) - ω-agatoxin, ω-conotoxin**
 - agatoxin produkován pavouky
 - conotoxin mořskými měkkýši
- **látky ovlivňující receptory**
 - **mAChR - atropin, scopolamin, muskarin (+)**
 - viz 10
 - **nAChR - kurare (tubokarin)**
 - viz 61
 - **GlyR - strychnin**
 - viz 16
 - **GABA_A - picrotoxin, bicuculin, muscimol (+)**
 - viz 16
- **látky ovlivňující uvolňování transmiterů (via SNARE)**
 - **botulotoxin** → porucha nervosvalového přenosu
 - viz 61
 - **tetanotoxin** (tetanospasmin)
 - produkován Clostridium tetani
 - narušuje inhibiční transmisí (GABAergní i glycinergní) interakcí se synaptobrevinem II
- **látky ovlivňující degradaci nebo reuptake transmiterů**
 - **organofosfáty** → **inhibice AChE** → porucha nervosvalového přenosu
 - pesticidy (DDT)
 - bojové plyny (sarin, VX)
 - viz 61

- **proapoptotický, neurodegenerativní a metabolický účinek**
 - **MPTP**
 - degenerace dopaminergních neuronů v substantia nigra → parkinsonismus
 - viz 56
 - **MDMA**
 - při opakovaném excesivním užívání degenerace serotonergních terminálů
 - **metamfetamin**
 - při opakovaném excesivním užívání toxická psychóza a degenerace dopaminergních neuronů
 - **ethanol** → encefalopatie
 - při jaterní encefalopatii je příznačným nálezem tzv. flapping tremor (asterixis) → náhlé přechodné ztráty svalového tonu (negativní myoklonus) na akrech HKK, vyšetřováno v předpažení a dorzální flexi
 - syndrom Wernicke-Korsakoff (deficience B1), viz 65
 - v těhotenství → fetální alkoholový syndrom → centrálními důsledky negativní dopad na intelekt, pozornost nebo regulaci chování (zvýšená impulzivita, sklon k závislostem ad.)
 - **těžké kovy (Pb, As)**
 - inhibice buněčného metabolismu
 - mj. riziko ireverzibilní metabolické encefalopatie
 - **CO** → anoxická encefalopatie
 - poměrně častá otrava (karmy)
- **inhibice neuroplasticity** (při chronickém užívání, nad rámec akutního receptorového účinku)
 - **např. kanabinoidy** → potenciace retrográdní inhibiční signalizace
- **negativní vliv na vývoj CNS**
 - nejčastěji návykové látky
 - ethanol – fetální alkoholový syndrom
 - nikotin
 - methylazoxymethanol acetát (MAM)
 - výzkumné využití, animální vývojové modely
 - schizofrenie
 - epilepsie
- poškození periferních nervů (periferní neuropatie)
 - některá cytostatika



63. Demyelinizační onemocnění

- myelinizace a složení myelinu viz 6

- přehled demyelinizačních autoimunitních onemocnění:

○ centrální

- **roztroušená skleróza**
- **neuromyelitis optica** (Devic)
 - IgG proti aquaporinu-4 (100% specificita)
 - izolovaná retrobulbární neuritida, častý oboustranný a vážnější průběh než u RBN v rámci roztroušené sklerózy
- **transverzální myelitida**
 - tranzverzální demyelinizační léze míchy
 - oboustranné (ale potenciálně asymetrické) somatosenzorické, motorické a vegetativní příznaky
 - rychlost progresu a reziduální deficit variabilní
- **akutní diseminovaná encefalomyelitida** (ADEM)
 - vzácná, typicky u dětí (po infekčním onemocnění nebo očkování)
 - horečka, poruchy vědomí, v popředí zrakové a centrální motorické symptomy
 - průběh může být fulminantní a fatální
- **Baloova koncentrická skleróza**
 - charakteristická koncentricky uspořádaná demyelinizační ložiska
 - zpravidla primárně progresivní průběh, symptomaticky podobnost s RS

○ periferní

- **syndrom Guillain-Barré** (jeho demyelinizační varianty, AIDP)
 - rychlá progresu (1-2 týdny), zpravidla po předcházející virové infekci
 - parestézie, svalová slabost
 - riziko respiračního slehání
 - u většiny pacientů funkční úprava
- **Charcot-Marie-Tooth disease** (typ 1)
 - geneticky podmíněno (defektní proteiny PMP22 nebo P0 myelinu) → hereditární polyneuropatie (striktně vzato se tedy jedná spíše o dysmyelinizaci než demyelinizaci)
 - první projevy zpravidla v adolescenci
 - dominují motorické poruchy, dříve a více manifestované na dolních končetinách
 - nejprve charakteristické změny v oblasti nohy (zkrácení Achillovy šlachy a obtížné došlapování na paty, atrofie svalů a změny klenby → pes cavus)

Roztroušená skleróza

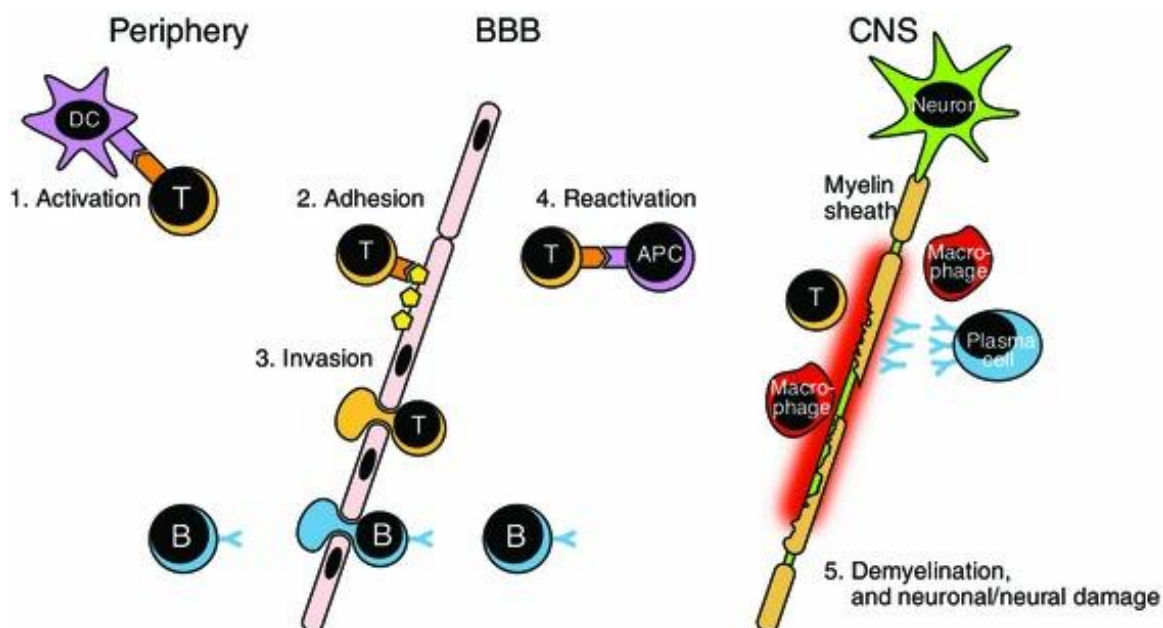
- sclerosis multiplex cerebrosppinalis

- nejčastější a nejvýznamnější demyelinizační onemocnění CNS

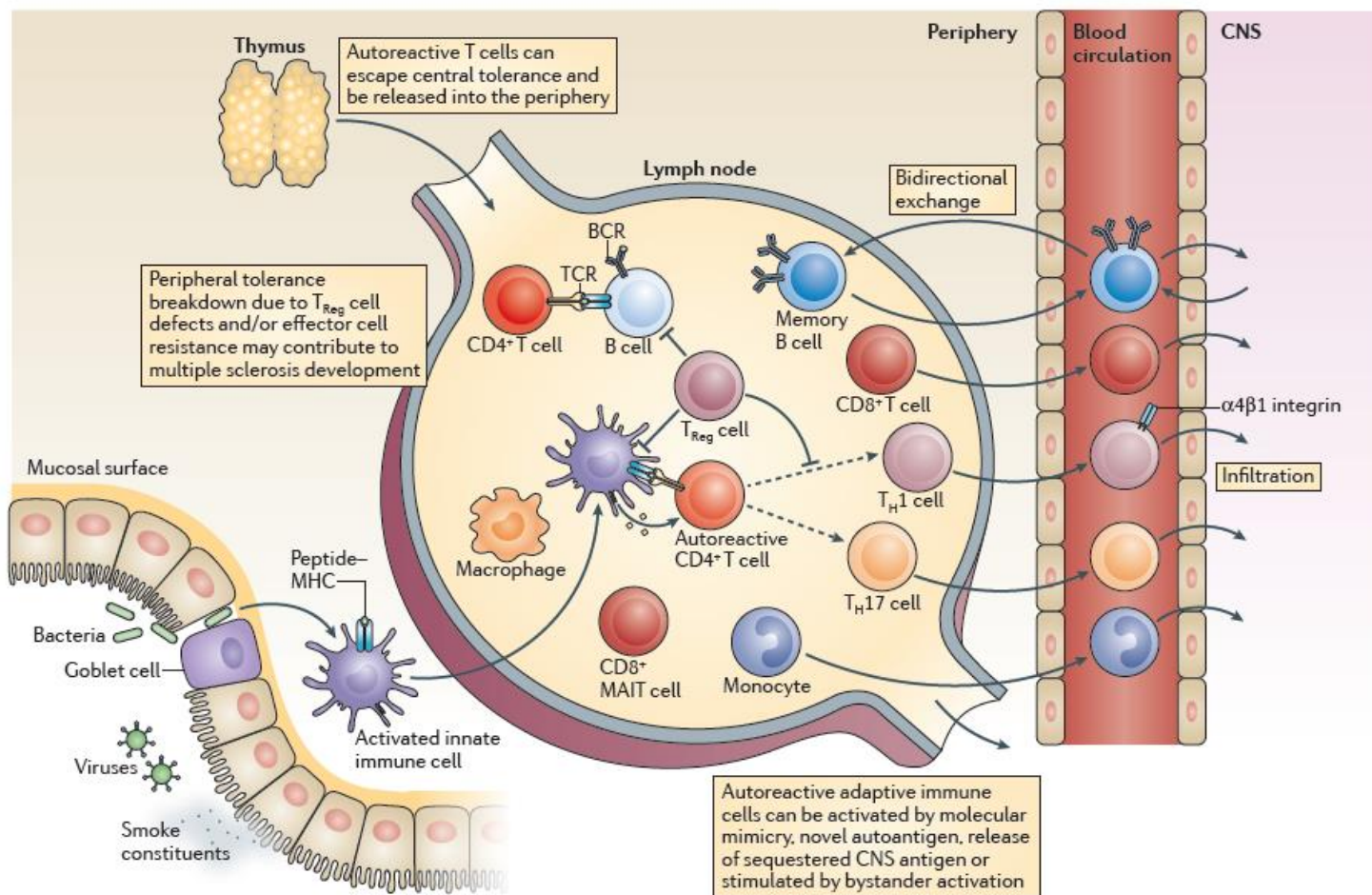
- **patofyziologie:**

- autoreaktivita vůči komponentám myelinu (MBP, MOP ad.)
 - myelin blíže viz 6
- animálním modelem je experimentální autoimunitní encefalomyelitida (EAE)
 - aplikace myelinových antigenů (společně s Freudovým adjuvans)
 - validita částečně limitovaná
 - monofázický průběh
 - např. některé vlastnosti T_h1 a T_h17 buněk u myši odlišné
 - příkladem selhání ustekinumabu (protilátka proti podjednotkám IL-12 a IL-23 ovlivňujících diferenciaci T_h1 a T_h17) v klinických zkouškách i přes slibné preklinické výsledky
 - anti-CD4 terapie efektivní u EAE, ale ne u RS
- genetické riziko
 - na celkovém riziku podíl cca 30%
 - pomocí GWAS (genome-wide association studies) identifikováno cca 100 genetických lokusů asociovaných s MS
 - částečný překryv s jinými autoimunitními onemocněními (vliv na práh imunitní aktivace)
 - vybrané rizikové geny
 - varianta HLA-DRB1*1501 (chromozom 6) ad. MHC II
 - poruchy centrální tolerance
 - autoreaktivita vůči složkám myelinu
 - geny ovlivňující IFN a NF-κB signalizaci, receptory pro TNF-α, IL-2 a IL-7 aj.
 - změna prahu imunitní aktivace
- environmentální rizikové faktory
 - infekce EBV (infekční mononukleóza), případně dalšími viry (CMV, HHV-6 ad.)
 - sdílejí části homologních aminokyselinových sekvencí s proteiny myelinu → možná zkřížená aktivace lymfocytů vůči vlastním antigenům (molekulární mimikry)
 - kouření
 - spánková deprivace
 - nedostatek vitamínu D
 - zastoupení některých mastných kyselin v potravě

- imunopatogeneze (blíže viz suplementum na konci otázky):
 - základní schematický přehled („road map“):

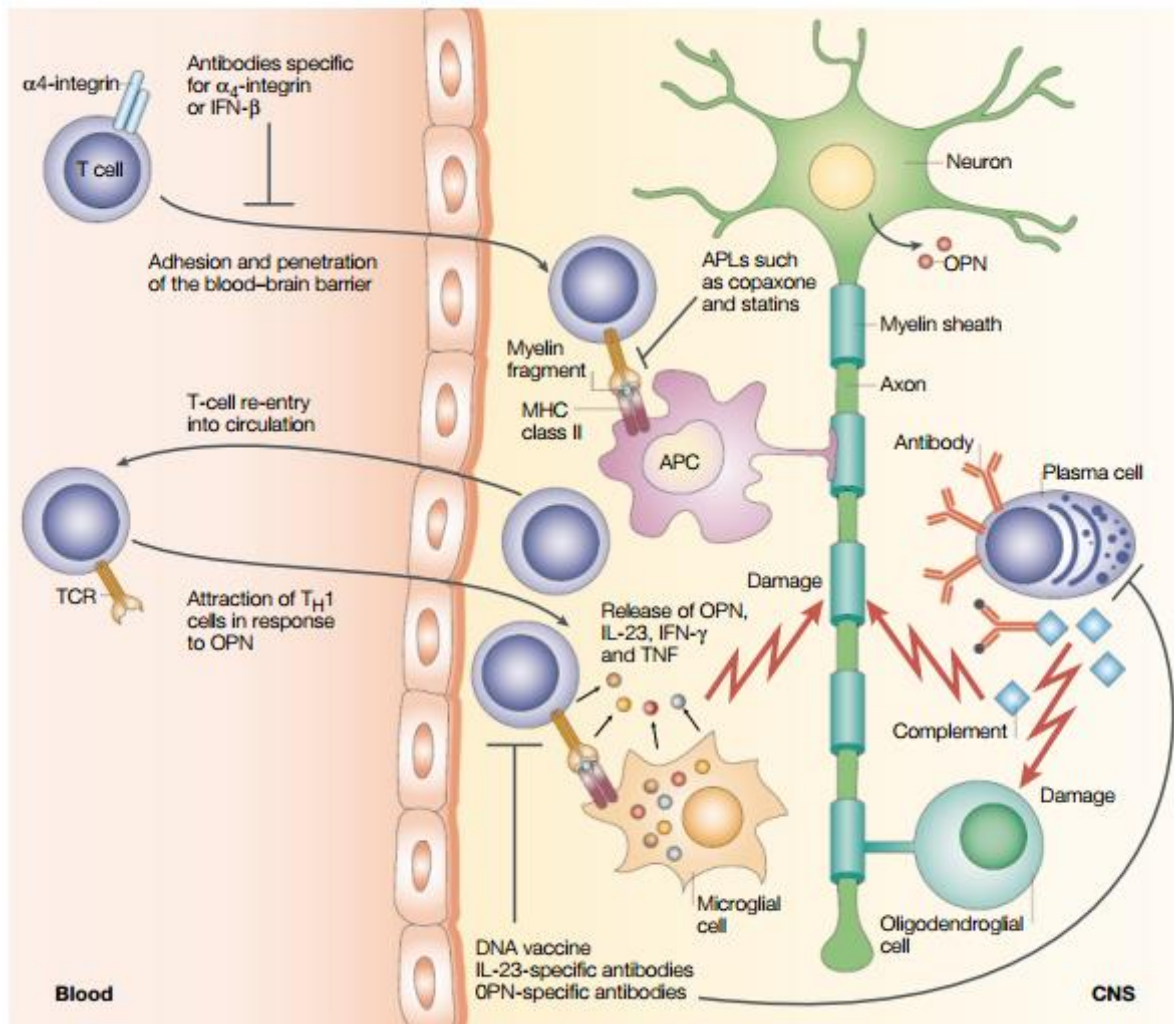


- aktivace (via antigen-prezentující dendritické buňky) a diferenciace periferních autoreaktivních $CD4^+$ T_H1 a T_H17 lymfocytů (prozánětlivé T_H), jejich migrace do CNS (diapedéza umožněná expresí specifických integrinů)
 - není jasné, zda je vlastní spouštěcí mechanismus autoreaktivity periferní nebo centrální (CNS)
 - selhání centrální (thymus) a/nebo periferní imunologické tolerance
 - periferně role dysfunkce regulačních T_{reg} buněk
- cytokiny ($TNF-\alpha$, $IFN-\gamma$ ad.) uvolňované $CD4^+$ lymfocyty ovlivňují endotel mozkových cév
 - zvýšená exprese adhezivních molekul (VCAM-1, ICAM-1)
 - facilitovaná extravazace
 - zvýšená exprese MMP (matrixových metallopeptáz), downregulace junkčních adhezivních molekul
 - rozvolnění subendoteliální bazální laminy a zvýšená propustnost hematoencefalické bariéry



- reaktivace T_h1 a T_h17 lymfocytů fragementy myelinových antigenů v CNS
 - uvolňované cytokiny mj. aktivují mikroglie (rezidentní makrofágy) a astrocyty → glióza
 - aktivované mikroglie jsou APC, zároveň uvolňují cytokiny, chemokiny a ROS (blíže viz 6)
 - astrocyty exprimují MHC II a recipročně interagují s mikroglie i neurony
 - zároveň ovlivňují migraci a recruitment cytotoxických CD8⁺ T buněk, B buněk a monocytů (→makrofágy)
 - rozvoj zánětu
 - později při chronickém zánětu mohou meningeálně vznikat agregace lymfocytů, plasmatických a dendritických buněk, tzv. terciární lymfoidní struktury
 - poškozování myelinu, oligodendrocytů a axonů
- B lymfocyty → plasmatické buňky produkující protilátky
 - podíl protilátek na výsledné demyelinizaci a axonální destrukci opsonizací, fixací komplementu nebo protilátkovou stimulací cytotoxicity závislé na NK buňkách.

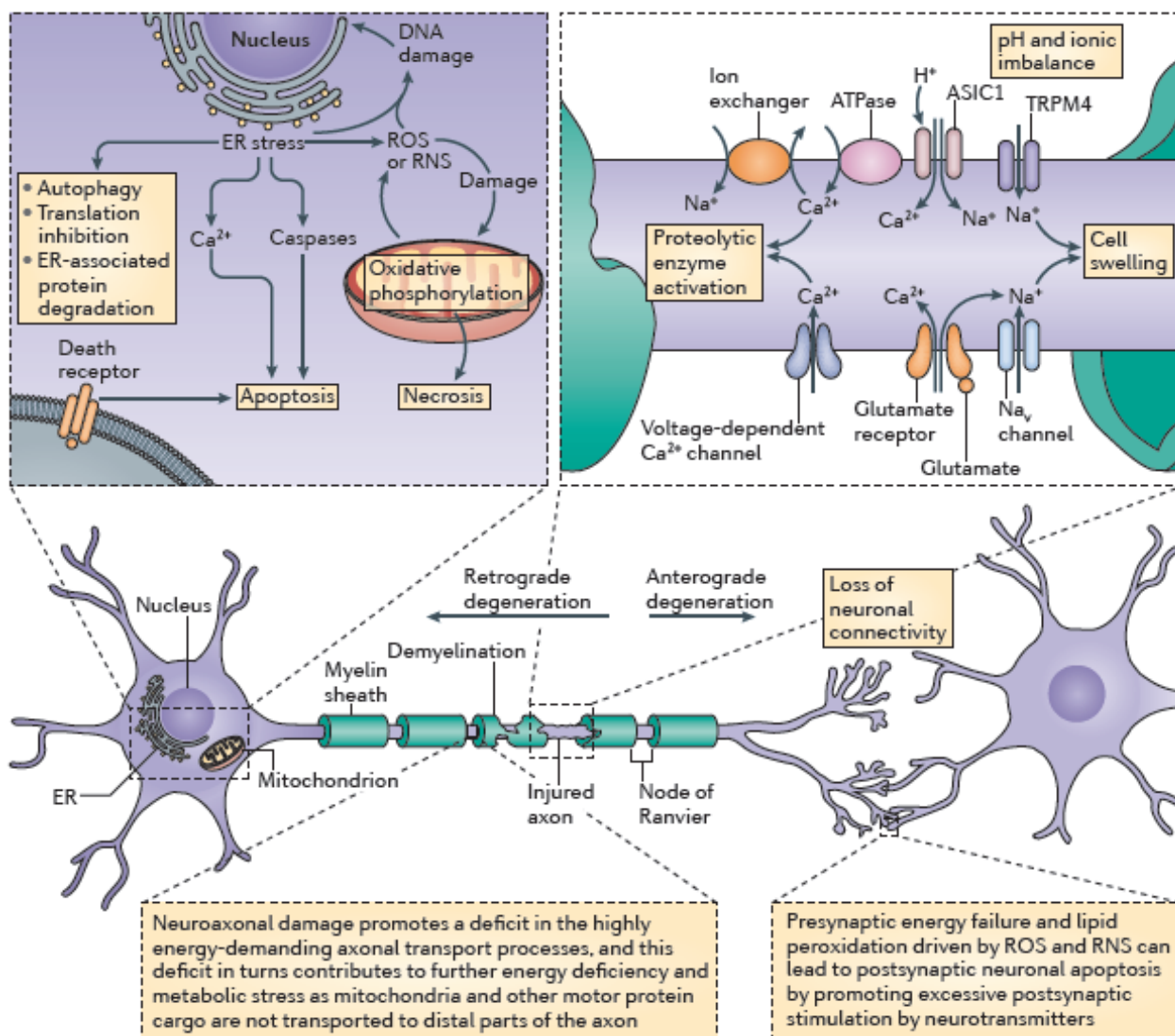
- klonální expanze B buněk v CSF → intrathekální syntéza IgG → oligoklonální pásy (viz diagnostika dále)
- snahy o nalezení diagnosticky využitelné protilátkové specifity prozatím neúspěšné



- demyelinizace a axonální poškození
 - konvergence více faktorů (viz výše)
 - oproti původním představám výsledná neurologická dysfunkce způsobena spíše přímým poškozením axonů než prostým snížením rychlosti kondukce v rámci demyelinizace
 - poškozování myelinových struktur dále rozvíjí reaktivitu vůči dalším myelinovým epitopům (epitope spreading) a výsledkem je postupná celková potenciace onemocnění s postupným přechodem do chronicity (sekundární progresse, viz dále)
 - zpočátku dochází k remyelinizaci, která ale později na podkladě víceroch mechanismů selhává (případná

deplece NG2+ progenitorů oligodendrocytů OPC, spíše ale poruchy jejich diferenciaci nebo recruitmentu)

- při chronickém zánětu zvýšená produkce ROS a RNS → dysfunkce mitochondrií a poškození DNA
- degenerace axonů vede k apoptóze části postsynaptických neuronů



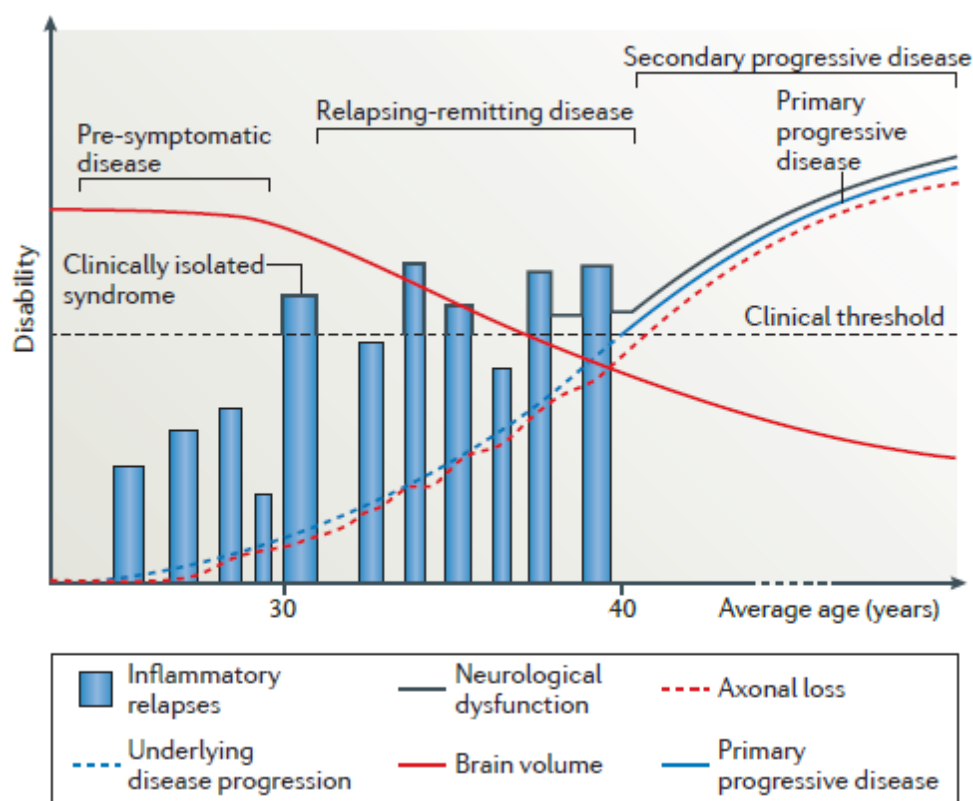
- patologické interakce trojúhelníku mikroglie-astrocyty-neurony vedou k sekundární chronické „self-sustained“ progresivní neurodegeneraci nezávislé na původních autoimunitních procesech
 - pravděpodobný podklad přechodu do sekundárně-progresivní formy RS (viz dále) s rozvojem generalizované atrofie mozku

- epidemiologie

- v ČR prevalence cca 100/100 000, celosvětově okolo 2.5 milionu pacientů
 - geografický gradient prevalence → stoupá se vzdáleností od rovníku (na severní polokouli)
- ženy postiženy přibližně 2x častěji než muži
- typický věk počátku onemocnění 20-40 let
- po 20 letech od diagnózy je 50% pacientů invalidních

- formy průběhu

- **relaps-remitentní (RRMS)**
 - nejčastější, cca 85% pacientů
 - ataky (relapsy, exacerbace) střídány obdobími remise
 - postupně narůstající rozvoj reziduálního neurologického deficitu → později (10-20 let od diagnózy) ve většině případů (80%) přechází do SPMS
- **sekundárně-progresivní (SPMS)**
- **primárně-progresivní (PPMS)**
 - cca 15% pacientů
 - progresivní zhoršování příznaků bez remisí
- **progresivně-relabující (PRMS)**
 - jednotky procent případů
- **benigní RS**
- **maligní forma (Marburg)**
 - vysoce aktivní forma s rychlou progresí
 - extrémně vzácná
 - tumefaktivní RS (rozsáhlé edematózní léze zdánlivě podobné tumorům)

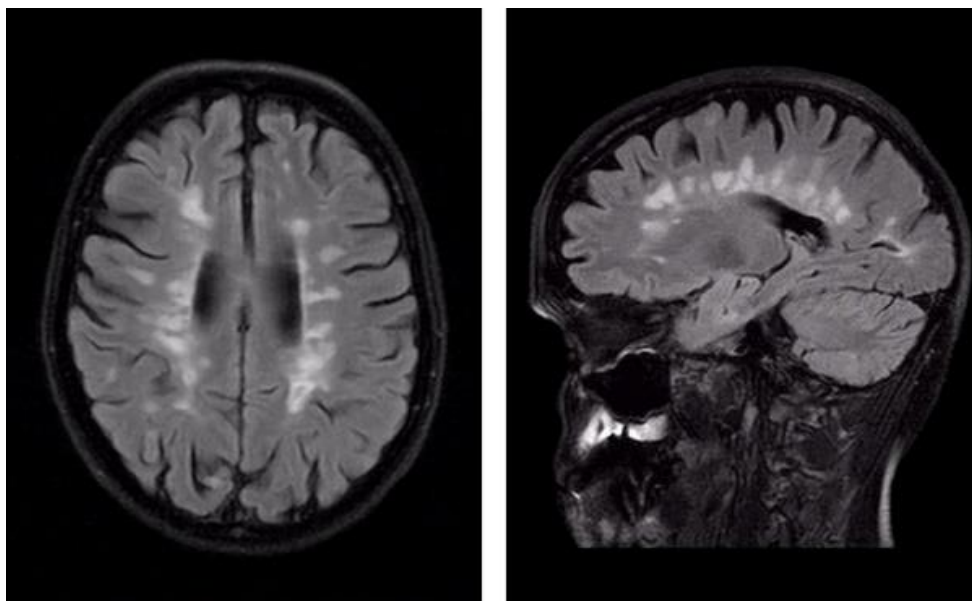


- symptomatologie

- míra vyjádření různých příznaků variabilní dle lokalizace lézí
- nespecificky zvýšená únavnost
 - u většiny pacientů
- prvním projevem často retrobulbární neuritida (RBN)
 - bolest za okem s intenzitou typicky vázanou na pohyb
 - poruchy visu
 - rozmazané vidění a skotomy-výpadky zorného pole, narušený barvocit nebo vnímání kontrastu
 - častěji unilaterální
 - zrakový nerv vývojově není periferním nervem, ale výchlípkou diencephala, proto dochází na rozdíl od jiných hlavových nervů k jeho demyelinizaci
- somatosenzorické poruchy
 - parestézie (brnění, mravenčení apod.), hypestézie
 - zpravidla asymetrické
 - typický časný výskyt
 - decharge (Lhermitteův příznak)
 - předklon hlavy u části pacientů vyvolá pocit elektrického výboje v oblasti páteře
- vertigo a poruchy rovnováhy (v rámci paleocerebelárního syndromu)
- motorické poruchy
 - zpravidla v pozdějších stádiích
 - převažuje spastický obraz (centrální parézy)
 - může být končetinová ataxie (neocerebelární syndrom)
- vegetativní projevy
 - dominují sfinkterové poruchy
 - destrusor-sfinterová dyssynergie, frekvence a urgence močení, retence, méně inkontinence
 - obstipace
 - impotence
- emoční instabilita, deprese
- kognitivní deficit v pokročilejších stádiích
- transientní zhoršení příznaků v horku (Uhthoffův fenomén)
 - dříve diagnosticky používán „hot tube test“
- faktory zvyšující riziko relapsu:
 - stres
 - virové infekce
 - spánková deprivace
 - postpartální hormonální změny

- diagnostika

- podmínkou diagnózy je diseminace projevů v prostoru i čase
 - nozologickou jednotkou předcházející případně finální diagnóze RS je CIS (klinicky izolovaný syndrom)
 - McDonaldova diagnostická kritéria (implementační detaily nad rámec všeobecného zaměření zkoušky)
- **magnetická rezonance**
 - pozitivní nález při přítomnosti dvou a více hyperintenzních ložisek v T2 FLAIR (demyelinizační plakety)
 - lokalizace ložisek iniciálně typicky periventrikulárně/perikalosálně („Dawson fingers“), příp. juxtakortikálně (demyelinizované U-fibers)



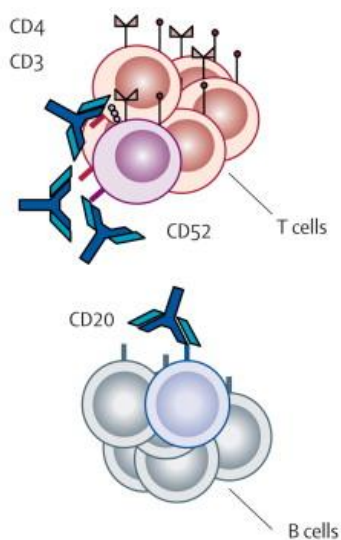
- součástí zobrazovacího vyšetření zpravidla difúzí vážené zobrazení (DWI, zhodnocení integrity bílé hmoty) a podání gadoliniového kontrastu (detekce lézí BBB)
- v pozdějších stádiích atrofie mozku
- **vyšetření likvoru**
 - intrathekální syntéza IgG → IgG index ↑
 - pozitivita při přítomnosti dvou a více oligoklonálních páسů (bandů) v likvoru s nekorespondujícím nálezem v séru
 - stanovení metodou isoelektrické fokusace
 - senzitivita 80-85 %
 - může být mírně zvýšená celková bílkovina a počet lymfocytů
- pomocná vyšetření při podezření na RBN
 - evokované potenciály (VEP), viz 45
 - oftalmologické vyšetření (oční pozadí, perimetr ad.)

- léčba

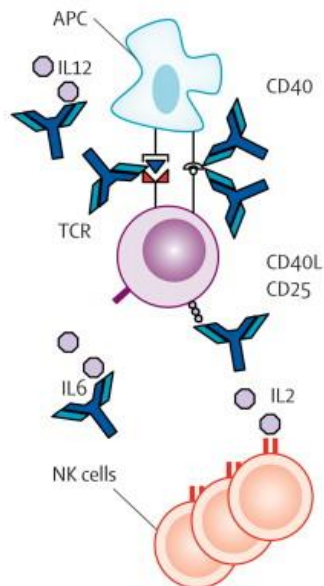
- v akutní fázi **kortikoidy** (methylprednisolon)
 - nespecifická imunosuprese
 - nemají žádný vliv na míru případného reziduálního deficitu, pouze zkracují trvání ataky
 - řada vedlejších účinků (obraz Cushingova syndromu), mj.:
 - hypertenze
 - žaludeční vředy
 - diabetogenní potenciál a redistribuce tuku (centrální obezita)
 - kožní alterace (strie)
 - osteoporóza
 - kognitivní a afektivní změny (kliniky často přehlížené, podmíněno vysokou expresí kortikoidních receptorů v hippocampu a prefrontální kůře)
 - terapie může být doplněna dalšími imunosupresivy/cytostatiky (např. cyklofosfamid) → eskalační léčba
- disease-modifying drugs, biologická léčba
 - **interferon-beta** (1a a 1b)
 - lék první volby
 - společně s glatiramer acetátem, příp. fingolimodem
 - ovlivnění poměru exprese proti/prozánětlivých cytokinů → vliv na diferenciaci CD4⁺ T lymfocytů (↓T_h1, ↑T_h2) s příslušným (pro-, resp. protizánětlivým) fenotypem
 - časté nežádoucí účinky
 - flu-like bolesti hlavy a svalů, nauzea, deprese ad.
 - **glatiramer acetát**
 - směs polypeptidů složených ze čtyř aminokyselin zastoupených v myelinovém bazickém proteinu
 - antigen-specifická imunomodulace, přesný mechanismus nejasný, pravděpodobně důsledkem také ↓T_h1, ↑T_h2
 - **fingolimod**
 - mimikuje účinky endogenního sfingosin-1-fosfátu (S1P)
 - potlačuje uvolňování lymfocytů z lymfatických tkání do cirkulace a tím omezuje infiltraci CNS
 - společně s dimethyl fumarátem a teriflunomidem jediná perorální léčiva pro MS
 - recentně zachyceny jednotky případů progresivní multifokální leukoencefalopatie (častější u natalizumabu, viz dále)
 - **IVIG** (intravenózní imunoglobuliny)
 - multifaktoriální nespecifická imunomodulace
 - **teriflunomid**
 - inhibice de novo syntézy pyrimidinů → snížená proliferace aktivovaných T- i B-lymfocytů
 - **dimethyl fumarát**

- imunomodulace na podkladě ne zcela jasného mechanismu, pravděpodobně zvýšená diferenciace do protizánětlivých T_H2 na úkor T_H1 (obdobně jako u IFN- β)
- **natalizumab** (anti VLA-4)
 - monoklonální protilátka proti $\alpha4\beta1$ integrinu (VLA-4)
 - zamezení interakce VLA4/VCAM při lymfocytární diapedéze
→ výrazné omezení lymfocytární infiltrace CNS
 - efektivnější než DMDs první linie
 - rizikem možnost rozvoje progresivní multifokální leukoencefalopatie v souvislosti s infekcí JC virem u immunosuprimovaných pacientů
 - vzhledem ke značné nákladnosti léčby suboptimální indikační kritéria pro hrazení pojišťovny, postupné zlepšování
- **alemtuzumab** (anti CD-52)
 - původní využití při léčbě chronické lymfocytární leukémie
 - deplece maturovaných CD52+ lymfocytů
 - v EU schválení pro léčbu MS 2013, US FDA 2014
- **rituximab**, ocrelizumab ad. (anti CD-20)
 - deplece B-lymfocytů
 - bez vlivu na terminálně diferenciované plasmatické buňky
 - pro RS ve fázi klinického testování

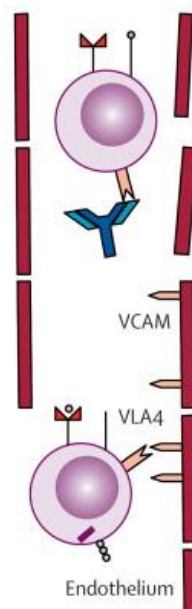
A Depletion



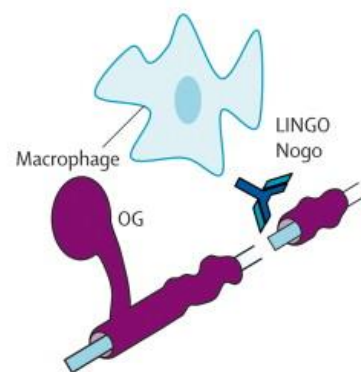
B Inhibition



C Extravasation



D Regeneration



- u maligních forem imunoablativní terapie a autologní transplantace hematopietických kmenových buněk

- Supplementum (seminární práce z klinické imunologie):

Imunopatogeneze sclerosis multiplex

OZ (2010)

Abstrakt

Roztroušená skleróza (RS) mozkomíšní je autoimunitní demyelinizační onemocnění vedoucí k neurologickým poruchám s počátkem typicky u mladých lidí. Výzkumným modelem, ze kterého vychází většina poznatků o imunopatogenezi RS, je experimentální autoimunitní encefalomyelitida. Hlavní role v rozvoji RS je přisuzována Th₁-lymfocytům, které po aktivaci myelinovými antigeny (nebo jim podobnými) migrují do CNS, kde po překonání hematoencefalické bariéry dochází k jejich reaktivaci. Na úrovni předcházející adheze k endotelu je možno terapeuticky ovlivnit průběh onemocnění. Po reaktivaci lymfocytů produkované cytokiny vedou k zánětu a kaskádou dalších procesů k demyelinizaci a axonálnímu poškození. Recentní poznatky poukazují na význam dalších buněčných typů již v iniciálních fázích patogeneze.

Úvod

RS je relativně časté onemocnění s prevalencí v ČR přibližně 100/100 000 obyvatel. Postihuje ženy dvakrát častěji než muže. K první manifestaci příznaků dochází typicky mezi 20. až 40. rokem života a poté onemocnění probíhá zpočátku zpravidla v podobě atak a remisí, primárně progresivní forma je vzácnější, vyskytuje se u přibližně 15% pacientů. Mezi nejobvyklejší neurologické příznaky patří optická neuritida, somatosenzorické poruchy, vegetativní dysregulace, mozečkové poruchy a vestibulární syndrom a později spastické motorické projevy. Mohou být přítomny i psychické změny v podobě alterované afektivity a kognitivního deficitu. Na magnetické rezonanci jsou při použití T2 vážené FLAIR sekvence patrná různě distribuovaná hyperintenzní ložiska představující jednotlivé demyelinizační plaky. Při vyšetření likvoru nacházíme oligoklonální pásy a zvýšenou IgG frakci (zejména IgG1 a IgG3) γ -globulinů. Oproti původním představám jsou neurologické symptomy důsledkem spíše přímého poškození axonů s jejich související degenerací, než prostým snížením rychlosti kondukce v důsledku demyelinizace. Epidemiologické studie naznačují zvýšené riziko rozvoje onemocnění v rodinách s předchozím výskytem RS, výsledky studií genetických jsou ale značně inkonzistentní, za alelu prokazatelně asociovatelnou s rizikem bývá označována (HLA)-DRB1*15, nacházející se na 6. chromosomu.^{1,2}

Hlavní složkou myelinu je myelinový bazický protein (MBP), mezi další komponenty patří myelinový oligodendrocytární glykoprotein (MOG), myelin-associated glycoprotein (MAG) a proteolipidový protein (PLP). Do souvislosti s RS bývá dáván především MBP, novější práce ale poukazují i na význam dalších myelinových proteinů.³

Řada poznatků o imunopatogenezi RS byla získána na základě podobností mezi tímto onemocněním a experimentální autoimunitní encefalomyelitidou. Recentní práce ovšem poukazují na nezanedbatelné rozdíly, která je potřeba brát při úvahách o imunopatogenezi RS v potaz.

Experimentální autoimunitní encefalomyelitis

Experimentální autoimunitní encefalomyelitida je animálním modelem roztroušené sklerózy a poprvé byla popsána při výzkumu encefalomyelitidy vyvolané Pasteurovou vakcínou proti rabies. Ta byla získávána z virem infikované nervové tkáně, takže v průběhu experimentu byla části zvířat aplikována vakcína a kontrolní skupině neinfikovaná nervová tkáň. K rozvoji encefalomyelitidy došlo paradoxně ale i u části kontrolní skupiny. Tento jev byl následně intenzivně zkoumán a byla popsána řada histopatologických i klinických podobností mezi EAE a MS.⁴ V současnosti se k indukci EAE používá myelinových antigenů v kombinaci s Freundovým adjuvans, což je olejová emulze obsahující kromě imunogenu také inaktivovaná mykobakteria, která zvýší imunitní odpověď příjemce. Důkazem pro autoimunitní podstatu bylo uskutečnění adoptivního transferu, i.e. přenosu onemocnění z nemocného zvířete na zdravé pomocí CD4⁺ buněk. Mezi komponenty myelinu, které mohou prokazatelně vyvolat EAE patří MBP, MOG a PLP.⁶ Převažující představa o patogenezi EAE předpokládá ústřední roli autoreaktivních T_H1 lymfocytů. Jejich aktivace a diferenciací vede k následné migraci do CNS, rozvoji zánětu, aktivaci dalších buněčných elementů a demyelinizaci. Protože některé viry (resp. jejich proteiny), e.g. virus Epstein-Barrové (EBV), virus spalniček, nebo HPV-6 sdílejí části homologických aminokyselinových sekvencí s proteiny myelinu, nabízí se možnost infekční iniciace RS mechanismem přes molekulární mimikry, kdy dochází ke zkřížené aktivaci lymfocytů vůči vlastním antigenům. Poškození myelinových struktur v rámci autoreaktivních dějů dále rozvíjí reakci vůči dalším myelinovým epitopům a výsledkem je celková potenciace onemocnění s následným přechodem do chronicity.⁷

Některé novější evidence ale naznačují potřebu částečného zrevidování představy o významu Th₁-lymfocytů v imunopatogenezi RS. Například u myši s knock-outem genu pro IFN- γ nebo IL-12 dochází k rozvoji EAE, naopak IL-23 deficientní myši jsou k EAE zcela rezistentní. IL-23 je klíčový pro vývoj patogenních Th17 buněk. Existují také indicie o funkční úloze buněk typu Th₀. Dále zvýšení exprese Th₁ skupiny cytokinů v CNS snižuje závažnost EAE. Anti-CD4 terapie je v případě EAE velmi efektivní, zavedení do terapie RS ale nebylo úspěšné.⁷ Navíc myelin-reaktivní T-buňky jsou přítomny u zdravých pacientů ve srovnatelné míře jako u pacientů s RS a jsou tedy normální součástí repertoáru T-buněk.⁸ Jejich přítomnost sama o sobě tedy není pro rozvoj autoimunitní poruchy dostačující.

Infiltrace T-lymfocytů do CNS a faktory mající vliv na přechod z remise do relapsu

Aktivované T-lymfocyty musejí na své cestě do CNS překonat hematoencefalickou bariéru (BBB) tvořenou speciálním nefenestrovaným endotelem. Za účelem adheze zvyšují expresi VLA (very late antigen)-4, který je ligandem VCAM-1. VLA-4 bývá též někdy označován jako integrin $\alpha 4\beta 1$. K upregulaci VCAM-1 dochází působením IFN- γ a TNF- α , které jsou produkovány Th₁ lymfocyty. Dalším významným ligandem pro VLA-4 je osteopontin (též SPP), člen proteinové rodiny Sibling (small integrin-binding ligand, N-linked glycoproteins). Navázání osteopontinu na VLA-4 ($\alpha 4\beta 1$ integrin) má 2 důsledky. Jednak dochází ke zvýšení produkce prozánětlivých cytokinů typu (Th₁)- a (Th₁₇) a také k inhibici exprese transkripčního faktoru FOXO3A, který má v regulaci apoptózy vzájemně opačné působení s NF- κ B. Podání rekombinantního osteopontinu ve fázi remise u experimentálních modelů vede k rychlému nástupu relapsu za 24-36 hodin a konsekventnímu prohloubení neurologického deficitu bez návratu do remise. V klinických studiích bylo později prokázáno zvýšení plasmatických koncentrací osteopontinu u pacientů s relapsem, které předcházelo až o měsíc vzniku nových lézí detekovatelných na MRI za použití gadolinia (Gd vizualizuje oblasti s porušením BBB). Osteopontin se tedy významně podílí na regulaci přechodu fází remise-relaps, což je problém velmi zajímavý jak z hlediska teoretického, tak samozřejmě i praktického klinického. Další důležitou substancí pro regulaci homingu je chaperon α B-crystallin, člen superrodiny SHSP. Na úrovni výše zmíněných interakcí působí monoklonální protilátka proti VLA-4 natalizumab (Tysabri) a omezuje tak jak přestup T-lymfocytů do CNS, tak příslušné signalizačně-regulační procesy. To se jeví jako velmi slibná

terapeutická strategie, ve fázi III klinického testování byl prokázán pokles rizika relapsu o 2/3 a snížení výskytu lézí na MRI téměř o 90%. Je ovšem také třeba uvést, že u malého počtu pacientů léčených natalizumabem a zároveň imunomodulačními nebo imunosupresivními léčivými došlo rozvoji multifokální leukoencefalopatie.⁹ Další relativně nově testovanou látkou pro léčbu RS je inhibitor adenosin deaminázy cladribine (klinická studie CLARITY), jinak používaný pro léčbu leukemické retikuloendotheliosy (hairy cell leukemia). ~~V případě úspěšného zavedení do léčby by se jednalo o první perorální léčivo pro RS.~~ (Aktualizace 2015: I přes prokázání účinnosti srovnatelné s alemtuzumabem nebyl zatím cladribine pro léčbu RS schválen EMA ani FDA, důvodem pochybnosti o jeho bezpečnostním profilu. Prvním perorálním lékem pro RS se namísto toho stal fingolimod, perorální forma je v současné době dostupná také v případě teriflunomidu a dimethyl fumarátu.)

Pro lýzu subendoteliální bazální membrány a průchod přes extracelulární matrix obsahující kolagen typu IV tvoří T-lymfocyty matrixové metalloproteázy (MMP, též gelatinázy). Některé z nich jsou přítomny v likvoru pacientů s RS, ale nikoliv u zdravých jedinců. U animálních modelů mají MMP přímý neurotoxický efekt vedoucí k axonálnímu poškození i při absenci lokálního zánětu. Jedním z mechanismů vysvětlujících léčebný efekt IFN- β je právě inhibice MMP. Selektivním tkáňovým inhibitorům MMP je věnováno značné výzkumné úsilí.¹⁰

Po iniciálním narušení integrity hematoencefalické bariéry dochází přestupu dalších buněčných elementů včetně makrofágů a B-buněk.

Zánět v CNS a demyelinizace

Po překročení hematoencefalické bariéry (BBB) dochází k reaktivaci T-lymfocytů. Prvním krokem tohoto procesu je v perivaskulárních prostorech se odehrávající interakce s antigen-presentujícími buňkami exprimujícími CD11c a až poté dochází k přesunu do mozkového parenchymu. Reaktivace vede ke zvýšené tvorbě prozánětlivých cytokinů, které aktivují CD11b+ mikroglie, mají chemotaktický efekt a vedou k rozvolnění BBB a tím usnadňují další mohutnou leukocytární infiltraci. IFN- γ také zvyšuje expresi MHC třídy II v CNS. Aktivované mikroglie jednak produkují T-buňky aktivující cytokiny, např. IL-12, ale také NO a toxické kyslíkové radikály.^{11, 12}

V poslední době byly publikovány také práce poukazující na roli cytotoxických CD8⁺ lymfocytů v patogenezi RS, např. deplece CD4⁺ buněk u pacientů s RS nevede

k žádnému zlepšení, ale léčba alemtuzumabem, která vede k depleci maturovaných populací včetně CD4⁺ i CD8⁺, měla pozitivní dopad.¹⁴ Vysvětlením může být rozdílná role CD4⁺ i CD8⁺ v různých fázích onemocnění (CD4⁺ primárně v iniciálních stádiích).

Aktivace B lymfocytů a následná protilátková odpověď je pravděpodobně nutná pro plný rozvoj demyelinizace. Protilátky se mohou účastnit demyelinizace a axonální destrukce vícero mechanismy, např. opsonizací, fixací komplementu nebo protilátkovou stimulací cytotoxicity závislé na NK buňkách. Existují snahy o využití anti-CD20 protilátky rituximabu pro léčbu RS, výsledky zatím nejsou jednoznačně přesvědčivé. Přítomnosti oligoklonálních IgG pásů v likvoru se používá jako významného argumentu pro diagnózu RS, protože je přítomna až u 90% pacientů s RS. Snahy o nalezení protilátkové specifity nebyly úspěšné. Výsledky výzkumu antiaxonálních protilátek zatím nepřinesly žádné klinicky uplatnitelné výsledky, stejně tak nebyla potvrzena prognostická hodnota protilátek proti MOG a MBP.¹⁵

Reference

1. Jedlička, P., Keller, O. et al., Speciální neurologie, Galén 2005
2. Seidl, Z., Obenberger J. Neurologie pro studium a praxi, Grada 2004
3. Kandel E.R., Schwartz, J., Jessel, T. Principles of Neural Science 4th Ed., McGraw-Hill 2000
4. El Behi, M., Dubucquoi, S., et al. New insights into cell responses involved in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Immunology Letters* 96 ,11–26 (2005).
5. Wekerle, H., Kojima, K., Lannes-Vieira, J., Lassmann, H. & Linington, C. Animal models. *Ann. Neurol.* 36, S47–S53(1994)
6. Zamvil, S., Steinman, L. Diverse Targets for Intervention during Inflammatory and Neurodegenerative Phases of Multiple Sclerosis, *Neuron*, Vol. 38, 685–688 (2003)
7. Hemmer, B., Archelos, J.J., Hartung, H.P., New Concepts in the Immunopathogenesis of Multiple Sclerosis, *Nature Reviews Neuroscience*, Vol. 3, 291-301 (2002)
8. Markovic-Plese, S, Fukuara, H, Zhang, J, al-Sabbagh ,A, Southwood, S, Sette, A, et al. T cell recognition of immunodominant and cryptic proteolipid protein epitopes in humans. *J Immunol* 155:982–92 (1995)
9. Steinman , L. A molecular trio in relapse and remission in multiple sclerosis. *Nature Reviews Immunology*, Vol. 9, 441-447 (2009)
10. Hauser, S.L., Oksenberg, J.R., The Neurobiology of Multiple Sclerosis : Genes, Inflammation and neurodegeneration. *Neuron* 52, 61–76 (2005)
11. Goverman, J. Autoimmune T cell responses in the central nervous system, *Nature Rev Immuno*, Vol. 9, 394-407 (2009)
12. Noseworthy, J.H. Progress in determining the causes and treatment of multiple sclerosis, *Nature*, Vol. 399|Supp A40-A47 (1999)
13. Krishnan, V., Nestler E.J. The molecular neurobiology of depression. *Nature*, 455, 894-902 (2008)
14. Coles, A. J. *et al.* The window of therapeutic opportunity in multiple sclerosis: evidence from monoclonal antibody therapy. *J. Neurol.* 253, 98–108 (2006).
15. Bartos, A. Klinické využití protilátek u roztroušené sklerózy. *Cesk Slov Neurol* N 71/104(1), 26-33
16. Franklin, R J.M. Why does remyelination fail in multiple sclerosis. *Nature Rev Neurosci*, Vol. 3, 705-714 (2002)



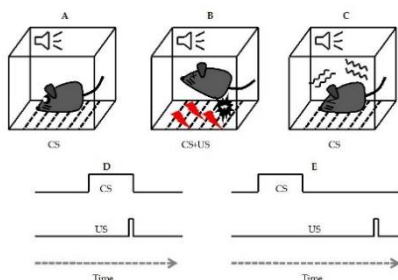
64. Behaviorální modely učení a paměti

- úlohy navržené k testování specifických podtypů učení a paměti

- míra naučení a retence paměťové stopy kvantifikovatelná změnou behaviorálního výstupu

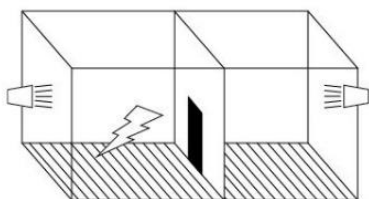
- modely asociativního učení a paměti

○ **fear conditioning**



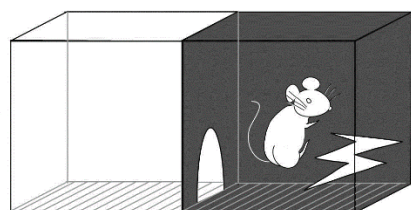
- podmíněný stimulus (CS, e.g. tón nebo světelný podnět) prezentován krátce před nepodmíněným podnětem (US, elektrický šok nebo „air puff“ do oka)
- testovatelnou mírou naučení asociace mezi podmíněným a nepodmíněným stimulem (podmíněná reakce) je freezing
 - při prezentaci samotného podmíněného stimulu zvíře na několik sekund ztuhne (freezing definován jako absence jakýchkoliv motorických projevů s výjimkou respiračních)
- asociace uložena v basolaterální amygdale
- podmíněná reakce se při následné opakované prezentaci CS bez US oslabuje (habituační)
- modifikací úlohy je podmiňování ne stimulem (CS) ale kontextem
 - kontext reprezentován charakteristickým uspořádáním, kódován v hippocampu

○ **active avoidance**



- správná reakce umožňuje vyhnout se trestu
- testovací klec rozdělena přepážkou na dvě části
- úloha podobná fear conditioningu, ale interval mezi CS a US delší, zvíře se může vyhnout averzivnímu stimulu přesunutím do jiné části klece
 - one-way active avoidance (šok vždy ve stejné části klece)
 - two-way shuttle box (CS rozdílný pro různé části klece)
- lze využít též jako model depresivního chování (learned helplessness)
 - pokud je vztah mezi CS a US variabilní (tudíž nepredikovatelný) zvíře se stává apatickým a nesnaží se uniknout trestu (analogie s hypobulií a rezignovaností u depresivní poruchy – ztráta pocitu kontroly nad situací)

○ **passive avoidance**



- potlačení přirozené aktivity umožní vyhnout se trestu
 - např. vrozená tendence myši preferovat temnou část klece před částí osvětlenou
- uspořádání jinak obdobné jako active avoidance
- varianty
 - step-through (klec rozdělena na dvě části)
 - step-down (klec s jediným kompartmentem a elevovanou platformou)

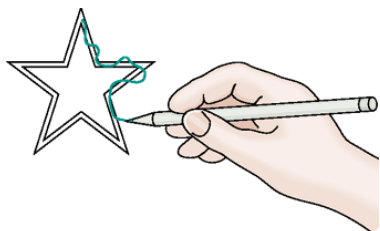
○ **conditional taste aversion**



- forma klasického pavlovovského podmiňování (stejně jako fear conditioning)
- CS asociován s US v podobě nevolnost-vyvolávajícího stimulu → averze vůči jinak neaversionálnímu CS
 - příklad: nadměrná ebrieta vyvolaná konzumací ginu s tonikem → averze vůči samotnému toniku
- učení probíhá i ve spánku (variance s CS čichovým, ne chuťovým)
- struktury: nc. parabrachialis, insula, amygdala
- alternativní názvy : García effect, Sauce-Bernaise syndrome

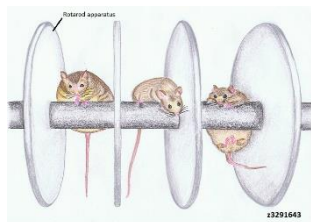
- modely procedurálního učení a paměti

○ **mirror drawing task**



- obkreslování obrazce v zrcadle vzhledem ke stranovému překlopení interferuje s obvyklými pravidly sensorimotorické transformace → zlepšení výkonu odpovídá naučenému potlačení této interference
- demonstruje disociaci mezi procedurální (nedeklarativní) a deklarativní paměť
 - pacienti s narušenou deklarativní paměť (léze mediálního temporálního laloku) mají procedurální učení intaktní

○ **rotarod performance test**



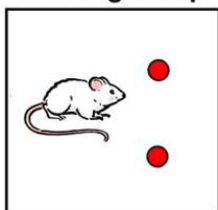
- využití u hlodavců
- zvíře umístěno na rotující tyč, instinktivně se snaží nespadnout
- hodnocen čas do pádu (a jeho postupné prodlužování), reflektuje motorickou koordinaci a udržování rovnováhy
- studium vlivu farmak nebo lézí mozku na výkonnost

- perceptuální učení

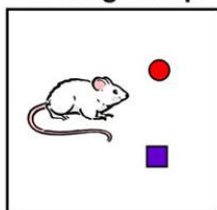
○ **object-recognition task**

- zvířeti nejprve v trénovací fázi prezentovány dva obdobné objekty
- poté v testovací fázi jeden z nich vyměněn za rozdílný
- tendence strávit delší čas prozkoumáváním nového objektu
- rozdíl v čase věnovaném novému a starému objektu brán jako indikátor míry rozpoznání původního předmětu

Training Setup

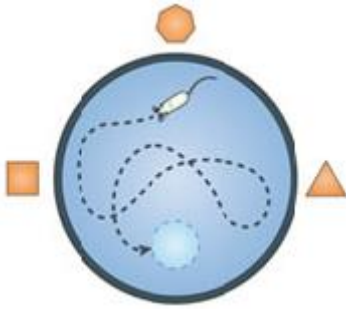


Testing Setup



- modely prostorové paměti (obecně závislé na hippocampální formaci)

○ Morris water maze



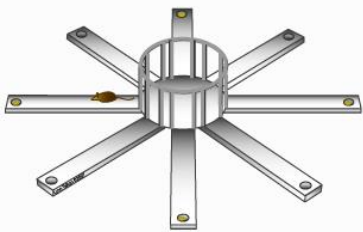
- klasický a nejfrekventněji používaný model prostorové paměti
- oválný bazének s vodou a ostrůvkem
- potkani dobře plavou, ale nemají rádi vodu (myši ještě méně)
- po vhození do bazénku se potkan snaží uniknout nejprve po stěnách, po nadcházejícím neúspěchu exploruje zbytek bazénu a časem narazí na vyvýšený ostrůvek na definovaném místě
- platforma (ostrůvek) těsně pod vodou
- hodnotí se délka trajektorie a zkrácení času dosažení ostrůvku jako míra zapamatování jeho polohy, případně preference daného místa po odstranění ostrůvku
- podél obvodu arény může být umístěna vizuální polohová nápověda (cues)

○ Barnes maze



- kruhový stůl s pravidelně uspořádanými dírami na obvodu
- většina otvorů je skrz, pouze v jedné drop box → zvíře se zde může (s pocitem bezpečí) ukrýt
- na začátku trénovací fáze zvíře experimentátorem navedeno k drop boxu
- v testovací fázi hodnocena rychlost, délka uražené trajektorie a počet chyb
- v porovnání s Morrisovým vodním bludištěm menší distress

○ Radial arm maze

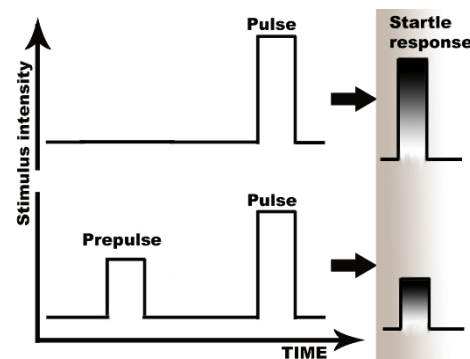


- ze startovací pozice v centru vybíhá (zpravidla 8) radiálně uspořádaných ramen
- na konci jednoho z ramen se nachází odměna
- kromě času hodnocen počet prozkoumávání již projitých (nezapamatovaných) ramen
- zjednodušenou variantou je Y-maze a T-maze
 - studium např. pravo-levé diskriminace
 - pokud není reinforcement (odměna nebo trest) pro jednu z možností, pak přirozená spontánní alternace (optimalizuje exploraci), závisí na mediální prefrontální kůře a bazolaterální amygdale

- další často využívané behaviorální modely (byť sensu stricto ne modely učení a paměti)

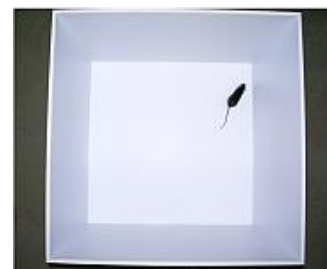
○ **prepulzní inhibice úlekové reakce**

- odráží sensorimotorický gating (filtrování)
- pulse - silný (nejčastěji akustický) stimulus vyvolá úlekovou reakci (startle)
 - u zvířat nadskočení, u lidí mrknutí (elektromyograficky snímané)
- prepulse - předcházející slabší stimulus oslabuje startle
- PPI narušena u schizofrenie i jejích animálních modelů (NMDA antagonisté, e.g. MK-801)



○ **open-field test**

- používá se k hodnocení lokomotorické aktivity a úzkosti
- po umístění do arény se zvíře drží u stěn (thigmotaxe)
 - strach z nového prostředí
- později tendence k exploraci centrálnějších částí
- převažující thigmotaxe → anxieta
- hyperlokomoce po aplikaci NMDA antagonistů jako model psychózy
 - v některých aspektech validita modelu sporná (paranoidnímu ladění popisovanému po podání lidským subjektům by měla spíše odpovídat zvýšená thigmotaxe, navíc disociativní efekt sám o sobě narušuje motoriku)
- vertikální hyperaktivita (panáčkování) po administraci stimulantů, e.g. metamfetaminu, jako model perseverativního chování na podkladě hyperdopaminergního stavu



○ **elevated-plus maze**

- model úzkosti
- hodnotí se čas strávený v otevřených a uzavřených ramenech
 - anxiolytika zvyšují čas strávený v otevřených



○ **tail suspension test, forced swim test**

- další testy pro hodnocení úzkosti
- screening nových antidepressiv

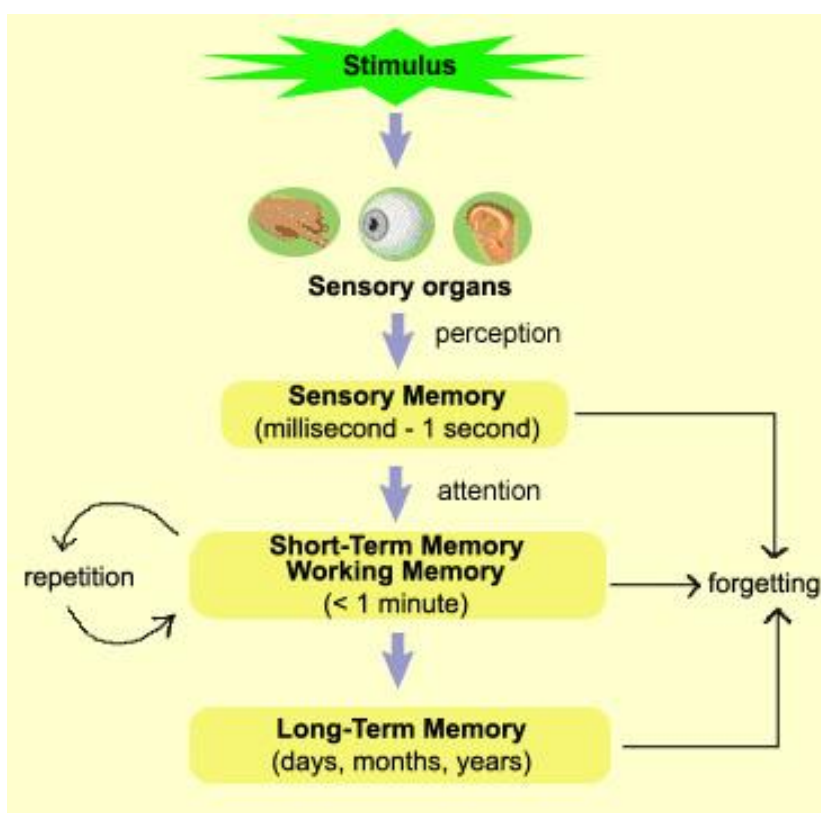


65. Neurofyzologie učení a paměti

- učení je proces získávání nových informací, jehož výsledkem je paměť (paměťová stopa)
 - paměťová stopa je mechanistickým podkladem uložení dané vzpomínky v neuronálních sítích mozku → tzv. engram (viz 22)
 - nutnou podmínkou pro vytvoření paměťové stopy je neuronální plasticita → změna funkce a struktury neuronálních sítí v důsledku učení
 - funkčním projevem paměti je adaptivní změna chování (a/nebo myšlení u lidí) na základě předchozích zkušeností

- paměť z hlediska doby uložení informací

- **senzorická**
 - milisekundy až sekundy
 - ikonická paměť pro zrak a echoická pro sluch
- **krátkodobá**
 - krátkodobá epizodická paměť pro nedávné události
 - pracovní paměť je součástí exekutivních funkcí, umožňuje další aktivní manipulaci s jejím obsahem
 - sekundy až minuty
- **dlouhodobá**
 - dny až roky

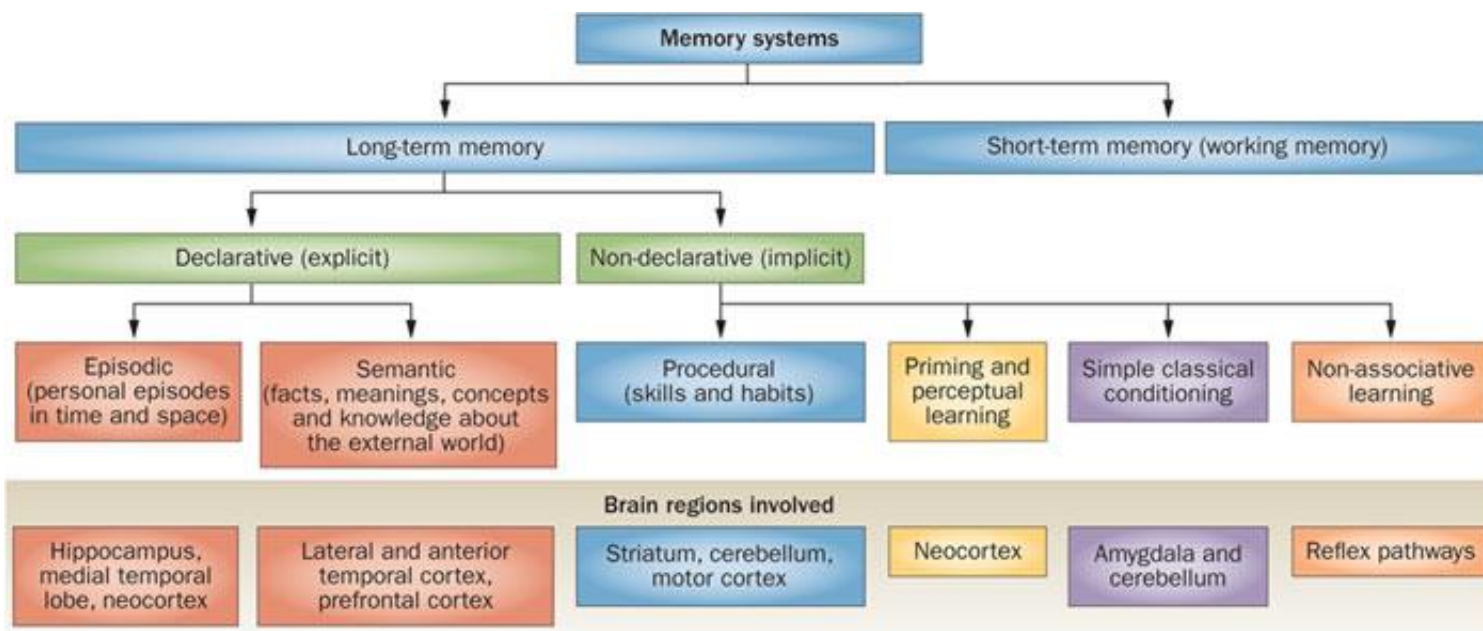


- fáze učení a paměti

- **encoding**
 - **acquisition** → vytvoření paměťové stopy po zpracování daných informací sensorickými systémy
 - sensorické buffery (analogie s počítačovou vyrovnávací pamětí) → sensorická paměť
 - **consolidation** → postupný proces upevňování paměťové stopy
- **storage**
 - zkonsolidované dlouhodobé paměťové stopy
- **retrieval**
 - využití informací z paměti pro myšlení, rozhodování a chování
 - reaktivace paměťové stopy může interferovat s jejím obsahem (rekonsolidace)
 - recall (recollection) vs. recognition (familiarity)

- dva hlavní typy dlouhodobé paměti

- **deklarativní** (explicitní)
 - vědomá paměť pro události a znalosti
 - obsah verbalizovatelný (deklarovatelný)
 - podtypy
 - epizodická → události
 - sémantická → znalosti a fakta
- **nedeklarativní** (implicitní)
 - konkrétní obsah verbálně nedeklarovatelný, člověk si je vědomý pouze důsledku dané paměti (např. umím řídit auto)
 - podtypy
 - procedurální → automatizované dovednosti (motorické i kognitivní), návyky chování
 - percepční učení → optimalizace rozpoznávání v sensorických systémech
 - klasické (pavlovovské) podmiňování → asociace mezi podmíněnými a nepodmíněnými podněty
 - neasociativní učení → modifikace síly reflexů



- konsolidace (upevňování) paměti

- **synaptická**
 - late-LTP (viz 22)
- **systémová**
 - postupný transfer deklarativních paměťových stop z hippocampu do kůry
- **rekonsolidace**
 - opětovná konsolidace reaktivací paměťové stopy
 - při reaktivaci paměťová stopa náchylná k modifikaci

Deklarativní paměť

- obsah deklarativní paměti je možné verbálně sdělit (deklarovat), vědomý přístup k obsahu

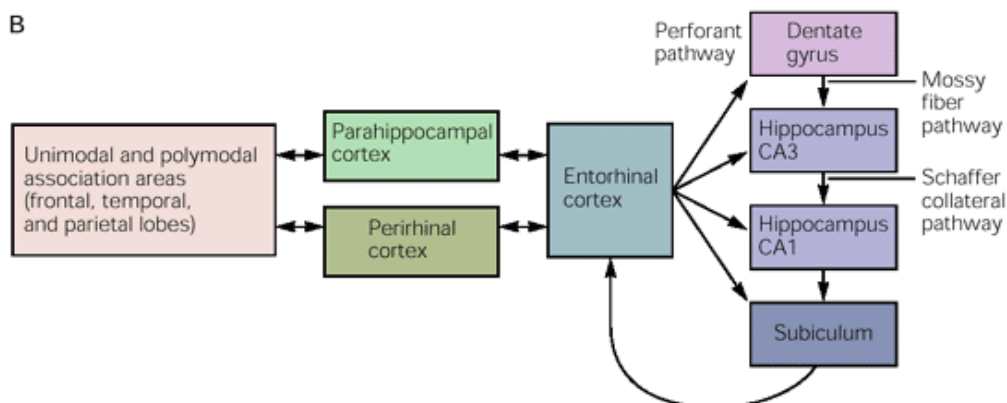
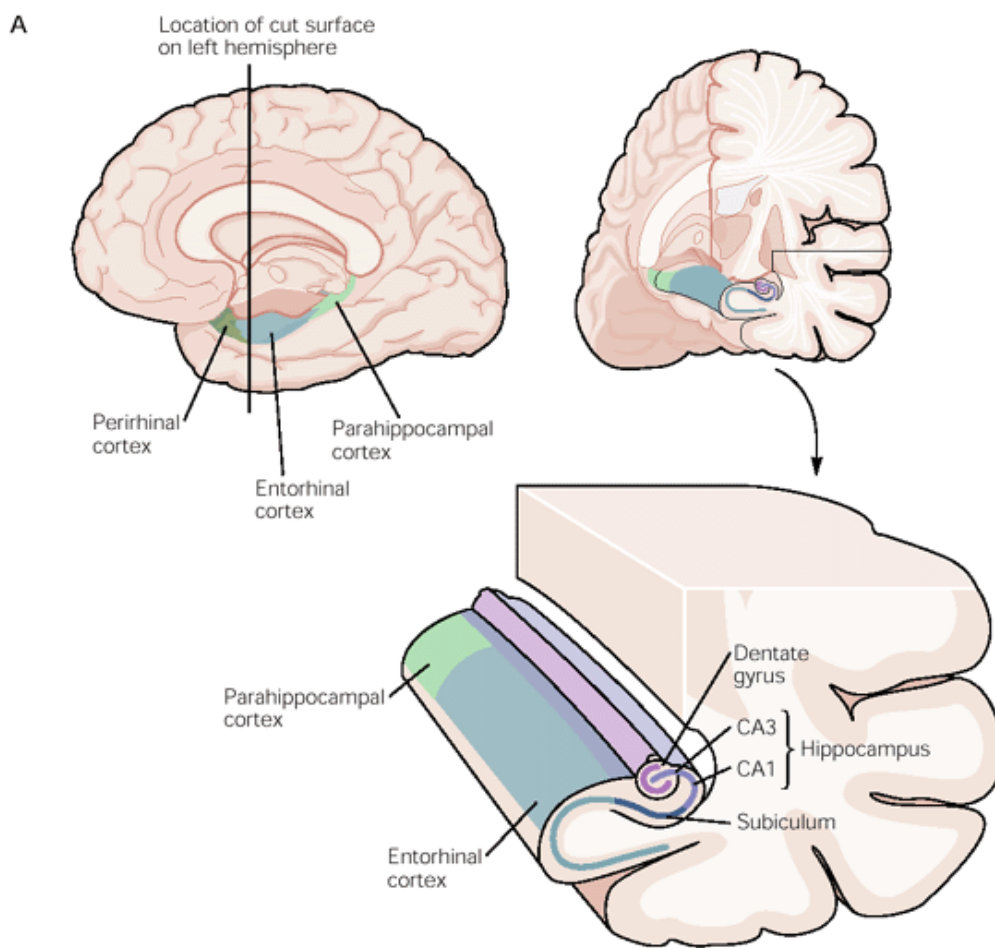
- **dvě komponenty** („remembering vs. knowing“)

- **epizodická paměť**
 - události
 - epizodické paměťové stopy se prostřednictvím postupné generalizace mohou transformovat v sémantické (např. zobecnitelná empirie lékaře při výkonu jeho praxe)
- **sémantická**
 - znalosti a fakta
 - na rozdíl od epizodické paměti nezávislá na časoprostorovém kontextu
 - spojením mezi epizodickou a sémantickou pamětí je tzv. source memory → člověk si může být vědom, kdy a za jakých okolností získal nějakou znalost

- epizodická a sémantická paměť společně vytvářejí paměťový „obraz“ (reprezentaci) života a světa daného člověka („co jsem prožil a co vím“) → autobiografická paměť

- pro vytváření deklarativních paměťových stop je klíčová **hipokampální formace**

- skupina struktur v hloubce temporálního laloku (MTL = medial temporal lobe)
 - **hipocampus**
 - **entorhinální kůra**
 - **subiculum** (+pre-, para- a post-subiculum)
- informace z uni- a polymodálních kortikálních asociačních oblastí konvergují v entorhinální kůře
 - přes perirhinální („what“ → laterální EC) a parahipokampální kůru („where“ → mediální EC)
- z entorhinální kůry dále do hippocampu



- z hippocampu při konsolidaci paměťová stopa postupně přesouvána do kůry
 - v kůře uložená v distribuované (nelokalizované) formě
 - při konsolidaci ve spánku zrychleně přehrávány sekvence aktivity proběhlé v průběhu dne v bdělosti → sequential replay
 - vazba na charakteristický elektrofyziologický element, tzv. sharp-wave/ripple komplexy
 - při bdělosti předcházející aktivita zrychleně přehrávána v obráceném směru (reverse replay)
- proces ukládání i vybavování vzpomínek modulován mediální prefrontální kůrou
- pacient H.M. → bilaterální resekce částí MTL včetně obou hippocampů pro farmakorezistentní epilepsii vedlo k úplné anterográdní amnézii (a pouze mírné retrográdní)
 - neschopnost zapamatování si nového s relativně nedotčenými staršími vzpomínkami
 - implicitní učení intaktní
 - explicitní sensorická a krátkodobá paměť nenarušená, defekt transferu do paměti dlouhodobé
- pro sémantické učení není zcela nezbytný hippocampus, při jeho lézi (a při nepoškození parahippokampální kůry) zůstává částečná schopnost zapamatování nových znalostí
- amnézie také při lézích septa (cholinergní modulace), některých částí thalamu (mediodorzální jádro) a corpora mamillaria
 - Korsakovův syndrom
 - degenerace corpora mamillaria a thalamu vede k anterográdní a retrográdní amnézii (jeden z vícero symptomů)
 - u ethyliků, příčinou deficiencie thiaminu (vitamin B1)
 - asociován s Wernickeovou encefalopatií (sy Wernicke-Korsakoff)

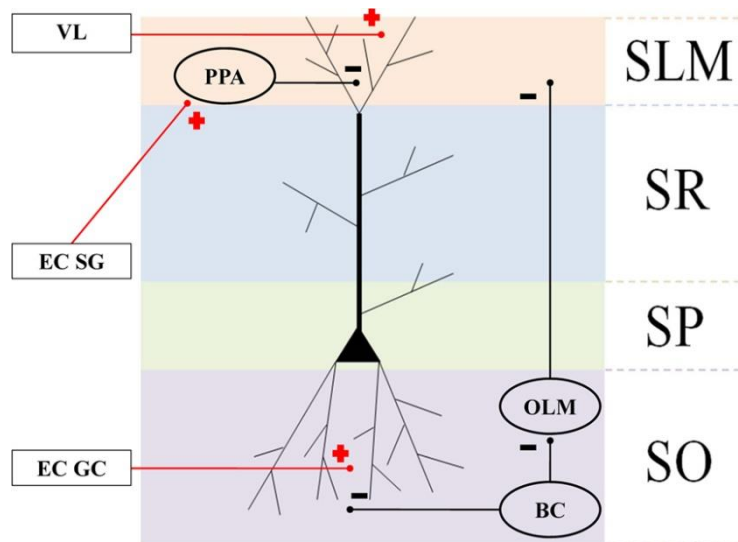
- hippocampus

- hippocampus je latinsky mořský koník

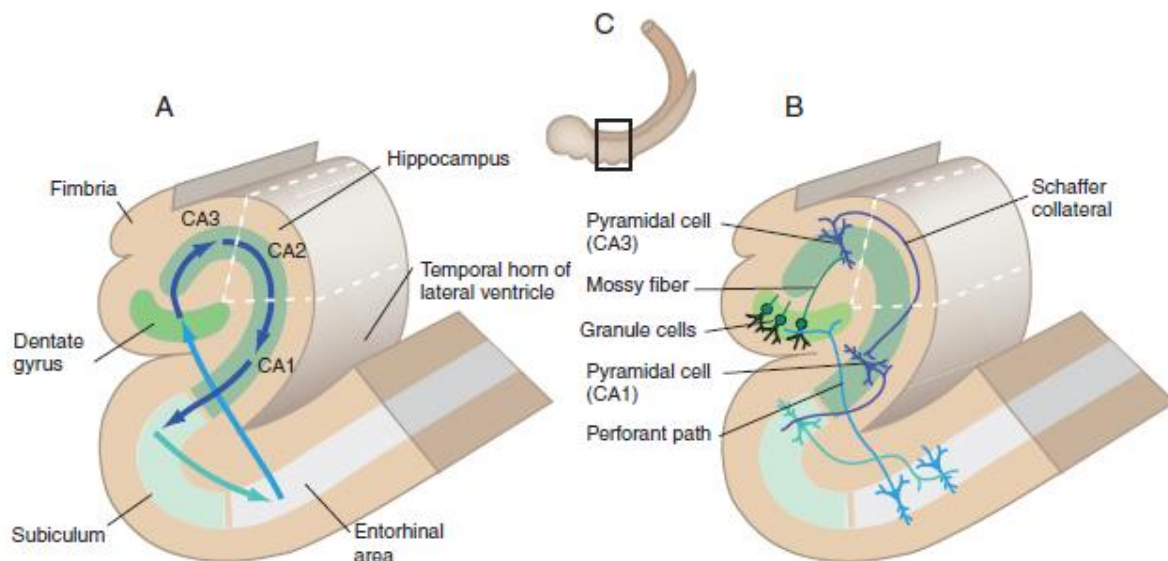


- principiální funkcí je pravděpodobně organizace paměťových stop v prostoru a čase a jejich následná konsolidace
 - zároveň tím hippocampus poskytuje kontext pro aktivitu dalších systémů mozku → vytváření kontextuálních reprezentací

- v neuroanatomii třívrstevný fylogeneticky starší archicortex, v neurofyzilogii rozlišovány 4 vrstvy (od povrchových k hlubokým):
 - stratum lacunosum-moleculare
 - stratum radiatum
 - stratum pyramidale
 - stratum oriens



- podoblasti hippocampu
 - gyrus dentatus
 - sektory CA3- CA1 (CA = cornu ammonis, vlastní hippocampus)
 - tvarem připomíná beraní rohy egyptského boha Ammona
- **základní zjednodušené zapojení:**
 - **EC → DG → CA3 → CA1 → subiculum → EC**
 - entorhinální kůra → (perforant pathway) → granulórní buňky DG
 - asociativní LTP (viz 22)
 - granulórní buňky DG → (mossy fiber pathway) → pyramidové buňky CA3
 - neasociativní LTP
 - pyramidové buňky CA3 → (Schafferovy kolaterály) → pyramidové buňky CA1
 - výstup přes subiculum zpět do entorhinální kůry



- hippocampus (hlavně ventrální část) má také extenzivní spojení s dalšími limbickými strukturami
 - amygdala, cingulum a septum
 - eferentně pro informace o kontextu emočních vzpomínek
 - aferentně pro emoční zabarvení (valenci) autobiografické paměti a emoční modulaci sémantického učení
 - → snazší zapamatování znalostí se subjektivním významem (asociované s emocemi)
 - vliv motivace a zvědavosti na zapamatování je mediován dopaminergními vstupy z VTA

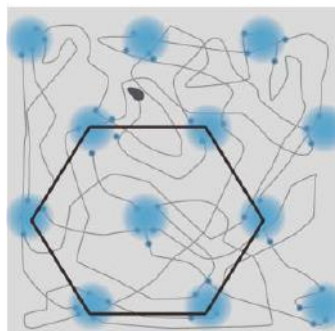
- prostorové funkce hipokampální formace

- prostorové funkce poskytují prostorový kontext pro epizodickou paměť
 - prostorová paměť někdy řazena jako podtyp deklarativní paměti
 - u zvířat jako model lidské deklarativní paměti
- hippocampus vytváří reprezentace prostoru a je nezbytný pro navigaci (kognitivní mapy)
 - exocentrický referenční rámec (vztažený na orientační body v okolním prostředí) → pohyb v prostředí
 - druhým referenčním rámcem je egocentrický v posteriorní parietální kůře (vztažený k vlastnímu tělu) → interakce s prostředím
 - konvergence zrakových, somatosenzorických a sluchových informací → reprezentace peripersonálního prostoru

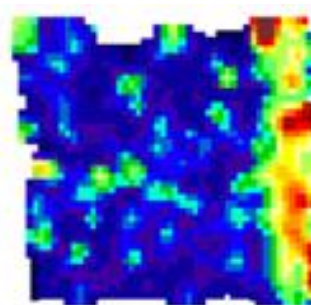
- specializované typy neuronů kódují různé aspekty pozice v prostoru
 - **place cells** → aktivní pouze ve vybraném místě prostoru
 - v hippocampu
 - remapping, firing citlivý na neprostorové proměnné (rychlost pohybu, odměna)



- **grid cells** → hexagonální mřížka reprezentující prostor
 - v entorhinální kůře
 - nezávislé na vnějších orientačních bodech (na rozdíl od place cells)
 - „path integration“ vstup pro place cells
 - společně s place cells (O'Keefe) za jejich objev NC 2014 (Moserovi)



- **border-cells** → aktivní při přechodu hranic prostředí
 - např. subiculum, entorhinální kůra
 - část aktivní pouze jednosměrně (např. přechod ven, ale ne dovnitř)



- **head-direction cells** → selektivní pro úhel rotace hlavy
 - např. entorhinální kůra a postsubiculum, další oblasti mimo MTL
- recentně popsány speed cells v entorhinální kůře

- neurogeneze v hippocampu

- v lidském hippocampu vzniká i v dospělosti každý den cca 700 nových neuronů
 - subgranulární zóna gyrus dentatus
 - roční turnover 1.75 % z obnovitelné frakce
 - obměna se týká 1/3 všech neuronů hippocampu
 - stanoveno pomocí genomických koncentrací radioaktivního ^{14}C , který se do prostředí dostal z testů jaderných bomb → přesná znalost poločasu jeho rozpadu umožňuje určit stáří buněk
 - funkční význam a souvislost neurogeneze s depresivní poruchou viz 58
- druhým místem neurogeneze je subventrikulární zóna
 - u zvířat rostrální migrační proud do čichového bulbu
 - u lidí migrace do striata

Nedeklarativní paměť

- využití implicitní paměti není spojené s vědomím, existence implicitní paměťové stopy odvoditelná pouze z konsekventních behaviorálních výstupů (jejich změn)

- procedurální

- dovednosti (skills, motorické i kognitivní) a návyky (habits)
- při dovednostech sekvenční automatizace komplexnějších pohybů (obecněji úkonů)
- struktury pro skill learning (blíže viz 38)
 - bazální ganglia
 - selekce a automatické vytváření naučených složitějších pohybových sekvencí
 - automatizované navazování jednotlivých pohybů na sebe a v závislosti na okolnostech (např. řízení auta)
 - mozeček
 - učení konkrétních implementačních detailů pro abstraktněji reprezentované dovednosti v BG
 - časová koordinace jednotlivých pohybů (intervaly)
 - synergie: svalová koordinace při naučených pohybech
 - části kůry
 - suplementární motorická a premotorická kůra
 - zadní parietální kortex
- habits
 - automatizované návyky chování
 - bazální ganglia
 - dvě fáze formování návyků
 - action-outcome associations → operantní podmiňování
 - odměna nebo trest zvyšuje, resp. snižuje pravděpodobnost daného chování
 - apetitivní → positive reinforcement
 - averzivní → negative reinforcement
 - dorsomediální striatum

- stimulus-response associations
 - postupný vznik v návaznosti na A-O
 - na rozdíl od A-O už nejsou citlivé na změny výsledné subjektivní hodnoty
 - dorsolaterální striatum
- operantní podmiňování (instrumentální) → action-outcome learning

- klasické (Pavlovovské) podmiňování

- vytvoření asociace mezi podmíněným (CS) a nepodmíněným stimulem (US) → izolovaný CS vyvolává reakci stejnou jako US
 - např. sluchové strachové podmiňování (fear conditioning), vytvoření asociace mezi tónem (CS) a elektrickým šokem (US) vede po naučení asociace k projevu strachu (u zvířat freezing - ztuhnutí) při zaznění samotného tónu
- asociace CS-US je uložena v amygdale
 - v její bazolaterální části
- na některých formách klasického podmiňování se podílí i mozeček

- neasociativní učení

- reflexy
- nedochází k vytváření nových asociací → modifikována síla odpovědi na nepodmíněný podnět
 - senzitivace → zesílení odpovědi
 - habituace → oslabení po opakované prezentaci stimulu
 - mechanismy neasociativního učení u Aplysie (zej) → Eric Kandel NC 2000
 - withdrawal reflex (gill-siphon)

-priming a percepční paměť

- priming
 - změna zpracování stimulu v důsledku předchozí prezentace daného stimulu → zrychlené zpracování, efektivnější rozpoznání
- více podtypů dle ovlivněné úrovně zpracování informací: percepční, konceptuální a sémantický priming

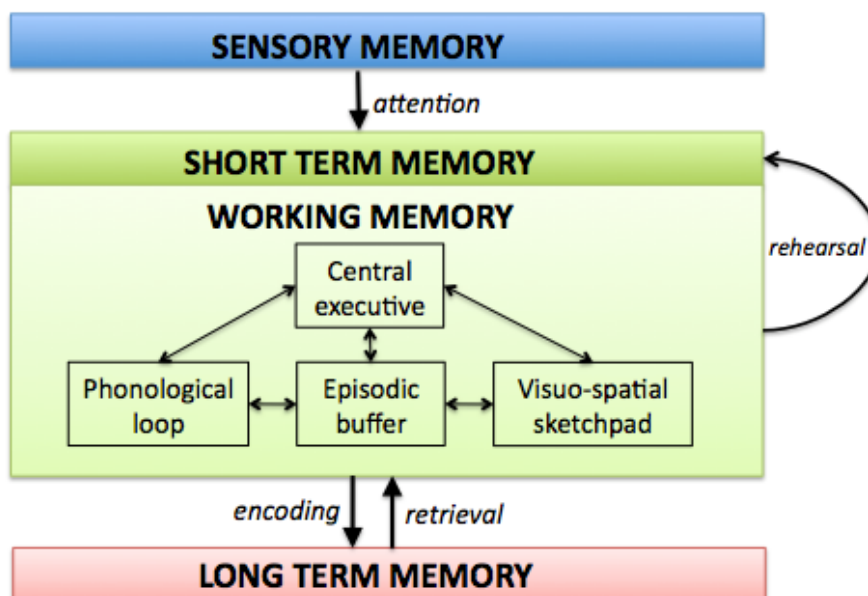
Pracovní paměť

- součást krátkodobé paměti
 - druhou podčástí je krátkodobá epizodická paměť („co jsem dělal před chvílí“), ze které se pouze část dostává do paměti dlouhodobé
 - některými autory řazena mezi časnou dlouhodobou
- umožňuje aktivní manipulaci s obsahem a jeho využití pro myšlení a rozhodování → exekutivní funkce
- limitovaná kapacita, v průměru 7 položek („The Magical Number Seven, Plus or Minus Two.“)
 - strategií pro zvýšení efektivní kapacity je chunking:

IBMJFKFBIUSACD

IBM JFK FBI USA CD

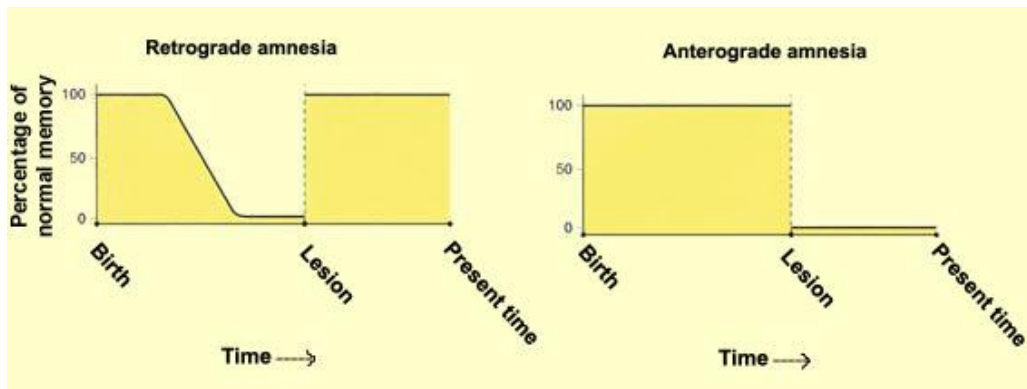
- **funkčně tři komponenty** (Baddeley model)
 - **central executive**
 - koordinuje následující rehearsal mechanismy (senzorické buffery a epizodický buffer) a umožňuje kognitivní manipulaci s jejich obsahem
 - dorzolaterální prefrontální kůra (BA 46)
 - **visuospatial sketchpad**
 - pracovní paměť pro zrakové a prostorové informace
 - parieto-okcipitální oblasti oboustranně
 - **phonologic loop**
 - sluchové informace
 - levý gyrus supramarginalis
 - někdy přidáván ještě epizodický buffer
 - levý gyrus supramarginalis



- úzká souvislost s orientovanou pozorností → determinace vstupů do pracovní paměti
- vstupním obsahem může být část recentní percepce nebo reaktivovaná stopa dlouhodobé paměti
- neurofyziologicky dvě složky
 - maintenance → sustained neural activity in PPC (posterior parietal cortex)
 - manipulation → control of maintenance regions by PFC (prefrontal cortex)
 - neuronálním mechanismem retence jsou pravděpodobně reverberace mezi PFC a PPC

Poruchy paměti

- **amnézie**
 - anterográdní a retrográdní



- **hypermnézie**
 - schopnost nadměrného zapamatování detailů, většinou v konečném širším behaviorálním důsledku kontraproduktivní (přehlcení nepodstatnými detaily a omezená schopnost abstrakce podstatného)
 - může být důsledkem synestézie
 - synestézie = vnímání vjemů v jedné senzické modalitě zároveň evokuje percepce v modalitě jiné (seeing sounds, hearing colors..)
 - různé druhy
- **tranzitorní globální amnézie**
 - přechodná anterográdní a retrográdní amnézie
 - bez organického podkladu, etiopatogeneze nejasná



66. Spánek a bdění

- fáze spánku a jejich EEG obraz

○ NREM (nonREM)

▪ Fáze I

- přechodná fáze mezi bdělostí a spánkem
- pokles vysokofrekvenční aktivity charakteristické pro bdění

▪ Fáze II

- v EEG patrná zvýšená synchronizace (theta aktivita, 4-7) s charakteristickými přechodnými elementy (spánková vřeténka a K-komplexy)
- spánková vřeténka jsou přechodné oscilace se zvýšenou frekvencí (7-15 Hz) trvající 1-2 s
- K-komplexy představují pomalé vysoce synchronizované thalamokortikální oscilace
- snížení svalového tonu, pokles tělesné teploty a zpomalení dýchání

▪ Fáze III

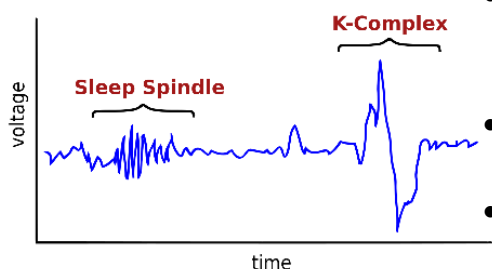
- zvýšený výskyt delta aktivity (0.5-4 Hz)

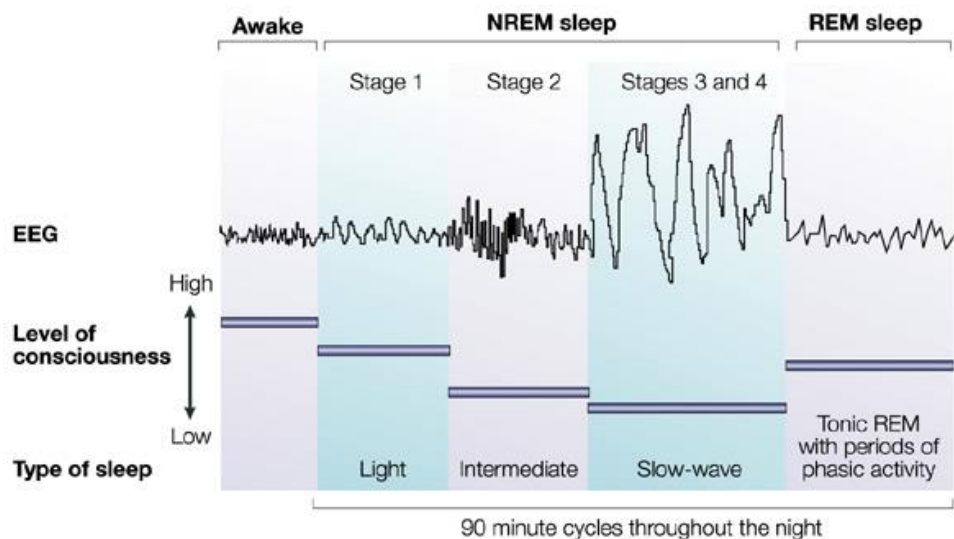
▪ Fáze IV

- nejhlubší fáze spánku (nejobtížnější probuzení)
- masivně synchronizovaná aktivita
- pomalé delta vlny (0.5-2 Hz) s vysokou amplitudou
- někdy slučována dohromady s fází III (slow-wave sleep)

○ REM (rapid eye movement)

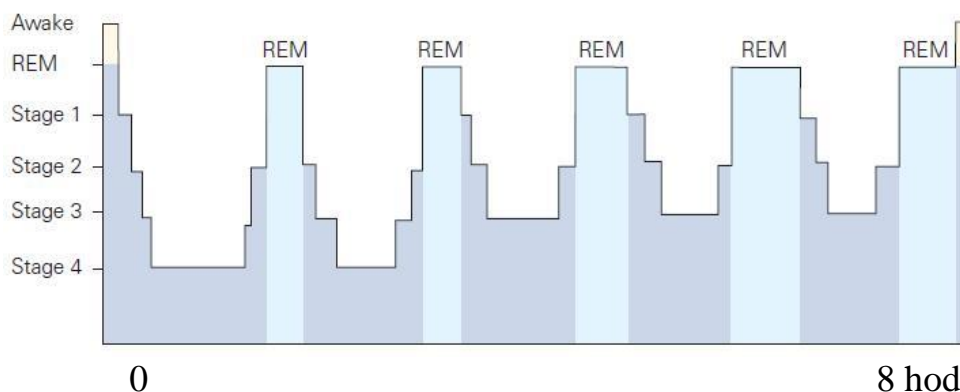
- desynchronizovaná aktivita podobná bdělosti
- odpojení sensorických vstupů a motorických výstupů na úrovni thalamu
- cca 25% celkového času spánku
- snění
 - funkce enigmatická
 - lucidní snění (stav, při kterém si je člověk vědom snění a může aktivně ovlivňovat obsahu snu, možno arteficiálně indukovat elektrickou stimulací mozku na low-gamma frekvenci)
 - sny mohou být přítomny i v NREM, ale kvalitativně odlišné, kratší a méně vizuální, více racionální
 - často bizarní obsah snů, rozvolněné asociace → vzorec aktivace/deaktivace oblastí mozku v REM spánku podobný změnám u psychotických stavů





Nature Reviews | Immunology

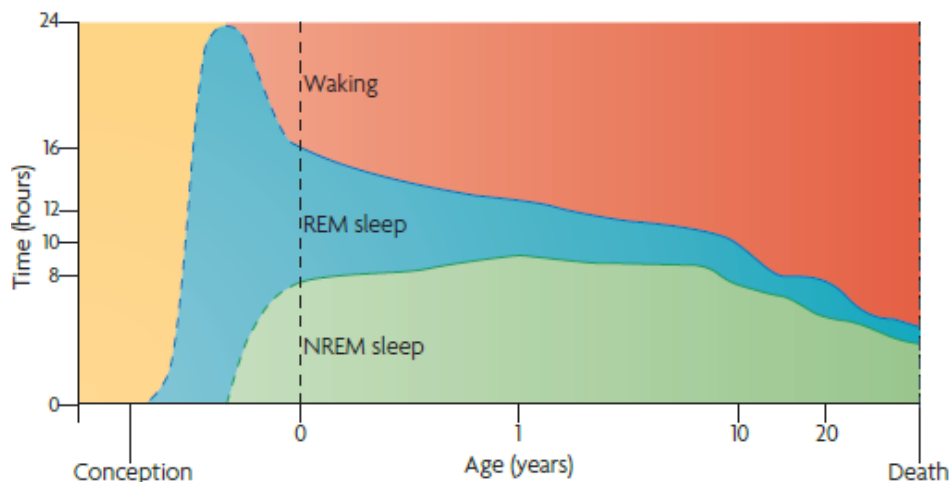
- struktura spánku:



- funkce spánku

- **homeostatická (metabolická) funkce**
 - snížení energetické spotřeby organismu (evolučně výhodné během tmy nebo světla dle živočišného druhu)
 - zvýšený anabolismus
 - v mozku syntéza a recyklace neurotransmiterů, proteinů a dalších metabolitů
- **plasticita a učení**
 - **konsolidace deklarativní paměti**
 - fixace paměťových stop získaných v průběhu dne
 - v hippocampu zrychleně přehrávána předcházející aktivita proběhlá během bdělosti (sekvence firingu place cells u animálních modelů)
 - transfer starších paměťových stop z hippocampu do kůry
 - **synaptická homeostáza**
 - „reset“ části přes den modifikovaných synapsí za účelem jejich opětovného využití (neuronální podklad pro rčení „ráno moudřejší večera“)

- spánek a jeho stádia v závislosti na věku:

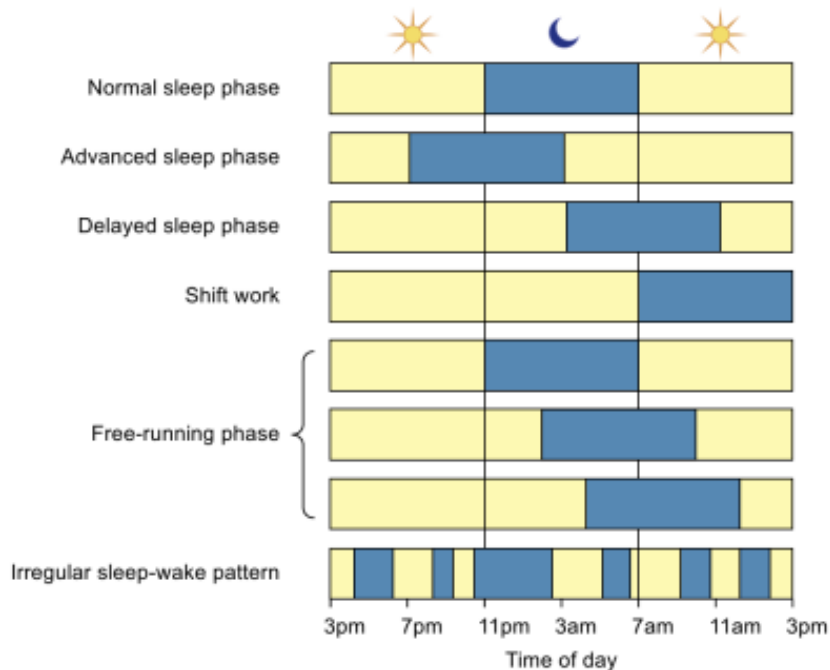


- neuronální struktury a mechanismy regulace spánku a bdění:

- **nc. suprachiasmaticus (SCN)**
 - master circadian pacemaker
 - molekulární oscilátor vytvářející signál pro cirkadiánní rytmicitu
- **VLPO (ventrolaterální preoptická area hypothalamu)**
 - hlavní sleep-promoting area
 - většina neuronů GABAergní
 - aktivita modulována noradrenalinem, serotoninem, acetylcholinem a adenosinem
 - kofein zvyšuje bdělost antagonismem A2A adenosinových receptorů (kritickou strukturou ale nc. accumbens shell)
 - inhibuje nc. tuberomamillaris (TMN)
- **TMN**
 - hlavní wake-promoting area
 - difúzní histaminergní aktivační projekce do kůry
 - vysvětluje tlumivý účinek antihistaminik
 - též excitace ascendentního retikulárního aktivačního systému
 - projekce do lc. coeruleus (noradrenergní jádro) a do ncc. raphe (serotonergní jádra)
- ascendentní retikulární aktivační systém
 - projekce do kůry a aktivačních intralaminárních jader thalamu
 - tvořen vybranými podčástmi retikulární formace (NE + ACh)
- pedunkulopontinní a laterodorsální tegmentum (PPT a LDT)
 - cholinergní REM-on cells, v bdělosti součást ARAS
 - vzájemná inhibice s REM-off cells v locus coeruleus a raphe
 - „flip-flop switch“ mechanismus pro přepínání NREM a REM

- orexinový/hypocretinový systém
 - integrace spánkových a energetických potřeb organismu
 - projekce z laterálního a posteriorního hypothalamu
 - moduluje aktivitu všech výše zmiňovaných jader (s výjimkou SCN)
 - dále eferentace do kůry a limbických struktur
 - role v motivovaném chování
 - dysregulace patogenetickým mechanismem narkolepsie (viz dále)
- **vybrané důsledky spánkové deprivace**
 - mírná (a chronická) : snížená kognitivní výkonnosti (pozornost, paměť), iritabilita, při chronické též zvýšená náchylnost k infekcím
 - jednorázová spánková deprivace (bdění přes jednu noc) má paradoxně klinicky prokázaný (transientní) antidepressivní efekt
 - těžká (>100 hodin kontinuálně) : halucinace a paranoidní myšlení
- **poruchy spánku** (dle ICD-9, v podkategoriích vybrané diagnózy, ne kompletní výčet)
 - **insomnie**
 - subjektivní pocit nedostatečného spánku spojený s obtížným usínáním, přerušovaným spánkem nebo předčasným probouzením
 - úbytek hlubších NREM stádií v rámci stárnutí
 - asociace s řadou somatických i psychiatrických onemocnění (např. brzké probouzení u depresivních pacientů)
 - **poruchy dýchání vázané na spánek**
 - syndrom spánkové apnoe
 - přerušování dýchání ve spánku na více než 10 sekund
 - zpravidla obstrukční podklad (na úrovni dýchacích cest), vzácně centrální
 - Ondinina kletba (kongenitální centrální hyporespirační syndrom)
 - zástava dechu ve spánku na podkladě poruchy autonomní regulace respirace
 - pacienti celoživotně odkázáni na ventilátor
 - vzácně může být i vznik de novo (AD, MS)
 - **hypersomnie**
 - narkolepsie
 - nadměrná denní spavost
 - usínání i v průběhu aktivity
 - často s kataplexií (svalová slabost bez poruchy vědomí)
 - podkladem dysfunkce hypocretinového/orexinového systému
 - léčba: modafinil, methylfenidát, amfetaminy
 - Kleine-Levinův syndrom („Syndrom šípkové růženky“)
 - epizodická hypersomnie doprovázená afektivními i kognitivními alteracemi
 - velmi vzácný (prevalence 1 případ/1 milion obyvatel)

- **poruchy cirkadiánního rytmu**
 - zkrácení nebo prodloužení 24 hodinového spánkového cyklu
 - posunutí spánkové fáze, jet lag, směnný provoz



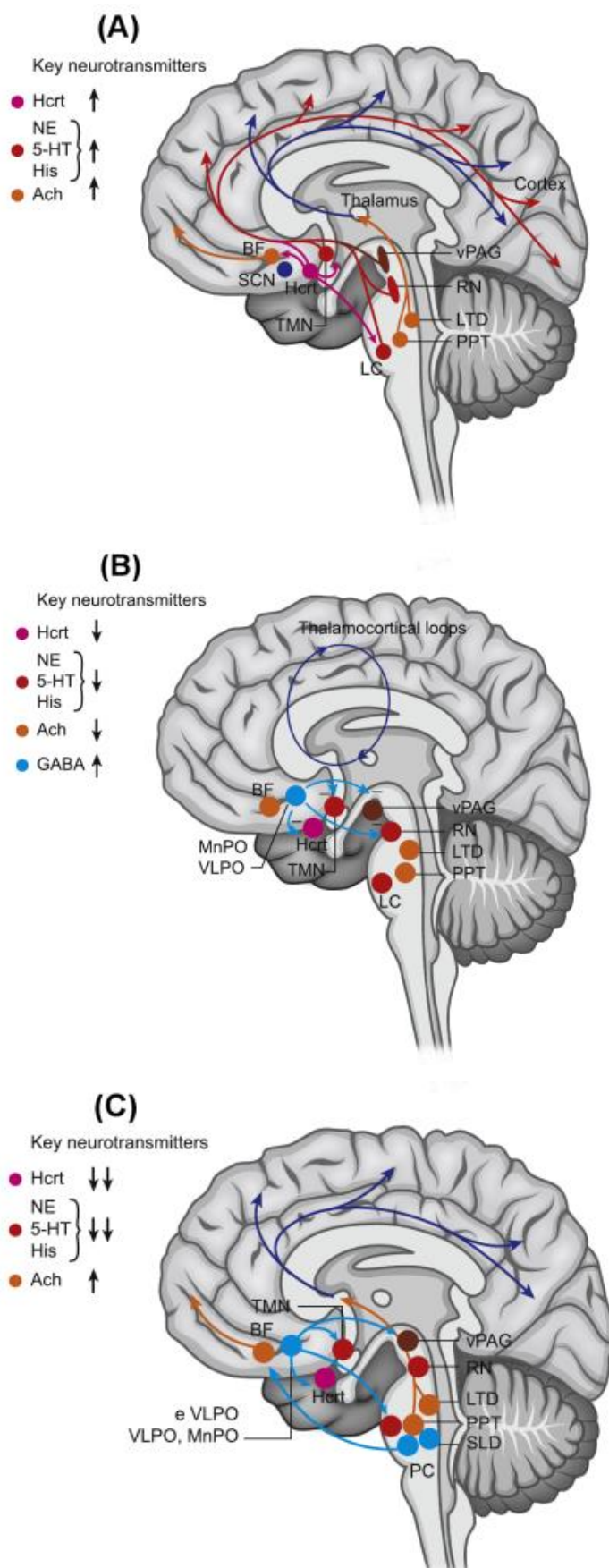
- **parasomnie**
 - Somnambulismus (náměsíčnost)
 - disociovaná probouzeční reakce
 - vazba na NREM
 - noční můry
 - Vazba na REM
- **abnormální pohyby vázané na spánek**
 - automatizovaná pohybová aktivita narušující spánek
 - e.g. restless-leg syndrome
 - parestézie až bolesti dolních končetin spojené s jejich škubavými pohyby

Bdění

- pro bdění nutná aktivace kůry kmenovými a diencephalickými ascendentními aktivačními projekcemi
 - modulace kortikální excitability
 - desynchronizace korové aktivity
- histaminergní projekce z TMN
- ascendentní retikulární aktivační systém
 - monoaminergní a cholinergní projekce z kmene
 - vliv na kůru přímý i nepřímý via thalamus
 - excitace intralaminárních thalamických jader
 - vliv na aktivitu většiny thalamických neuronů, dva režimy firingu
 - burst firing – spánek
 - single-spike firing – bdělost
 - vliv ARAS na bdělost demonstruje klasický neurofyziologický experiment (Moruzzi & Magoun)
 - transverzální léze středních nebo spodních částí kmene nenarušuje bdění
 - léze horních částí (rostrální pons a mesencephalon) vede ke ztrátě bdělosti a perzistující EEG aktivitě odpovídající spánku
- **EEG obraz bdění**
 - **alfa aktivita (7-12 Hz)**
 - při nečinnosti, nejvíce manifestována okcipitálně (nad zrakovou kůrou) při zavřených očích (též v sensorimotorických oblastech - μ a nad sluchovou kůrou - τ)
 - po otevření rozpad alfa rytmu a nárůst beta
 - **beta aktivita (12-30 Hz)**
 - dominující rytmus nad většinou bdělé kůry
 - **gamma aktivita (okolo 40 Hz)**
 - přechodná, lokálně generovaná
 - aktivní processing (orientovaná pozornost apod.)
 - potenciální nástroj řešení tzv. problému vazby (binding problem)
 - binding problem: jakým mechanismem jsou jednotlivé aspekty vědomé zkušenosti zpracovávány v různých oblastech mozku vázány v koherentní percept? → phase-locked gamma
- **poruchy vědomí**
 - bdělost = vigilita
 - při narušení vigility tzv. kvantitativní poruchy vědomí
 - etiologie: traumata, ikty, poruchy vnitřního prostředí, neuroinfekce
 - **kóma** → závažnost klinicky hodnocena pomocí Glasgow Coma Scale
 - posuzovány oční, verbální a motorické reakce

- **perzistentní vegetativní stav**
 - na rozdíl od kómatu částečně zachována reaktivita na stimulaci
 - pouze reflexní reakce, bez projevů vědomí
- **locked-in syndrome**
 - jen zdánlivá porucha vědomí-vědomí nenarušeno, pacient schopen komunikovat pouze očima, jinak kompletně paralyzován
 - ikty v oblasti prodloužené míchy (většinou ale vedou k exitu), pokročilá ALS (v případě, že nedojde dříve k úmrtí na podkladě respiračního selhání)
- **kvalitativní poruchy vědomí**
 - narušena lucidita (jasnost vědomí)
 - obluzené vědomí (amence-zmatenost a deliria), mráкотné stavy (obnubilace)

- aktivace/deaktivace neuromodulačních systémů při bdělosti (A), NREM (B) a REM spánku (C):

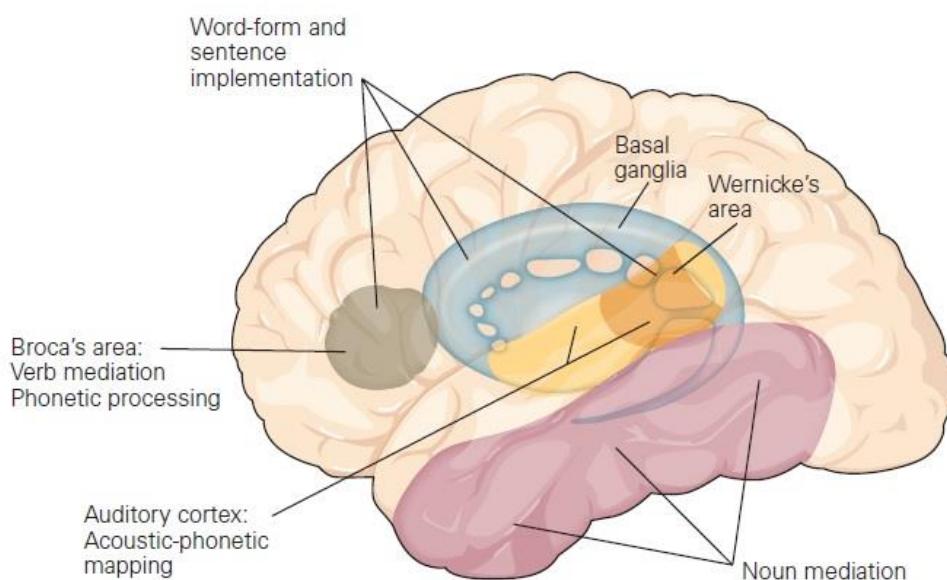


67. Poruchy řeči a poruchy gnosie

Poruchy řeči

- řečový systém:

- **Wernickeova area (WA)**
 - porozumění řeči
 - zadní část horního temporálního gyru (Brodmannova area 22)
- **Brocova area (BA)**
 - produkce řeči a gramatický processing
 - inferiorní frontální gyrus (BA 44 a 45)
 - vzhledem ke zpětné vazbě do WA oproti původním představám i role v porozumění řeči



- **fasciculus arcuatus**
 - spojení mezi WA a BA
- kooperující systémy
 - sluchová, premotorická a motorická kůra
 - temporoparietální asociační kůra - gyrus angularis a supramarginalis
 - bazální ganglia

- lateralizace řečových funkcí (hemisférická dominance) → u 90 % praváků a 70 % leváků dominantní levá hemisféra

- nedominantní hemisféra se podílí na zpracování emočních aspektů řeči (intonace apod.), při lézi aprozodie

- afázie = získaná porucha řeči

- nejčastěji afázie jako důsledek mechanického poškození mozku, může ale vzniknout i jako projev některých neurodegenerativních onemocnění
 - např. primární progresivní afázie u frontotemporálních lobárních degenerací

- **typy afází:**

- **Wernickeova** (fluentní, percepční, senzorická)
 - léze WA a okolních oblastí
 - porozumění řeči významně narušeno
 - slovní produkce sice fluentní, často nadměrná, ale obsahově nesmyslná („slovní salát“), nejen co se týče tvorby vět, ale i jednotlivých slov (záměny slabik, paraafázie-přesmyky až neologismy-tvorba nových slov)
 - může být anomie (neschopnost nalezení správného slova)
 - častá alexie (léze BA 39 v blízkosti WA)
- **Brocova** (nonfluentní, expresivní, motorická)
 - produkce řeči a její fluence významně omezená (typicky jen jednotlivá slova nebo až kompletní ztráta)
 - porozumění není intaktní, pacient není schopen porozumět složitějším větným konstrukcím
 - může být přítomna agrafie (neschopnost psaní, v rámci narušení fonologického systému)
- **kondukční**
 - charakteristická je porucha opakování s relativně nedotčenými dalšími komponentami řeči
 - může být dysartrie – porucha výslovnosti
- **globální**
 - významná percepční i expresivní složka
 - podkladem léze perisylvianických (ležících v blízkosti sulcus lateralis Sylvii) oblastí, často důsledek ischemie při nízkém uzávěru v povodí a. cerebri media
- **transkortikální motorická**
 - léze oblastí přilehajících k BA
 - produkce řeči nonfluentní, opakování není narušeno
- **transkortikální senzorická**
 - léze oblastí adjacenních k WA
 - projevy podobné Wernickeově afázii, ale opakování opět nenarušeno

Table 60–1 Differential Diagnosis of the Main Types of Aphasia

Type of aphasia	Speech	Comprehension	Capacity for repetition	Other signs	Region affected
Broca	Nonfluent, effortful	Largely preserved for single words and grammatically simple sentences	Impaired	Right hemiparesis (arm > leg); patient aware of defect and can be depressed	Left posterior frontal cortex and underlying structures
Wernicke	Fluent, abundant, well articulated, melodic	Impaired	Impaired	No motor signs; patient can be anxious, agitated, euphoric, or paranoid	Left posterior superior and middle temporal cortex
Conduction	Fluent with some articulatory defects	Intact or largely preserved	Impaired	Often none; patient can have cortical sensory loss or weakness in right arm	Left superior temporal and supramarginal gyri
Global	Scant, nonfluent	Impaired	Impaired	Right hemiplegia	Massive left perisylvian lesion
Transcortical motor	Nonfluent, explosive	Intact or largely preserved	Intact or largely preserved	Sometimes right-sided weakness	Anterior or superior to Broca's area
Transcortical sensory	Fluent, scant	Impaired	Intact or largely preserved	No motor signs	Posterior or inferior to Wernicke's area

Poruchy gnosie

- agnosie = poruchy rozpoznávání objektů (nebo jejich atributů)
 - sensorické vstupy intaktní, jedná se o poruchu zpracování informací na vyšších úrovních kůry
 - poruchy rozpoznávání vázané selektivně na jednu modalitu (rozdíl oproti poruchám vyšších kognitivních funkcí)
 - příklad: pacient s vizuální agnosií zrakem nerozpozná vidličku, ale po vložení do ruky ji správně identifikuje a pojmenuje, naproti tomu pacient s pokročilou demencí ji nerozpozná v žádné modalitě, protože neví, co to vidlička je (ztráta konceptu příslušného objektu)
 - podkladem traumatické, hemorhagické nebo ischemické léze specifických oblastí mozkové kůry
 - nespecifické nebo specifické (kategoricky nebo atributově)
 - ve zrakovém systému
 - nespecifické: aperceptivní, asociativní a integrativní
 - kategoricky-specifické: např. prozopagnozie (porucha rozpoznávání obličejů)
 - atributově-specifické: např. achromatopsie (porucha rozpoznávání barev)

- vybrané agnosie dle sensorických systémů:

- **vizuální** (poškození „vyšších“ zrakových oblastí, při lézi primární zrakové kůry dochází ke korové slepotě nebo skotomu, viz 34)
 - **aperceptivní agnosie**
 - defekt na úrovni vytváření neuronální reprezentace objektu
 - léze ventrálního zrakového proudu („what pathway“, poškozena inferotemporální kůra nebo tzv. latero-okcipitální komplex) predominantně pravé hemisféry
 - narušena perceptuální kategorizace
 - **asociativní agnosie** („normal perception stripped of its meaning“)
 - neuronální reprezentace daného objektu normální, ale je narušeno její další zpracování a využití (sémantická kategorizace)
 - temporo-okcipitální léze levé hemisféry
 - na rozdíl od aperceptivní agnosie je pacient schopen obkreslování a posouzení shodnosti dvou obrazů
 - **integrativní agnosie**
 - dysfunkční syntéza a paralelní zpracování jednotlivých atributů daného objektu
 - **prosopagnosie** (porucha rozpoznávání obličejů)
 - léze FFA (fusiform face area) - malé oblasti na spodině temporálního laloku (gyrus fusiformis = g. occipitotemporalis lateralis)
 - též při lézích OFA (occipital face area) nebo části STS (sulcus temporalis superior)
 - **akinetopsie** (neschopnost vnímání pohybu)
 - nespojité vnímání změn zorného pole, které je většinu času jakoby „zamrzlé“ (obtížné každodenní fungování, např. přecházení přechodů)
 - léze oblasti V5 (MT+) v dorsálním zrakovém proudu
 - **simultanagnosie** (neschopnost vnímat více než jeden objekt současně)
 - součást Bálintova syndromu (společně s optickou ataxií a okulomotorickou apraxií, při oboustranném poškození posteriorní parietální kůry)
 - **achromatopsie** (porucha rozpoznávání barev)
 - poškození oblasti V4 (centrální forma)
 - **alexie** (neschopnost čtení)
 - léze gyrus angularis (BA 39) dominantní hemisféry

- **sluchová agnosie**
 - **amusie**
 - narušeno vnímání a rozpoznávání melodií
 - rozpoznávání jednoduchých zvukových stimulů (izolované tóny) nedotčené
 - zpravidla na podkladě málo rozsáhlých iktů v povodí a. cerebri media
- **taktilní agnosie**
 - porušeno hmatové rozpoznávání předmětů

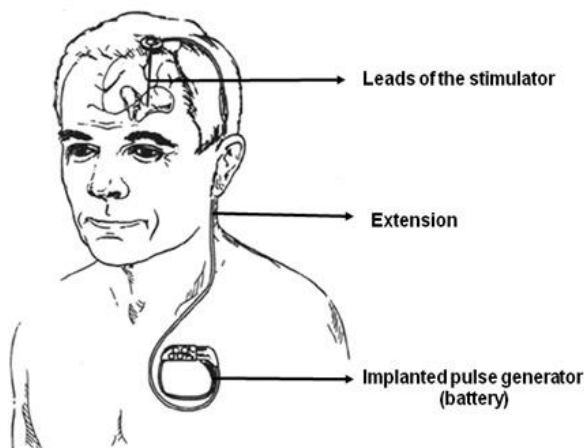


68. Stereotaxe CNS, radiochirurgie pomocí GAMA nože

Stereotaxe CNS

- využití trojrozměrného souřadnicového systému pro přesné zacílení struktur CNS

- výzkumné aplikace
 - určení správné pozice elektrod pro elektrofyziologické snímání
 - cílená aplikace farmak nebo virových vektorů do vybrané oblasti
 - studium efektu prostorově definovaných lézí
 - stanovení koncentrace látek (e.g. neurotransmiterů) ve vybrané struktuře mozku pomocí mikrodialýzy
 - identifikace struktur při histologickém hodnocení
- klinické aplikace
 - stereotaktická neurochirurgie
 - zacílení malých subkortikálních struktur
 - miniinvazivita
 - funkční neurochirurgické výkony

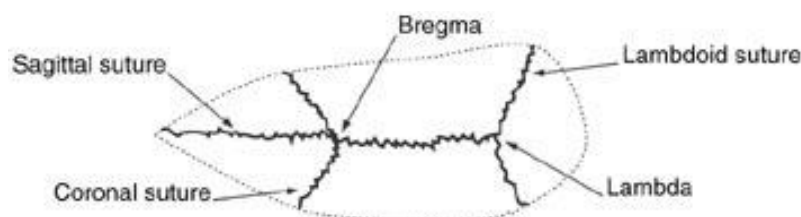


- snaha o změnu funkce (elektrokoagulační) lézí nebo elektrickou modulací specifické oblasti
- vzhledem k architektuře mozku (paralelně distribuované funkční systémy a ne centra) efektivita lézí často nevalná, dobrý efekt e.g. u neuralgie trigeminu, psychochirurgické výkony (např. cingulotomie) z neurovědního hlediska sporné a vyhrazené jako ultimum refugium pro perzistentně farmakorezistentní pacienti
- DBS (deep brain stimulation) – např. stimulace STN u PD nebo inhibice BA 25 (subgenuální cingulum) u depresivní poruchy, efektivita u části pacientů dobrá
 - stereotaktické biopsie u nádorů nejasného původu nebo gradingu

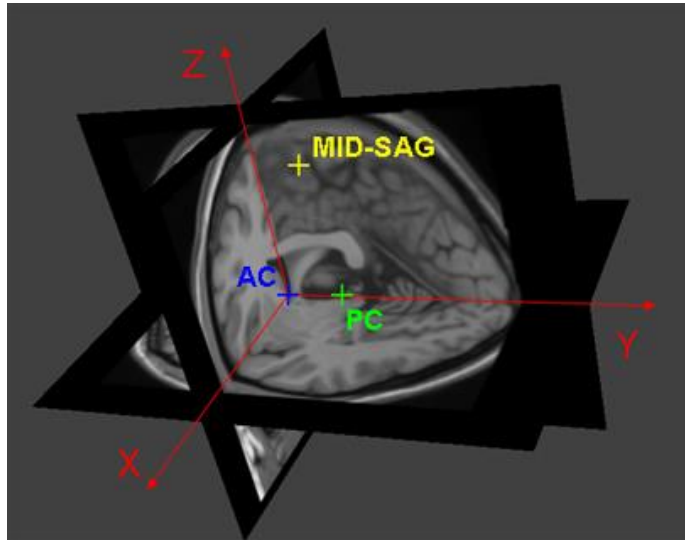
- stereotaktická radiochirurgie (viz dále)

- stereotaktické atlasy

- pro daný druh zvířete udávají prostorové koordináty jednotlivých struktur CNS ve vztahu k referenčním bodům – nejčastěji bregma a lamdba



- v neurochirurgii a radiochirurgii v současné době pro zacílení využíván primárně MRI scan konkrétního pacienta (u atlasů problém s interindividuální variabilitou), referenční body na horizontální spojnici ležící comissura anterior a posterior v midsagitální rovině (stejně jako u Talaraichova atlasu mozku)



- stereotaktický rám: upevnění subjektu nutné pro přesné zacílení
 - u zvířat (zejména malých) fixace rámu do zvukovodů
 - u pacientů:
 - fixace transdermálně šrouby do lebky
 - následuje malý (14mm) trepanační návrť pro přístup k mozku
 - celý výkon probíhá v lokální anestezii (mozek sám o sobě nemá žádné nociceptory, tudíž nebolí)
- nutná verifikace cílené pozice
 - u experimentálních zvířat většinou pomocí histologie
 - ve funkční neurochirurgii MRI
 - u DBS elektrofyzilogicky (charakteristická aktivita dané oblasti), časté při DBS STN nebo GPi u extrapyramidových poruch

Radiochirurgie pomocí Gama nože

- využití nejčastěji u meningeomů a dále u subkortikálních nádorů obtížně dosažitelných klasickým operačním přístupem
- limitující je velikost ložiska určeného k destrukci (<3 cm)
- princip Leksellova Gama nože:
 - v klasickém uspořádání 200 cirkulárně uspořádaných zdrojů gamma záření (Kobalt-60, cca 1TBq)
 - konvergence gamma svazků vytvoří ablační dávku záření pouze v malém přesně definovaném cílovém objemu tkáně, okolní zdravá tkáň zasažena minimálně
 - součásti Leksellova gamma nože
 - radiační jednotka
 - zaměřovací rám
 - fixace do zaměřovacího rámu čtyřmi šrouby, u novějších přístrojů možnost neinvazivní fixace pomocí zubního otisku
 - plánovací systém
 - výpočet objemové distribuce dávky ionizujícího záření
 - přímo spojen s MR, cílová přesnost <1 mm
- vybrané diagnózy, které mohou být indikovány k léčbě gamma nožem
 - meningeomy (nádory z mozkových obalů)
 - vestibulární schwannomy (neurinomy statoakustiku, nádory n. VII)
 - adenomy hypofýzy
 - kraniofaryngeomy (benigní nádory z epitelu embryonálního původu v oblasti předního okraje hypofýzy)
 - mozkové metastázy
 - arteriovenózní malformace
- celková dávka ozáření v řádu desítek Gray (v závislosti na ozařované diagnóze)
- v případě frakcionované radioterapie (opakované ozařování, terminologicky přesně se pak nejedná o radiochirurgii, ale ablativní radioterapii) využití speciální stereotaktické masky umožňující opakovanou fixaci
- v ČR pouze nemocnice Na Homolce, v Ostravě CyberKnife (cílená radioterapie na podobném principu jako Leksellův gama nůž, ale s využitím RTG záření namísto gama)

Základní přehled nádorů mozku (suplementum)

- pozn.: nejedná se o systematický výčet, ale pouze o hrubý orientační přehled, vzhledem k primárně neklinickému zamerění zkoušky a vzhledem k absenci explicitního zahrnutí nádorů ve zkouškových otázkách hlouběji nerozváděno (záměrně vynechány také molekulární aspekty a mechanismy)

- obecné projevy nádorů mozku

- iritace/dysfunkce ložiskově podle lokalizace
- prvním projevem může být epileptický záchvat, vzácněji apoplexie=krvácení (hlavně u glioblastomů)
- intrakraniální hypertenze (v důsledku expanze) -> bolesti hlavy, nauzea, změny chování, při významné progresi hypertenze tzv. konusové příznaky (rámcově „zatlačení“ kmene kaudálně a jeho útlak s poruchou vitalních funkcí)

- kromě glioblastomů (a astrocytomů vyššího stupně) je při velikosti <3 cm možné odstranění gama nožem

- v dospělosti nádory převážně supratentoriálně x v dětství infratentoriálně

- ve vztahu k tentorium cerebelli, tentorium je část dury oddělující mozeček od okcipitální kůry, tudíž infratentoriálně je mozeček a kmen

- dvě nejvýznamnější skupiny nádorů mozku (u dospělých)

- meningeomy (benigní)
- glioblastomy (maligní)

- glioblastom (glioblastoma multiforme)

- IV. stupeň gradingu gliomů
 - nižší stupně různé formy astrocytomů, I. a II. stupeň benigní, ale s rizikem pozdější maligní transformace
- vysoce maligní, agresivní difúzní infiltrativní růst
- většina pacientů i přes léčbu (resekce + chemoradioterapie) maximálně do roka umírá (společně s karcinomem pankreatu nádor s nejtemnější prognózou vůbec)
- lokace nejčastěji frontálně, temporálně, subkortikálně (BG, thalamus, bílá hmota)
- peroperačně je možné fluorescenčně zobrazit rozsah nádoru pomocí 5-ALA (5-aminolevulinát)
- nemetastazují (eventuálně jen lokálně likvorovými cestami)

- meningeomy

- častou lokalizací konvexity hemisfér nebo parasagitálně (falx → duplikatura dury mezi hemisférami)
- benigní, ale mohou být nepřímo maligní lokalizací
- z arachnoidey, prorůstají durou, dobře ohraničené

- adenomy hypofýzy

- charakteristickým projevem bitemporální hemianopsie
- endokrinní porucha podle sekreční aktivity onkogeně transformovaného buněčného typu (nejčastěji prolaktinom), nádor může být i hormonálně inaktivní

- vestibulární schwannomy (neurinomy statoakustiku)

- zpravidla nejprve dominuje porucha sluchu (hypakuze, tinnitus), vestibulární porucha druhostranně kompenzována (navzdory názvu), její případný výskyt později (nemusí platit absolutně, individuální průběh variabilní)
- rizikem operace (kromě důsledků poškození n. VIII) je paréza n. VII

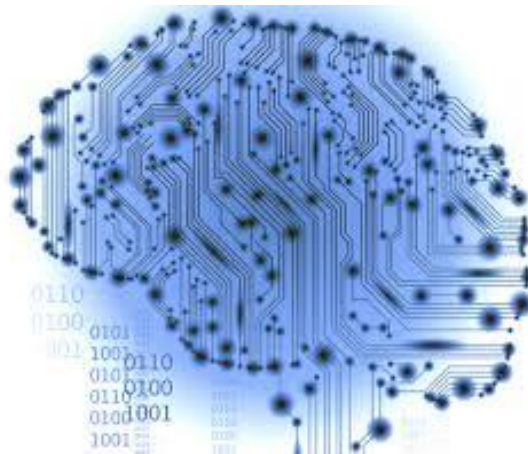
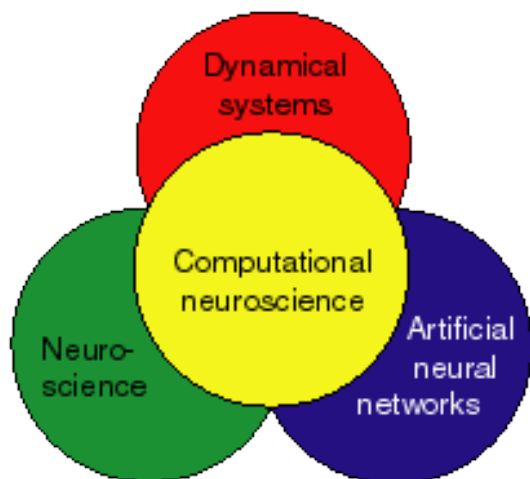
- u dětí nejvýznamnější meduloblastomy

- maligní
- nejčastěji v oblasti vermis mozečku (ze stropu IV. komory)
- projevem mj. poruchy rovnováhy a trupová ataxie

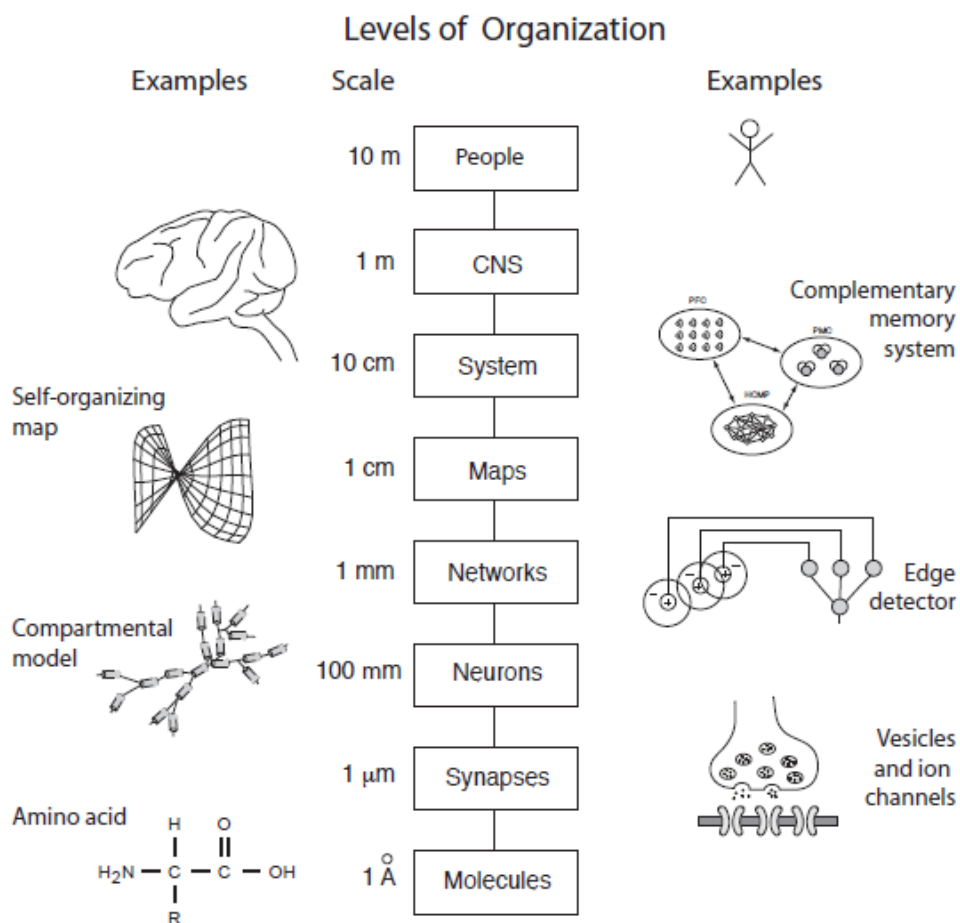


69. Modelování neuronu a neuronových sítí

- modelování neuronů a neuronových sítí → computational neuroscience
 - „*Computational neuroscience is the theoretical study of the brain to uncover the principles and mechanisms that guide the development, organization, information processing, and mental functions of the nervous system.*“
(Trappenberg, 2010)
- mozek samotný je biologickým počítačem, provádí výpočetní operace, které jsou podkladem zpracování informací a jejich následného využití pro rozhodování a řízení chování
 - společným ultimátním cílem teoretických i experimentálních neurovědních oborů je pochopení funkční architektury mozku a výpočetních operací, které provádí → i.e. pochopení podstaty jeho funkce
 - computation = coding + dynamics
 - výpočetní architektura mozku a počítačů se významně liší
 - mozek je masivně paralelní systém
 - velký počet „procesorů“ (neurony a neuronální mikroobvody) s nízkou „taktovací“ frekvencí (až na výjimky < 100 Hz)
 - paralelní zapojení umožňuje řešit úlohy neřešitelné sériovými počítači (např. analýza komplexního obrazu a řada dalších)
 - počítače jsou naopak ve většině případů sériové → malý počet procesorů s vysokou taktovací frekvencí
- řada dynamických procesů na úrovni jednotlivých neuronů i neuronových sítí vzhledem k vysoké komplexnosti obtížně uchopitelná pouze na základě experimentálních přístupů
- vytváření počítačových modelů umožňuje snazší analýzu experimentálních dat a navazující vytváření teorií s experimentálně testovatelnými predikcemi
- výstupy modelování lze využít pro návrh umělých inteligentních systémů s biologicky inspirovanou architekturou
 - v opačném směru využití obecných poznatků informatiky a teorie dynamických systémů

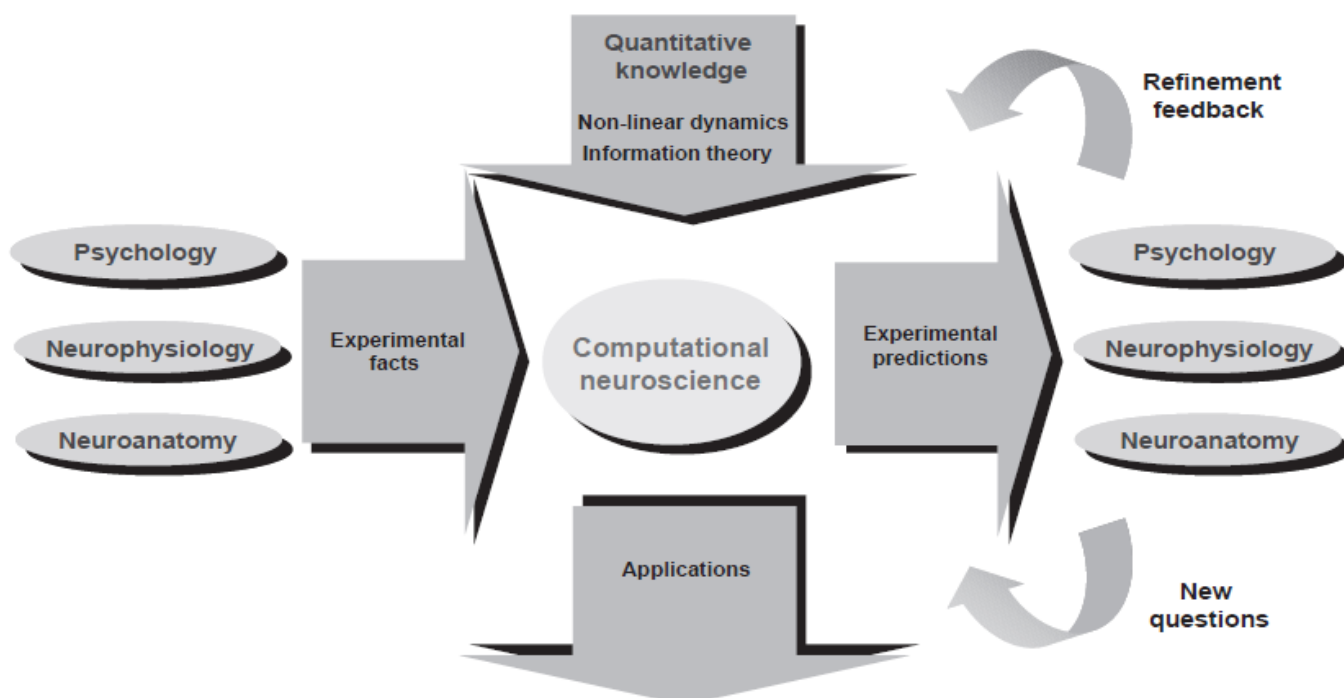


- modely všech úrovní mozku:



- počítačový model by zároveň měl generovat experimentálně testovatelné predikce

- cílené zaměření experimentální práce
- zpětnovazebné zpřesňování počítačového modelu při diskrepanci mezi jeho predikcemi a experimentální realitou



- model:

- každý model musí být zjednodušením reality (studovaného systému)
 - trade-off mezi složitostí a výpočetními nároky („upočítatelností“)
 - příliš jednoduché modely pouze vzdáleně replikují základní vlastnosti neuronů a sítí → chybné (nepřesné) predikce
 - příliš složité modely nepřinášejí žádoucí zjednodušení, jsou obtížně analyzovatelné a mají příliš velké výpočetní nároky → problematické vytváření testovatelných predikcí
- formalizace systému (popis rovnicemi) → kvantifikace jeho chování
 - *“Models as abstractions of a real-world system to demonstrate particular features of, or investigate specific questions about, the system. Or, in more scientific terms, a model is a quantification of a hypothesis to investigate the hypothesis.”*
- fenomenologické (popisující) X explanatorní (mechanismy vysvětlující) modely

- kódování informací v mozku

- **rate coding vs. temporal coding**
 - otázka, zda neurony kódují informace pouze pomocí změn frekvence pálení akčních potenciálů (vyhodnocovanou informací je pak pouze počet AP v daném časovém integračním okně), nebo zda hraje roli i jejich přesné uspořádání v čase
 - odpověď: mozek pravděpodobně používá oba způsoby
- **local vs. population coding**
 - otázka, zda informace kódují jednotlivé neurony nebo až jejich celé populace
 - odpověď: minimálně v kůře velmi pravděpodobně population coding
 - např. sluchová kůra vykazuje znaky atraktorového chování (co je atraktor viz dále)
 - dalším příkladem populační vektory v motorické kůře (viz 38)
 - populační kódování je vzhledem k omezené reliabilitě jednotlivých neuronů robustnější → chyba části neuronů se “ztratí” v adekvátní aktivitě populace jako celku
- **dense vs. sparse coding**
 - navazuje na problematiku populačního kódování
 - otázka, zda je pro vytvoření neuronální reprezentace postačující aktivita pouze menší vybrané subpopulace neuronů v síti (sparse code) nebo zda je informace reprezentovaná kombinací aktivity všech neuronů (dense code)
 - odpověď: velmi pravděpodobně v kůře sparse coding
 - podloženo řadou experimentálních dat
 - metabolicky efektivnější
 - přesněji sparse coding v supragranulárních vrstvách a dense(r) code infragranulárně

- pro modelování je dostupná řada specializovaných programovacích prostředí, např.:

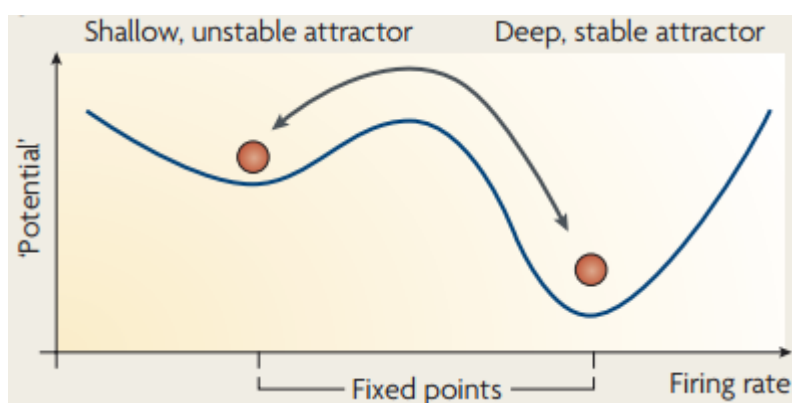
- NEURON
- GENESIS

- **vybrané modely spikujících neuronů** (lakonicky, bližší implementační detaily nad rámec neurovědního a netechnického zaměření zloušky)

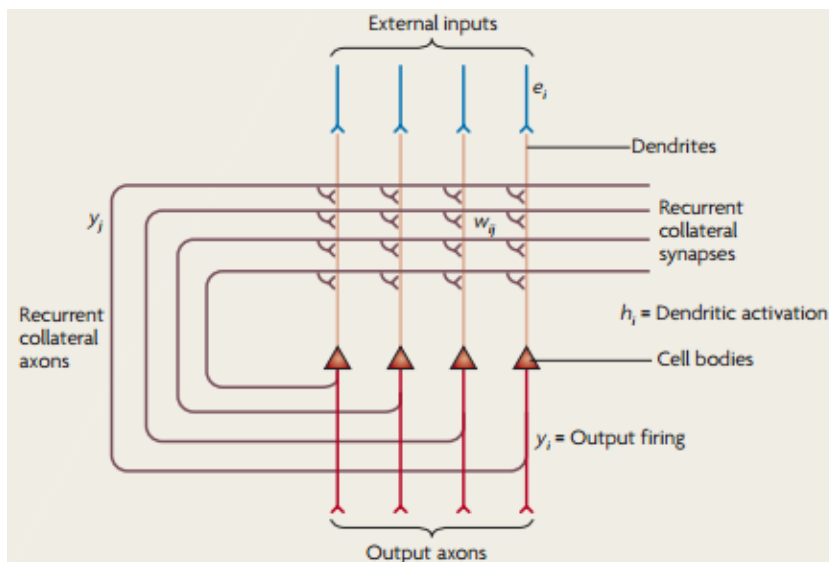
- **Hodgkin-Huxley**
 - neuron popsán soustavou čtyřech diferenciálních rovnic
 - validní, ale výpočetně náročný, tudíž prakticky pro modelování neuronálních sítí nepříliš využitelný model
- **Integrate-and-Fire**
 - nízká výpočetní náročnost, ale špatná validita
 - nedokáže replikovat dynamické chování neuronů
- **Izhikevichův model**
 - optimální kompromis
 - dokáže dobře simulovat dynamiku neuronů
 - rozumné výpočetní nároky

- vybrané příklady modelů neuronálních sítí

- multilayer perceptron
 - biologicky nerealistický (artificial neural network)
 - využití podobných sítí při strojovém učení
 - výpočetní omezení
- atraktorové sítě
 - modelování dynamických systémů
 - atraktor je zjednodušeně stavem systému, ke kterému může jeho aktivita konvergovat a stabilně se v něm (po nějakou dobu) držet
 - nutná redukce dimenzionality

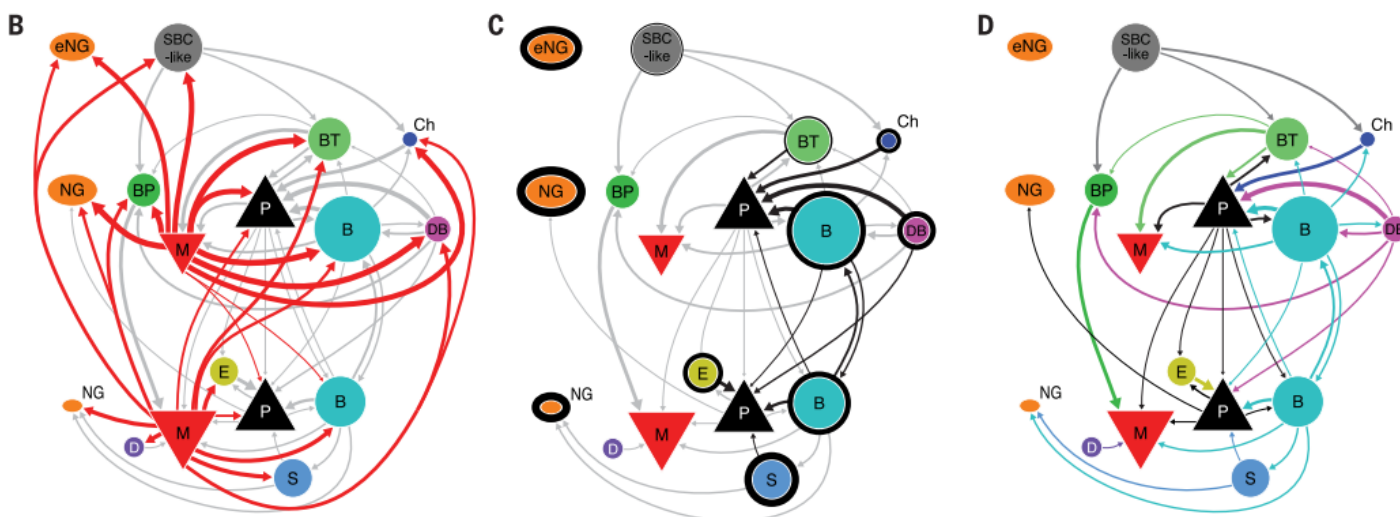


- např. Hopfieldova síť
 - modelování asociativní paměti
 - autoasociativní rekurentní zapojení podobné konektivitě hippocampu



- v recentní době snaha o modelování neuronálních sítí s využitím informací o reálném detailnějším zapojení neuronálních sítí v mozku

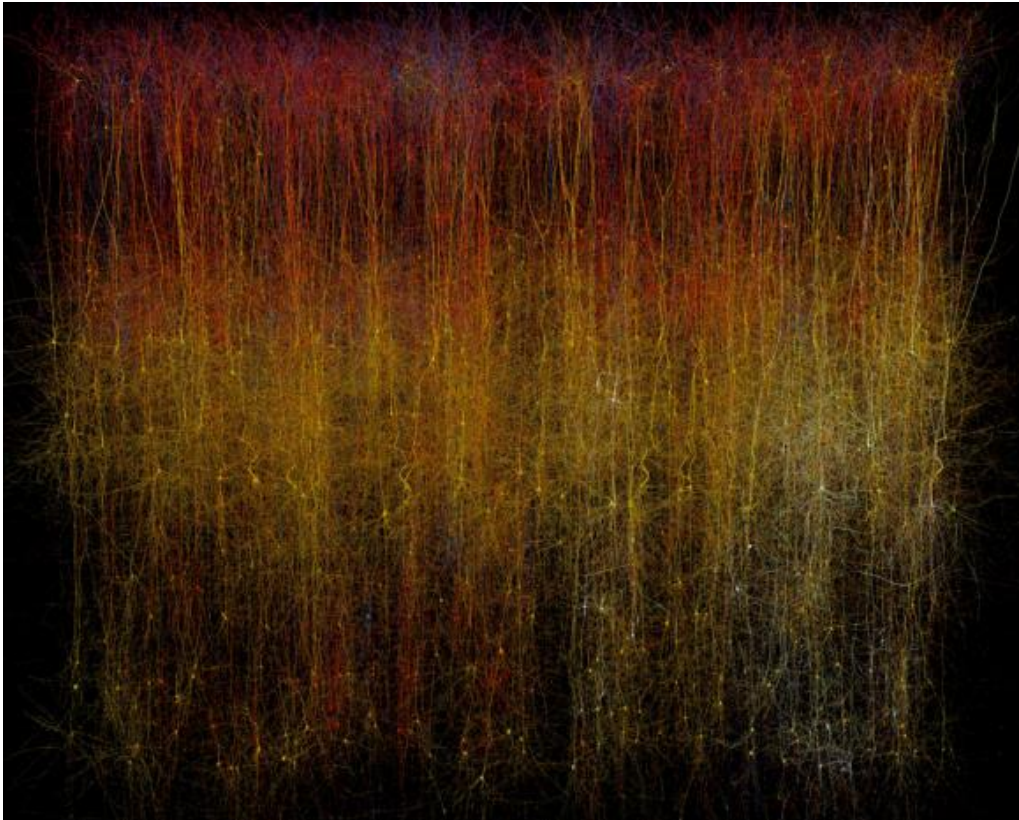
- nenáhodná pravidla zapojení mikroobvodů mezi jednotlivými neuronálními podtypy



- konektom = soubor všech synaptických spojení v mozku
 - známy pouze jeho malé útržky
 - rekonstrukce je metodicky možná pomocí modifikované elektronové mikroskopie (serial block-face scanning EM), ale je extrémně výpočetně a časově náročná

- Human Brain Project

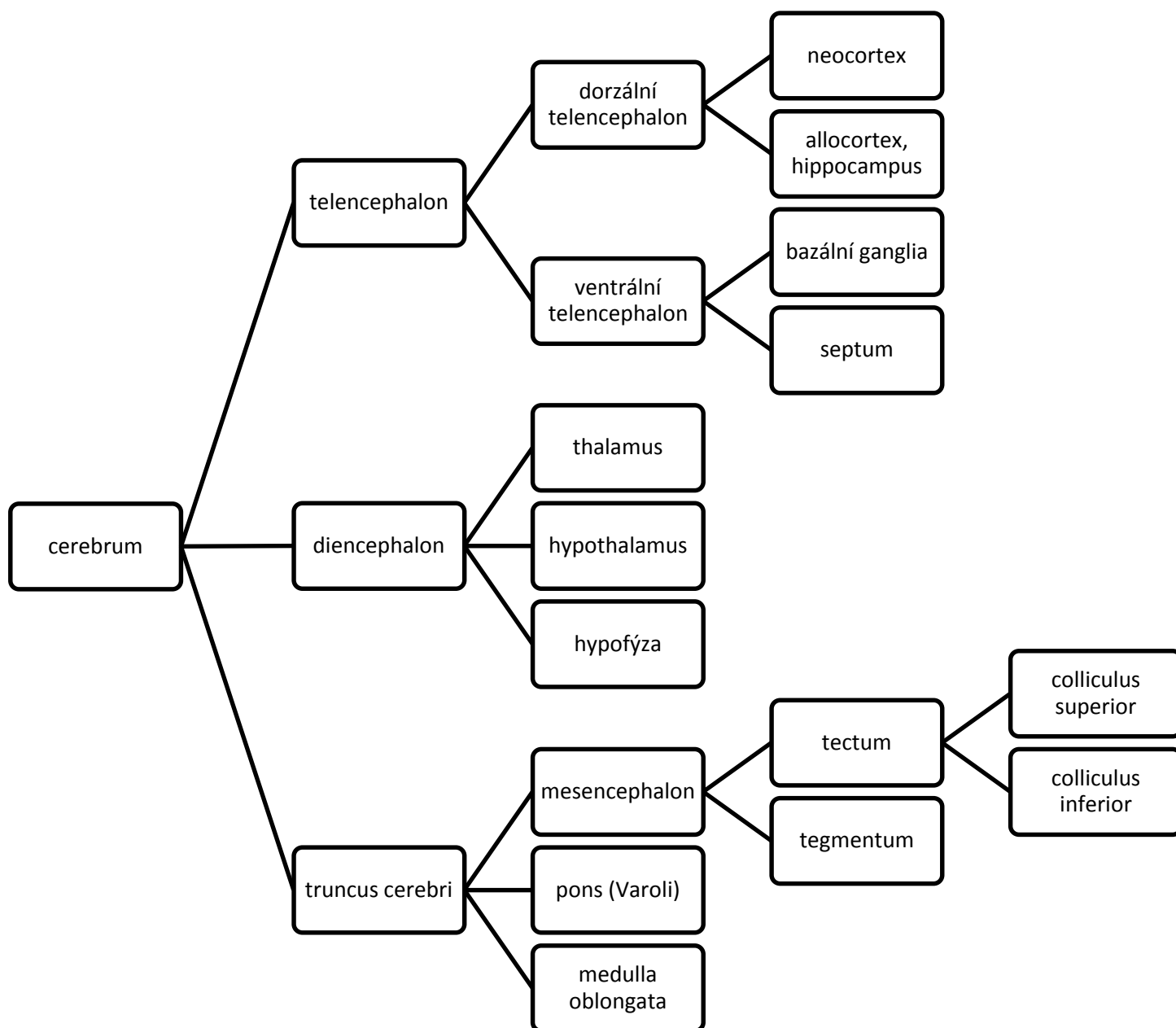
- financován EU, celkový rozpočet jedna milarda €
- cílem je (byla) kompletní simulace lidského mozku v superpočítači nejpozději do 10 let
 - cíl absurdní a nereálný
 - důvodem v první řadě nedostatečný stupeň poznání v experimentálních oborech, následovaný nedostatečným výpočetním výkonem na technické straně
 - velmi pravděpodobně nespílitelný ani pro mozek myši, natož člověka
 - viz Blue Brain Project dále
- nereálnost a celkově špatné nastavení projektu reflektováno rozsáhlým organizovaným protestem neurovědní komunity
 - Evropská komise v reakci nařídila revizi cílů i organizační struktury projektu s větším důrazem na experimentální poznatky
- na podzim roku 2015 v Cell publikován výstup předcházejícího Blue Brain Project (financovaného z velké části IBM)
 - po cca 20 letech úsilí model 0.3 mm^3 kůry, $\sim 30\,000$ neuronů
 - i přes některá zajímavá data (paradoxně spíše v rovině nově získaných experimentálních podkladů pro model, než v rovině modelu per se) celkové přijetí rozporuplné
 - „There is nothing in it that is striking, except that it was a lot of work“ (Zach Mainen)
 - výsledky interaktivně: <https://bbp.epfl.ch/nmc-portal/welcome>



70. Základy anatomie mozku

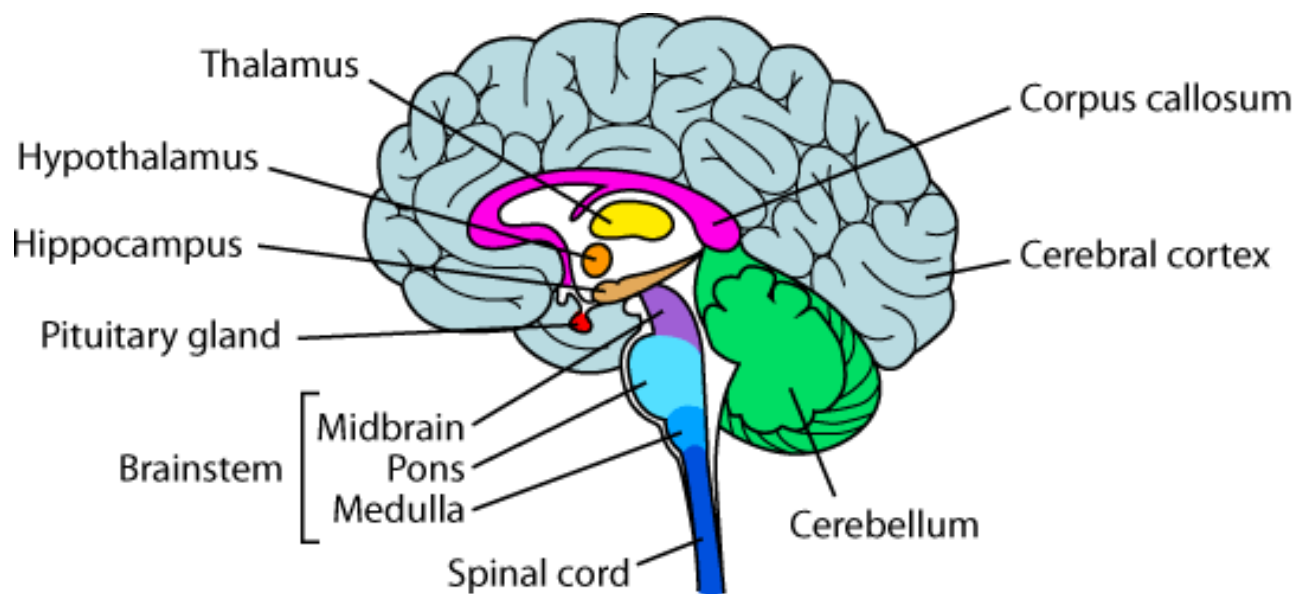
- pouze bazální orientační přehled (s přihlédnutím k v textu často zmiňovaným základním strukturám), funkčně významné detaily v souvisejících otázkách, ostatní neurofyziologicky bezvýznamné a irelevantní popisné detaily v učebnicích anatomie

- **schematizovaný přehled hlavních částí mozku:**

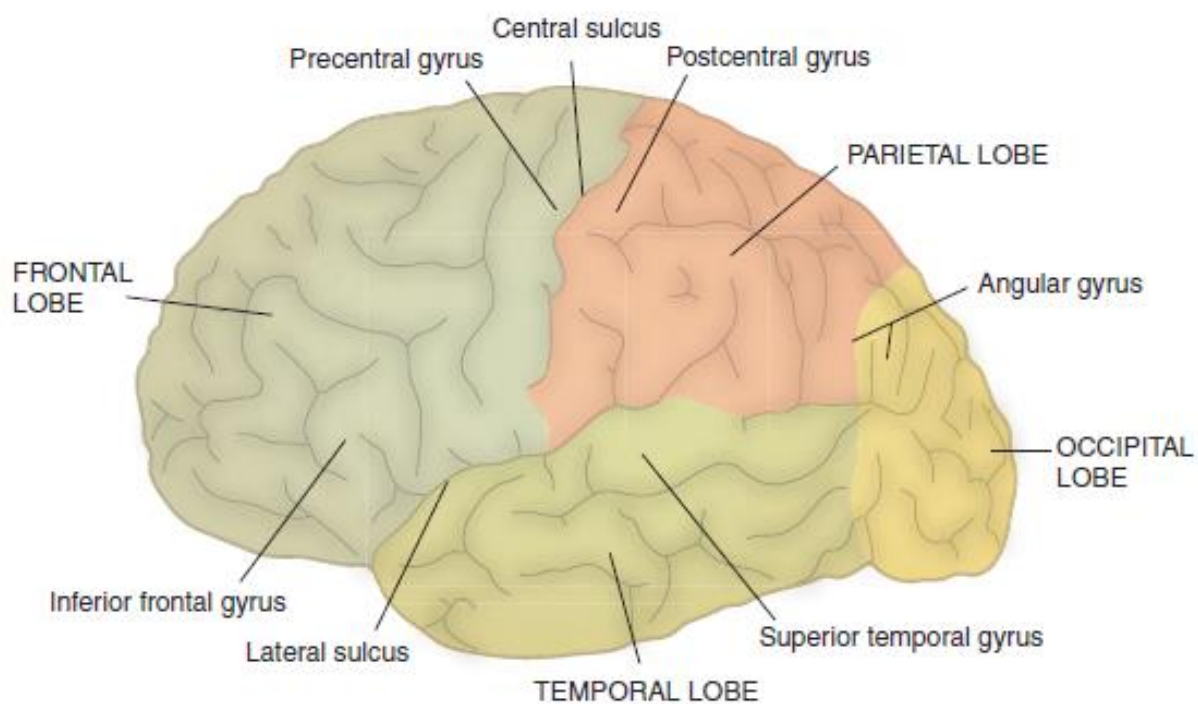


Pozn.: u diencephala by bylo anatomicky správnější dělení na epithalamus, thalamus a hypothalamus (příp. ještě metathalamus), dané rozdělení použito s ohledem na míru fyziologického významu jednotlivých částí a frekvenci jejich výskytu v textu; v rámci zjednodušení allocortex dále nedělen na paleocortex a archicortex a nezmiňovány další části (olfaktorické aj.); mozeček v schématu nezahrnut, leží v blízkosti mozkového kmene, ale není jeho součástí

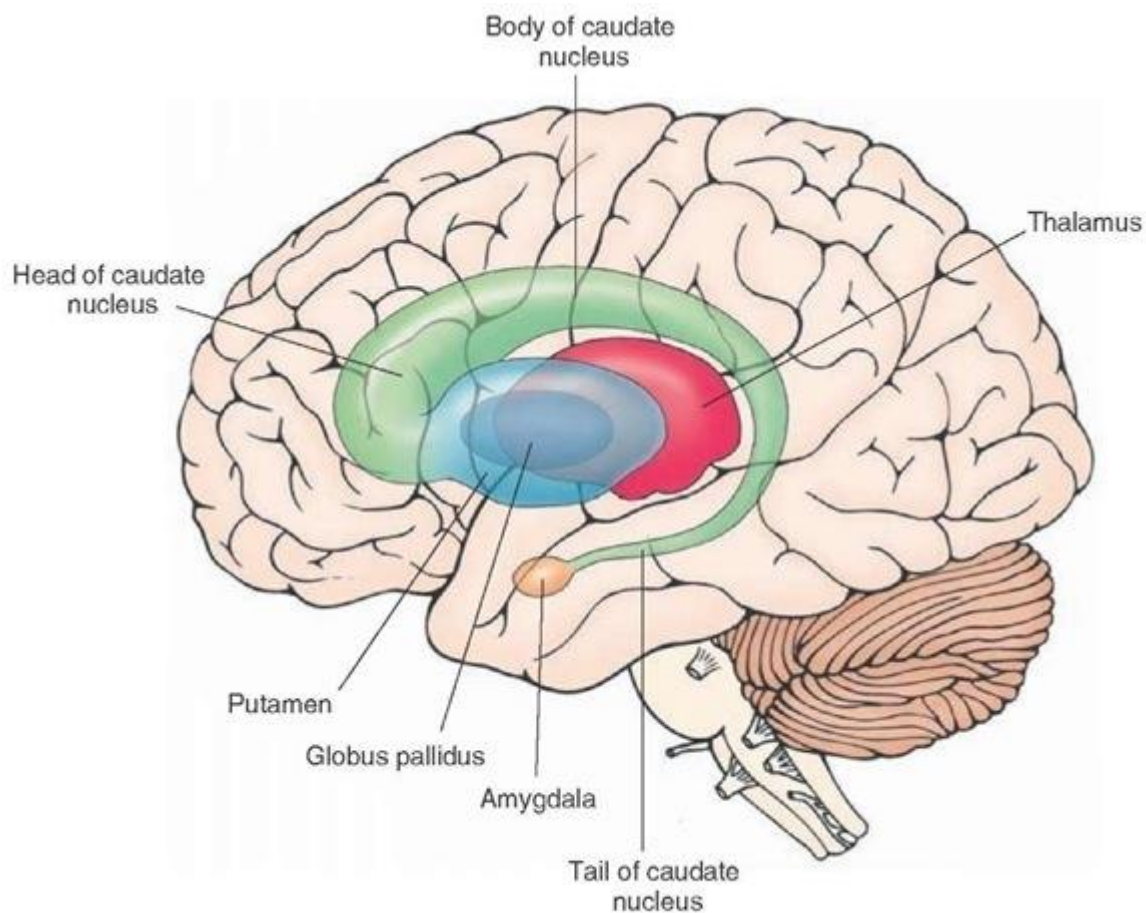
- základní oblasti mozku:



- kůra mozku:

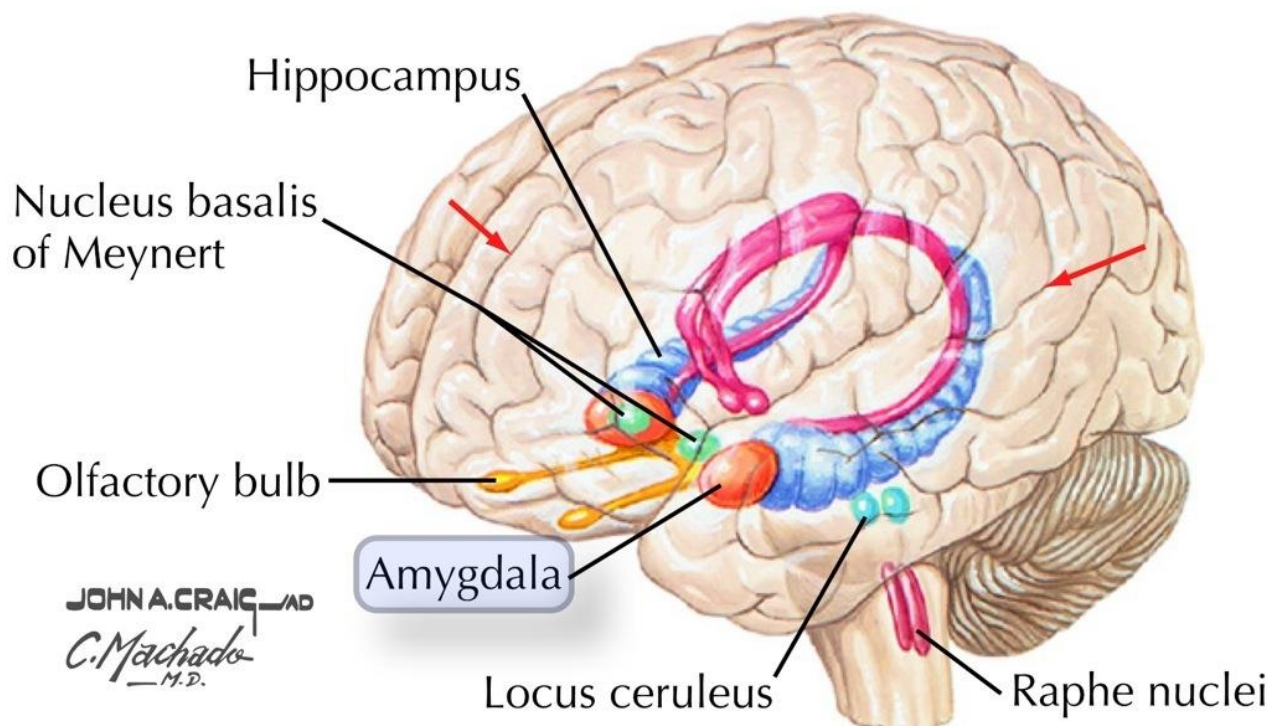


- bazální ganglia:

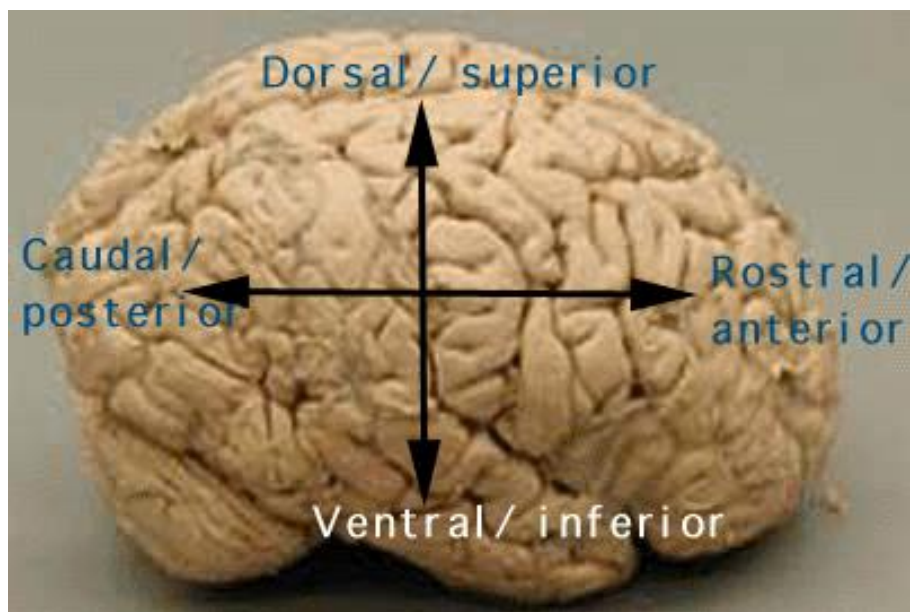


- hippocampus, amygdala a jádra neuromodulačních systémů

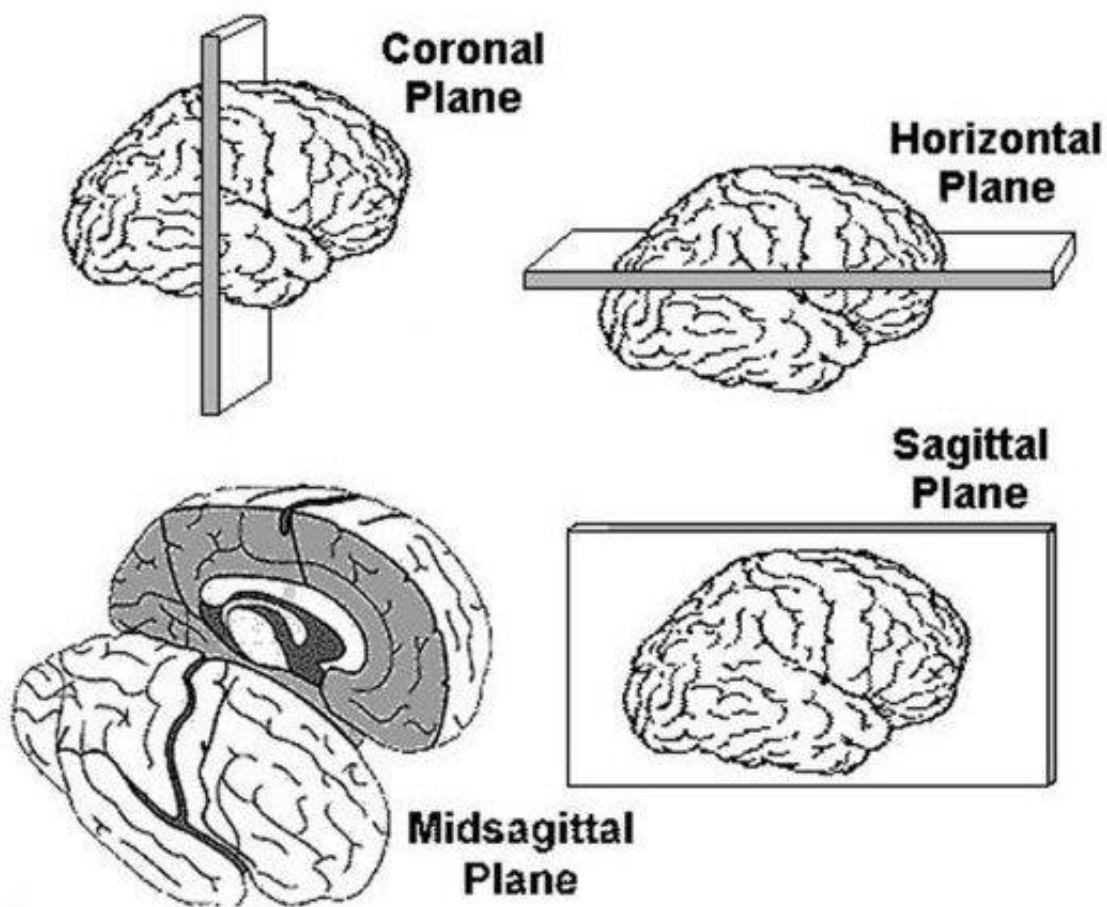
- raphe nuclei → serotonin
- locus coeruleus → noradrenalin
- nucleus basalis Meynerti → acetylcholin



- směrový popis v mozku:



- roviny řezů mozku:



Citát na úplný závěr (vzhledem k danému významu „to study“ platný nejen pro examinované, ale i examinující):

„As one learns more about neuroscience and those who study it, there is almost a sense of Greek tragedy — an element of hubris is always lurking about. What bravado to study something so complex and so ...well ...incomprehensible! What chutzpah to talk confidently about what we know in spite of the vastness of our ignorance!“ (Peterson, 2013)

