

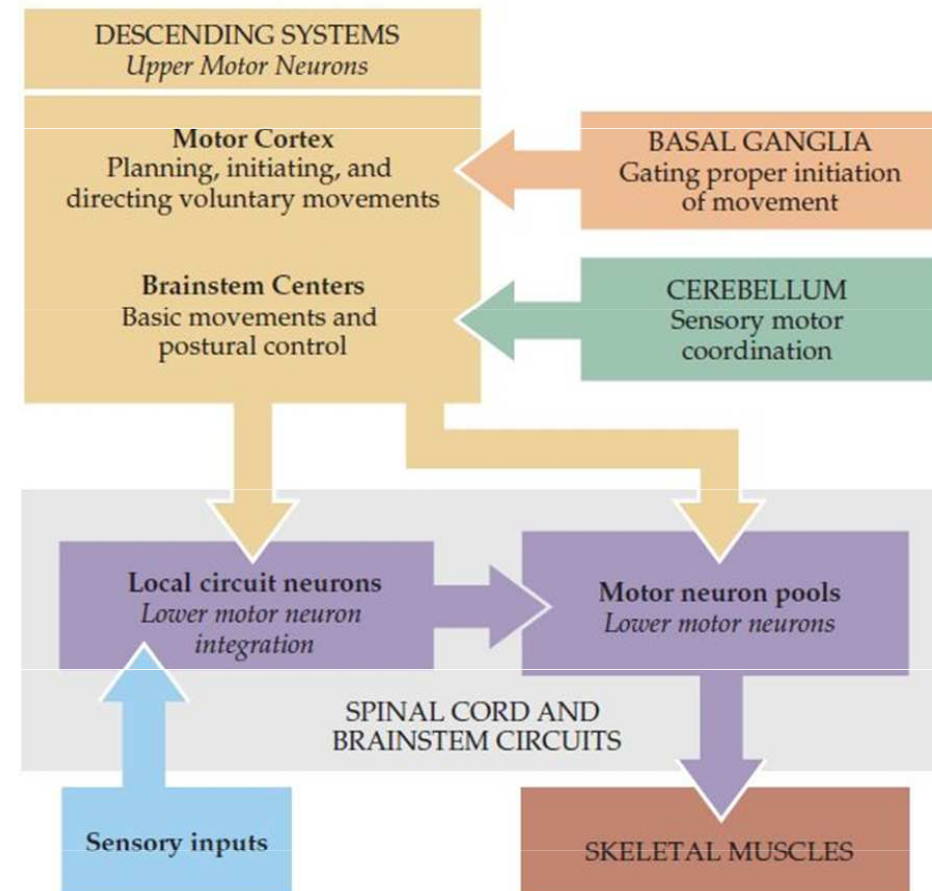
# Patofyziologie nervového systému II: Poruchy motorického systému – část 2

Role bazálních ganglií a mozečku (extrapyramidový systém) v kontrole pohybu  
Nemoci/léze bazálních ganglií (vč. Parkinsonovy a Huntingtonovy nemoci jako příkladů)  
Nemoci/léze mozečku  
Nervosvalová ploténka a její poruchy (myasthenické syndromy)  
Svalové poruchy (muskulární dystrofie)



# Funkční segregace a hierarchická organizace motoriky

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



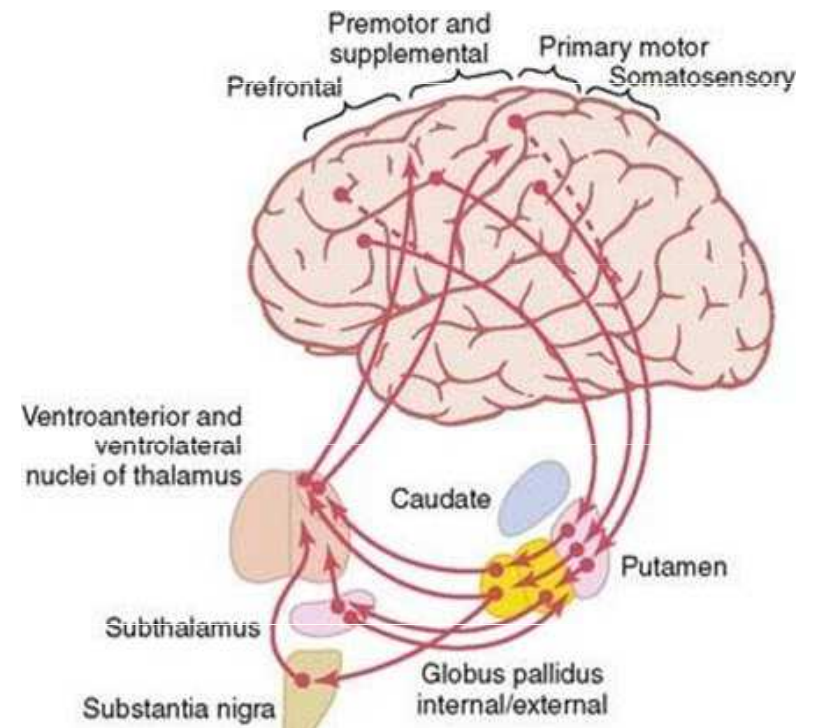
# Poruchy pohybu a svalového tonu

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



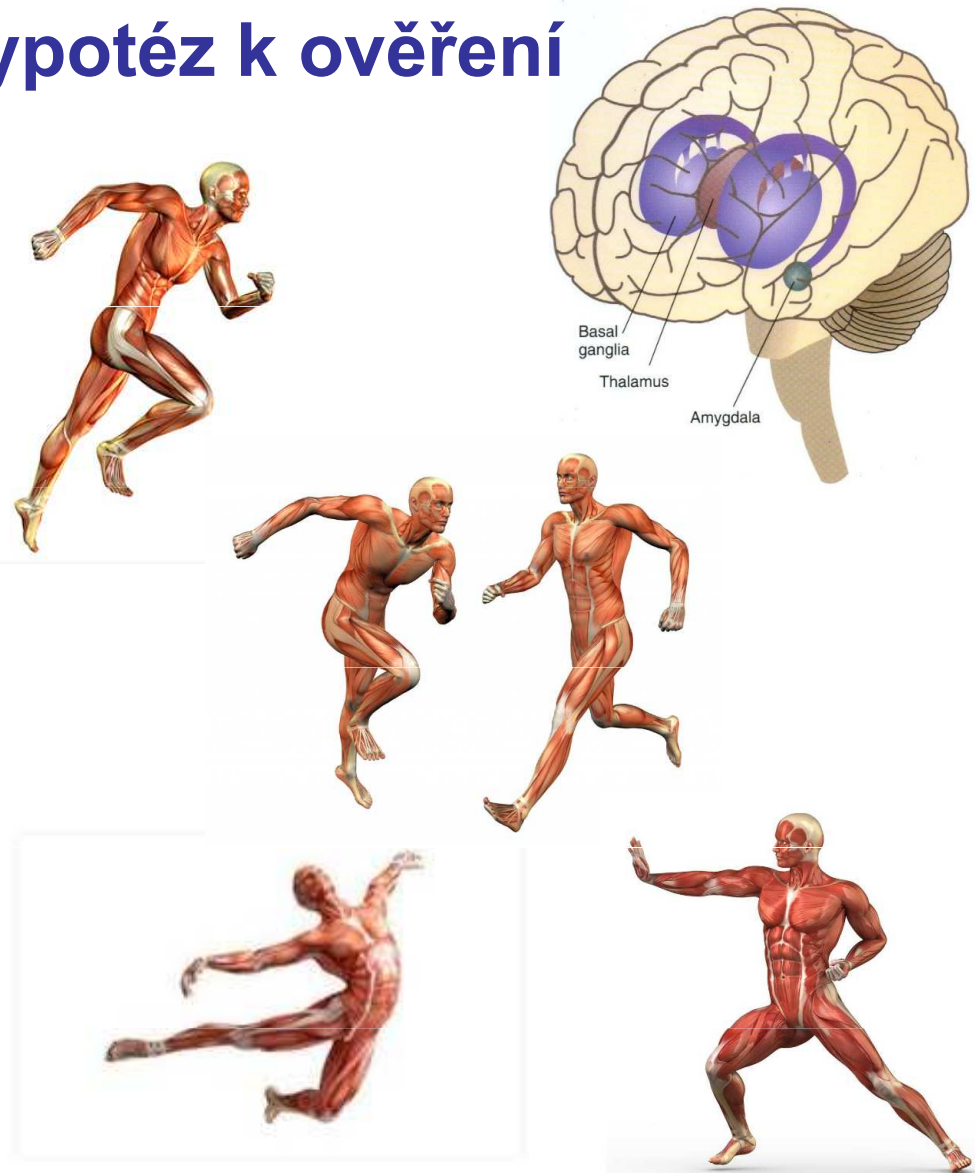
# Jak jsou BG integrována do kontroly pohybu – k čemu je potřebujeme?

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



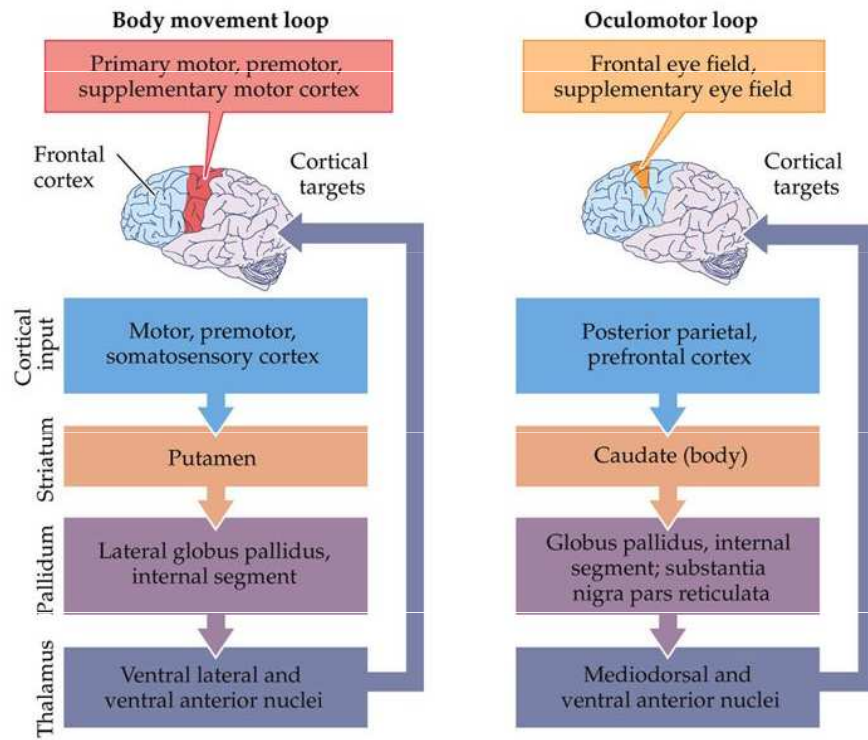
# Funkce BG – stále mnoho hypotéz k ověření

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



# Okruhy BG kontrolující pohyb těla

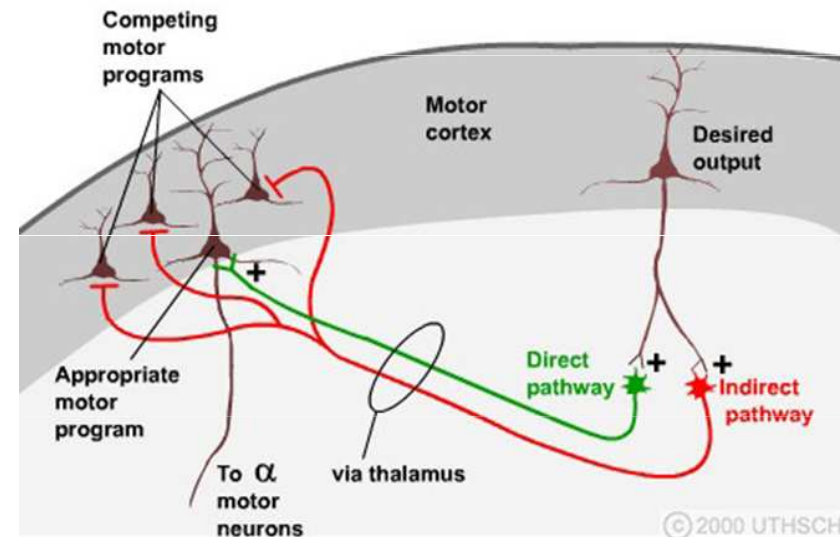
## MOTOR LOOPS



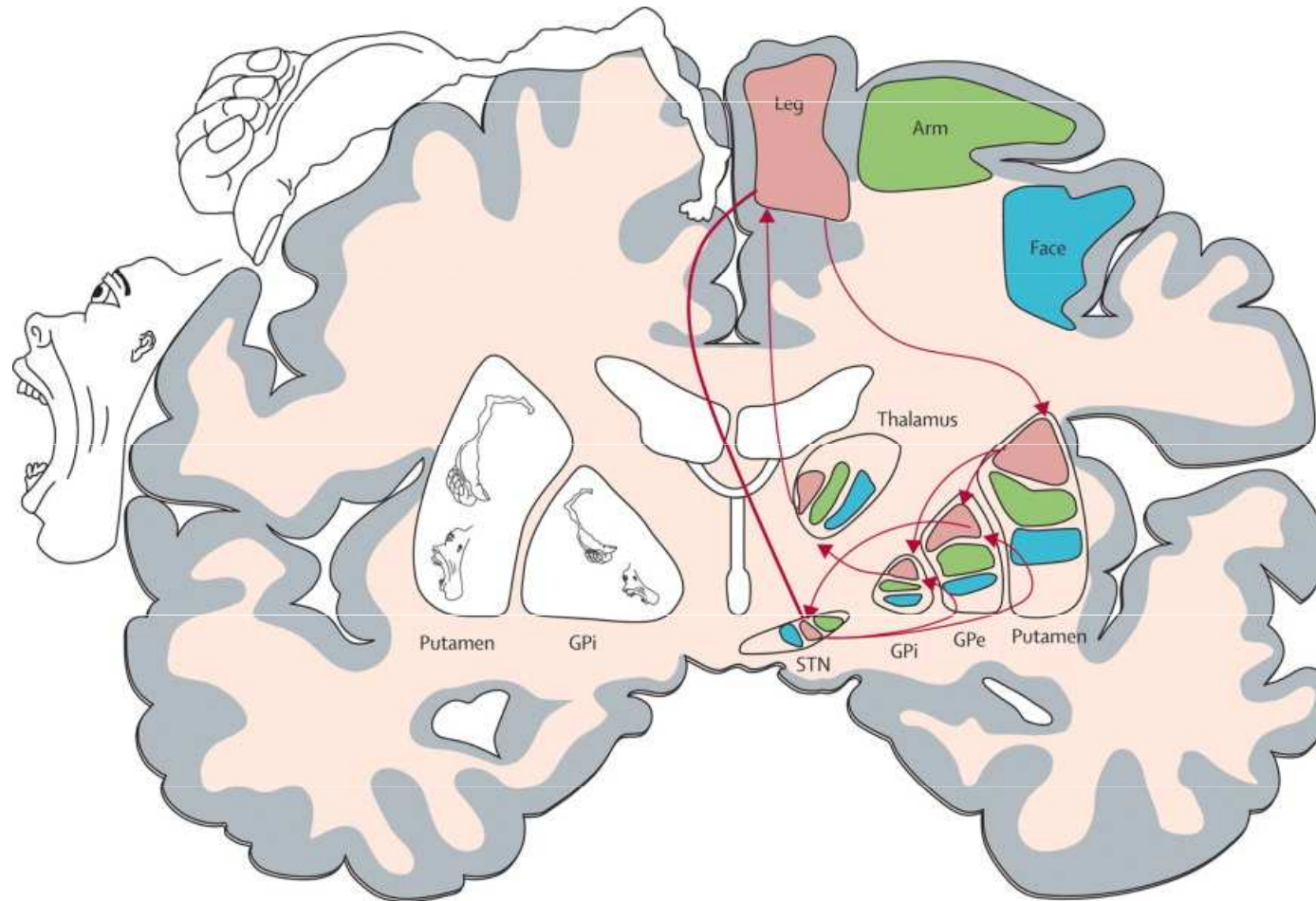
NEUROSCIENCE, Fourth Edition, Box 18D (Part 1)

© 2008 Sinauer Associates, Inc.

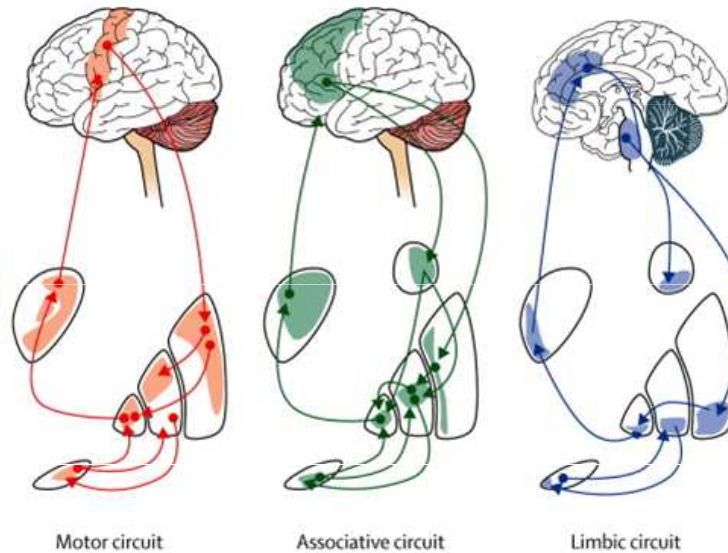
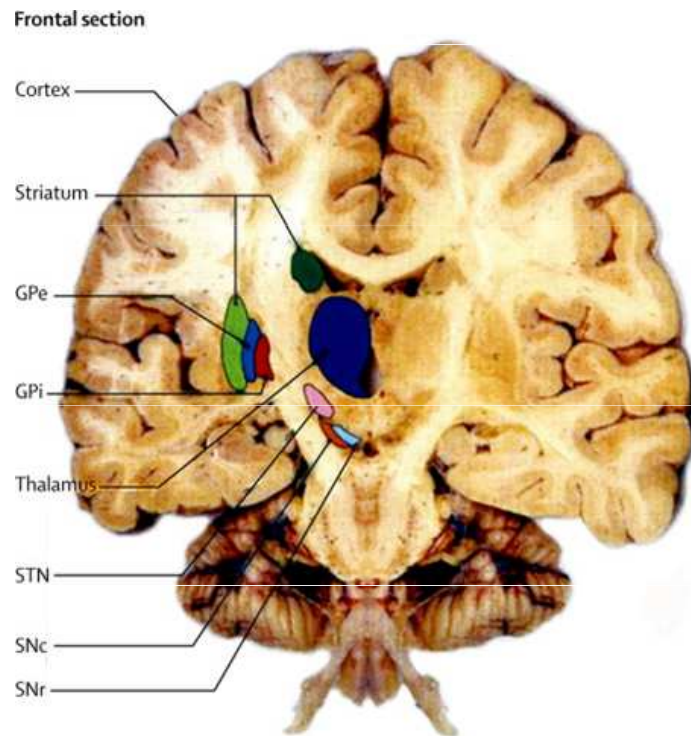
- BG selektují a moduluji motorické programy uložené v motorickém kortexu
  - BG a motorický kortex tvoří operační klíčku v níž BG potencují realizaci vhodného motorického programu tzv. **přímou drahou** a inhibují protichůdné (antagonistické) programy tzv. **nepřímou drahou**



# BG mají somatotopickou organizaci podobnou motorickému kortexu



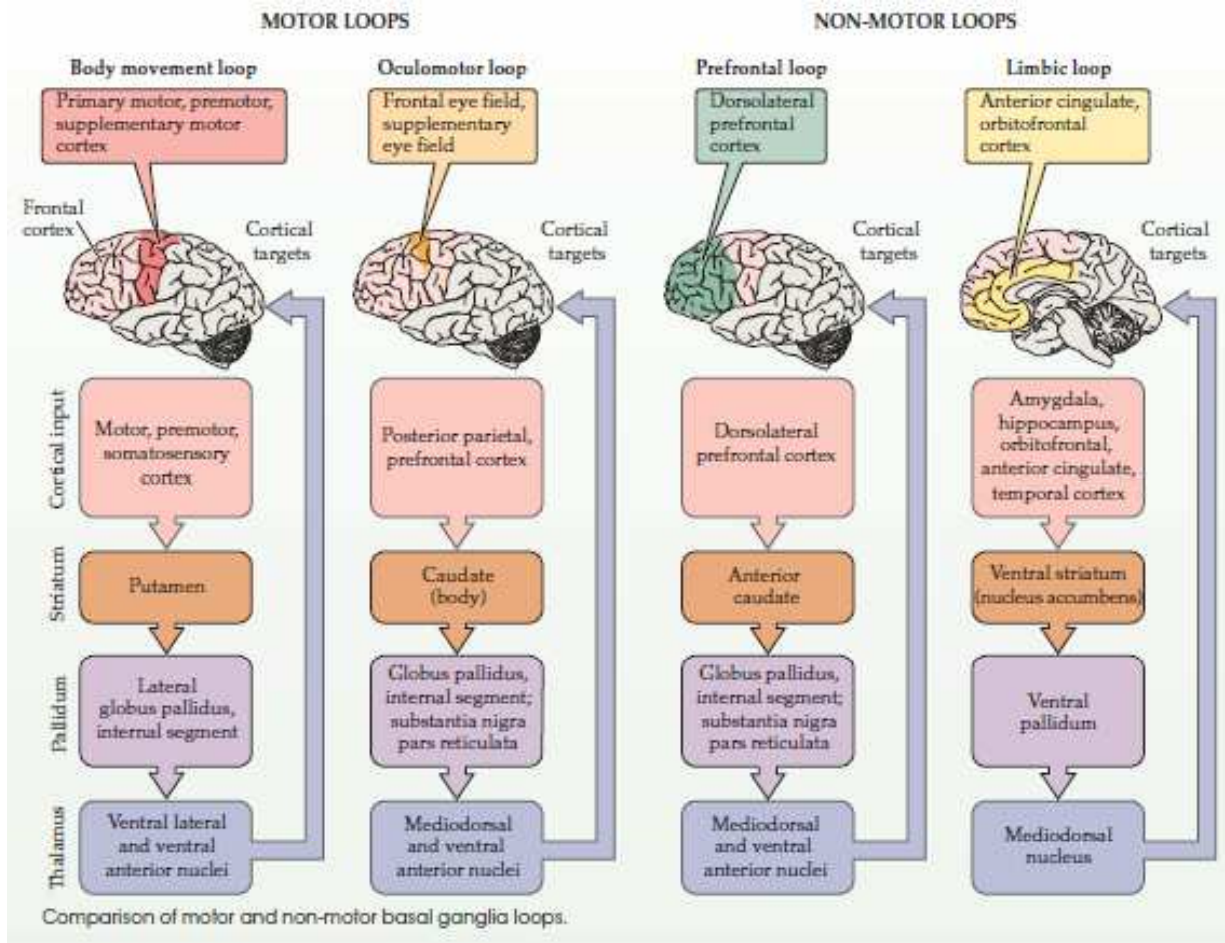
# Funkce BG – stále mnoho hypotéz k ověření



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



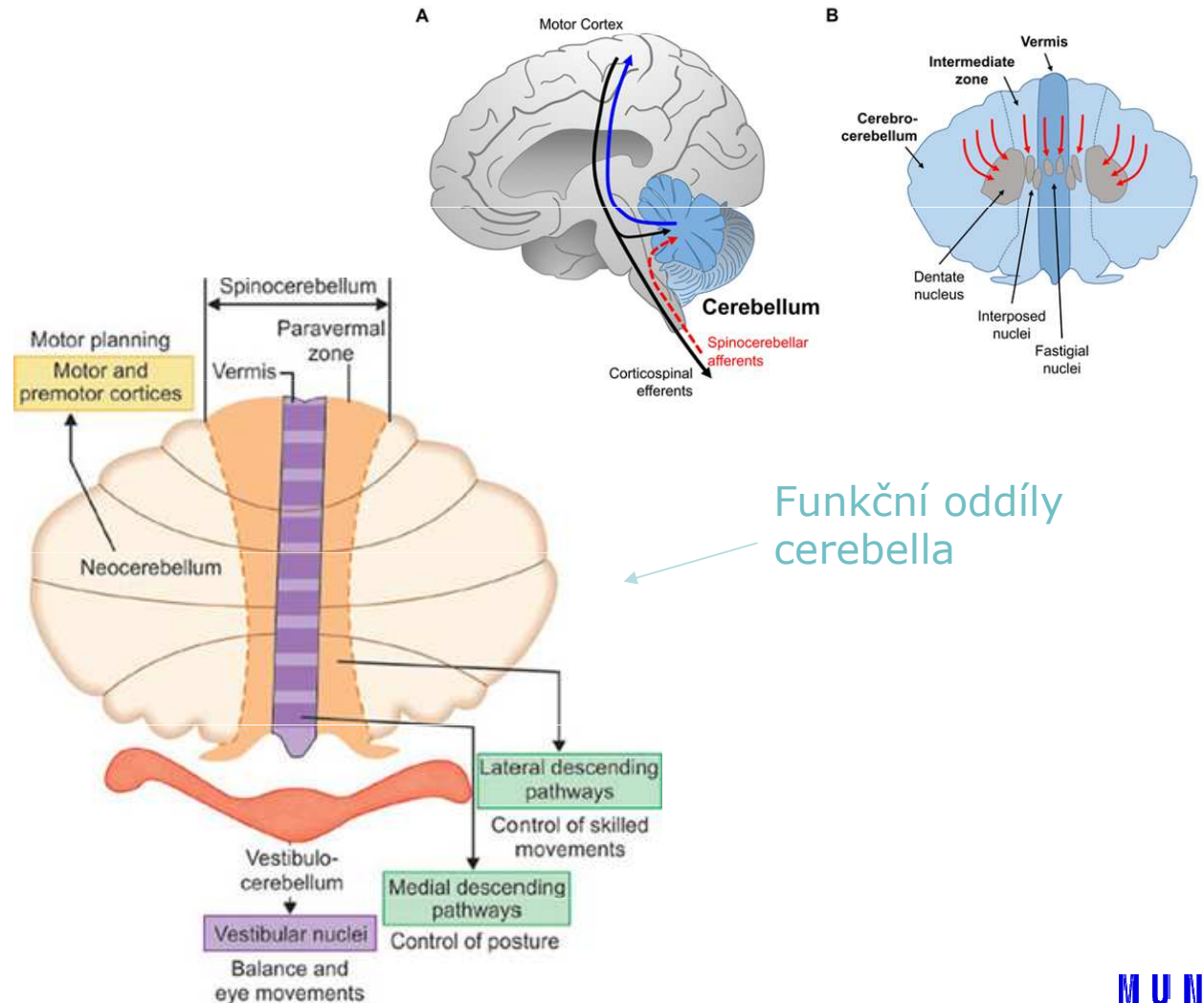
# BG zpracovávají několik paralelních kortiko-BG-thalamo-kortikálních okruhů (CBGTC loops)



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

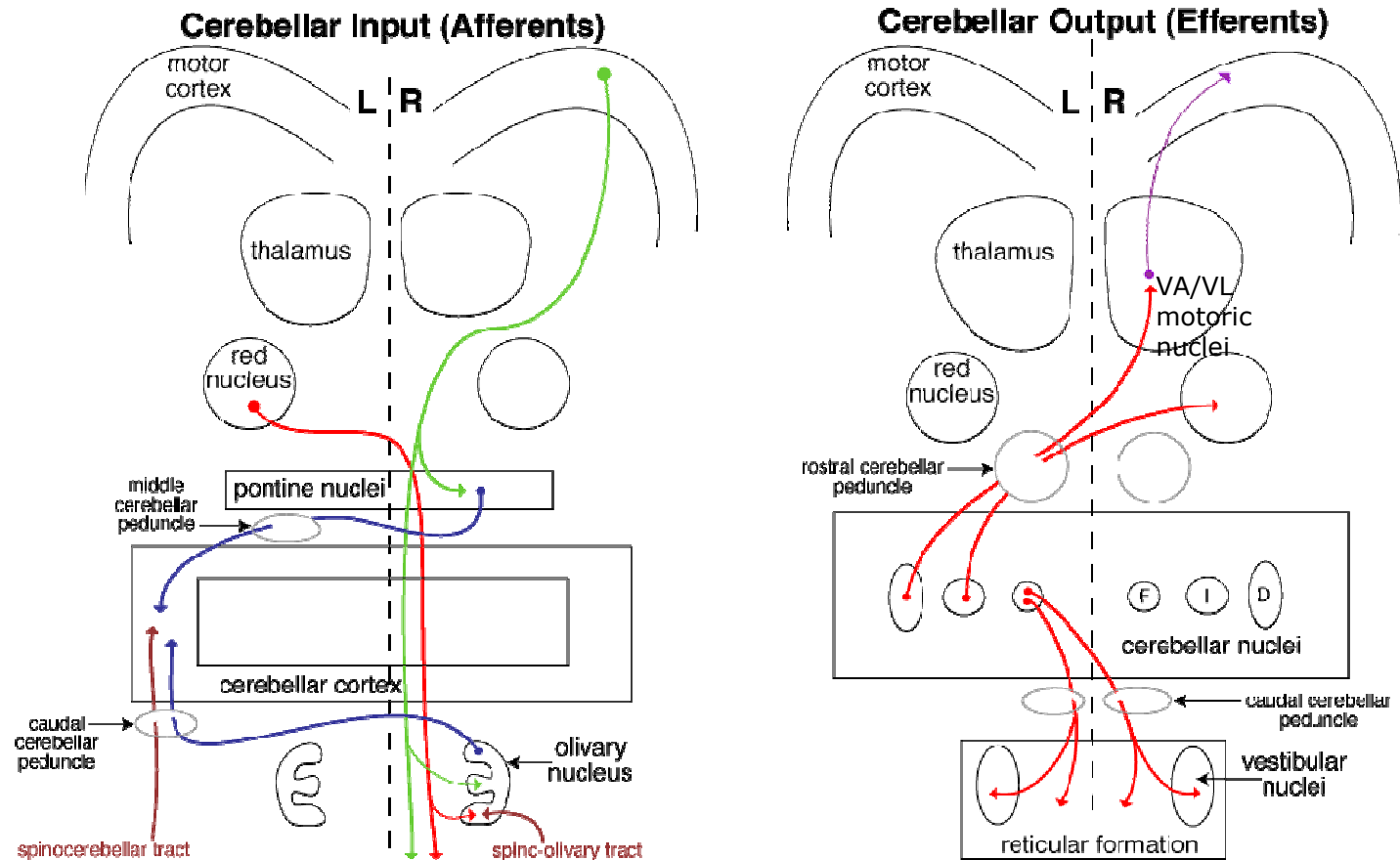
# Jak je cerebellum integrováno do kontroly pohybu – k čemu jej potřebujeme?

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



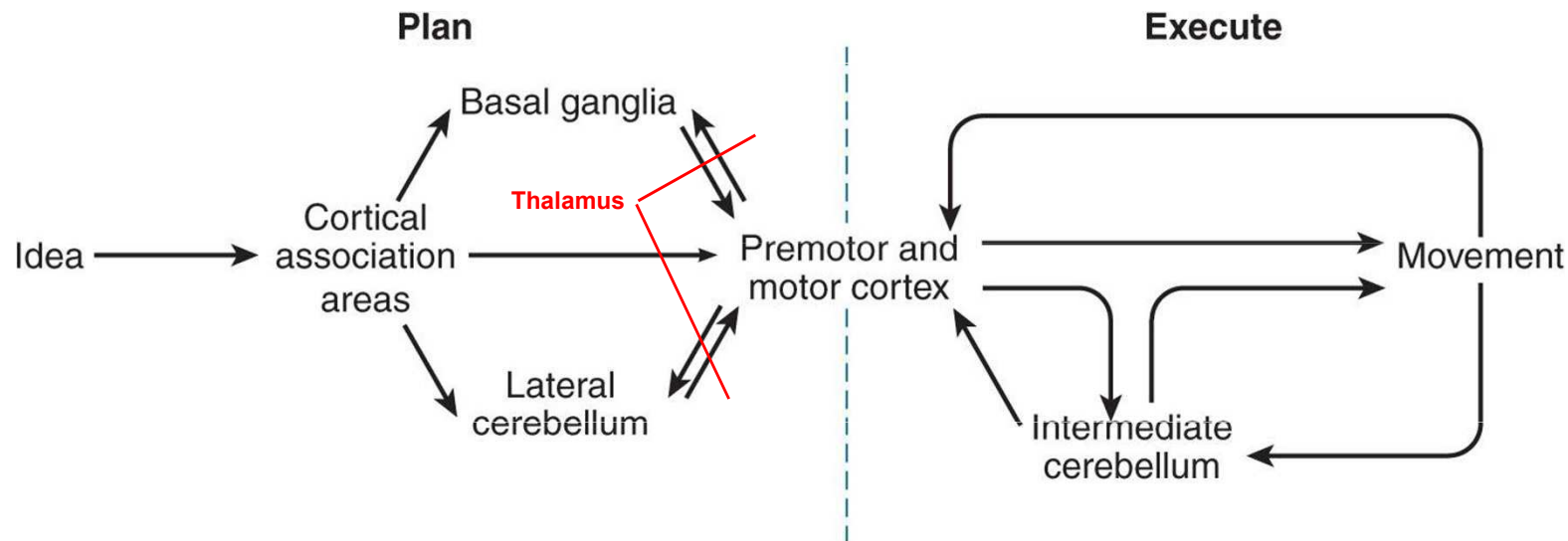
# Vstupy a výstupy cerebella

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



conveying info on proprioception and position of the head

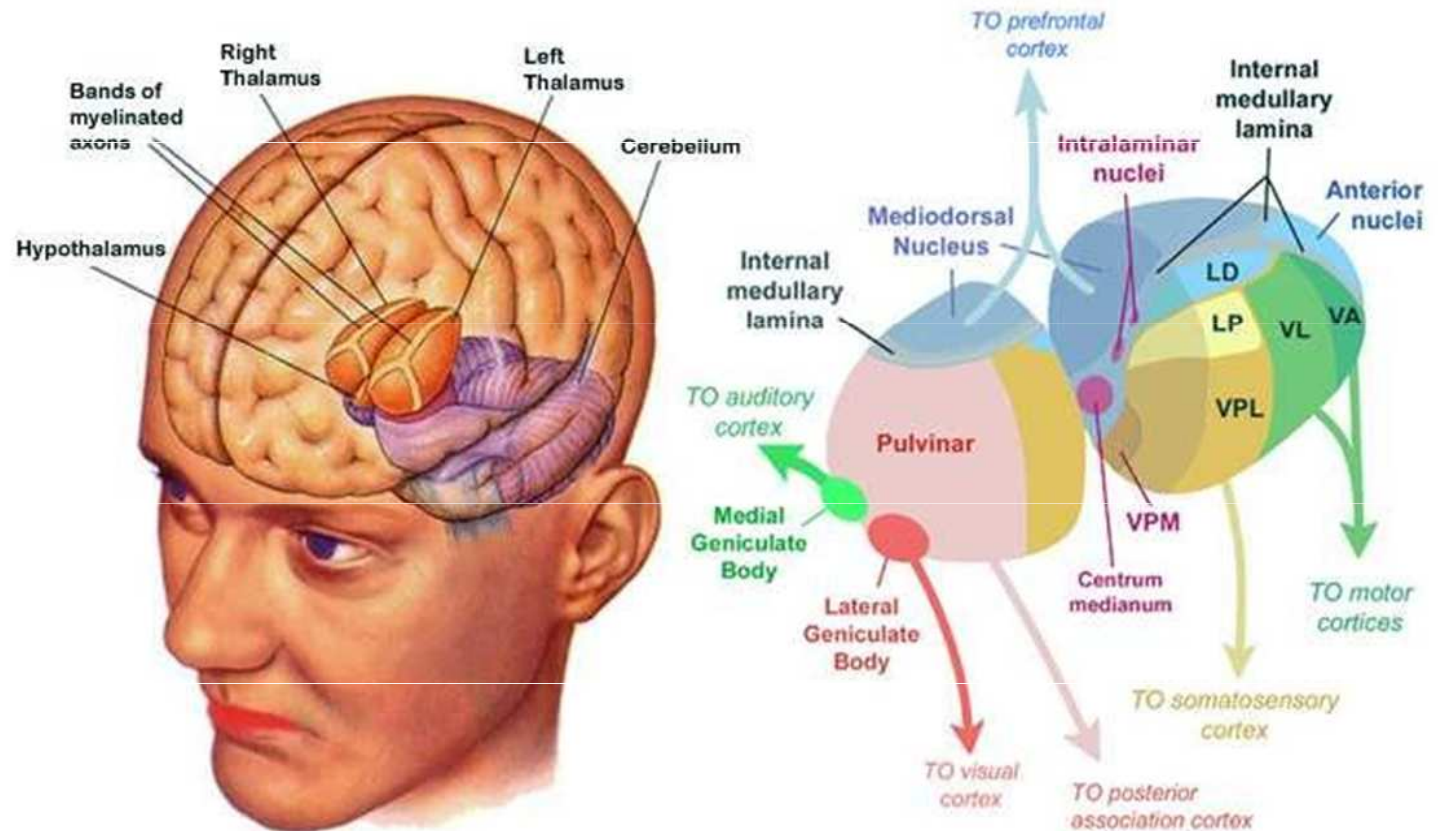
# Shrnutí (úroveň 5-6): Kontrola volných pohybů



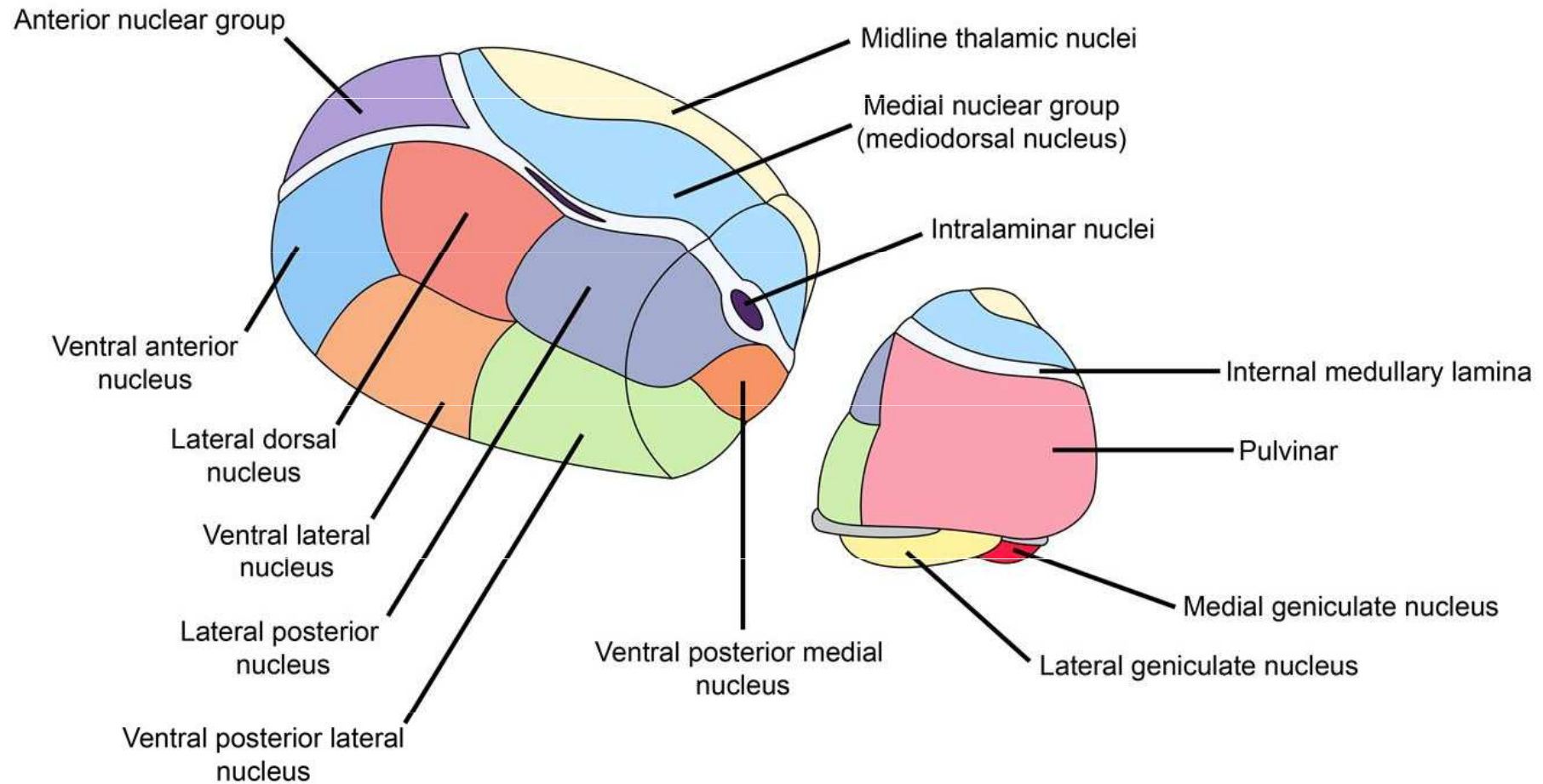
- Pokyny pro volní pohyby vznikají v kortikálních asociačních oblastech
- Mozková kůra, bazální ganglia a cerebellum spolupracují na výběru a plánování nejlepší motorické sekvence
- Vlastní pohyb je iniciován primárním motorickým kortexem a příkazy vedeny cestou kortikospinální (či kortikobulbární) dráhy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

# Thalamus

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

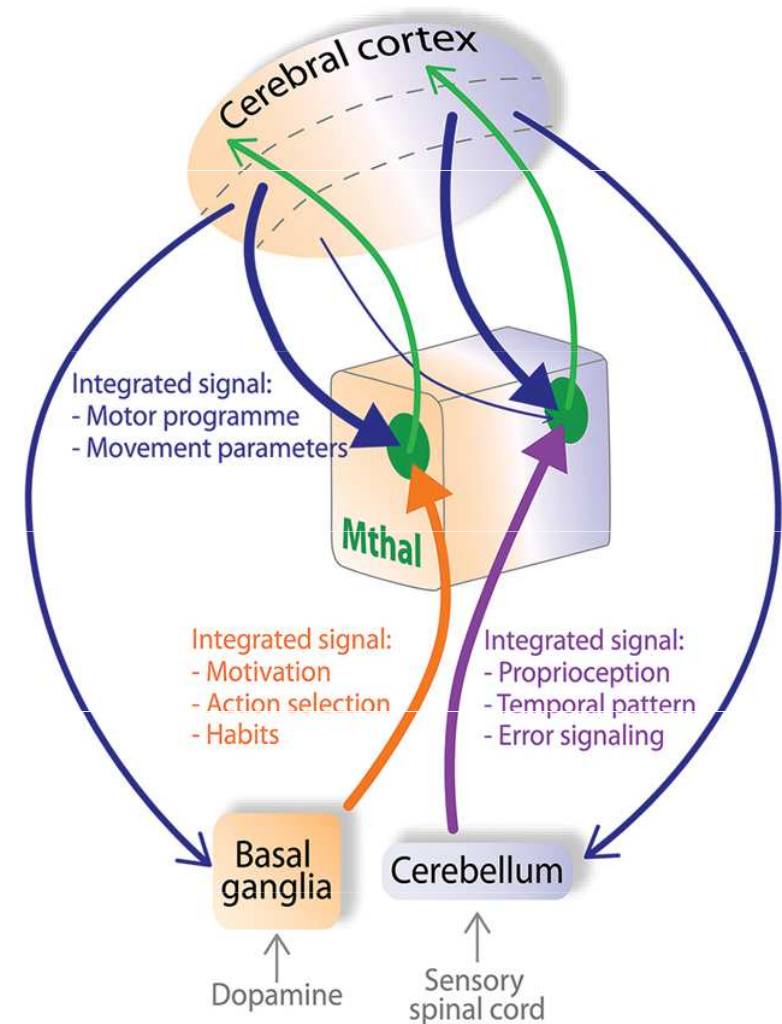


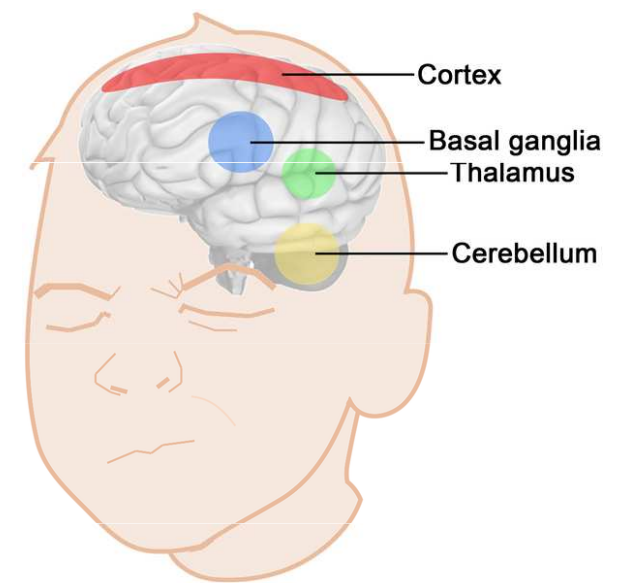
# Thalamus – jádra



# Aferentní a eferentní spoje mozkové kůry

- eferentní spojení
  - přímo k alfa motoneuronům míchy cestou kortikospinální dráhy
  - kortikorubrální, kortikotektální a kortikoretikulární trakty modulující přísl. descendní dráhy (rubrospinnální, tecto-spinnální a retikulospinnální trakty)
  - **kortikostriatální trakt k n. caudatus a putamen striata bazálních ganglií**
  - **kortikopontinní trakt a kortikoolivární trakt k cerebellu**
  - kortikokortikální dráhy k dalším mozgovým oblastem
- aferentní dráhy
  - nepřímo cestou kortikothalamických drah (vč. těch z mozečku a bazálních ganglií)



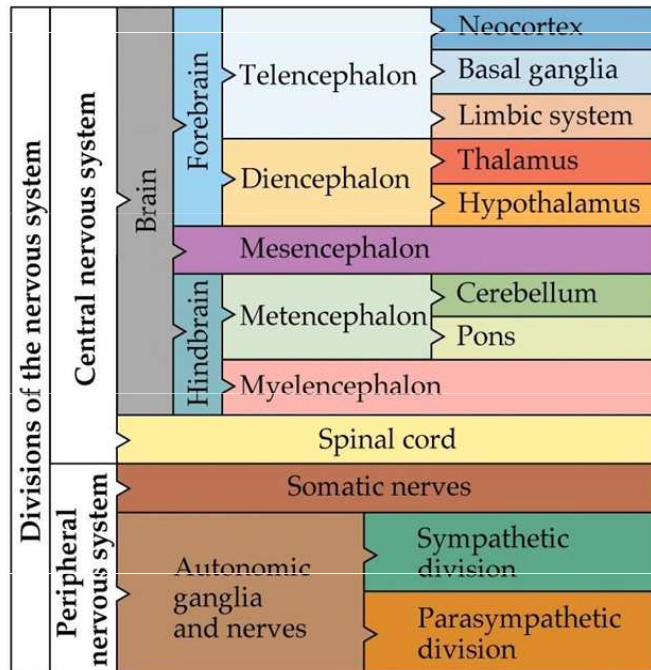


# PORUCHY EXTRAPYRAMIDOVÉHO MOTORICKÉHO SYSTÉMU

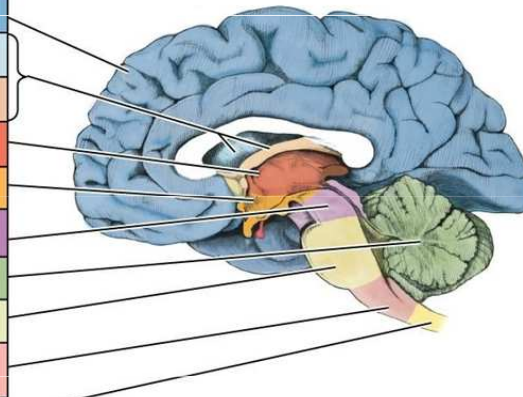


# Anatomie a fyziologie NS

(b) Organization of the adult human brain



(c) Adult brain



© 2001 Sinauer Associates, Inc.

- **periferní nervový systém**
- **centrální nervový systém**

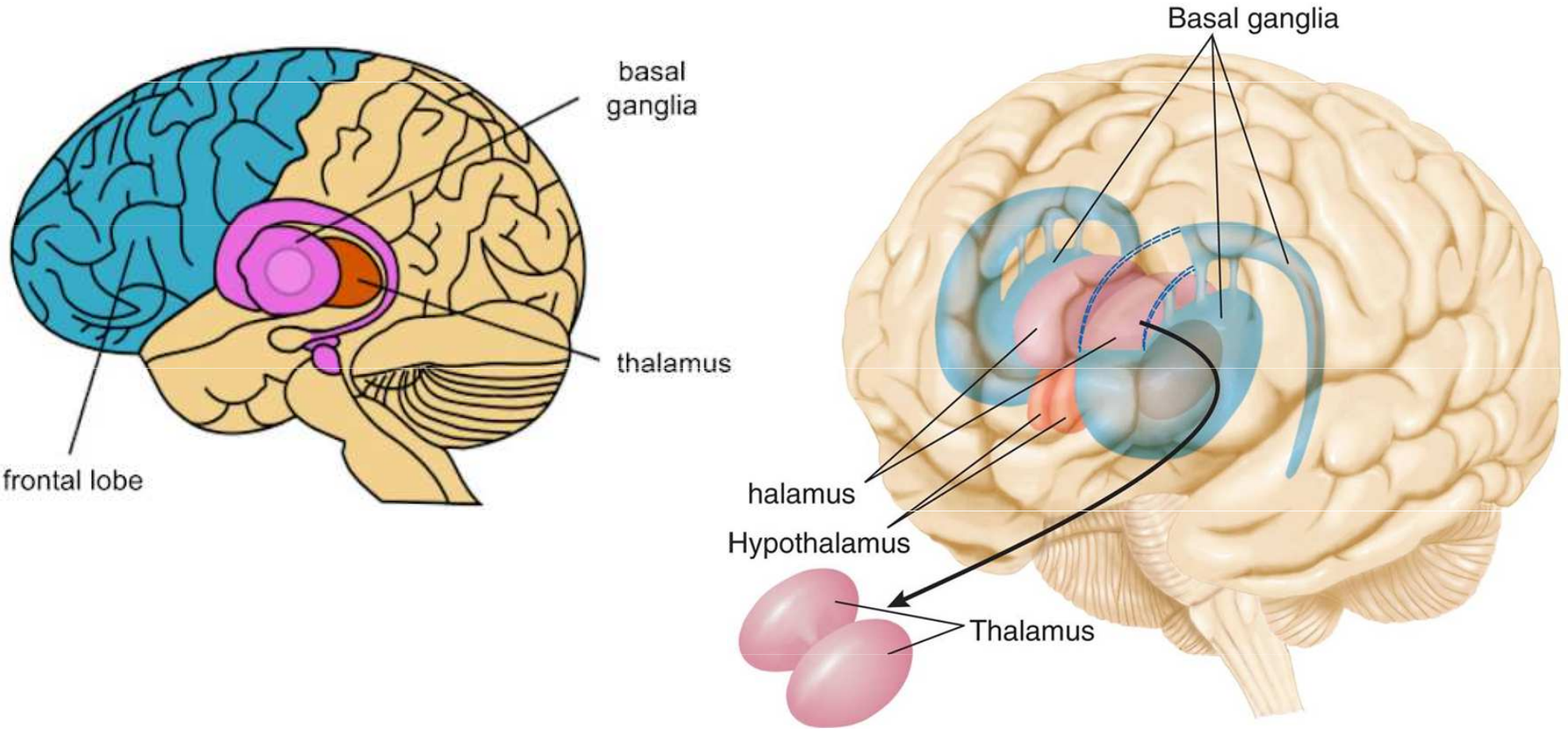
## mícha

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

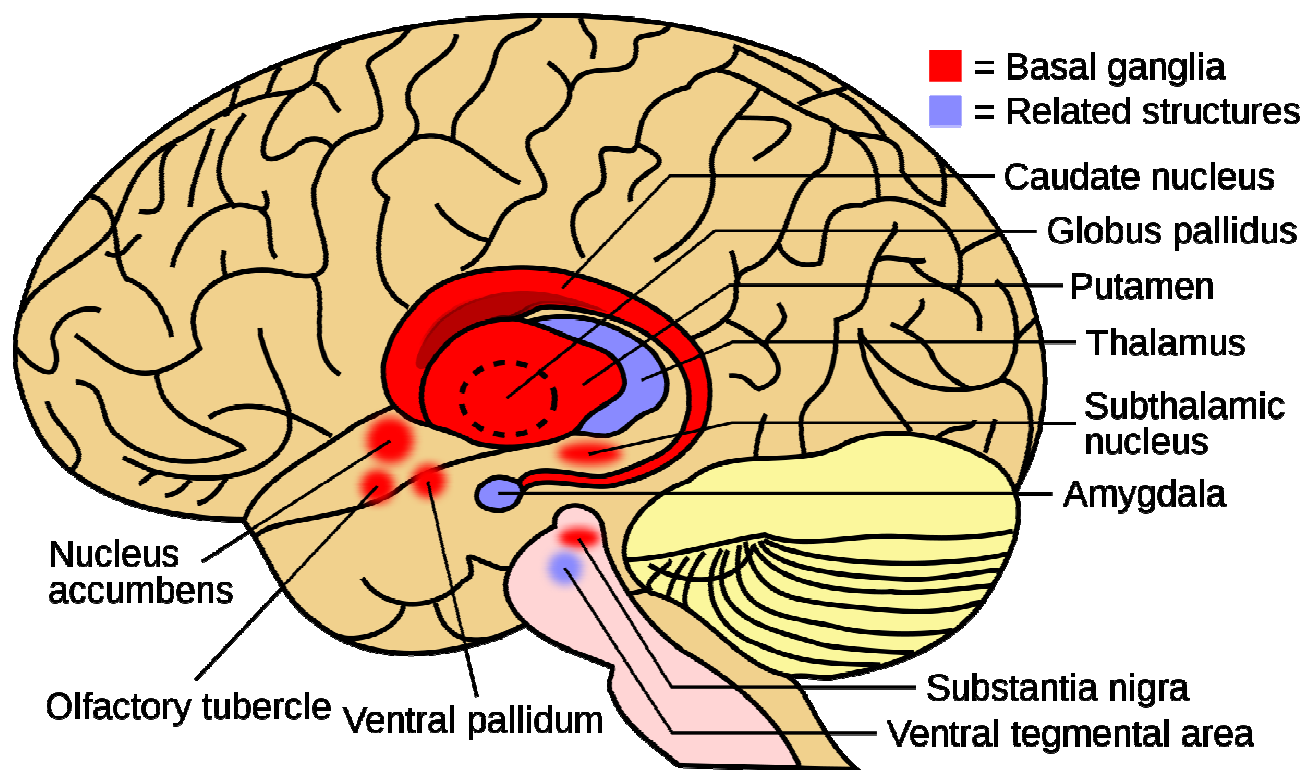
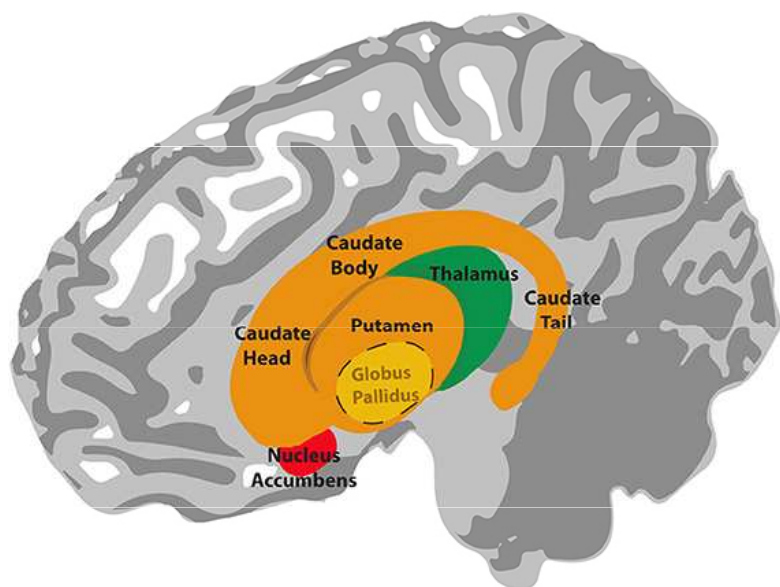
## mozek

- **mozkový kmen**
  - prodloužená mícha (medulla oblongata)
    - trávení, dýchání, srdeční rytmus
  - most (pons)
    - převádí informace o pohybu mezi mozkem a mozečkem
  - stř. mozek (mesencefalon)
    - kontroluje celou řadu sensorických a motorických funkcí, např. pohyby očí, a koordinuje vizuální a akustické reflexy
  - retikulární formace
    - probíhá podél celého kmene a soustřeďuje veškerou příchozí informaci
- **mozeček (cerebellum)**
  - kontroluje sílu a orientaci pohybu, účastní se procesu motorického učení
- **přední mozek (telencefalon)**
  - **diencephalon**
    - thalamus – zpracovává většinu příchozí (sensorické) informace
    - hypothalamus – reguluje autonomní systém, kontroluje endokrin. žlázy (chronobiologie)
  - **telencephalon**
    - hemisféry - mozková kůra (primární kortexy, asociace, paměť, učení, intelekt, ...)
    - bazální ganglia

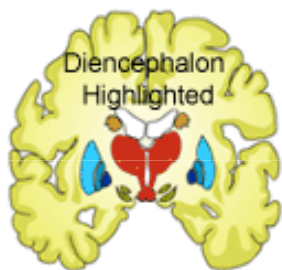
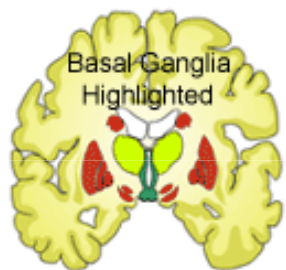
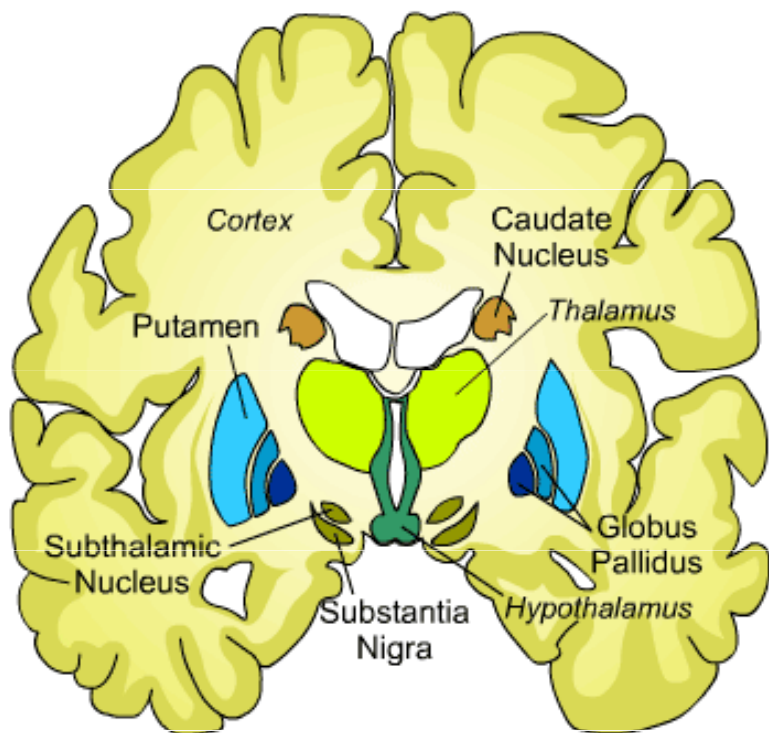
# Anatomie BG a thalamu



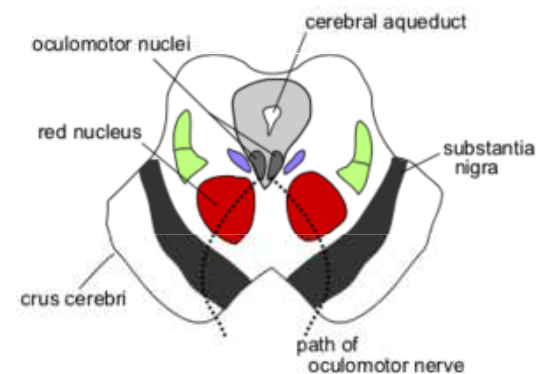
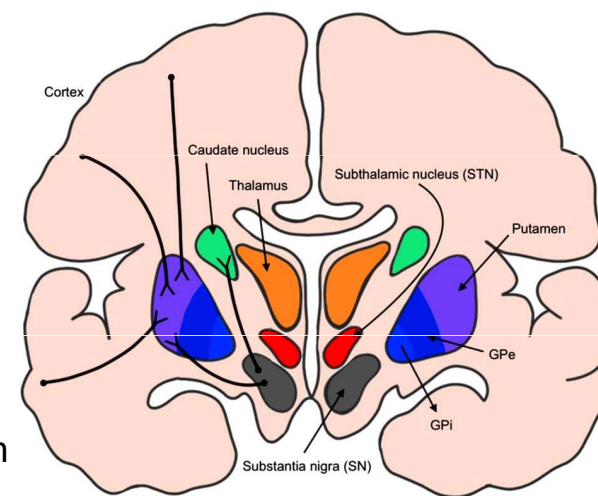
# Části BG (měla by se správně nazývat jádra)



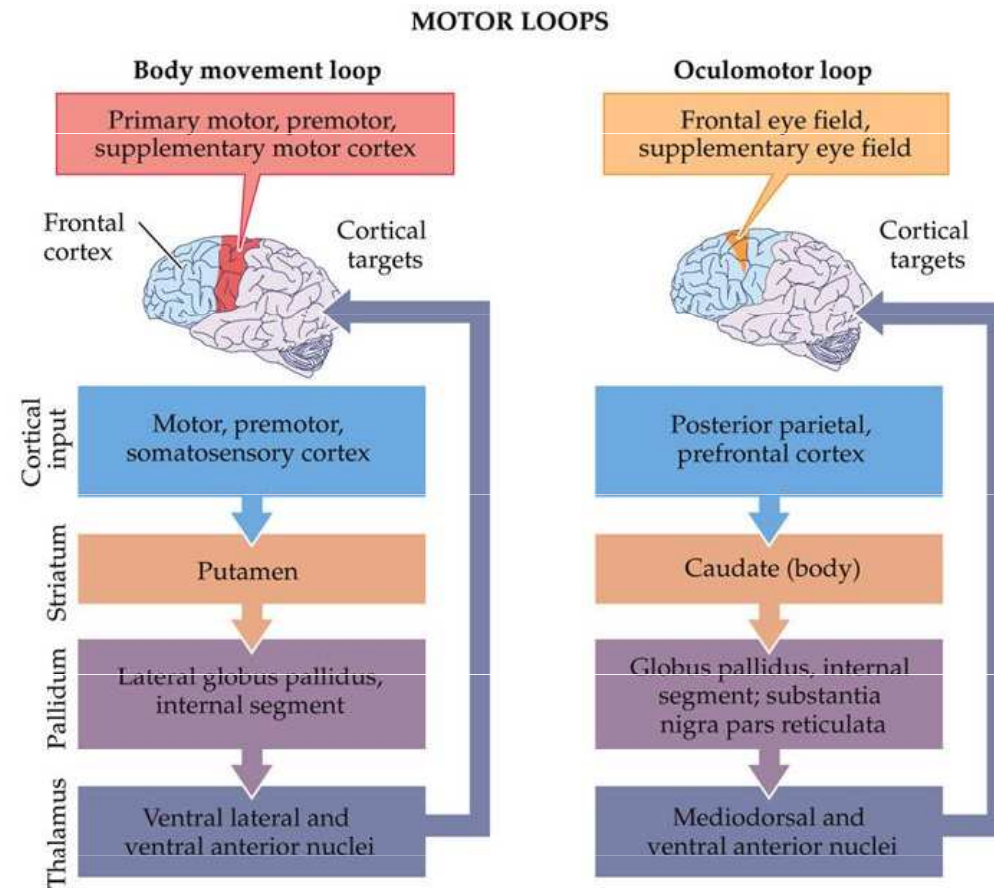
# Části BG



- přední mozek
  - telencephalon
    - striatum
      - n. caudatus
      - putamen
    - n. accumbens = vent. striatum
    - pallidum
      - globus pallidus - interní segment (GPi)
      - globus pallidus - externí segment (GPe)
  - diencephalon
    - n. subthalamicus
- střední mozek = mesencephalon
  - substantia nigra
    - pars compacta
    - pars reticularis



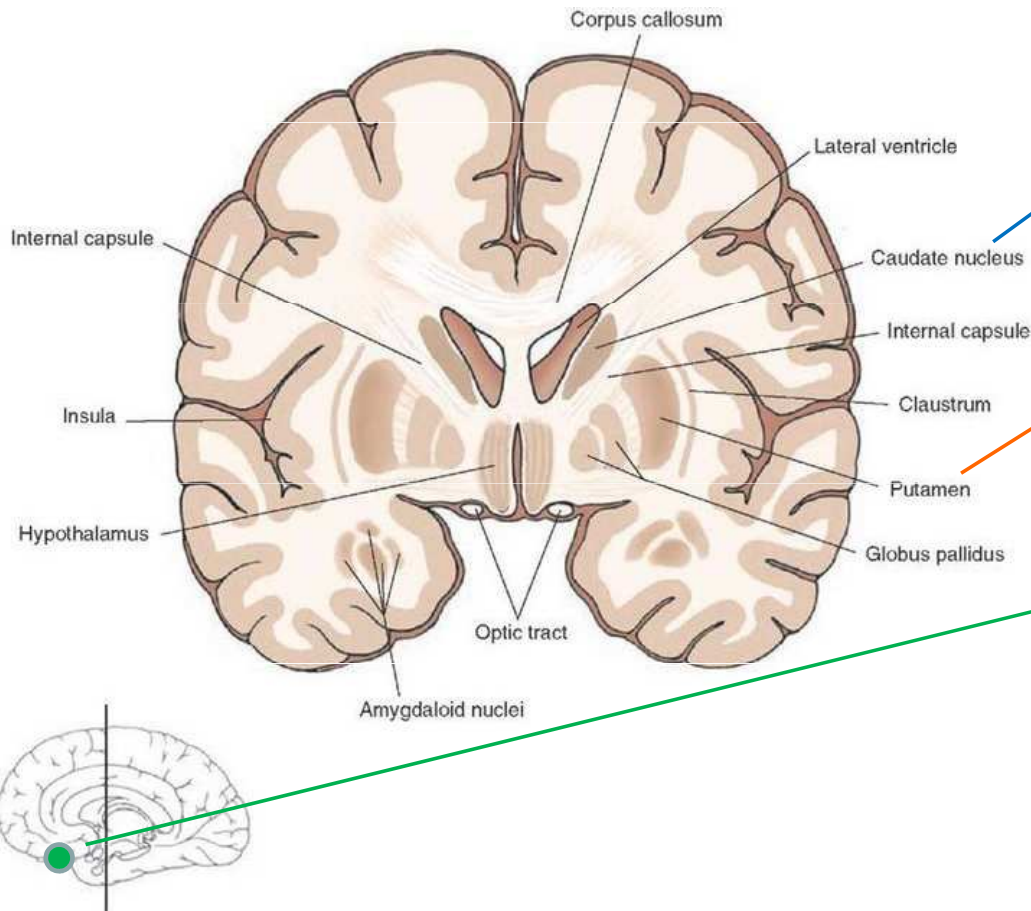
# BG smyčky kontrolující pohyby těla



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

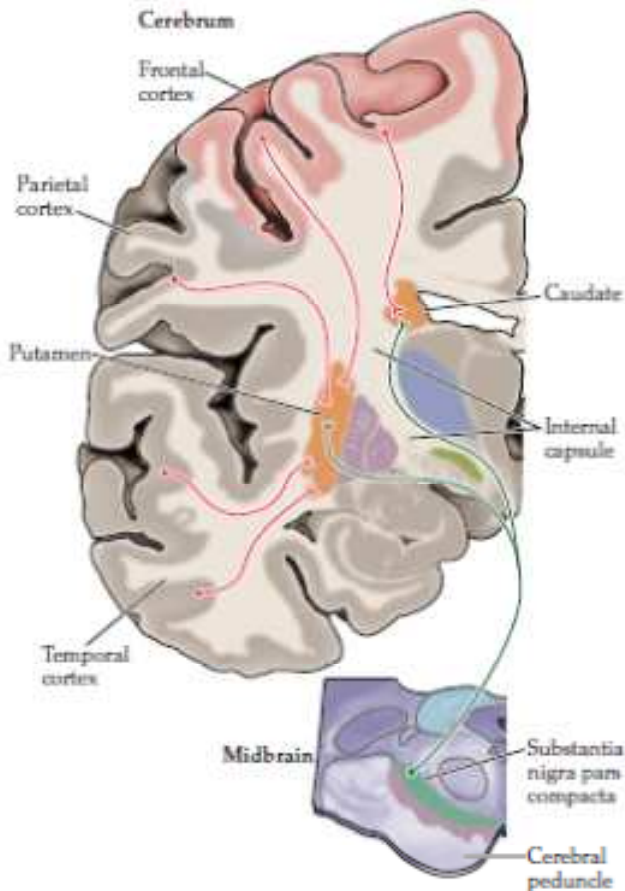
© 2008 Sinauer Associates, Inc.

# Role různých částí BG v kontrole pohybu



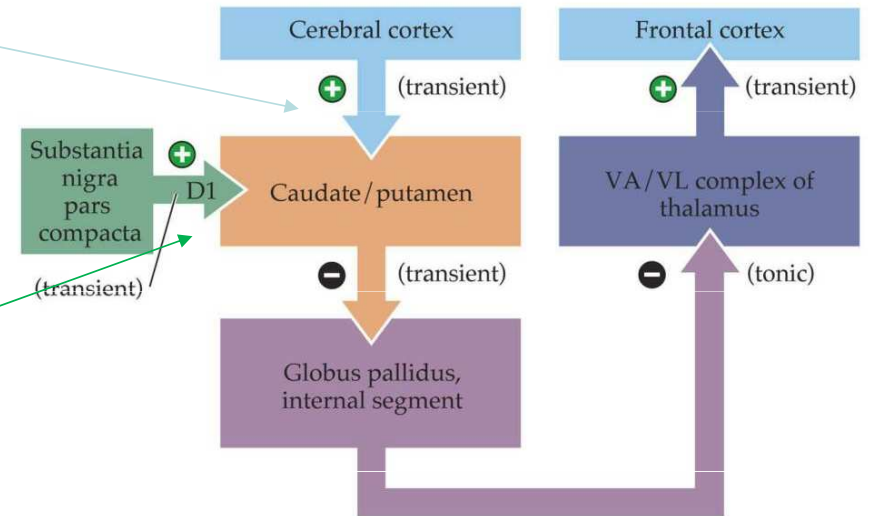
- vstup – striatum (hl. vstupní brána BG)
  - dostává informace/pokyny z pre-frontálního kortexu a vizuálních oblastí = pohyb očí („okulomotorická smyčka“) a kognitivní schopnosti
  - projekce z motorické a senzorické kůry = kontrola pohybu těla („motorická smyčka“)
  - n. accumbens (nezobrazeno na příčném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

# Vstupy do BG a vnitřní spojení



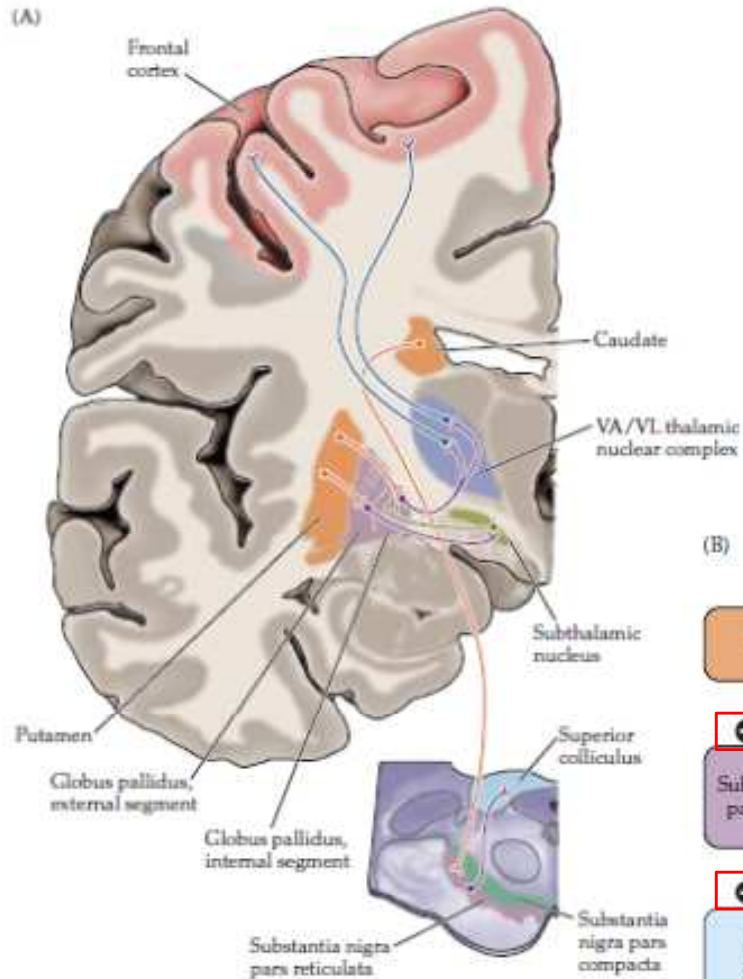
- existují dva hlavní vstupy do BG končící ve striatu
  - (1) z mnoha míst mozkového kortexu (**kortikostriatální dráha**)
    - **excitatorní – glutamát**
      - z intralaminárních jader thalamu (**thalamostriatální dráha**)
  - (2) ze substantia nigra pars compacta (**nigrostriatální dráha**)
   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

## Direct pathway

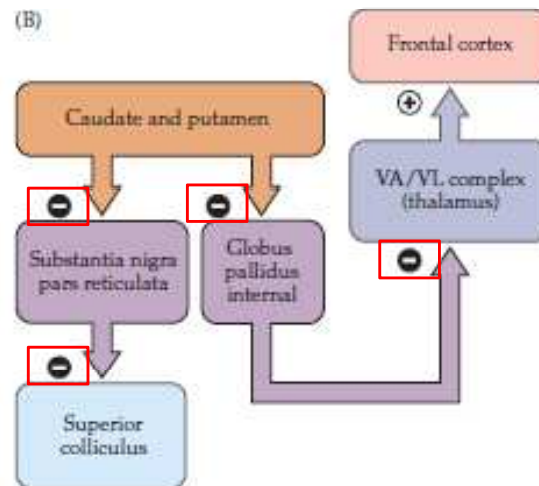


NEUROSCIENCE, Third Edition, Figure 17.8 (Part 1) © 2004 Sinauer Associates, Inc.

# Výstupy z BG a vnitřní spojení



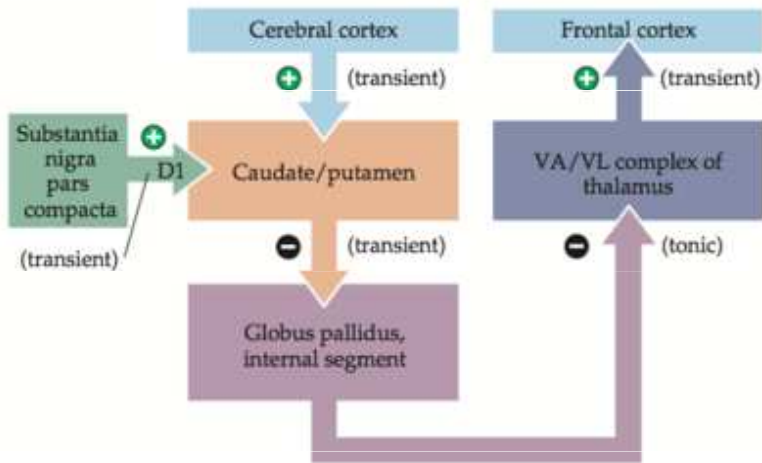
- Striatum komunikuje pomocí inhibičních **GABAergních** spojení
  - se substantia nigra pars reticulata
  - s GPi
    - a také GPe – viz dále
- Dva hlavní výstupy z BG (oba inhibiční **GABAergní**) projikují
  - z GPi do thalamu
    - k mnoha thalamským strukturám cestou dvou svazků:
      - ansa lenticularis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





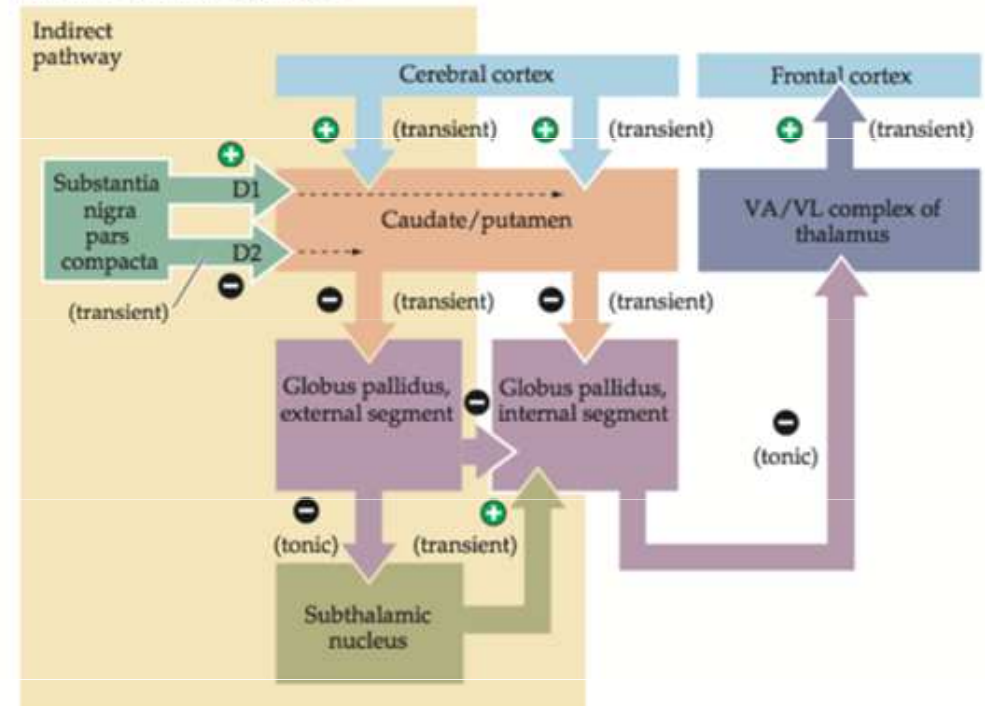
# Přímá (+) vs. nepřímá (-) dráha přes BG

(A) Direct pathway



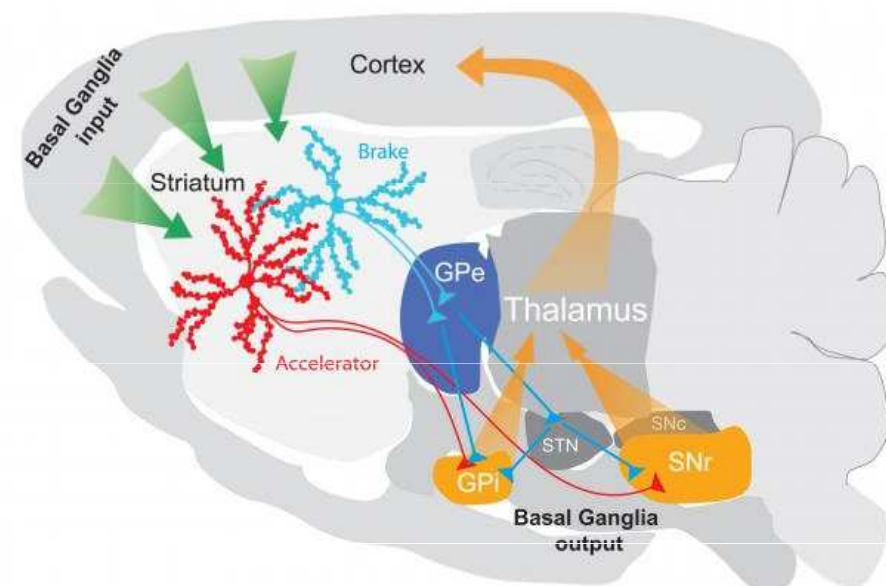
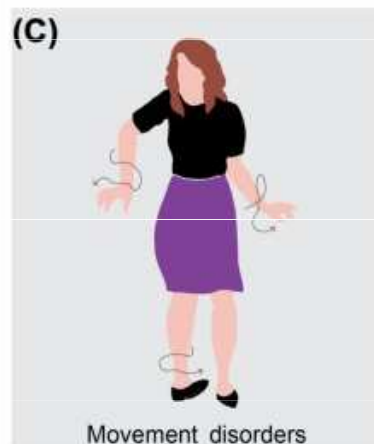
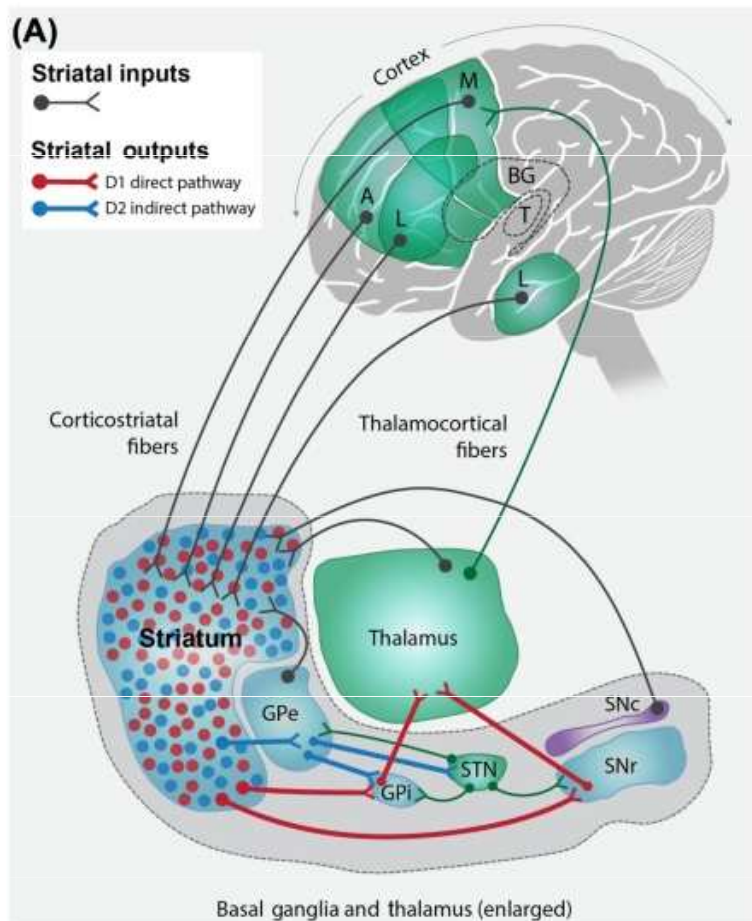
- **GPI má tonický (permanentní) inhibiční efekt** na thalamus a tudíž i cerebrální kortex
  - máme-li se hýbat, je třeba přechodně zrušit tuto inhibici
- pozitivní zpětná vazba
  - 2. a 3. neuron/synaptické spojení jsou inhibiční, tudíž inhibice inhibice (= **disinhibice**) způsobuje excitaci

(B) Indirect and direct pathways



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

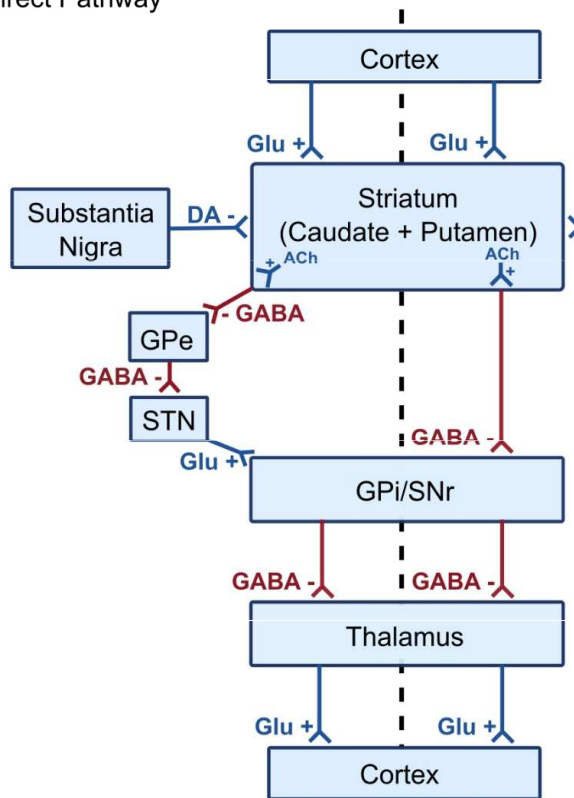
# Striatum tvoří dvě populace neuronů



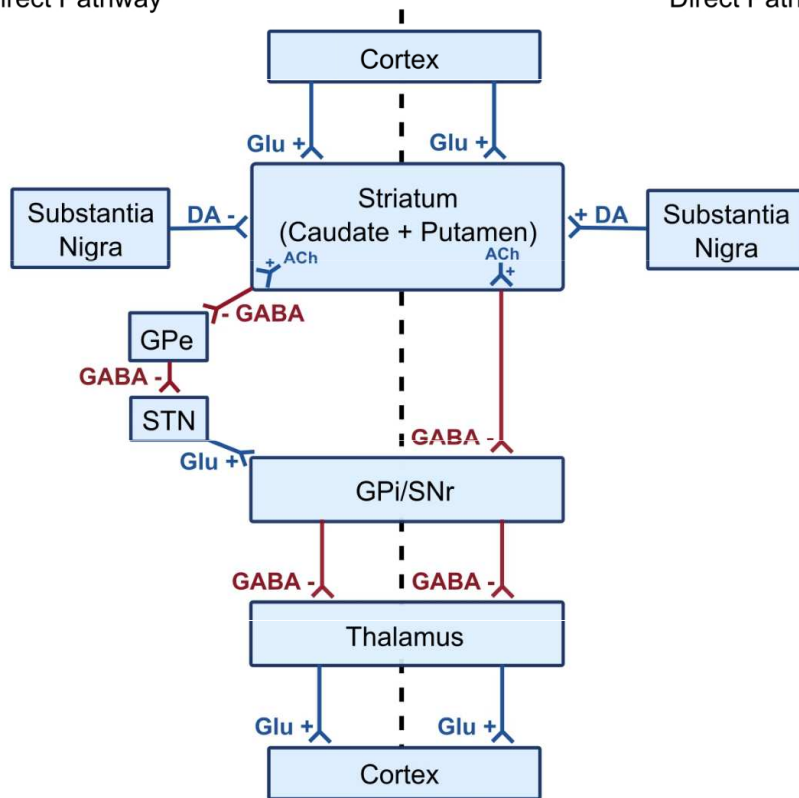
Trends in Neurosciences

# Kritická role dopaminu na aktivitu BG

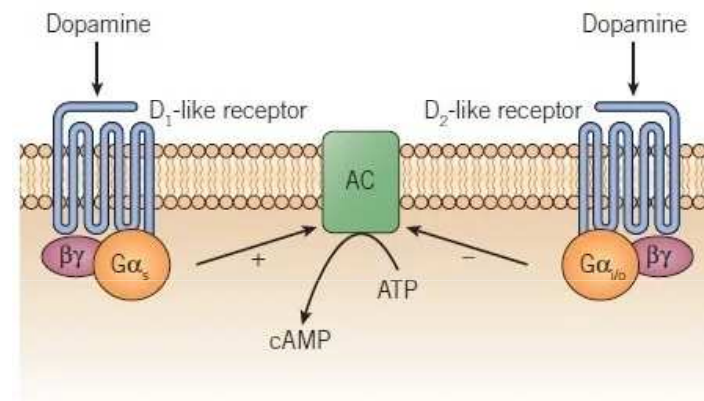
Indirect Pathway



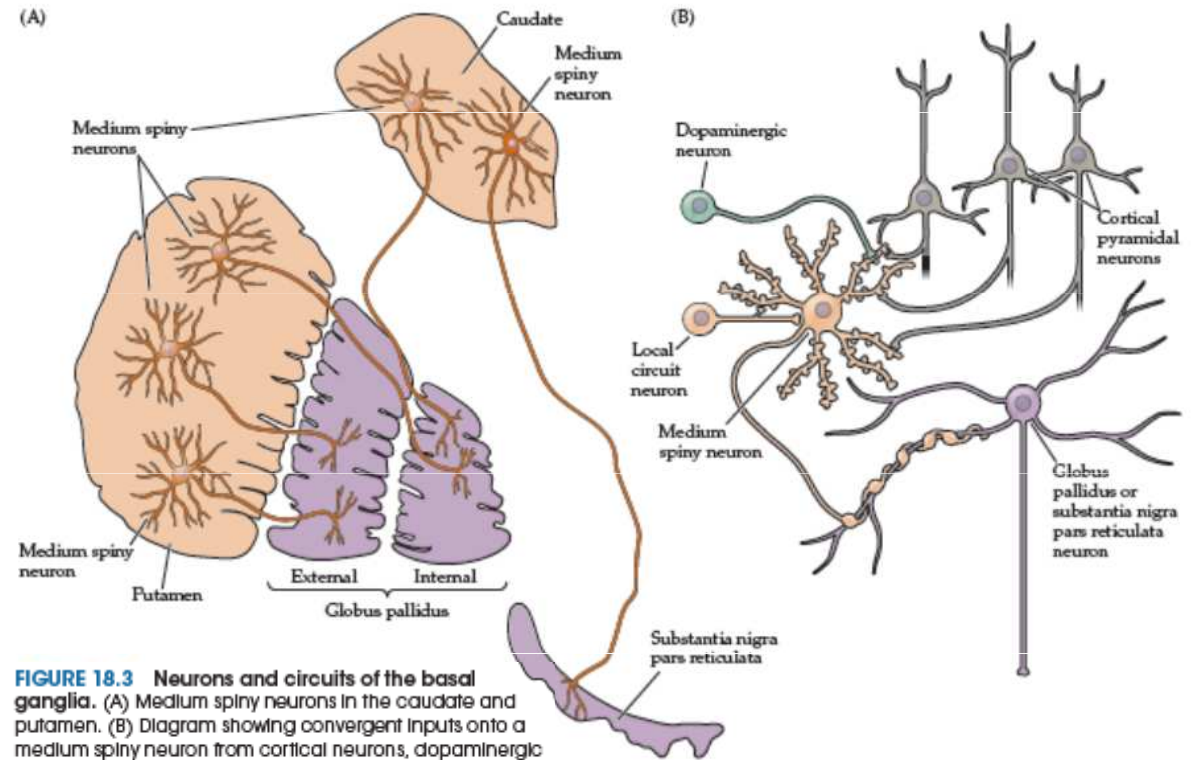
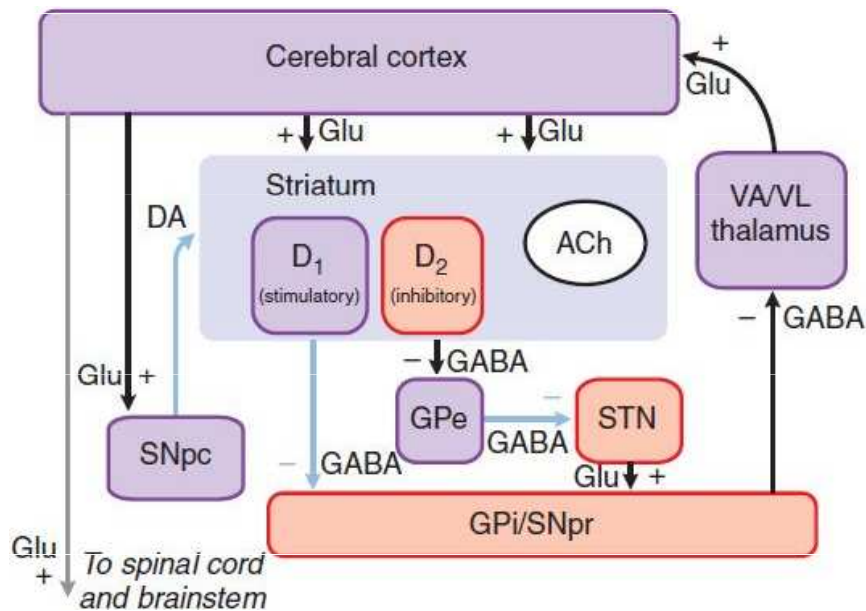
Direct Pathway



- Přímá a nepřímá dráha skrze BG mají víceméně **opačný výsledný efekt** na thalamská motorická centra
  - jak to že se tedy vůbec dokážeme pohnout?
  - normální funkce BG zjevně vyžaduje důslednou rovnováhu mezi aktivitou přímé a nepřímé dráhy
- přímá dráha
  - výsledným efektem je excitace thalamu a mozkové kůry (pozitivní zpětná vazba) v důsledku dvojí inhibice v striato-pallidální komunikaci (=disinhibice)
  - **neurony striata tvořící přímou dráhu exprimují D1 dopaminové receptory, které depolarizují buňku v odpovědi na dopamin ( $\uparrow$ cAMP)**
- nepřímá dráha
  - výsledným efektem je inhibice thalamu a mozkové kůry (negativní zpětná vazba) v důsledku disinhibice excitačního n. subthalamicus a následně potenciace inhibičního efektu Gpi na thalamus
  - **neurony striata tvořící nepřímou dráhu exprimují D2 dopaminové receptory, které hyperpolarizují buňku v odpovědi na dopamin ( $\downarrow$ cAMP)**
- **nigrostriatální projekce** ze substantia nigra pars compacta ke striatu je naprosto zásadní pro modulaci výsledného působení přímé a nepřímé dráhy pomocí **dopaminu**
  - zesiluje aktivitu přímé a potlačuje aktivitu nepřímé dráhy



# Medium spiny neurons (MSNs) striata



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

# Extrapyramidové syndromy v důsledku poruch BG

- (1) hypokineticko/hypertonický syndrom (synonymum akineticko/rigidní syndrom)
  - hyperfunkce inhibičních okruhů BG (GABA-ergních, zejm. striata) → inhibice kortikálních motorických funkcí
    - pomalý začátek pohybu
    - omezený rozsah a síla
    - tremor
    - svalový hypertonus typu rigidity (fenomén "ozubeného kola")
  - **Parkinsonova choroba** (⊗ substantia nigra)
- (2) hyperkineticko/(hypotonický) syndrom
  - excesivní, nechtěná motorická aktivita při poruše inhibičního působení BG
    - chorea (⊗ striatum) - *hypotonie*
    - balismus (⊗ n. subthalamicus) - *hypotonie*
    - athetosis (⊗ striatum a gl. pallidus)
    - dystonie (⊗ putamen, gl. pallidus a thalamus)
    - dyskinesie
  - **Huntingtonova nemoc** (chorea + demence)
  - **Sydenhamova chorea** (tanec sv. Víta, typicky reversibilní)
    - autoimunní po infekci sk. A beta-hemolytickým streptokokem jako součást projevu revmatické horečky
- (3) kombinované
  - **Wilsonova choroba** (⊗ putamen a ⊗ globus pallidus)
    - AR degenerace části putamen a pallida = **lenticulární nucleus**
    - motorické disturbance zahrnující "wing-beating" tremor nebo **asterixis, dysarthrii**, nejistou chůzi a rigiditu
- instruktivní videa na [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(13\)62418-6/fulltext#sec1](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(13)62418-6/fulltext#sec1) a mnoha jiných internetových zdrojích

Table 20.15

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

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

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

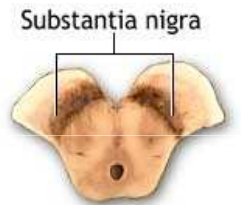
© Elsevier Science Ltd

# Parkinson's disease - etiology

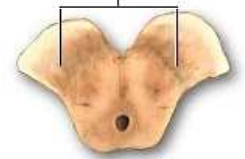
- degenerativní postižení buněk subst. nigra produkujících dopamin
  - progresivní destrukce nigrostriatální dráhy s následnou redukcí dostupnosti dopaminu ve striatu a jeho nadměrné GABA-ergní (inhibiční) aktivité
    - manifestní při ztrátě 50 až 70% dopaminergních neuronů
  - protože nigrostriatální dráha favorizuje přímou a inhibuje nepřímou dráhu, ztráta DA **narušuje rovnováhu ve prospěch aktivity nepřímé dráhy**
    - GPi neurony jsou abnormálně aktivní a drží thalamické neurony inhibované
    - bez aktivačního thalamického vstupu nejsou neurony motorického kortexu excitovány a kůra tedy nemůže dostatečně stimulovat provedení daného motorického plánu v odpovědi na pacientovu vůli/rozhodnutí
- manifestace typicky po 50. roku věku, vzácně i časněji
- etiologie
  - idiopatická – degenerace bb. substantia nigra
  - cévní onemocnění mozku - ischemie
  - toxické (např. po otravě CO)
  - časný nástup – genetické příčiny
  - mutace v genech pro  $\alpha$ -synuclein, parkin, DJ-1 aj.



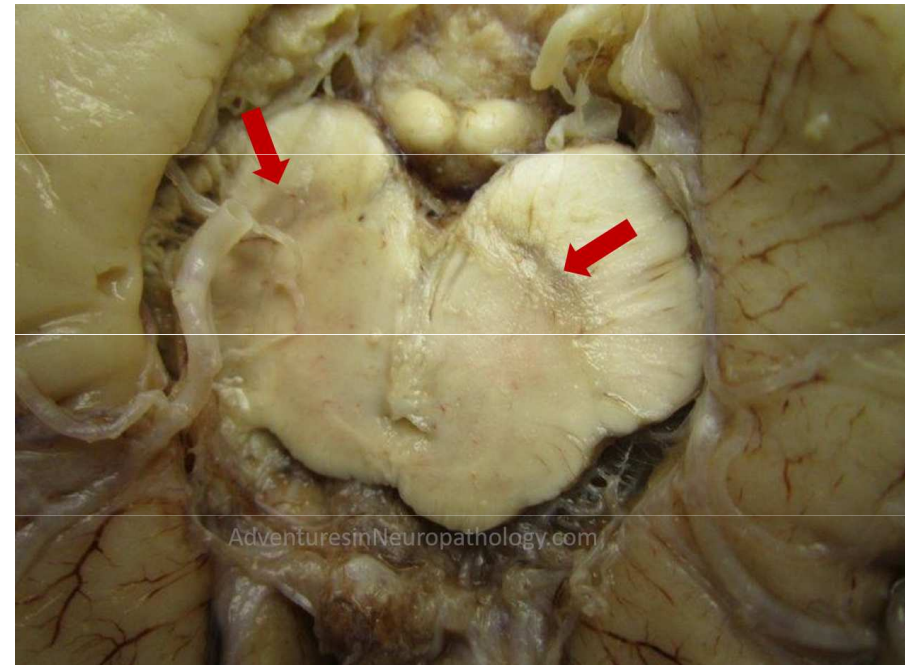
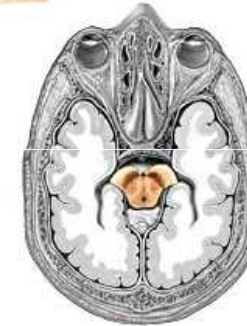
Cut section of the midbrain where a portion of the substantia nigra is visible



Substantia nigra  
Diminished substantia nigra as seen in Parkinson's disease



ADAM.



AdventuresinNeuropathology.com

# Etiopatogeneze PD

- familial forms – implicated genes indicate likely etiopathogenesis
  - (1) impaired intracellular protein homeostasis
    - dysfunction of ubiquitin-proteasome system
      - PINK-1 (parkin) = ubiquitin E3 ligase
    - misfolding of proteins and their aggregation ( $\alpha$ -synuclein  $\rightarrow$  Lewy bodies)
  - (2) mitochondrial dysfunction (LRRK2)
    - defect of complex 1
      - experimentally by MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine)
    - oxidative stress (DJ-1 – antioxidant enzyme)
  - (4) role of dopamin metabolites
    - formation of ROS
  - (5) others
    - iron homeostasis
    - Ca metabolism

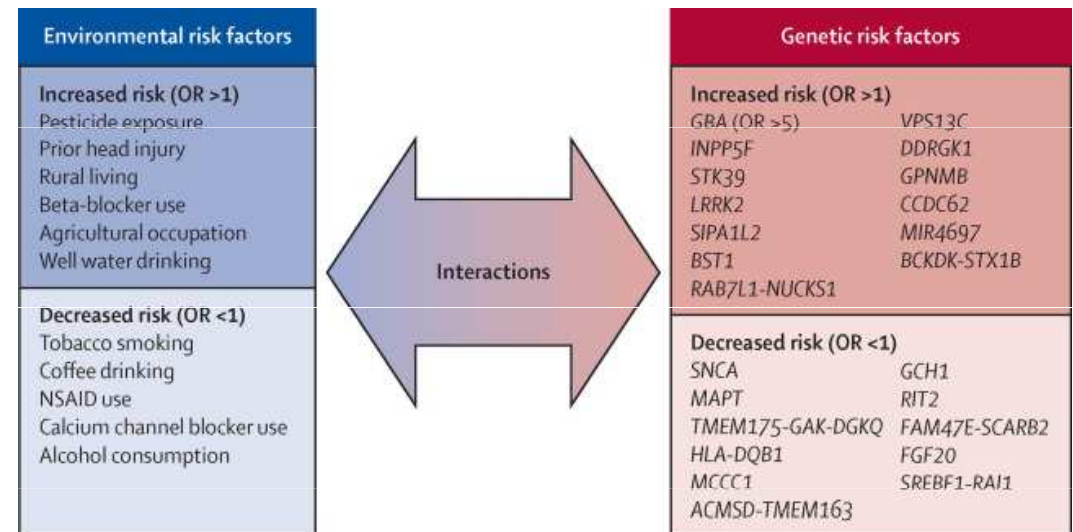
LOCUS	CHROMOSOME LOCATION	GENE	INHERITANCE PATTERN
PARK1/PARK4	4q21-q23	<i>alpha-synuclein</i>	AD
<b>PARK2</b>	<b>6q25.2-q27</b>	<b><i>parkin</i></b>	<b>AR</b>
PARK3	2p13	unknown	AD
<b>PARK5</b>	<b>4p14</b>	<b><i>UCH-L1</i></b>	<b>AD</b>
PARK6	1p35-p36	PINK1	AR
PARK7	1p36	DJ-1	AR
PARK8	12p11.2-q13.1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



# Etiopatogeneze PD

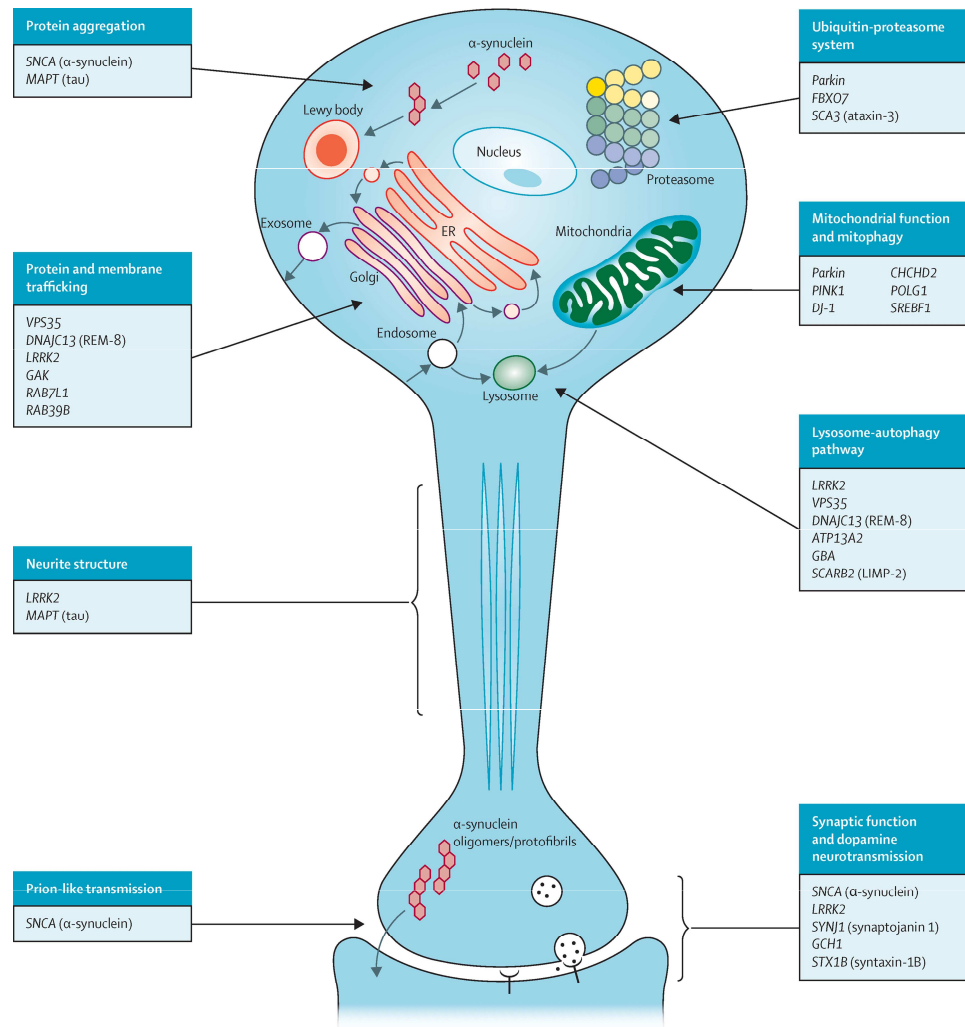
- familiární formy – geny – naznačují možnou etiopatogenezi
  - (1) porucha homeostázy proteinů v buňce
    - dysfunkce systému ubiquitin-proteasom (parkin = ubiquitinating E3 ligáza)
    - misfolding proteinů a jejich agregace ( $\alpha$ -synuclein  $\rightarrow$  Lewyho tělíska)
  - (2) mitochondriální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

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



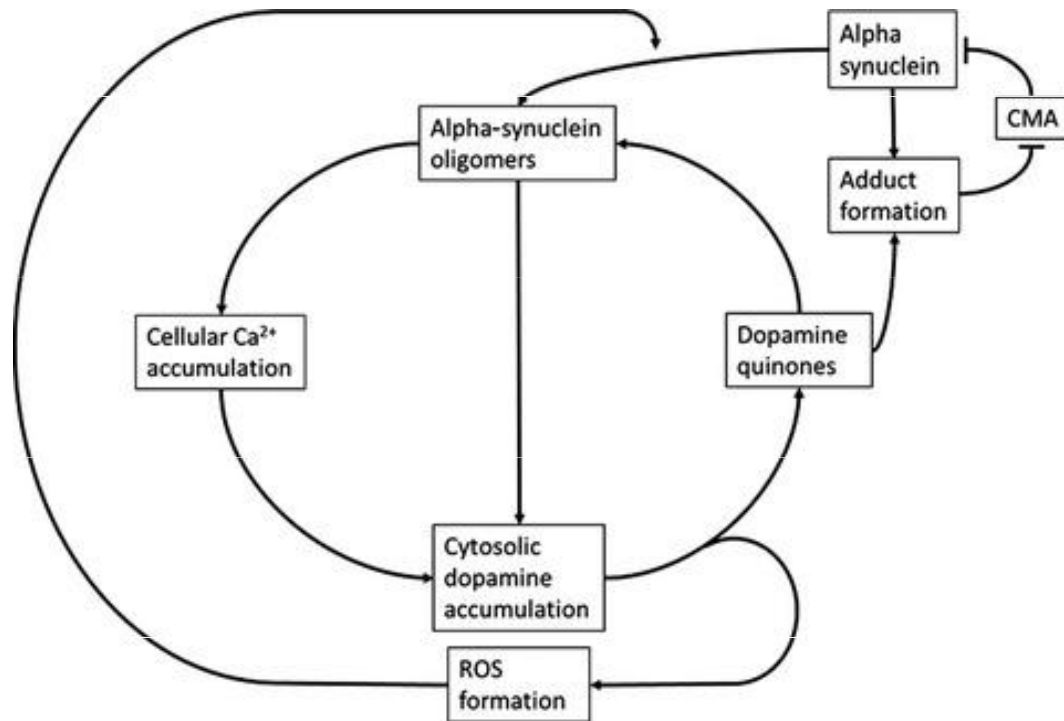


# Dráhy zapojené v etiopatogenezi PD



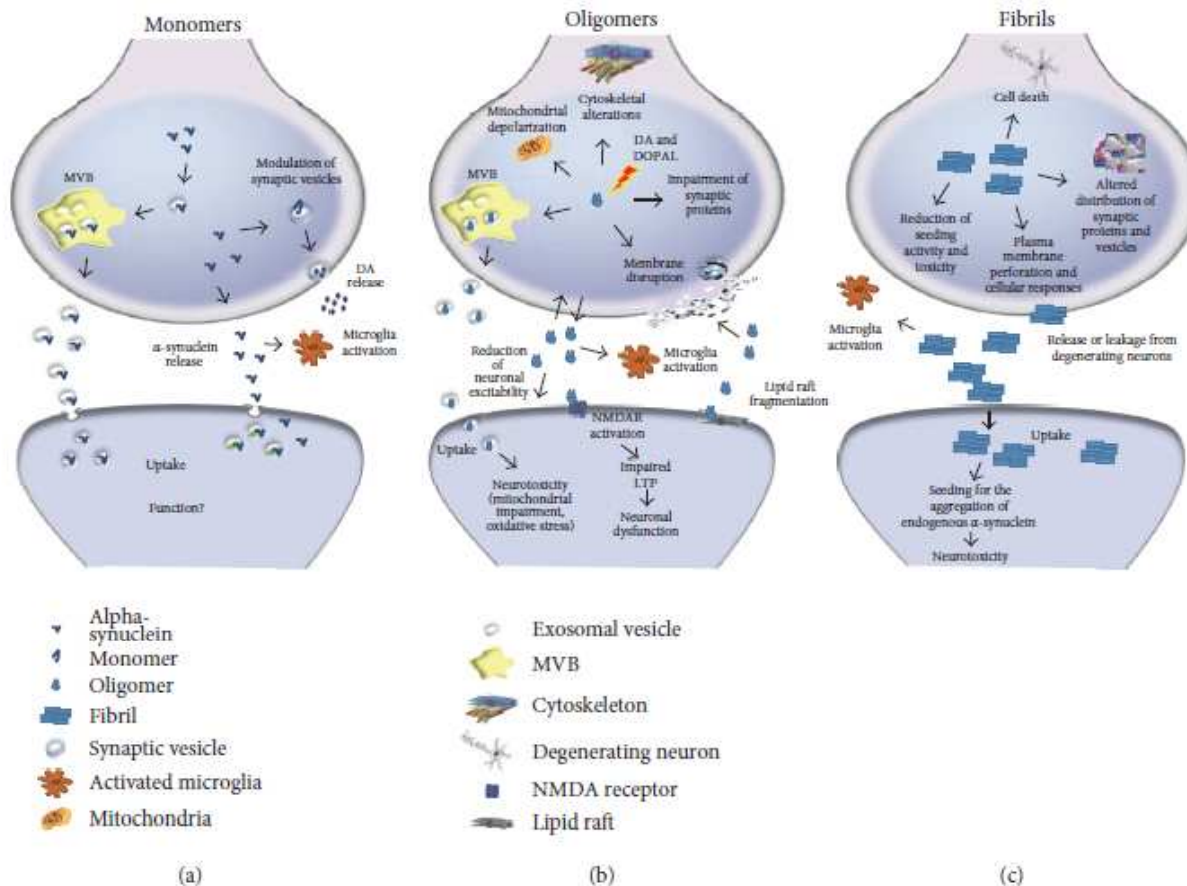
- Cellular processes involved in the pathogenesis of Parkinson's disease
  - Multiple genes have been implicated in Parkinson's disease based on mutations identified as causes of familial Parkinson's disease or polymorphisms found to be risk factors for sporadic Parkinson's disease. The gene products drive key cellular processes, the disruption of which might underlie the pathogenesis of Parkinson's disease.
  - [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61393-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61393-3)

# Parkinson's disease - etiology



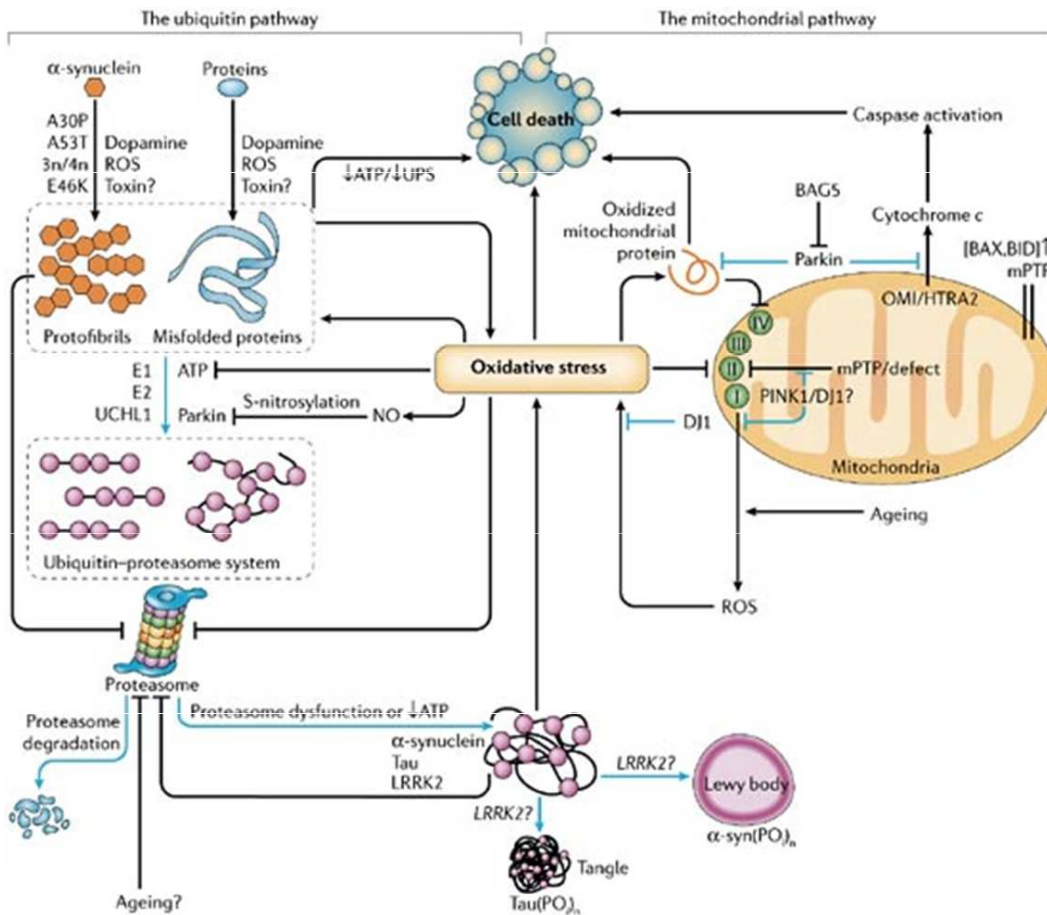
- Parkinson's disease (PD) is characterised by selective and severe degeneration of the substantia nigra pars compacta and the locus coeruleus (LC), which underlies the most prominent symptoms
- An  $\alpha$ -synuclein deposition at synaptic sites can impair synaptic dopamine release and induces the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

# Monomeric, oligomeric, and fibrillary $\alpha$ -synuclein at the synaptic terminal



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

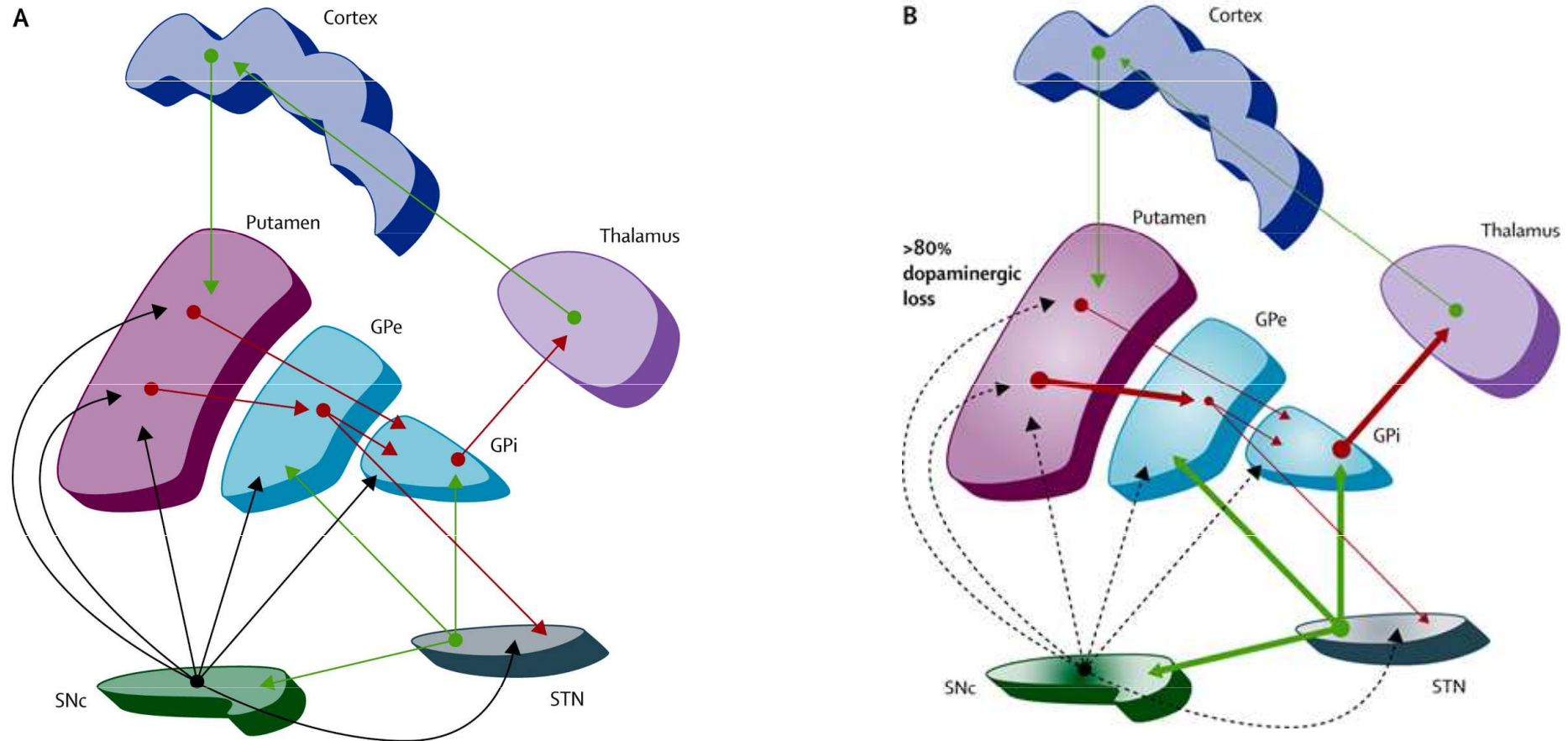
# Neurodegeneration pathways in PD



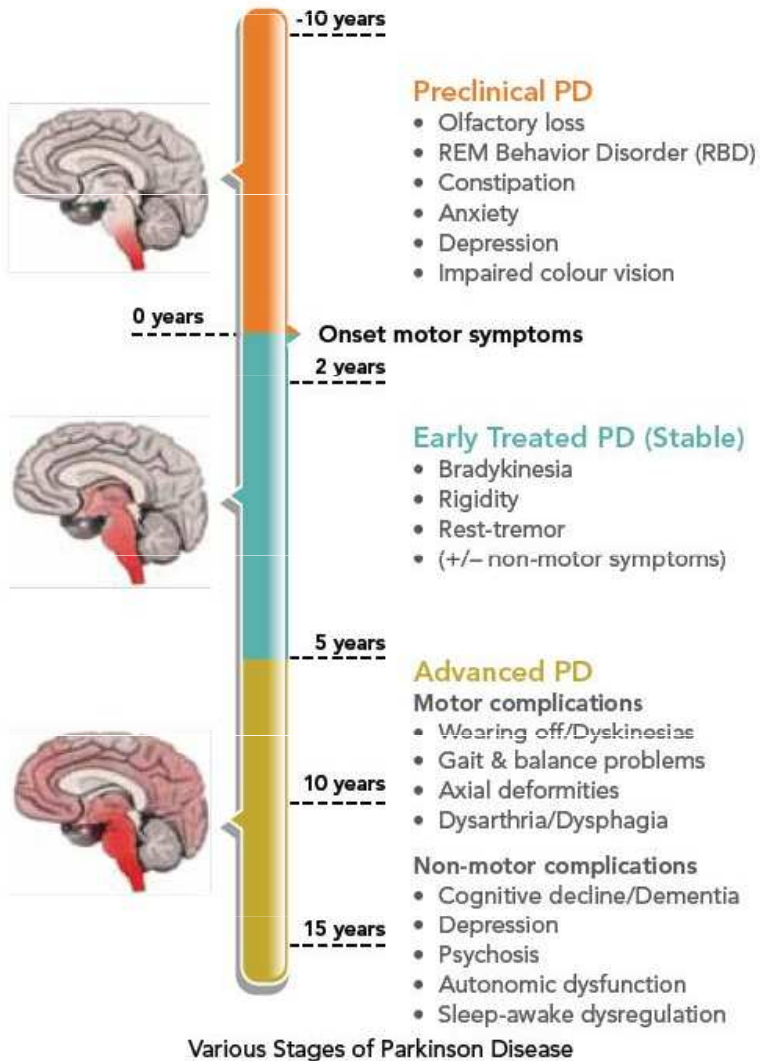
Copyright © 2006 Nature Publishing Group  
Nature Reviews | Neuroscience

- The discovery of Mendelian inherited genes has enhanced our understanding of the pathways that mediate neurodegeneration in Parkinson's disease.
- One main pathway of cell toxicity arises through **a-synuclein, protein misfolding and aggregation**.
  - These proteins are ubiquitinated and initially degraded by the ubiquitin-proteasome system (UPS), in which parkin has a crucial role. However, there is accumulation and failure of clearance by the UPS over time, which leads to the formation of fibrillar aggregates and Lewy bodies. Synuclein protofibrils can also be directly toxic, leading to the formation of oxidative stress that can further impair the UPS by reducing ATP levels, inhibiting the proteasome, and by oxidatively modifying parkin. This leads to accelerated accumulation of aggregates. Phosphorylation of a-synuclein-containing or tau-containing aggregates might have a role in their pathogenicity and formation, but it is not known whether leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2) mediates this.
- Another main pathway is the **mitochondrial pathway**.
  - There is accumulating evidence for impaired oxidative phosphorylation and decreased complex I activity in Parkinson's disease, which leads to reactive oxygen species (ROS) formation and oxidative stress. In parallel, there is loss of the mitochondrial membrane potential. This leads to opening of the mitochondrial permeability transition pore (mPTP), release of cytochrome c from the intermembrane space to the cytosol, and activation of mitochondrial-dependent apoptosis resulting in caspase activation and cell death. There is evidence that recessive-inherited genes, such as phosphatase and tensin homologue (PTEN)-induced kinase 1 (PINK1), Parkinson's disease (autosomal recessive, early onset) 7 (DJ1) and HtrA serine peptidase 2 (HTRA2, also known as OMI), might all have neuroprotective effects against the development of mitochondrial dysfunction, although the exact site of their action remains unknown. Parkin has also been shown to inhibit the release of cytochrome c following ceramide-induced stress, and is itself modified by the interacting protein BCL2-associated athanogene 5 (BAG5).
- Dysfunction of both pathways leads to oxidative stress, which causes further dysfunction of these pathways by feedback and feedforward mechanisms, ultimately leading to irreversible cellular damage and death.
  - I-IV, mitochondrial electron transport chain complexes I-IV; -syn( $PO_4$ ) $_n$ , phospho-synuclein; A30P, alanine to proline substitution at -synuclein amino acid residue 30; A53T, alanine to threonine substitution at -synuclein residue 53; E<sub>1</sub>, ubiquitin activating enzyme; E<sub>2</sub>, ubiquitin conjugating enzyme; E46K, glutamic acid to lysine substitution at -synuclein residue 46; NO, nitric oxide; 3n/4n, 3 or 4 copies of a-synuclein; Tau( $PO_i$ ) $_n$ , Tau ( $PO_i$ ) $_n$ , phospho-Tau; UCHL1, ubiquitin carboxyl-terminal esterase L1.

# Parkinsonova nemoc – patofyziologie



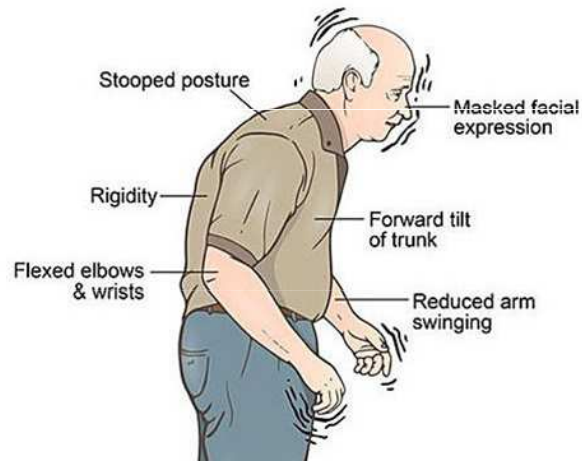
# Parkinsonova nemoc – symptomatologie



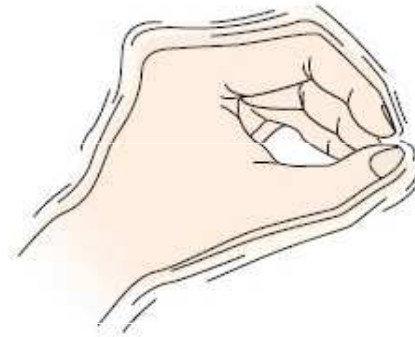
- **klidový tremor**
  - characteristically disappears with purposeful movement but is evident when the extremities are motionless
  - often unilateral
  - slow turning motion (pronation– supination) of the forearm and the hand and a motion of the thumb against the fingers as if rolling a pill
- **rigidita**
  - passive movement of an extremity may cause the limb to move in jerky increments referred to as cogwheeling
  - increases when another extremity is engaged in voluntary active movement
- **bradykineze (pomalé pohyby a jejich začátek)**
  - take longer to complete most activities and have difficulty initiating movement, such as rising from a sitting position or turning in bed
  - freezing phenomenon
  - shuffling gait with decreased arm swings
- **ztráta posturálních reflexů (+ pády)**
  - standing with the head bent forward due to forward flexion of the neck, hips, knees, and elbows
  - difficulty in pivoting and loss of balance places the patient at risk for falls
- **poruchy řeči a polykání**
  - dysphonia (soft, slurred, low-pitched, and less audible speech)
  - dysphagia, drooling and risk for choking and aspiration
- **ztráta mimiky**
  - masklike and expressionless and the frequency of blinking decreases
- **psychické poruchy (deprese a demence)**
  - pravděpodobně kvůli chybění dopaminu i v kůře a limbickém systému
    - depression
    - sleep disturbances
    - hallucinations
    - dementia (late onset, in 20% patients)
- **vegetativní dysbalance (pocení, salivace, průjem)**
  - excessive and un-controlled sweating, paroxysmal flushing, orthostatic hypotension, gastric and urinary retention, constipation, and sexual disturbances

# Parkinsonova nemoc – symptomaty

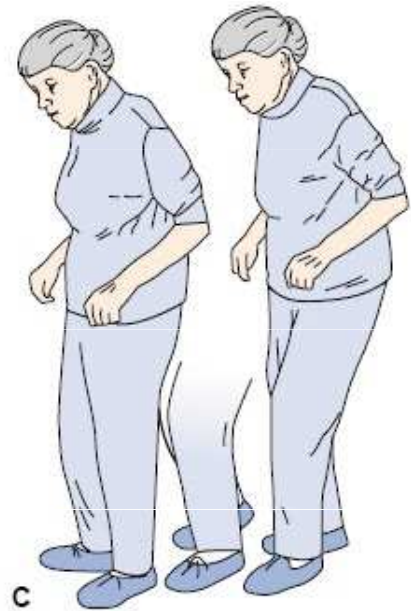
## Typical appearance of Parkinson's disease



A



B

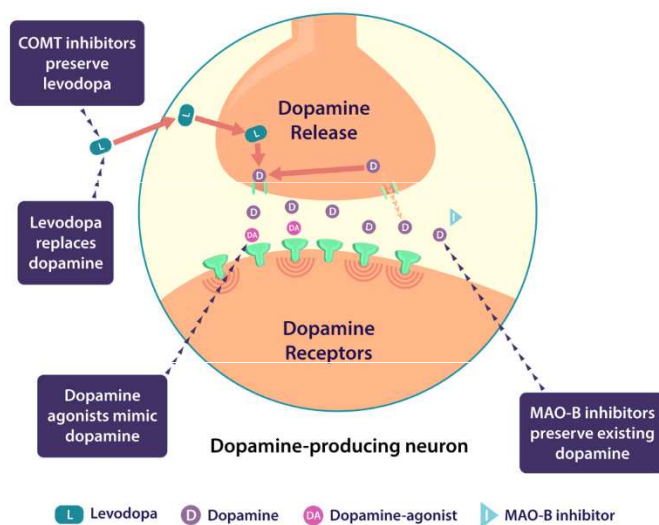


C

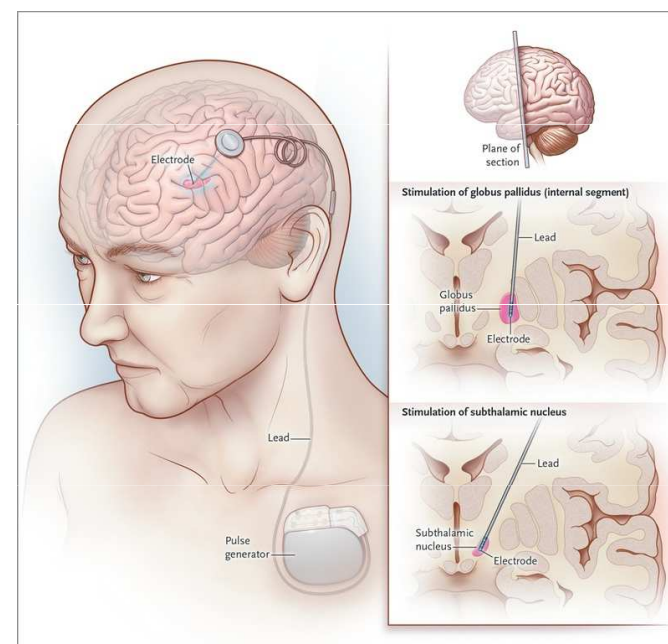
**FIGURE 65-5** Manifestations of Parkinson's disease: (A) "cogwheeling" accompanies passive movement of the hand and arm; (B) "pill-rolling" tremor; (C) postural instability, forward stoop, shuffling gait.

# PD – léčba

- princip farmakoterapie – restorace dopaminergní signalizace
  - L-DOPA a dopaminoví agonisté
  - další léky prodlužující poločas dopaminu
    - catechol-O-methyltransferase (COMT) inhibitory
    - monoamine oxidase B (MAO-B) inhibitory



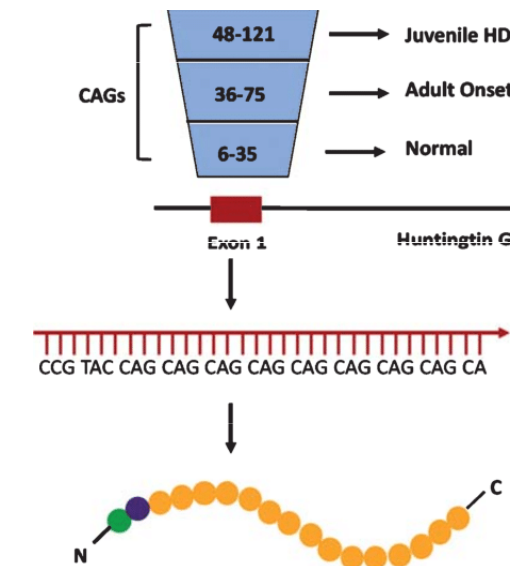
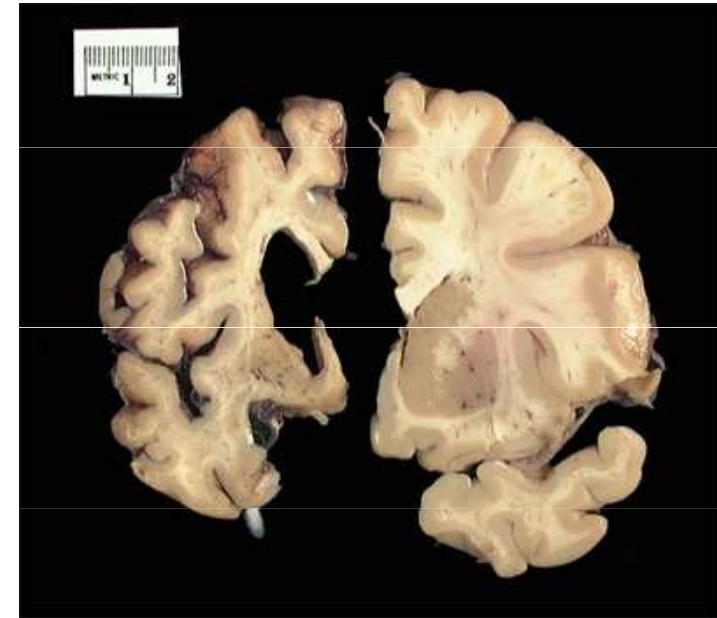
- deep brain stimulation



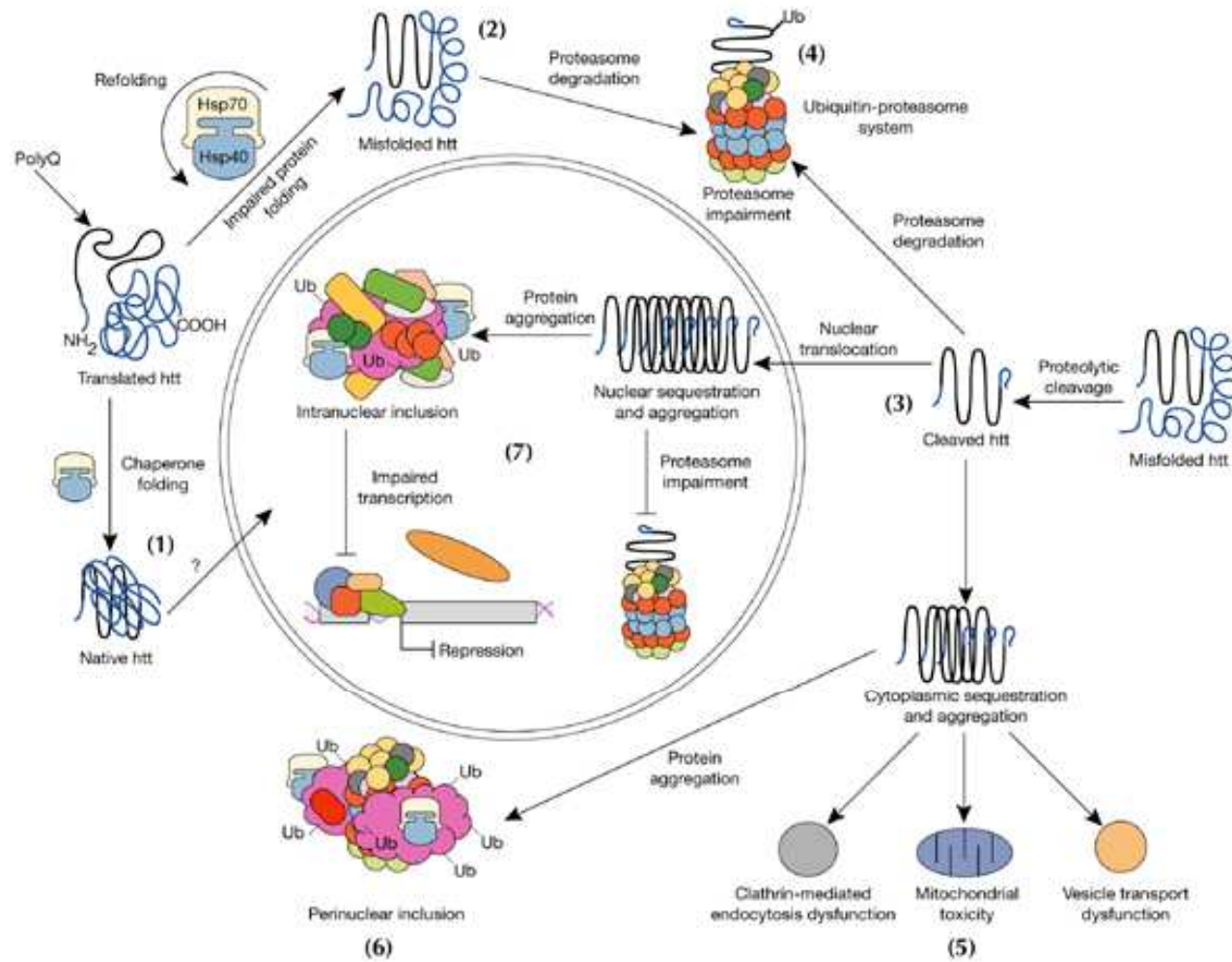


# Huntingtonova nemoc (chorea)

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

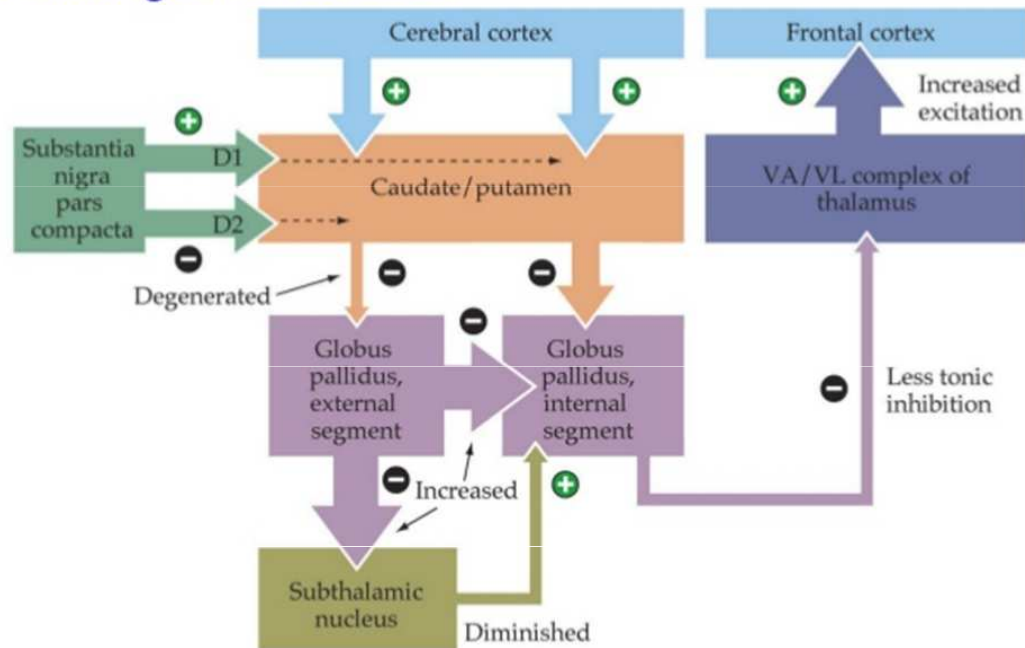


# HD - huntingtin



# Zjednodušené schéma patofyziologie HD

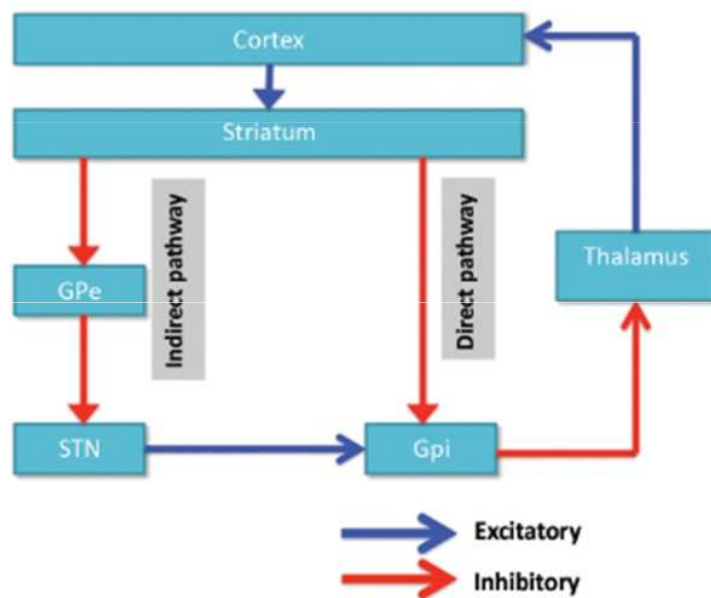
## Huntington's disease



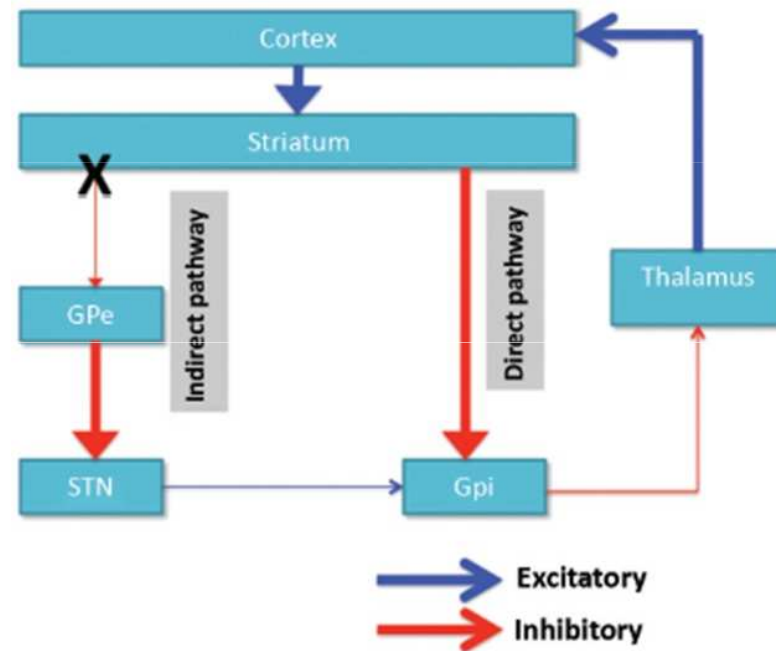
NEUROSCIENCE, Third Edition, Figure 17.10 (Part 2) © 2004 Sinauer Associates, Inc.

# Porucha nepřímé dráhy je základní abnormalitou u HD

A General Basal Ganglia Scheme



B Huntington's Disease



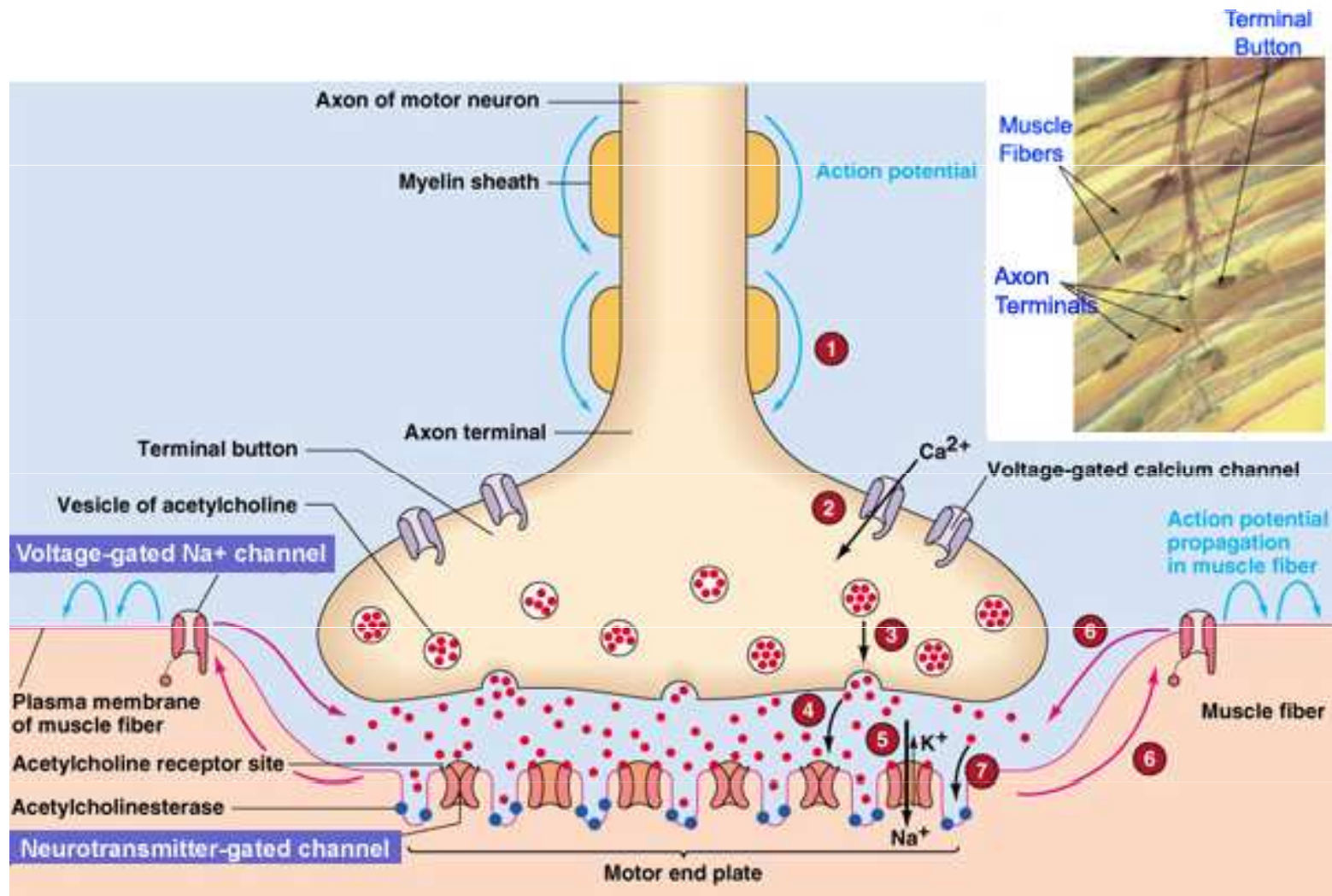
# Poruchy cerebella

- **mozeček = kontrola kvality a kontinuální korekce chyb**
  - nezahajuje motorickou aktivitu, ale je nezbytný pro provádění pohybů zaměřených na cíl (prostorová a časová koordinace)
- léze cerebella vedou k motorickým poruchám nezávislým na visuální kontrole (persistují i při zavřených očích)
  - vestibulocerebellární symptomatologie
    - nutná vizuální kontrola, jinak není možná orientace v prostoru
  - mozečková ataxie (= opilost)
    - snížená přesnost pohybů, zejm. kroků, a porucha rovnováhy
  - adiadochokineze
    - neschopnost provádět opakované synchronní pohyby
  - dysmetrie
    - nepřiměřenost pohybu
  - mozečkový (intenční) tremor
- etiologie poruch
  - hereditární
    - Friedrich ataxia (AR)
      - FA (similar to HD) is one of an increasing number of human genetic diseases affecting the nervous system that are characterized by trinucleotide repeat expansion
        - all in exons with exception of Friedrich ataxia
        - frataxin gene – mitochondriální protein
        - dysfunkce zvyšuje náchylnost k oxidativnímu poškození
        - neurological symptoms combined with sensory loss, diabetes and cardiomyopathy
    - spinocerebellární ataxie (AD)
  - získané – trauma, MS, mrtvice, toxické, avitaminózy (thiamin), alkoholismus

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

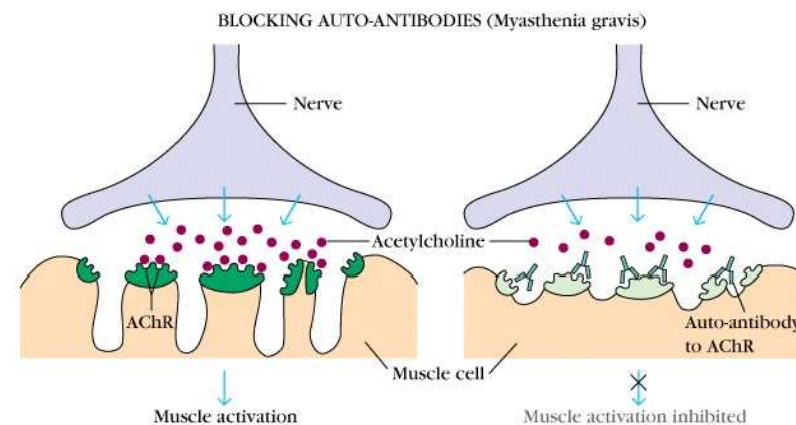


# Nervosvalová ploténka



# Poruchy nervosvalové ploténky

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



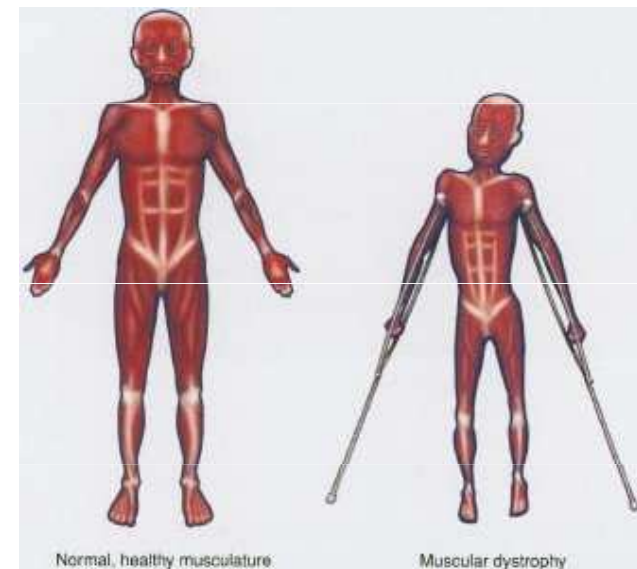
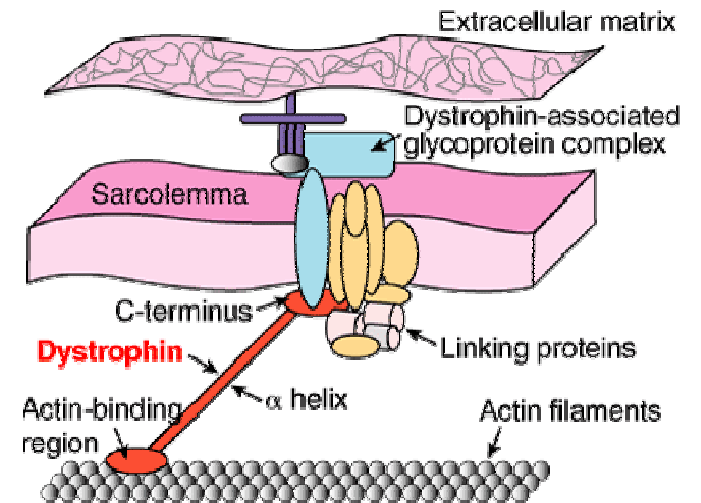
# Poruchy funkce kosterních svalů (myopatie)

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



# Myodystrofie

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



# Myodystrofi

