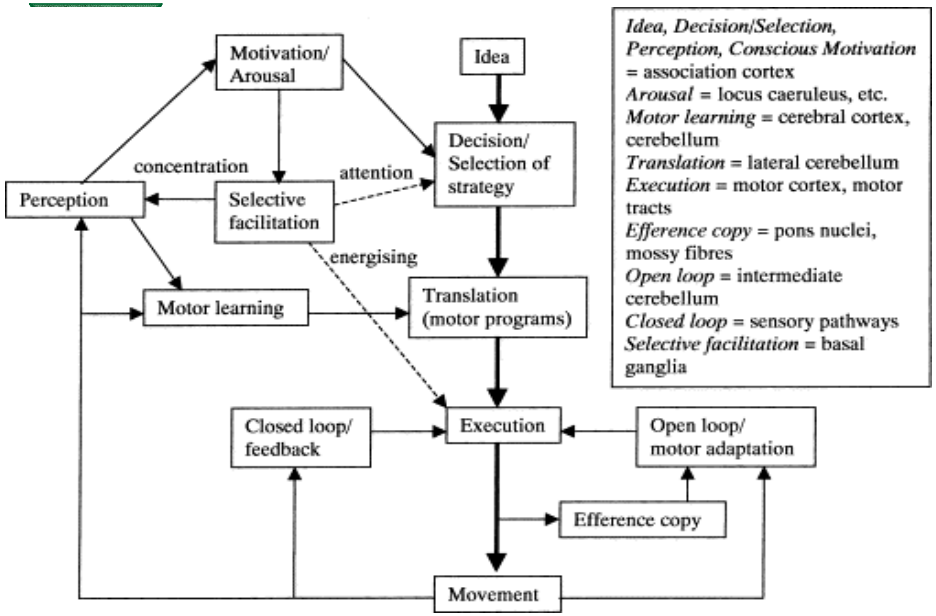
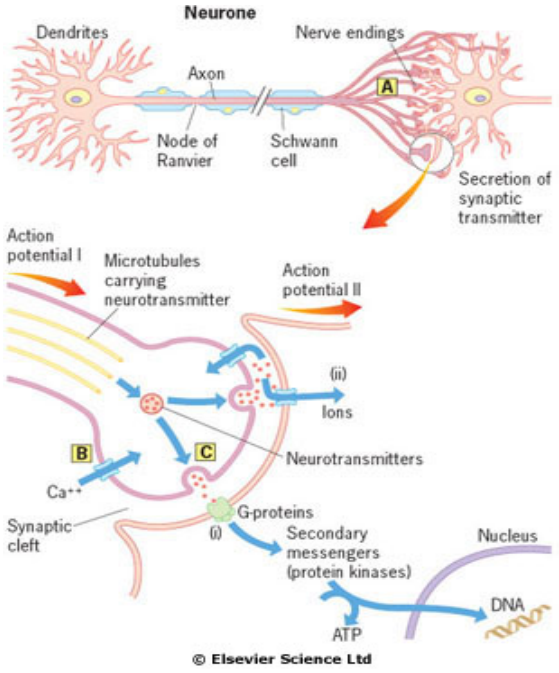
Motorický systém
Neurodegenerativní nemoci

7.5.2008



Funkční neuroanatomie

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



K předchozímu obrázku: funkční jednotka: neuron a neurotransmittery

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

Neurotransmitery

- Synaptická transmise modulována neurotransmitery, které se uvolňují akčními potenciály šířícími se podél axonu.
- Neurotransmitery pak reagují s postsynaptickými receptory a jsou odstraňovány transportními proteiny.
- Reakce neurotransmiter-receptor zvyšuje propustnost pro ionty a umožňuje další šíření akčního potenciálu.
- Tato kombinace axonální elektrické aktivity a synaptické chemické reakce je podstatou všech neurologických funkcí.
- Hlavní neurotransmitery:
- acetylcholin, norepinefrin, (noradrenalin), epinefrin (adrenalin), 5-hydroxytryptamin (serotonin), kyselina gama-aminomáselná (GABA), opioidní peptidy, prostaglandiny, histamin, dopamin, glutamát, NO, neuromelanin, vazoaktivní intestinální peptid (VIP).
- Glutamát se považuje za hlavní excitační neurotransmiter.

Motorické řídící systémy

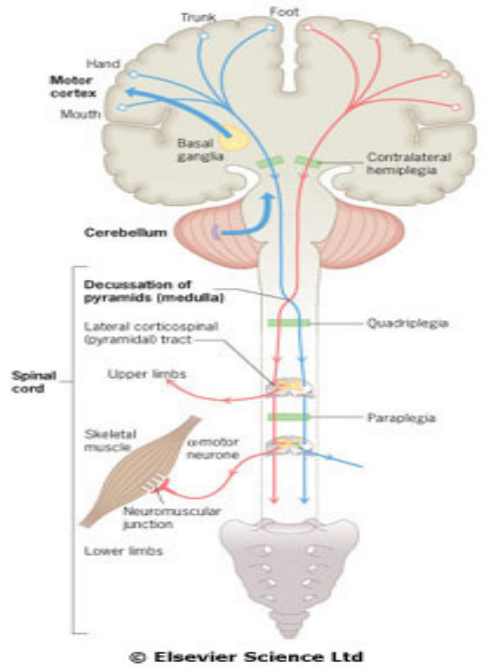
- Tři:
- ***Kortikospinální*** (= pyramidální) ***systém*** v kůře mozkové generuje informace pro přední rohy míšní. Umožňuje provést zamýšlený, vědomý, silný a organizovaný pohyb. Porušená funkce vede ke ztrátě schopnosti vykonat volní pohyb, ke spasticitě a ke změnám reflexů (např. hemiparéza nebo hemiplegie).
- ***Extrapyramidový systém*** podporuje rychlé, plynulé provedení pohybů formovaných kortikospinální dráhou. Porušená funkce se projevuje pomalostí (bradykineze), ztuhlostí (rigiditou) nebo jinými poruchami pohybu (klidový tremor, chorea nebo jiné dyskinezy).

Motorické řídící systémy

- ***Mozeček*** a jeho spoje vedou ke koordinaci svalového pohybu, iniciovaného kortikospinálním systémem a k řízení rovnováhy.
- Poruchy cerebela vedou k nepravidelnému a trhavému pohybu (***ataxii***), s charakteristickými příznaky, jako je ***dysmetrie***, ***adiadochokineza,*** ***intenční tremor*** a nekoordinovanost nebo ataxie chůze a pohybů trupu.

Spoje

- Spoje mezi všemi třemi řídícími motorickými systémy
- Spoje se senzitivním čitím
- Spoje proprioceptivní (poloha kloubů)
- Spoje s retikulární formací
- Spoje s vestibulárním systémem
- Spoje jiné



Kortikospinální (pyramidový systém)

- Je tvořen neurony 5. vrstvy a končí na motorických jádrech hlavových nervů a na alfa-motoneuronech předních rohů míšních.
- Axony těchto neuronů vytvářejí capsulu internu a kříží medulla oblongata v decussatio pyramidarum, což vede ke vzniku tr. kortikospinalis lateralis s kontralaterální aferentací.
- Malá část kortikospinální dráhy zůstává nepřekřížena (tr. kortikospinalis anterior)

Klinické charakteristiky pyramidálních lezí

- Slabost, spasticita, změny v kožních reflexech.
- ***Pyramidální držení horních končetin***
- Postižená končetina se z předpažení dlaněmi nahoru stáčí dolů a mediálně. Ruka se stáčí do pronace s lehkou flexí prstů.

Table 20.13
Evidence of an upper motor neurone lesion

Drift of upper limb
Weakness with a characteristic distribution
Increase in tone of spastic type
Exaggerated tendon reflexes
An extensor plantar response
Loss of fine finger/toe movements
Loss of abdominal reflexes
No muscle wasting
Normal electrical excitability of muscle

© Elsevier Science Ltd

Slabost a ztráta pohybu

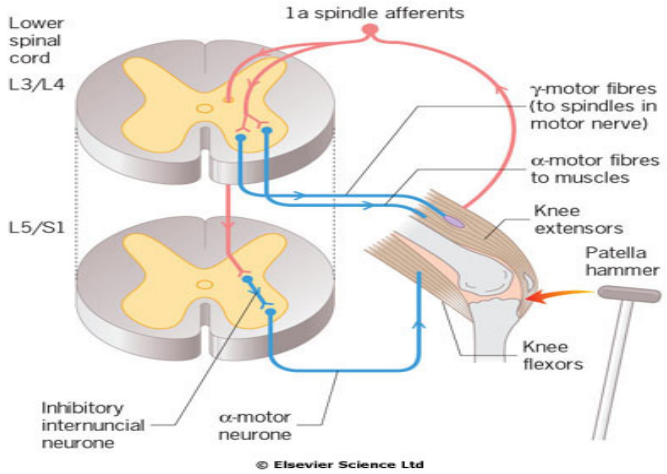
- Unilaterální pyramidální (UMN) leze na decusatio (např. infarkt v capsula interna způsobuje slabost protilehlé končetiny, tj. kontralaterální hemiparézu.
- Je-li akutní a kompletní, slabost bude okamžitá a vyjádřená (hemiplegie u kapsulárního infarktu)
- V případě pomalé progresivní leze (např. kortikální gliom) dochází k postupné slabosti v hemiparetických končetinách. Na horních končetinách zůstanou flexory silnější než extenzory, na dolních končetinách je tomu naopak.
- Na horních končetinách je slabší abdukce ramene a extenze lokte, extenzory prstů a abduktory na ruce jsou slabší než jejich antagonisté.

Slabost a ztráta pohybu

- Na dolních končetinách jsou slabší flexe v kyčli a abdukce, flexe kotníků.
- Kromě slabosti se omezuje i možnost vlastního pohybu, např. u prstů a palce
- Svalová atrofie není typická (není –li imobilizace). Svaly jsou elektricky normálně excitovatelné.
- UMN leze pod decusatio jsou homolaterální. Klinicky nepříliš obvyklý stav.

Spasticita (zvýšený tonus)

- Akutní leze kortikospinálního traktu způsobuje zpočátku chabou obrnu a ztrátu šlachových reflexů.
- Během několika dní se rozvíjí nárůst tonicity v důsledku ztráty vlivu kortikospinálního traktu na míšní reflexy, které se tím relativně posílí. Tento nárůst tonicity postihuje všechny svaly na straně postižení, ale je zjevnější na silnějších svalech.
- Tento tonus je možno charakterizovat jako změněný odpor kladený pasivnímu pohybu. Změna je náhlá: ***syndrom zavíracího nože***.
- Šlachové reflexy v postižené končetině jsou zvýšené a často dochází k vývoji klonusu.



Patelární reflex: míšní reflexní oblouk. Náhlé napětí šlachy vytváří senzorické akční potenciály v 1a aferentech svalových vřetének. Ty se synapticky spojují s γ-motorickými vlákny a a motorickými vlákny. Motorické akční potenciály vedou ke svalové kontrakci. Dochází také k inhibici flexe v koleni.

Změny v povrchových reflexech

- Normální flexorová plantární odpověď se stává extenzorovou (pozitivní Babinski).
- Abdominální reflexy a kremasterický reflex zanikají na postižené straně.

Klinické typy nemocí horního motoneuronu (UMN)

- Dva hlavní: hemiparéza a paraparéza. *Hemiparéza* je snížený stupeň svalové síly na končetinách jedné strany těla; obvykle je postižení na úrovni mozku.
- *Paraparéza* snížený stupeň svalové síly na obou dolních končetinách; postižení obvykle na úrovni spinální míchy, zřídka při bilaterálním postižení mozku.
- Hemi*plegie* a para*plegie striktně naznačují totální paralýzu.*

Hemiparéza

Podle lokalizace:

1. ***Motorická kůra.*** Slabost nebo ztráta pohybu na kontralaterální končetině (monoplegia) nebo její části je charakteristická pro izolovanou lézi motorického kortexu (např. metastáza tumoru). Často též defekt vyšších korových funkcí (afázie). Fokální epilepsie
2. ***Capsula interna.*** Protože kortikospinální dráhy jsou v c.i. pevně sbaleny (1 cm2), malé leze způsobují velké deficity. Např. infarkt malé větve a. cerebri media způsobuje náhlou kontralaterální hemiplegii, která zahrnuje i tvář.

Hemiparéza

3. ***Most.*** Pontinní leze (např.plak sclerosis multiplex) postihují zřídka jen kortikospinální trakt. Často postiženy i jádra hlavových nervů s ochrnutím VI. a VII. nervu, internukleární oftalmoplegií apod.
4. ***Mícha.*** Izolované postižení tr. kortikospinalis lat. (např. v krční oblasti) způsobuje ispilaterální UMN lézi.

Paraparéza

- *Paraparéza* indikuje bilaterální poškození kortikospinálního traktu.
- Komprese míchy nebo jiné míšní nemoci , někdy i cerebrální léze.
- Paraparéza včetně quadruparézy vzniká při různých neurologických onemocněních.

Table 20.14
Causes of a spastic paraparesis

Spinal lesions
Spinal cord compression (see Table 20.49)
Multiple sclerosis
Myelitis (e.g. varicella zoster virus)
Motor neurone disease
Subacute combined degeneration of the cord
Syringomyelia
Syphilis
Familial or sporadic paraparesis
Vascular disease of the cord
Non-metastatic manifestation of malignancy
Tropical spastic paraparesis (HTLV-1)
HIV-associated myelopathy
Cerebral lesions*
Parasagittal cortical lesions:
Meningioma
Venous sinus thrombosis
Hydrocephalus
Multiple cerebral infarction

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

© Elsevier Science Ltd

Poškození dolního motoneuronu (LMN)

- Dolní motoneuron je alfa-motoneuron předních rohů míšních (nebo jader hlavových nervů)
- Aktivita těchto buněk je řízena impulzy z:
- Kortikosponálního traktu
- Extrapyramidového systému
- Mozečku
- Eferentních vláken zadních kořenů.

Příčiny lézí LMN

- Postižení jader hlavových nervů a alfa motoneuronů předních rohů míšních (poliomyelitis)
- Míšní oblouk-protruze disku
- Postižení periferního nervu (nebo hlavového)-trauma
- Mononeuritis multiplex

Příznaky poruchy dolního motoneuronu

Table 20.17
Signs of a lower motor neurone lesion

Weakness	
Wasting	
Hypotonia	
Reflex loss	
Fasciculation	
Contractures of muscle	long term effects
'Trophic' changes in skin and nails	long term effects

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

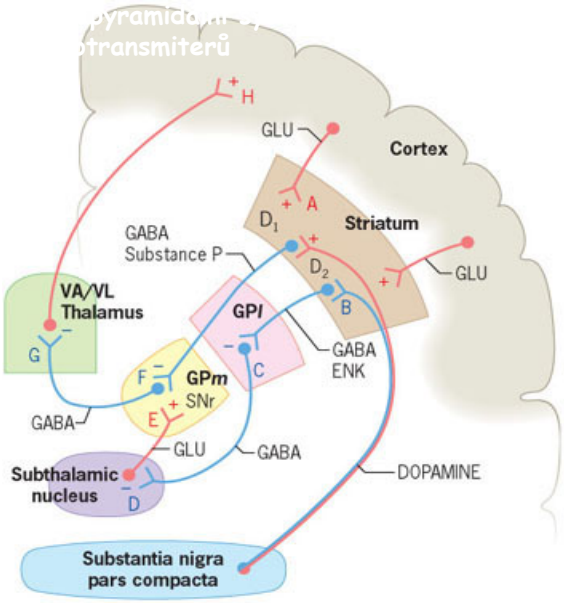
© Elsevier Science Ltd

Extrapyramidový systém

- Je obecný termín pro motorické struktury bazálních ganglií
  - ✓ corpus striatum (tj. Nucleus caudatus + globus pallidus + putamen),
  - ✓ Nucleus subthalamic
  - ✓ Substantia nigra
  - ✓ Části thalamu.
- U nemocí bazálních ganglií se vyskytují zjevné změny na axiálním svalstvu a svalstvu končetin:
  - ✓ Redukovaná rychlost pohybu (bradykineze) nebo akineze (nepřítomnost pohybu) se svalovou rigiditou.
  - ✓ Pohyby nezpůsobené vůlí (tremor, chorea, hemibalismus, athetosis, dystonie).

Nemoci extrapyramidového systému

- Akineticko rigidní syndromy
- Dyskineze



© Elsevier Science Ltd

Předpokládaný model principiálních cest bazálních ganglií

- Přímá cesta ze striata do GP*m* a substantia nigra, pars reticulata (SN*r*). Inhibiční *synapse F*, GABA a substance P.
- Nepřímá cesta ze striata do globus pallidus; via laterální globus pallidus (GP*l* inhibiční *synapse C*, GABA, enkefalin) a inhibiční *synapse D* pro nucleus subthalamicus, GABA). Končí v GP*m*-SN*r* (v excitační *synapsi E,* glutamát).
- Přímé cesty inhibiční i excitační ze substantia nigra, pars compacta (SN*c*) do striata. *Synapse A*, dopamin, D1, excitační; a *synapse B*, D2, inhibiční.
- GP*m* a SN*r* do thalamus. *Synapse G*, GABA.
- Z thalamu do kůry. Excitační, *synapse H*.
- Z kůry do striata. Excitační, glutamát.

Extrapyramidální systém: schéma spojů a neurotrasnmiterů

- GLU, glutamát;
- ENK, enkefalin;
- GABA, kyselina gama-aminomáselná;
- VA, ventralis anterior;
- VL, ventrolaterální;
- GP*l*, laterální globus pallidus;
- GP*m*, medial globus pallidus;
- SN*r*, substantia nigra, pars reticulata

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

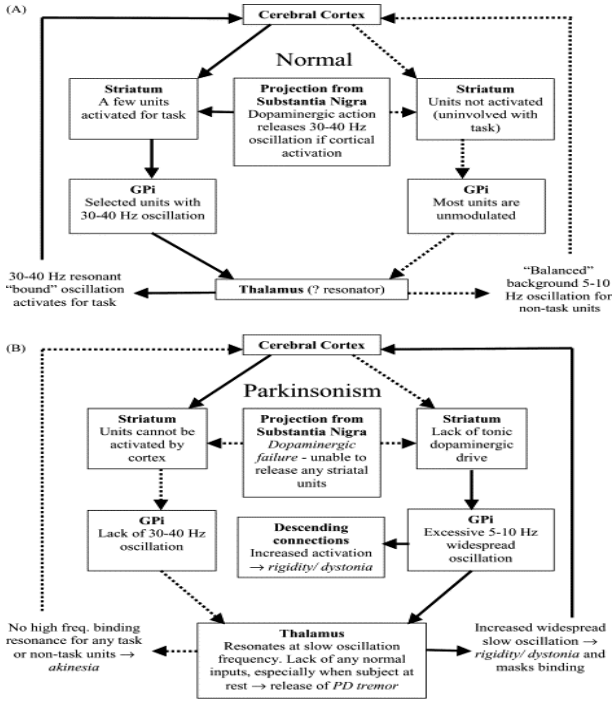
Condition	Site	Neurotransmitter
Parkinson's disease	Putamen	Dopamine ↓ 90% Norepinephrine (noradrenaline) ↓ 60% 5-HT ↓ 60%
	Substantia nigra	Dopamine ↓ 90% GAD + GABA ↓↓
	Cerebral cortex	GAD + GABA ↓↓
Huntington's disease	Corpus striatum	Acetylcholine ↓↓ GABA ↓↓ Dopamine: normal GAD + GABA ↓↓

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

© Elsevier Science Ltd

Parkinsonova nemoc

- Pomalost, ztuhlost, klidový tremor.
- Degenerace v SNc způsobuje ztrátu dopaminové aktivity ve striátu.
- Dopamin je excitační pro synapse A a inhibiční pro synapse B. Přes přímou cestu dochází k redukci aktivity synapse F, což vede ke zvýšení inhibiční aktivity (G) a poklesu kortikální aktivity (H).
- Disinhibice neuronů v synapsi C v důsledku dopaminového deficitu v nepřímé cestě. To vede k redukci aktivity v D a ke zvýšené aktivitě neuronů v n. subthalamicus. Dochází k excesivní stimulaci na synpapsi E, což dále podporuje inhibiční efekt GPm-SNr. Dohromady dochází k inhibici thalamickcýh jader (VA) a (VL) na synapsi G. Kortikální motorická aktivita na H je tak redukována.
- Levodopa v terapii PN indukuje neočekávané dyskinezy zvýšením dopaminové aktivity na synapsích A a B, což ovlivní situaci na ostatních synapsích.



Huntingtonova nemoc

- Dědičná demence s progresivně trhavými pohyby (chorea).
- Chorea vzniká jako důsledek poškození neuronů (GABA, enkefalin) v nepřímé cestě ze striata do GPl, což redukuje aktivitu na synapsi C. Dochází přitom ke zvýšené inhibici subthalamických neuronů na synapsi D, redukované stimulaci na E a snížené inhibici VA/VL na G. Kortikální aktivita na H je zvýšená.

Hemibalismus

- Divoké pohyby končetin způsobené obvykle malým infarktem v nc. subthalamicus.
- Redukce excitační aktivity na synapsi E, redukce inhibice na G se zvýšenou aktivitou thalamo-kortikálních neuronů a zvýšenou aktivitou v H.

Cerebelum

- Řídí koordinaci.

- Cerebellum dostává aferentní dráhy z :
- Proprioceptivních orgánů v kloubech a svalech
- Vestibulárních jader
- Bazálních ganglií
- Kortikospinálního systému
- Nucleus olivae.

- Eferentní dráhy jdou do:
- Nucleus ruber
- Vestibulárních jader
- Bazálních ganglií
- Kortikospinálního systému.
- Každý laterální cerebelární lobus koordinuje pohyb v ipsilaterální končetině. Vermis se účastní v udržení axiálního postavení a rovnováhy

Cerebelum

- Lobus floculonodularis (archicerebellum) udržuje rovnováhu.
- Lobus anterior (paleocerebellum) udržuje svalový tonus.
- Lobus posterior (neocerebellum) řídí koordinaci, eviduje svalové vzorce a obsahuje zřejmě paměť pro zlepšování motorických dovedností.

Cerebelum

- Cebebelární motorické dráhy jsou nezkřížené (ispsilaterální postižení).

Cerebelární léze

- Expandující léze v cerebelu vedou k obstrukci akvaduktu a způsobují hydrocefalus se závažnými tlakovými bolestmi, zvracením a edémem papily. Při vtlačení cereberálních tonsil do f. magnum může dojít až k obstrukci dýchacího centra
- Tonické záchvaty (náhlé ataky ztuhlosti) nohou.
- ***Laterální cerebelární laloky.*** Tumor nebo infarkt způsobí zrušení normální následnosti pohybů (dyssinergie) ipsilaterálně.
- Ataxia.
- Změny transmiterů u cerebela špatně prozkoumány.

Table 20.16
Principal causes of cerebellar syndromes

Tumours	Haemangioblastoma Medulloblastoma Secondary neoplasm Compression by acoustic neuroma
Vascular lesions	Haemorrhage Infaction Arteriovenous malformation
Infection	Abscess HIV Kuru
Developmental	Arnold-Chiari malformation Basilar invagination Cerebral palsy
Toxic and metabolic	Anticonvulsant drugs Chronic alcohol abuse Following carbon monoxide poisoning Lead poisoning Solvent abuse
Inherited	Friedreich's ataxia Ataxia telangiectasia Essential tremor
Miscellaneous	Multiple sclerosis Hydrocephalus Postinfective cerebellar syndrome of childhood Hypothyroidism Non-metastatic manifestation of malignancy Cerebral oedema of chronic hypoxia

© Elsevier Science Ltd

Cerebelární léze

Postoj a chůze. Předpažené ruce je v počátcích možno udržet.
Chůze se stává ataxickou, o široké bázi. Pacient titubuje na stranu léze
Tremor a ataxia. Pohyb je nepřesný ve směru, síle i vzdálenosti (dysmetrie).
Rychlé alternativní pohyby jsou desorganizovány (dysdiadochokinesis). Intenční tremor (akční tremor s dysmetrií) –např zkouška prst-nos.
Rychlost pohybu zachována
Nystagmus. Hrubý horizontální nystagmus u lezí laterálního laloku ve směru léze
Dysartrie.
Stakatová řeč

Cerebelární léze ve střední rovině

- Léze ve ***vermis*** mají dramatický vliv na rovnováhu trupu a axiální muskulatury. Trunkální ataxie – potíže stát nebo sedět bez opory s valivou, širokou , ataxickou chůzí.
- Léze ve ***flokulonodulární oblasti*** způsobují vertigo, zvracení a ataxii

Tremor

- Je pravidelná a sinusoidální oscilace části těla.
- ***Posturální tremor***. Zvyšuje se při úzkosti, hypertyreóze , polékově (sympatomimetika, lithium), při otravě rtutí
- Hrubý posturální tremor u těžkých alkoholiků.

Tremor

- ***Intenční tremor*** – poruchy mozečku a mozečkových spojů
- ***Klidový tremor*** – u parkinsonismu.

Jiné –méně časté

Léze v nucleus ruber

Léze ve frontálním laloku

Genetický defekt u Huntingtonovy nemoci

- Normální stav
- DNA
- ATGCAGGTGACCTCAGTG
- TACGTCCACTGGAGTCAC
- RNA
- AUGCAGGUGACCUCAGUG
- PROTEIN
- Met-Gln-Val-Thr-Ser-Val

- **Mutace typu expanse trinukleotidů (gen huntingtin)**
- DNA
- ATG$(CAGCAGCAG)_{20}$CAGGTGACCTCAGTG
- TAC$(GTCGTCGTC)_{20}$GTCCACTGGAGTCAC
- RNA
- AUG$(CAGCAGCAG)_{20}$CAGGUGACCUCAGUG
- PROTEIN
- Met-$(Gln\text{-}Gln\text{-}Gln)_{20}$Gln-Val-Thr-Ser-Val
- **Huntingtonova nemoc**

Patofyziologie Huntingtonovy nemoci

- Degenerace neuronů ve frontálním laloku a ve striatu.
- Vnější část globus palidum zvýšeně inhibuje excitaci z n. subtalamicus, což interferuje se začátkem pohybu. Nuc. subtalamici redukují excitaci vnitřní částu globus palidum, vož vede k oslabení inhibičního signálu do talamu.
- Talamus naproti tomu vysílá silní excitační signál do putamen, ciž vede k nemudulovanému pohybu.

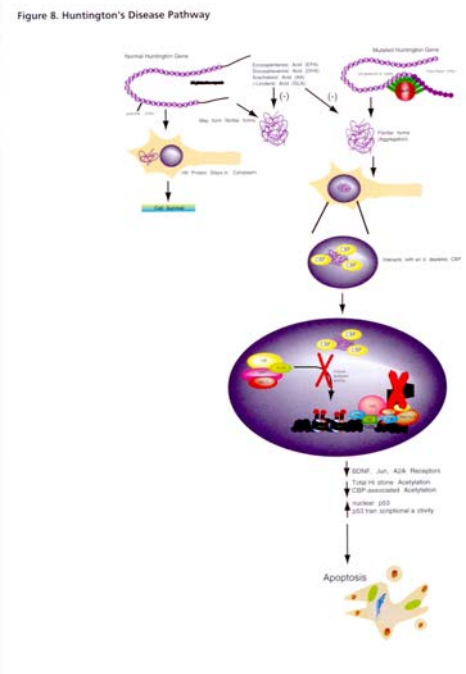


Figure 1. α-Secretase Pathway

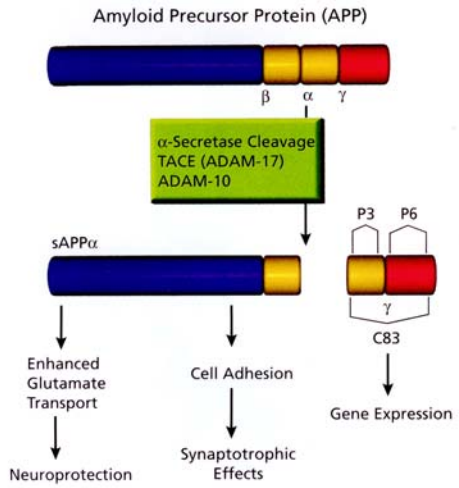


Figure 2. β-Secretase Pathway

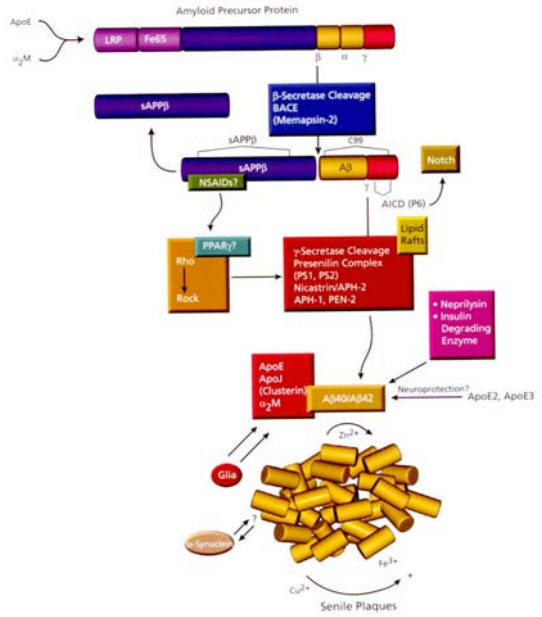


Figure 3. Tau Pathways

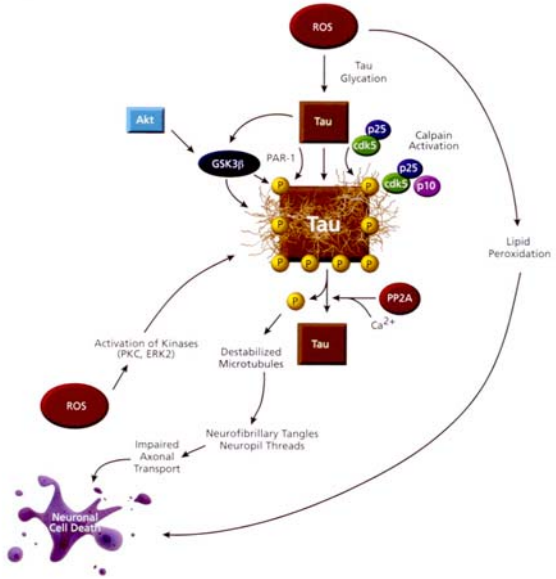


Figure 4. Possible Effects of Soluble Aβ Oligomers

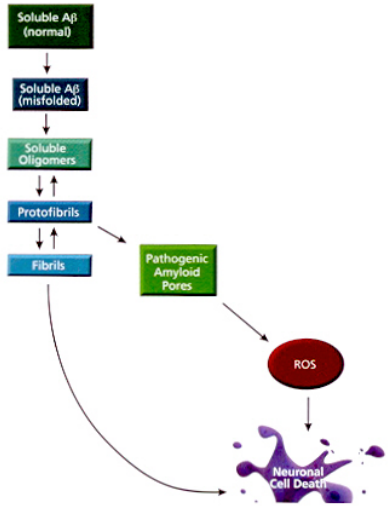
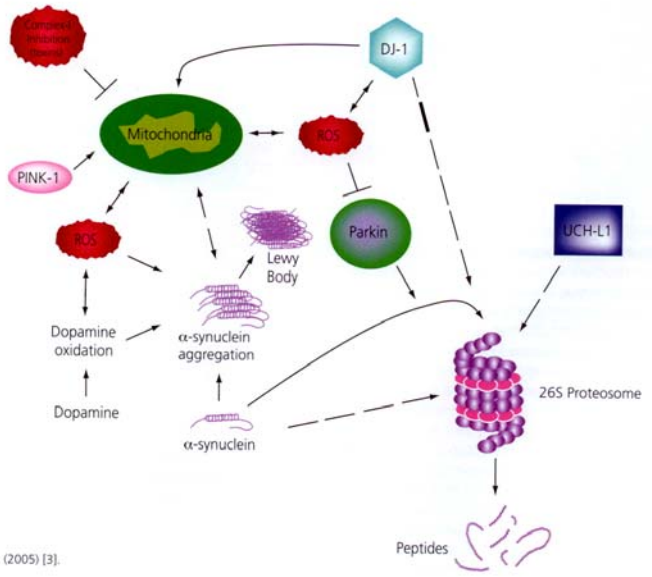


Table 1. Genes Associated with Parkinson's Disease

Locus	Map Position	Gene	Inheritance	Pathology
PARK 1	4q21-q23	α-synuclein	Dominant, high penetrance	LB positive
PARK 2	6q25-q27	parkin	Recessive	LB negative
PARK 3	2p13	Unknown	Dominant, Incomplete penetrance	LB positive
PARK 4	4p15	Unknown	Dominant, high penetrance	LB positive
PARK 5	4p14	UCH-L1	Dominant	Unknown
PARK 6	1p36-p35	Unknown	Recessive	Unknown
PARK 7	1p36	DJ-1	Recessive	Unknown
PARK 8	12p11-q13	Unknown	Dominant, Incomplete penetrance	LB negative
PARK 9	1p36	Unknown	Recessive	Unknown
PARK 10	1p32	Unknown	Non-Mendelian	Unknown
PARK 11	2q36-q37	Unknown	Non-Mendelian	Unknown
? ? ? ? ? ?	2q22-q23	NR4A2	Dominant	Unknown

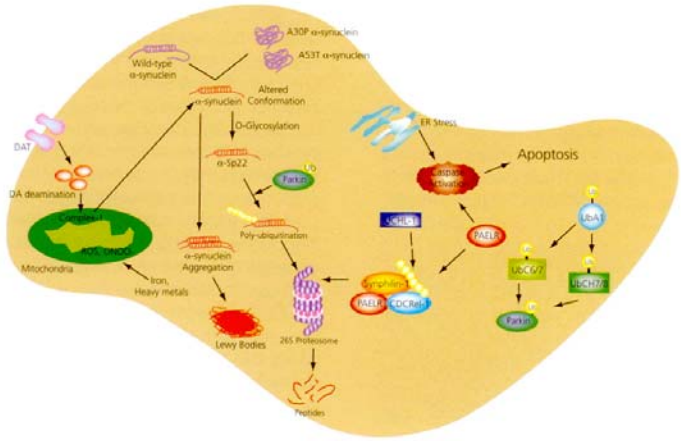
Adapted from Bonfante, et al., *J. Med. Chem.* (2004).

Figure 5. Parkinson's Disease Pathways



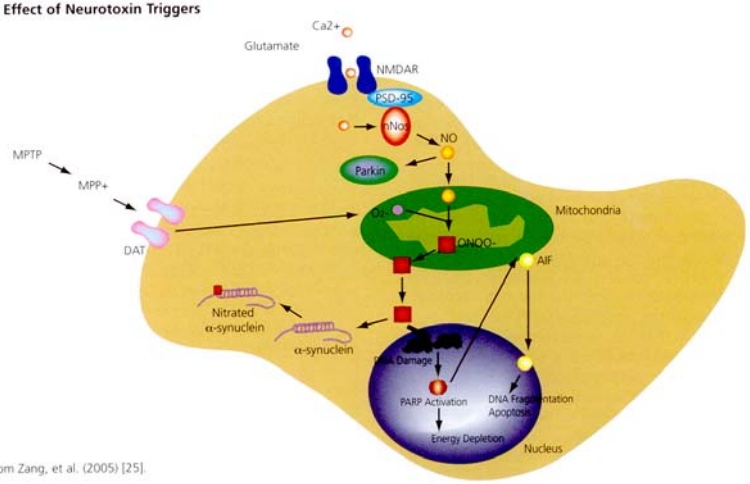
Adapted from Moore, et al., (2005) [3].

Figure 6. Oxidative Stress Pathways



Adapted from Wersinger and Sidhud (2002) [18].

Figure 7. Effect of Neurotoxin Triggers



Adapted from Zang, et al. (2005) [25].