

Prednášky letný kurz
Všeobecná medicína
Zubné lekárstvo
Špeciálna patofyziológia
1995 -2025



7 NEURO PATOFYZIOLÓGIA Neurodegenerácie

Roman Beňačka

**Ústav Patologickej fyziológie
Lekárska Fakulta, UPJŠ Košice**

Charakteristika

- Atrofia, zánik mozgovej hmoty – def. patoanatomicky, def. diagnóza zväčša post mortem (okrem špecif. symptom. a CT, NMR obrazu)
- Rozsah atrofie:
 - sivá hmota <-> sivá i biela hmota
 - fokálna <-> multifokálna <-> difúzna (globálna)
 - špecifické oblasti <-> bez špecificity
 - len mozog <-> mozog i miecha <-> CNS i PNS
- Príčiny sú mnohopočetné – hereditárne, získané
- Makroskopické prejavy sú rôzne – viditeľné (ACH) <-> menej zrejmé
- Molekulárne mechanizmy – u mnohých známe, inde neznáme
 - u mnohých v depozíciách identifikované akumuláty proteínov; prečo tieto, ako vznikajú, ako to mení funkciu často
- Symptomatológia heterogénna
- Rôzne kategorizácie, 100-vky jednotiek; pokračuje diverzifikácia



Delenie podľa
lokalizácie

Degeneratívne ochorenia kortikálne a subkortikálne

1. Degeneratívne ochorenia s postihnutím kortex

M. Alzheimer (demencia presenilis, sy. Heidenheim)

M. Pick (demencia presenilis, atrophia Pick)

M. Mast (degeneratio corticis fronto-parietalis)

M. Mills (degeneratio corticis frontosagitalis, hemiplegia ascendens)

Sy. Nevin (atrophia cerebralis spongiformis praesenilis)

M. Holmes (degeneratio corticis parieto-occipitalis)

2. Degeneratívne ochorenia s prevažným postihnutím kortexu a subkortikálnych štruktúr (prosencefalo-diencefalické)

M. Huntington (chorea hereditaria progressiva)

M. Heidenheim (subakútna spongiformná encefalopatia)

M. Vogt (chorea congenita)

M. Creutzfeld-Jacob (degeneratio cortico-striato-spinalis)

M. Biswanger (progresívna subkortikálna encefalopatia)

M. Marchiafava-Bignami (degeneratio corporis callosi)

M. Menkes (atrophia pallido-cerebellaris)

M. Minor (degeneratio corporis striati)

M. Hallerworden-Spatz (degeneratio globi pallidi progressiva)

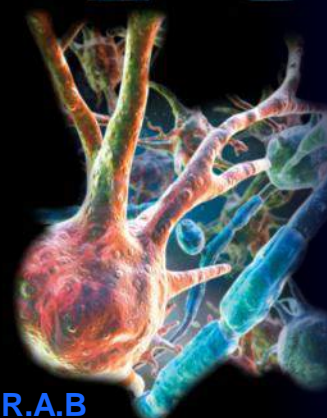
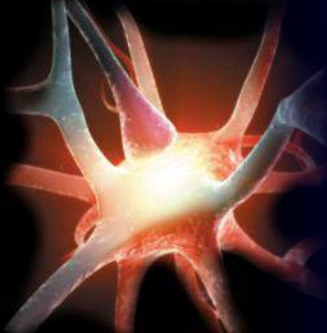
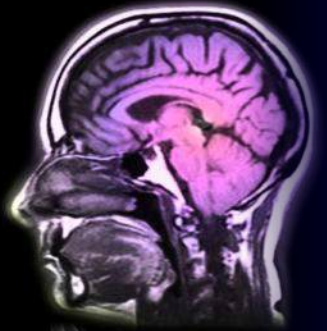
M. kuru (sy. usmievajúcej sa smrti)

Sy. Alpers (deg. cortico-striato-cerebellaris)

Sy. Lhermitte-McAlpin (degeneratio pallido-cerebello-pyramidalis)

M. Hammond (athetosis idiopathica, deg. cortico-striata)

M. Homen (degeneratio nucleii lentiformis)



Degeneratívne ochorenia rostrálneho kmeňa (mezencefalické)

a) s extrapyramidovou symptomatológiou

M. Parkinson (paralysis agitans)

Sy. Hunt (paralysis agitans juvenilis (degeneratio globus pallidum))

Sy. Ziehen-Oppenheim (dystonia musculorum deformans)

M. Wilson (degeneratio hepatolenticularis)

Familiárna benígna chorea

b) s pyramidovou alebo vegetatívnou symptomatológiou

Sy. Ferguson-Critchey (hered. spast. paraplégia, okulárne, extrapyramid. sy.)

Sy. Seligmüller (hereditárna dystonická paraplégia s mentálnym deficitom)

Sy. Barnard-Scholz (Kjellinov sy.) (hered. spast. paraplégia s degeneráciou)

Sy. Sjögren-Larsson (kongenitálna ichtyóza so spasticitou a oligofréniou)

Sy. Shy-Drager (primárna ortostatická hypotenzia)

M. Poskanzer (sy. hemiatrofie a hemihypertrofie)

c) s progresívnou extenzívnou oftalmoplégiou, PEO)

- Sy. Wood-Schaumburg (nigro-spino-dentátovovú degeneráciu)

- s myotonickou dystrofiou

- so spongioformnou encefalopatiou

- Sy. Sanger -Brown (so spinocerebelárnou atrofiou)

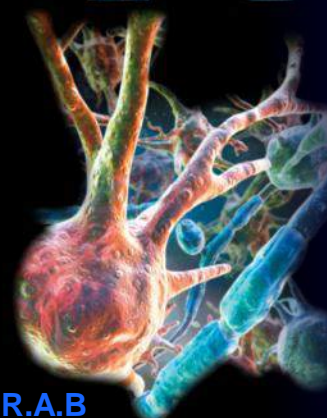
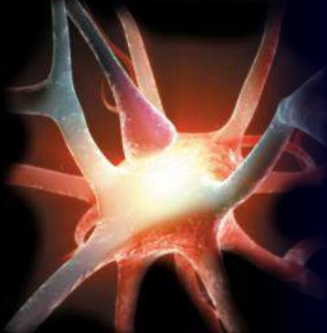
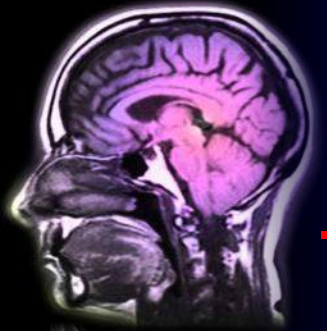
- Sy. Bassen-Kornzweig (abetalipoproteinemia)

- Sy. Refsum

- M. Refsum -Thiébaud (heredopathia atactica polynuriformis)

- Sy. Laurence-Moon-Biedl (degeneratio diencephaloretinalis)

- Retinitis pigmentosa



Degeneratívne ochorenia stredného a kaudálneho kmeňa (cerebello-ponto-medullárne)

a) Hereditárne ochorenia s kochleovestibulárnou atrofiou (PCVA)

PCVA bez iných abnormalít

PCVA + renálne ochorenie

- sy. Alport (nefritída a porucha sluchu; AD)
- renálna acidóza a porucha sluchu; AR

PCVA + kožné ochorenie (+ renálne ochorenie)

- urtika, amyloidóza obličiek, nefritída; AD (Sy. Muckle-Wells)
- ichtyóza, renal. insuf., prolinúria; AD (Sy. Goyer)
- hydróza; AD (sy. Hellweg-Larsson)

PCVA + abnormality skeletu

- osteitis deformans (M. Paget)
- kranio metafyzárna dysplázia; AD (M. Pyle -Cohn)
- hyperostosis corticalis generalis (M. van Vuchen)
- osteogenesis imperfecta tarda (sy. Eckman-Lobstein)

b) Hereditárne ochorenia s poruchou sluchu (hluchotou)

Hereditárna hluchota s degeneráciou retiny

- s retinitis pigmentosa (sy. Usher)
- heredopathia atactica polyneuritiformis (M. Refsum)
- s obezitou a hypogonadizmom (M. Alström)
- s trpaslíctvom a oligofréniou (sy. Cockayne)

Degeneratívne ochorenia na úrovni stredného a kaudálneho kmeňa (cerebello-ponto-medullárne)

b) Hereditárne ochorenia s poruchou sluchu (hluchotou) (con't)

Hereditárna hluchota s degeneráciou optiku

- s ataxiou (M. Silvester)
- s polyneuropatiou (sy. Rosenber-Chutorian)
- s juvenilným diabetom (M. Tunbridge-Paley)
- s degeneráciou ncl. dentatus (sy. Nyssen-vanBogaert)
- s cerebrálnou degeneráciou (M. Norrie)
- so svalovými atrofiami a mental. retardáciou (M. Small)

Hereditárna hluchota s iným ochorením CNS

- s epilepsiou resp. s myoklonickou epilepsiou, AR (sy. Latham-Munro)
- s myoklonusom, diabetom a nefritídou, AD (M. Hermann)
- s fotomyoklonusom a ataxiou, AD (sy. May-White)
- s ataxiou, AR (M. Lichtenstein-Knorr)
- s ataxiou a dyspigmentáciou, AD (sy. Telfer)
- s ataxiou a hyperurikémiou, AD (M. Rosenberg-Bergstöm)
- s ataxiou, hypogonadizmom, ataxiou, oligofréniou, AR (M. JeuneTomasi)

Hereditárna hluchota s neuropatiami

- s neurinómami n. acusticus, AD (M. Gardner)
- so sensorickou radikulopatiou, AD (sy. Denny-Brown)
- s neuropatiou, myopatiou a abnorm. skeletu, AD (Sy. Flynn-Aird)
- so svalovými atrofiami a nefritídou (sy. Lemiaeux-Neemeh)

Degeneratívne ochorenia na úrovni stredného a kaudálneho kmeňa (cerebello-ponto-medullárne)

c) Spino-cerebelárne degenerácie

Familiárne spinocerebelárne degenerácie u novorodencov a detí

- ataxia teleangiectasia (M. Lous-Barr-Henner)
- cerebelárna ataxia s optickou atrofiou
- cerebelárna ataxia s retinálnou degeneráciou
- kongenitálna granulocelulárna hypoplázia
- hyperplázia cerebella s kongenitálnou kataraktou (sy. Marrinesco- Sjögren)

Familiárne spino-cerebelárne degenerácie u dospelých

- hereditárna spinocerebelárna ataxia (M. Friedreich)
- hereditárna areflektrická dystaxia (sy. Roussy-Lévy)
- hereditárna spastická ataxia (sy. Pierre - Marie)
- hereditárna spastická paraplégia
- olivo-ponto-cerebelárna degenerácia (M. Menzel)
- kortiko-cerebelárna degenerácia (M. Holmes)
- dyssynergia cerebellaris myoclonica (M. Ramsay-Hunt)
- cerebrocerebelárna degenerácia
- akútna intermitentná cerebelárna ataxia
- vestibulocerebelárna ataxia
- Sy. van Bogaert (deg. spino-cerebello-olivárna)
- Sy. Déjerine-Thomas (deg. olivo-ponto-cerebellaris)
- Sy. Guillain (deg. olivo-ponto-cerebello-spinalis)
- Sy. Sanger- Brown (deg. spino-cerebellaris)

. Degeneratívne ochorenia s prevažným postihnutím dolného motoneurónu (spino-bulbárne)

Progresívna bulbárna paralýza (PBP)

- klasický typ (paralysis Duchenne, sy. Duchenne)
- infantilný typ (M. Fazio-Londe)
- juvenilný typ pomalej PBP
- PBP s komplexom demencie a extrapyr. sy. (sy. Guam-Kii)
- PBP s hluchotou a atrofiou optikov (M. Bown)
- PBP s korneálnou dystrofiou, spastickou paralýzou a dysautonómiami

Amyotofická laterálna skleróza (ALS)

- ALS s demenciou (a extrapyramidovými sy.) (typ Guam)
- ALS s postihnutím zadných povrazcov

Progresívna spinálna svalové atrofie (PSMA)

- atrofia spinalis progressiva infantilis (M. Werding-Hoffman)
- juvenilná scapulohumerálna atrofia (M. Kugelberg-Welanderová)
- dospelá scapulohumerálna atrofia (sy. Vulpian-Bernhard)
- juvenilná scapulo-peroneálna dystrofia (sy. Brossard-Kaeslerov)
- dospelá scapulo-peroneálna dystrofia (sy. Davidenkov)
- distálne svalové atrofie (M. Aran-Duchenne)
- fascio-scapulo-humerálny sy.
- pseudomyopatický typ

Spinálne atrofie - senzoričné (gangliá)

- Sy. Biemondov (ataxia zadných povrazcov)
- Sy. Peron-Droquet-Coulon (hereditárna senzoričná neuropatia)
- Sy. Morvan (neuropatia sensoria radiculata hereditaria)
- M. Morvan (neuropatia sensoria progressiva infantum)

Hereditárne senzori-motorické neuropatie (HSMN)





Mikroskopický nález

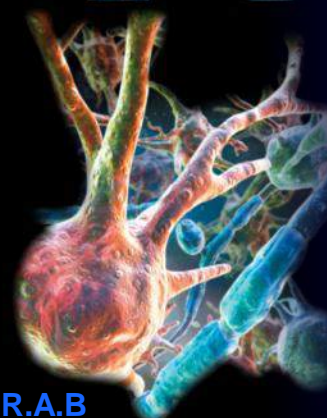
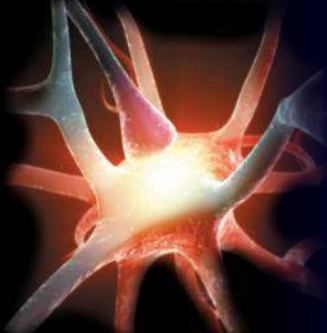
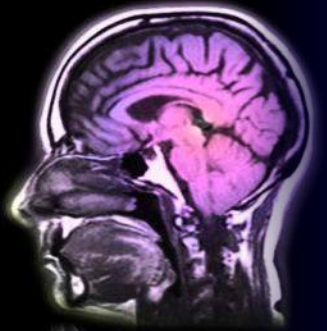
Patoanatómia

● Mikroskopická nálezy:

- **Atrofia** – úbytok nervovej hmoty sivej, bielej -> zväčša apoptotickým mechanizmom
- **Glióza** (zápalové infiltrácie)
- Farbitel'né intracelulárne a/alebo extracelulárne **inklúzie** - telieska “bodies, tangles, plaques” - u mnohých ochorení

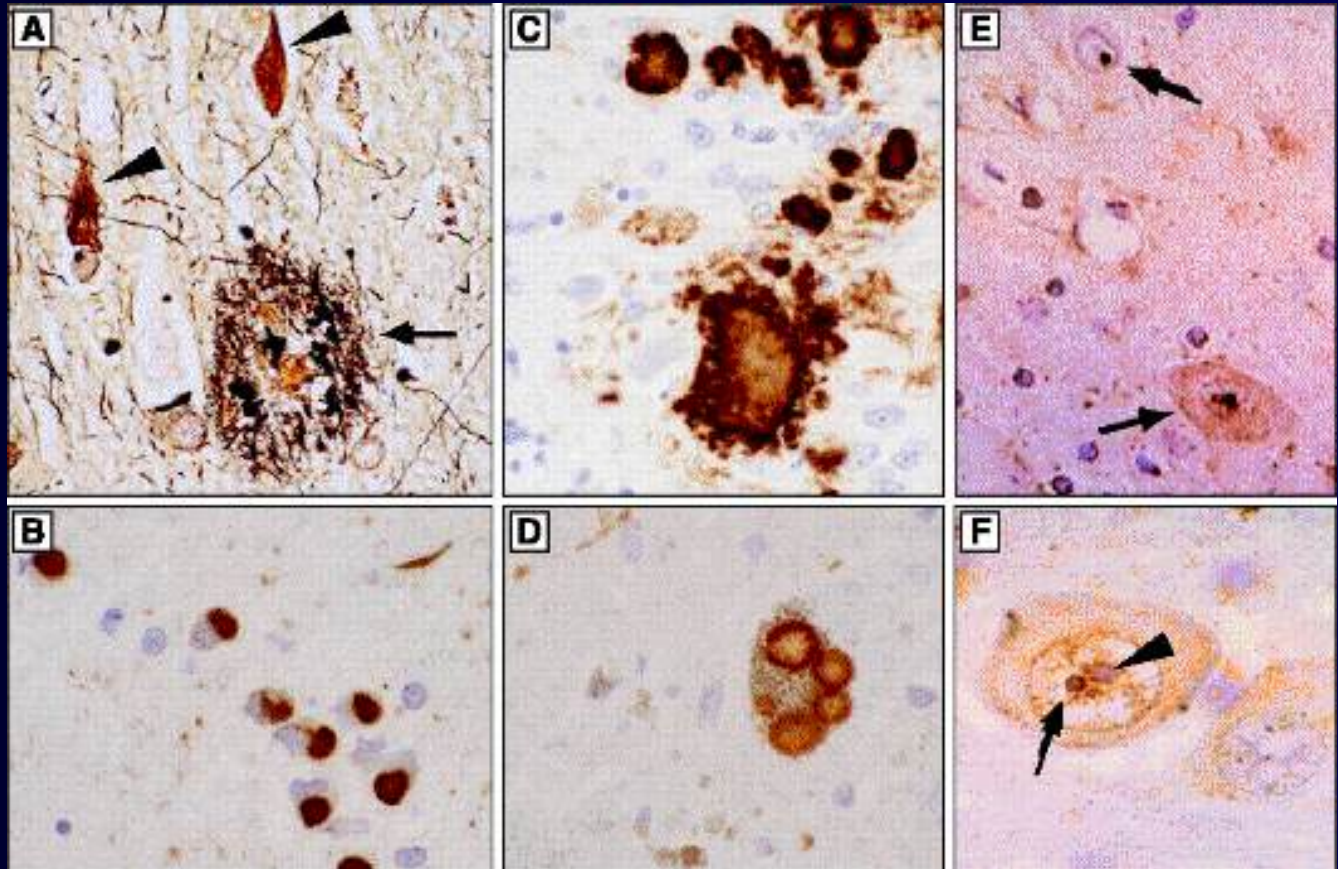
● Ultramikroskopické nálezy

- **Fibrilárne** biologicky ťažko degradovateľné agregáty
- **Amorfné agregácie** – plaky
- Edém buniek, vakuolizácia cytoplazmy, axonálna degenerácia



Mikroskopické inklúzie v nervovom tkanive

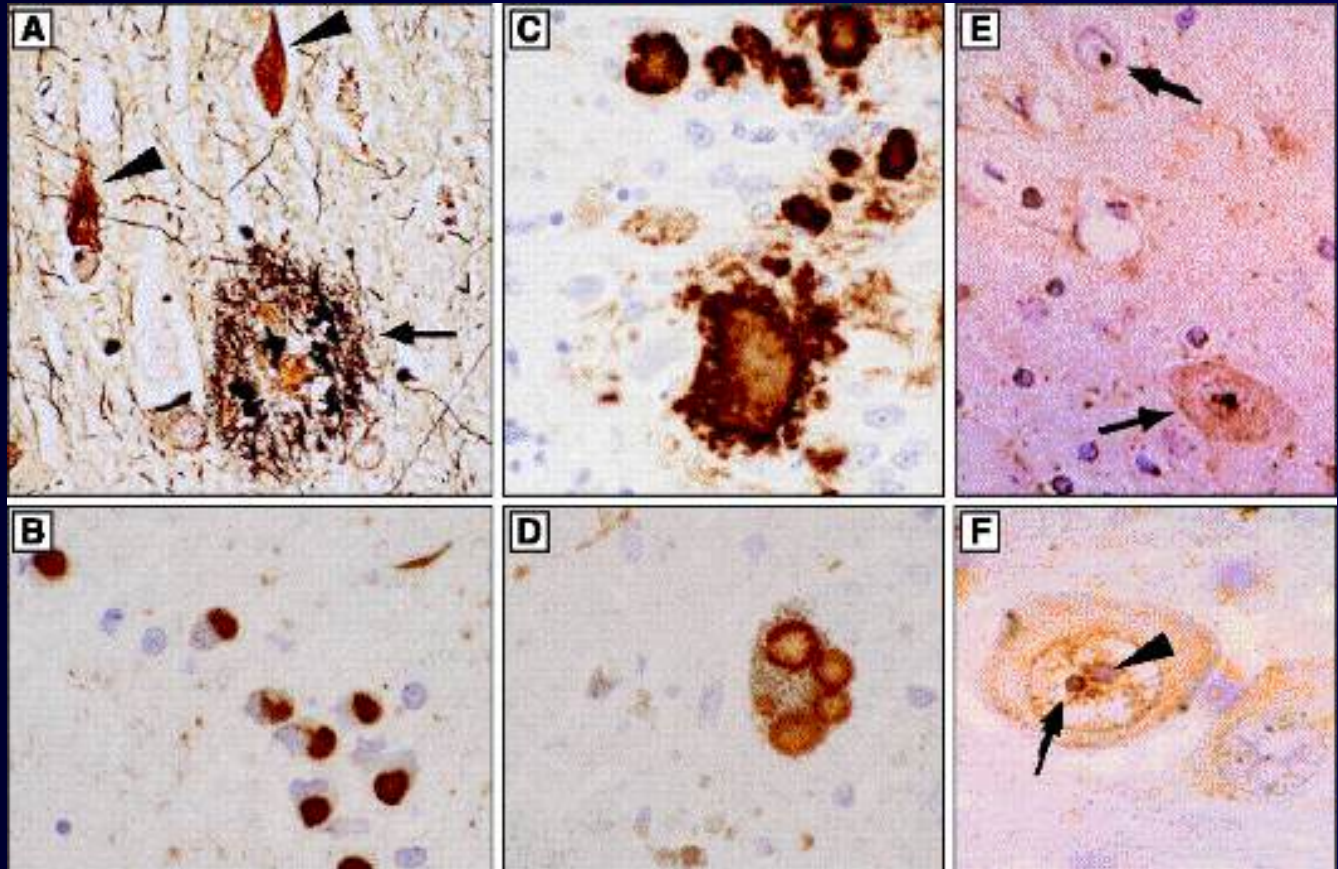
- Senilné plaky – mimo bunky
- Amyloidné plaky – mimo bunky
- Neurofibrilárne terčičky – v cytoplazme
- Levyho telieska – v cytoplazme
- Sféroidy – v cytoplazme
- Gliové cytoplazmatické inklúzie – v cytoplazme
- Inklúzie – v jadre
- Laforove telieska – v cytoplazme



- (A) **Alzheimerova choroba** – intracelulárne neurofibrilárne terčičky + extracelulárne amyloidné plaky
- (B) **Pickove ochorenie** – intracelulárne inklúzie tau proteínu
- (C) **Prionóza PrPSc** amyloidné depozity
- (D) **Parkinsonova choroba** - Levyho telieska v neurónoch substantia nigra
- (E) **Machadoba-Josephova choroba** – intranukleárne inklúzie ataxinu-3
- (F) Mutantný **ataxín-3** v jadre odlišné od jadierka

Známe akumulované proteíny

- **β - amyloidný proteín** = štiepny zvyšok spracovania APP v rôznych bunkách
- **α -synukleín** = axonálny proteín; vezikulárny synaptický transport a uvoľňovanie neurotransmiterov.(mozog) interaguje s fosfolipidmi, bielkovinami
- **hyperfosforylovaný proteín tau** = tau je adaptér mikrotubulárneho cytoskeletu potrebný aj pri axonálnom traspúrte
- **priónový proteín** =
- **superoxid dismutáza** = antioxidačný enzým
- **huntingtín** = adaptér kinetického systému pri vezikulárnom transporte po mikro- tubuloch
- **atrofín** -
- **ataxíny** = ubiquitín-proteazómového systému degradácia proteínov
- **laforín** = fosfatáza;
- **glial fibrillary acidic protein (GFAP)** =
- **proteolipidový proteín** =
- **polyglukozán** =
- **neuroserpín** =



- (A) **Alzheimer's disease**. neurofibrillary tangles + extracellular amyloid plaque(arr)
- (B) **Pick's disease** - fibrillar tau inclusions
- (C) **Prion disease** PrPSc amyloid deposition in
- (D) **Parkinson's disease** - multiple Lewy bodies in a nigral neuron
- (E) **Machado-Joseph's disease** - neuronal intranuclear inclusions **ataxin-3** in.
- (F) Mutant **ataxin-3**, demonstrating that it is distinct from the nucleolus.



Heterogenita ochorení s akumuláciami

Proteín

Ochorenie

β -amyloid

--> Amyloidózy

Alzheimerova choroba

Downov syndróm

Demencia s Lewy-ho telieskami

α -synukleín

--> Synukleinopatie

Parkinsonova choroba

Demencia s Lewy-ho telieskami

Kortikálne ochorenie s Lewy-ho telieskami
Mnohopočetná
systémová atrofia

Neurodegenerácia s akumuláciou železa (Hallerworden –
Spatzove ochorenie)

Prióny

--> Prionózy

Creutzfeldtova-Jakobova choroba, Kuru

Fatálna familialna insomniá

Gerstmann-Straussler-Scheinkerovachoroba

Laforín

Laforove ochorenie (AD)

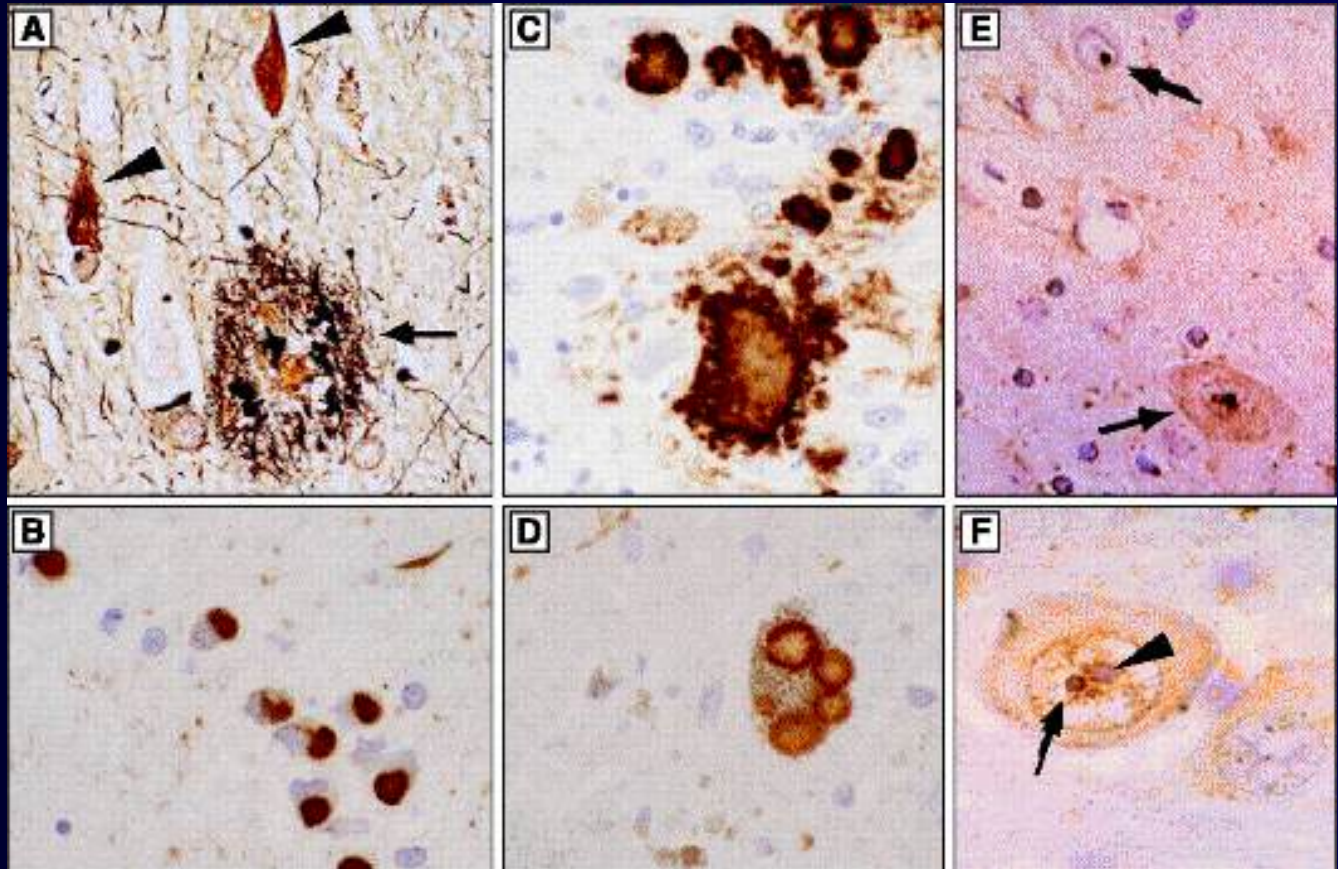


Ochorenia s akumuláciami

Protein	Ochorenie
Taopatie	Alzheimerova choroba
Hyperfosforylovaný tau	Downov syndróm Frontotemporálna degenerácia (M. Pick) Progresívna supranukleárna obrna Sy.Guam (parkinson-dementia complex) Kortikobazálna degenerácia Palidopontonigrálna degenerácia Niemannove-Pickove ochorenie typu C
Ataxinopatie	Spinocerebelárna ataxia typu 1 (SCA1) AD 6p22.3
Ataxín 1 6p22.3	Spinocerebelárna ataxia typu 2 (SCA2) AD 12q24.12
Ataxín 2 12q24.12	Vrodená dispozícia pre ALS (Amyotrofická lat. skleróza, AD)
Ataxín 3 14q32.12	Dispozícia pre Parkinsonovu chorobu (AD)
Ataxín 7 3p14.1	Machadova -Josephova choroba AD 14q32.1
Ataxín 8 AD 13q21	Spinocerebelárna ataxia typu 7 AD 3p14.1 Spinocerebelárna ataxia typu 8 AD 13q21 Spinocerebelárna ataxia typu 10 AD 22q13.31

Heterogenita ochorení s akumuláciami

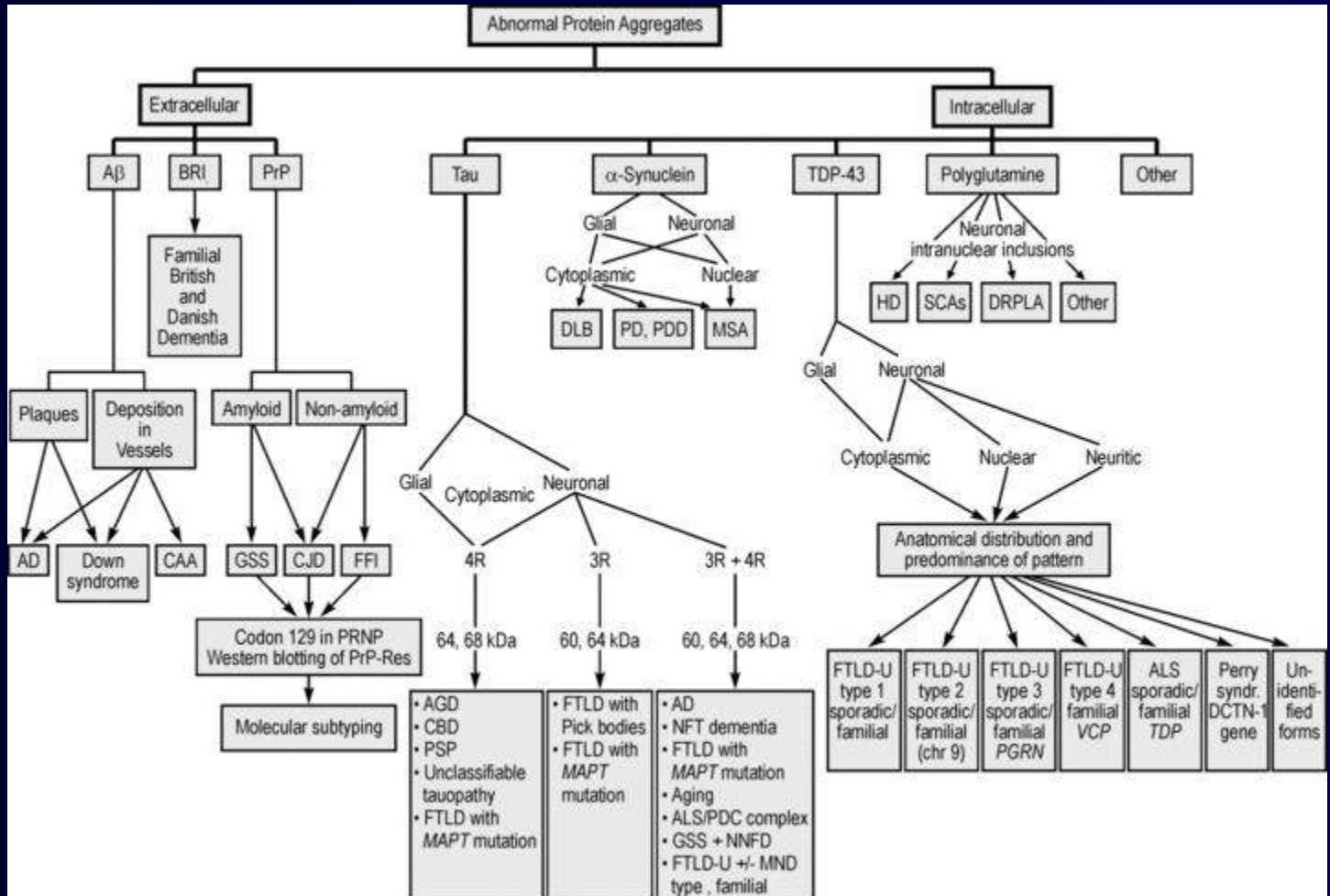
Proteín	Ochorenie
Superoxid dismutáza 1 (SOD1)	Familiálna amyotrophická laterálna skleróza
Huntingín	Huntingtonova choroba
Atrofín	Dentatorubral-pallidoluysian atrophy
Ataxíny	Spinocerebellar atrophies
Laforín	Lafora's progressive myoclonus epilepsy
Gliálny fibrilárny kyslý proteín	Adult Alexander disease
Proteolipidový proteín	Pelizaeus-Merzbacher disease
Polyglukosan	Polyglucosan body disease



- (A) **Alzheimer's disease**. neurofibrillary tangles + extracellular amyloid plaque(arr)
- (B) **Pick's disease** - fibrillar tau inclusions
- (C) **Prion disease** PrPSc amyloid deposition in
- (D) **Parkinson's disease** - multiple Lewy bodies in a nigral neuron
- (E) **Machado-Joseph's disease** - neuronal intranuclear inclusions **ataxin-3** in.
- (F) Mutant **ataxin-3**, demonstrating that it is distinct from the nucleolus.

Proteinopatie

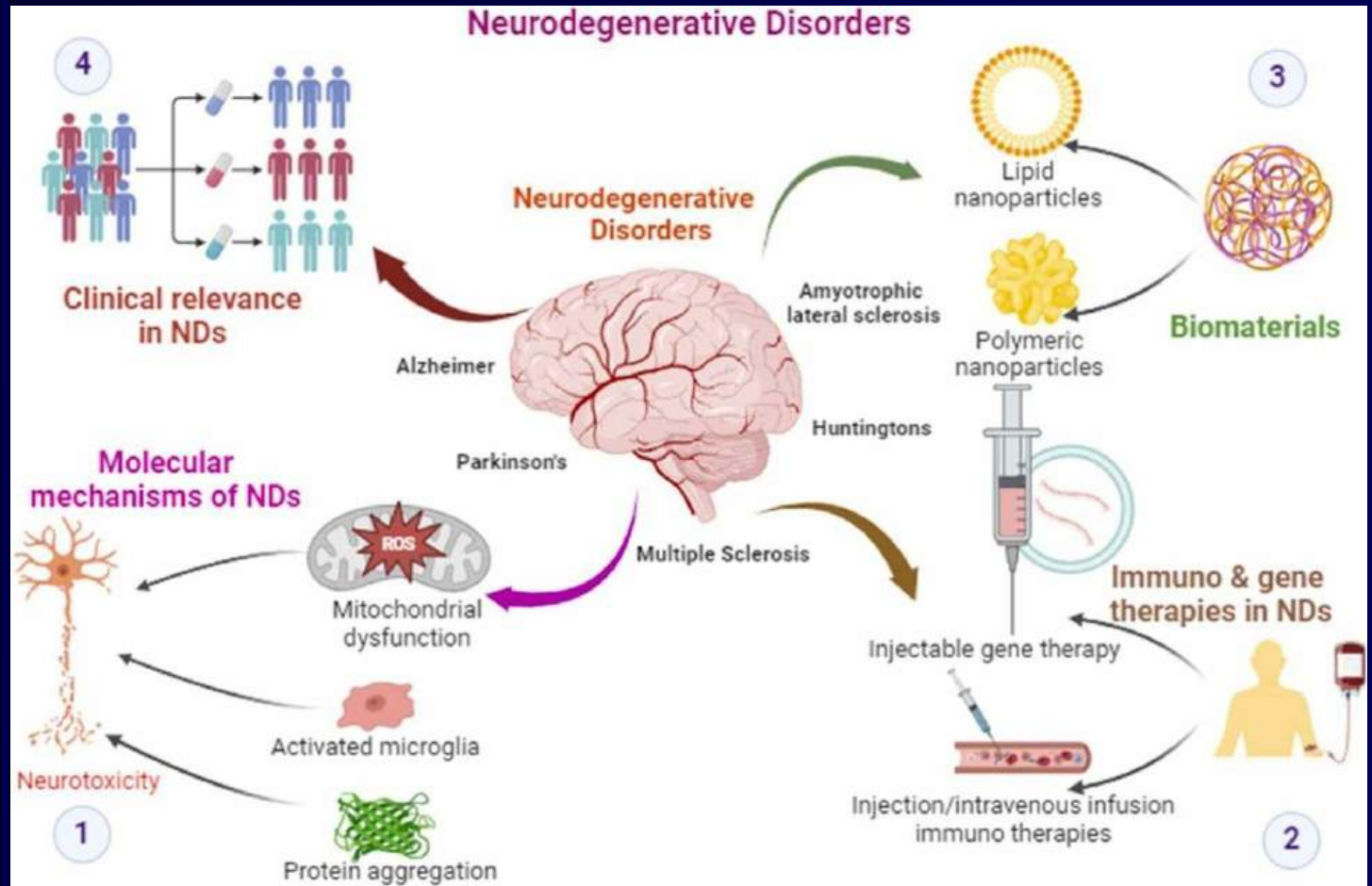
- Abnormálne proteínové agregáty – intracelulárne (Tau, synkleín, TDP-43, polyglutamíny, laforín, SOD,) a extracelulárne (Ab, Bri, PrP)



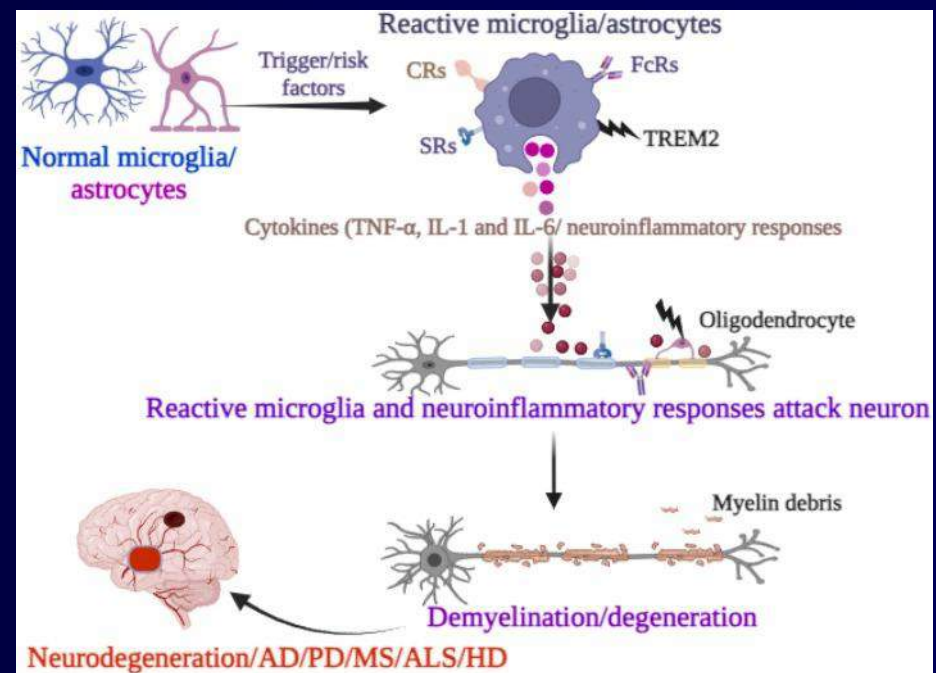
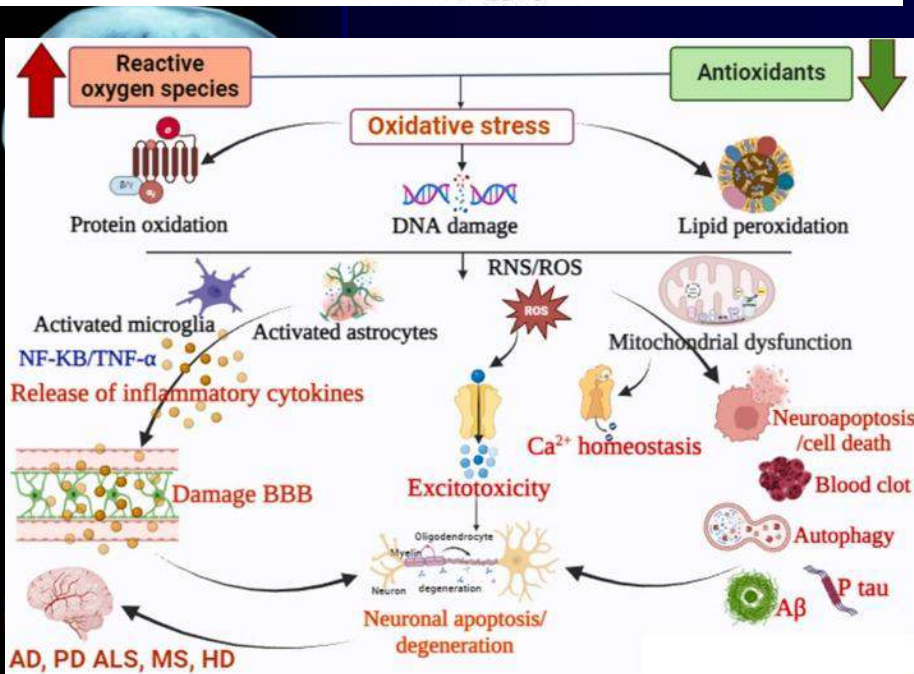
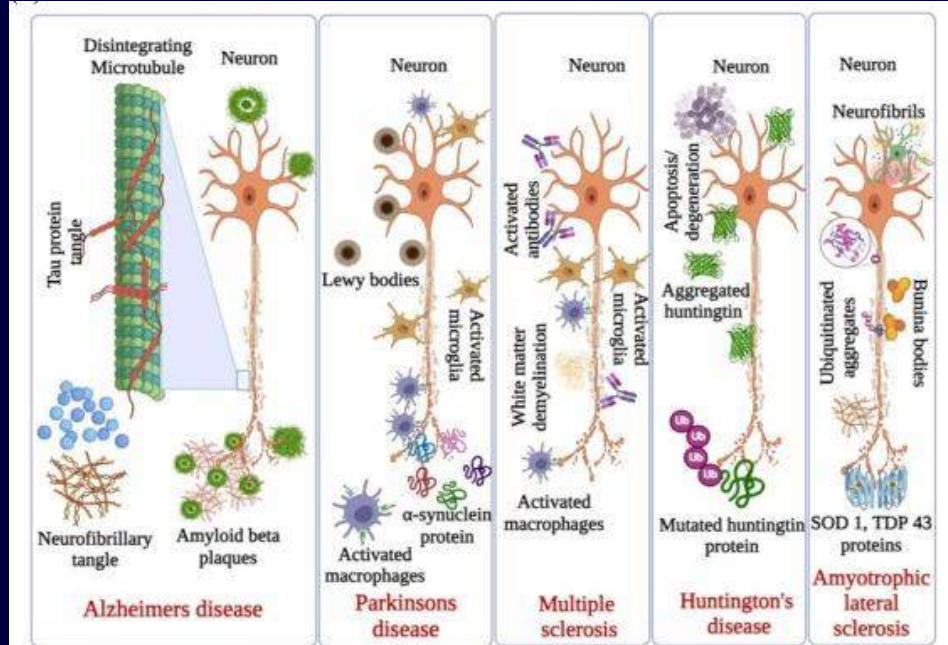
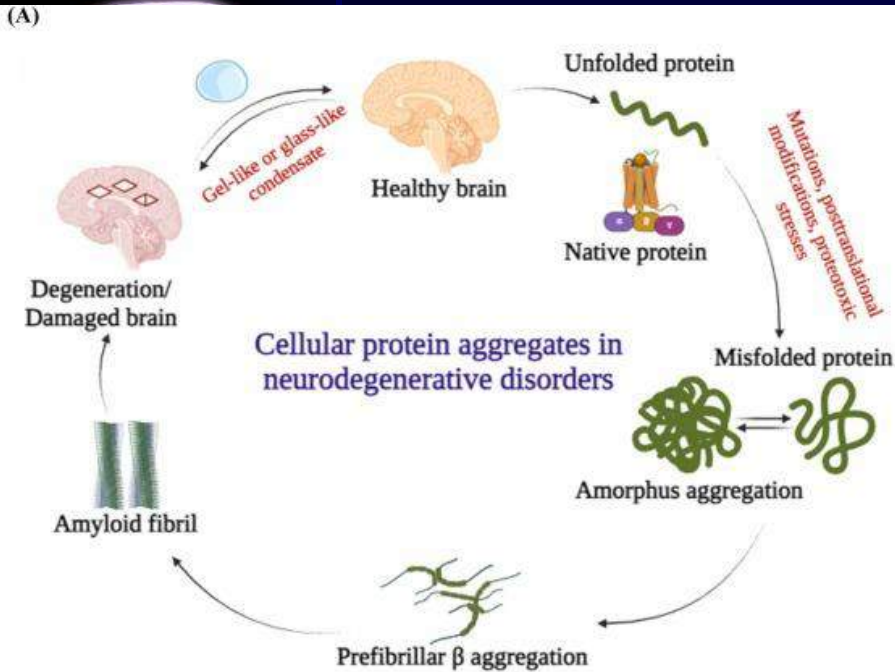
Ochorenie	Telieska/ lézie	Proteín	Lokalizácia
AD (Alzheimer's disease)	Senilné plaky Neurofibrilárne terčičky Levyho telieska	Amyloid Abnormálny Tau a-synukleín	Extracelulárne Intracelulárne Intracelulárne
DS (Down's syndrome)	Senilné plaky Levyho telieska	Amyloid Abnormálny Tau a-synukleín	Extracelulárne Cytoplazmatické Cytoplazmatické
ALS (Amytrophic lateral sclerosis)	Sféroidy	SOD1	Cytoplazmatické
SBMA (Kennedyho ochorenie)	Androgenový receptor		Cytoplazmatické
DLB (Dementia with Lewy bodies)	Levyho telieska	a-synukleín	Cytoplazmatické
NBIA 1 (Neurodegeneration with brain iron accumulation 1)	Levyho telieska Glial cytoplasmic inclusions	α -synukleín α -synukleín	Cytoplazmatické Cytoplazmatické
LBVAD (AD+DLB) Lewy body variant of Alzheimer's disease	Senilné plaky Neurofibrilárne terčičky Levyho telieska	Amyloid proteín Tau α -synukleín	Extracelulárne Cytoplazmatické Cytoplazmatické
MSA (Multiple system atrophy)	Glial cytoplasmic inclusions	α -synukleín	Cytoplazmatické
NIID (Neuronal intranuclear inclusion disease)	Inclusions	Polyglutaminové expanzie	Intranukleárne
Prion diseases	Amyloid plaques	Prióny	Extracelulárne
REM behavioral disorder (RBD)	Lewy bodies	a-synukleín	Cytoplazmatické
Tauopathies	Neurofibrillary tangles	Abnormálny tau	Cytoplazmatické
Tri-nucleotide repeat diseases	Inclusions	Polyglutaminové expanzie	Intranukleárne intradendritické

Neurodegenácia - Patogenéza

- Agregáty, konformácia proteíny tvoria zhluky
 - podrobnejšie študované v súvislosti s prionózami a tauopatiami
 - Primárna porucha proteínu (mutácia) dovoľujúca tvoriť väzby (páry) medzi susednými proteínmi rovnakého typu
 - Proteín je v poriadku, chybný je systém transportu s udržanie konformácie – chaperóny, chaperoníny
 - Prečo proteíny tvoria insolubilné zhluky, prečo ich nie je možné degradovať ?
- Mitochondriálna dysfunkcia – pokles tvorby ATP a väčšia tvorba ROS
- Chronický neurozápal – väčšina študovaných neurodegenerácií sú sprevádzané zápalom (to nie je prekvapenie) ale zrejme ich vznik je predchádzaný impottovaným zápalom, imunitnou dysreguláciou
- Úloha microRNA v patogenéze NDCh -
 - napr. miR-7/miR-153 regulácia α -synukleínu (SNCA) - nadbytočná produkcia normálneho SNCA a 3 mutantných foriem SNCA
- Excitotoxicita, kaciová smrť neurónov – scenár podobný hypoxii, ischemii, epilepsii; nadmerná stimulácia receptorov NMDA (glutamát) vstup Ca^{2+} a smrť
- Porucha axonálneho transportu - (huntigtín, tau) – narušenie tvorby a degradácie mikrotubulov a transportu v axóne

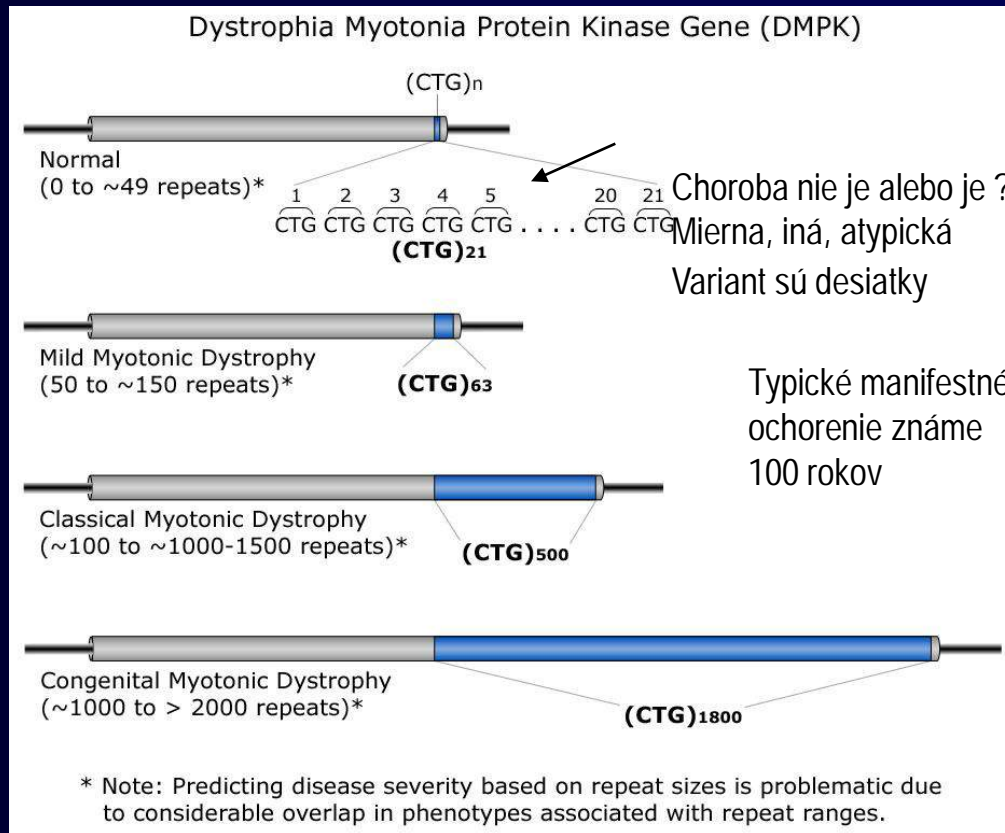


Gadhve DG, Sugandhi VV, Jha SK, Nangare SN, Gupta G, Singh SK, Dua K, Cho H, Hansbro PM, Paudel KR. Neurodegenerative disorders: Mechanisms of degeneration and therapeutic approaches with their clinical relevance. *Ageing Res Rev.* 2024 Aug;99:102357. doi: 10.1016/j.arr.2024.102357. Epub 2024



Neurodegenácie - Patogenéza

- Opakovanie trinukleotidov – dynamické mutácie
 - prakticky všetky patria medzi neurodegeneratívne ochorenia; známych 14, prvý krát popísané u fragilného X- chromozómu
 - Prečo existujú ? Malý počet je normálny a *žiadne problémy nie sú zjavné*
 - Ochorenia sú všetky neurologické + vo väčšej alebo menšej miere je prítomná mentálna degradácia alebo demencia



Dynamické mutácie

1. Polyglutamínové expanzie

Ochorenie	Gén	Proteín	Normálne	Pre-mutácie	Mutácia - ochorenie
DRPLA (Dentatorubropallidoluysian atrophy)	<i>DRPLA</i>	atrofín-1	CAG6-35	?	49-88
Huntingtonova ch. (HCh)	<i>HD</i>	huntintín	CAG 35	?	36 - 121
SBMA (Spinobulbárna svalová Atrophy)	<i>AR</i>	androgénový receptor	CAG 9-36	?	38 - 62
SCA1 (Spinocerebellar Ataxia Type 1)	SCA1	ataxín-1	CAG 6-44	-	39 - 82
SCA2 (Spinocerebellar Ataxia Type 2)	SCA2	ataxín-2	CAG14 - 31	31 - 36	36 - 64
SCA3 (Spinocerebellar Ataxia Type 3 - Machado-Joseph Disease)	SCA3 (MJD1)	ataxín-3	CAG 12-43	?	56 - 86
SCA6 (Spinocerebellar Ataxia Type 6)	SCA6	alfa-1A CACN	CAG 4-18	20	21 – 33
SCA7 (Spinocerebellar Ataxia Type 7)	SCA7	ataxín-7	CAG 4-19	30-36	37 - 306

Dynamické mutácie

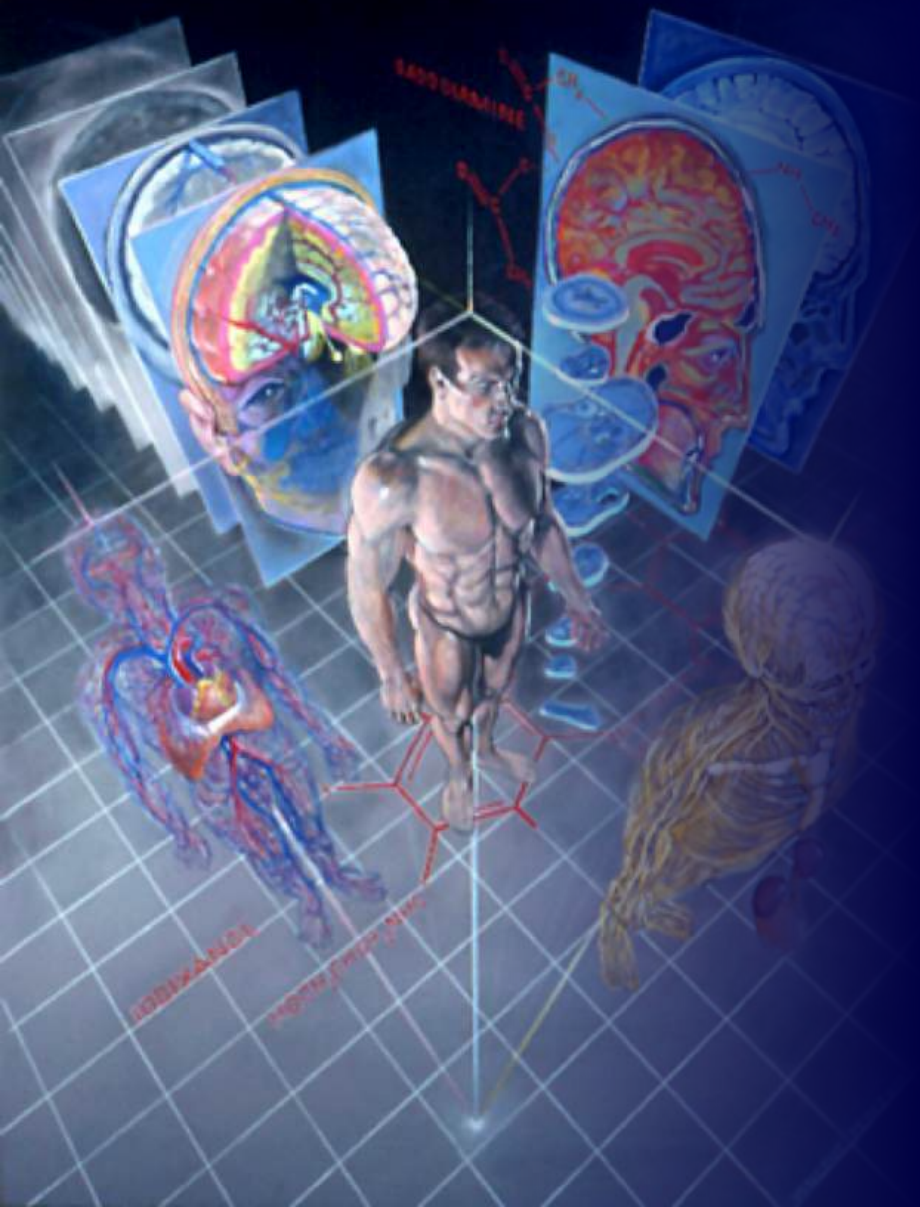
2. Fragile site expansions (untranslated leader regions of genes)

Disease	Gene	Protein	Normal	Pre-mutation possible dis.	Mutation - disease
Fragile X Syndrome (FRAXA)	FMR1	-	CGG 6-53	53 - 230	over 230
Fragile XE Mental Retardation (FRAXE)	FMR2	-	GCC 6-35	35- 200	over 200

3. Other expansions (trailer and intron regions)

Friedreich's Ataxia (FRDA)	X25	frataxin	GAA 7-34	34 and 100	100 or more
Myotonic Dystrophy (DM)	DMPK		CTG 5-37		50 adult-onset thousands congen.
Spinocerebellar Ataxia Type 8 (SCA8)	SCA8		CTG 16-37	37 and 110	110- 250
Spinocerebellar Ataxia Type 12 (SCA12)	SCA12		CAG 7-28	28 and 66	66-78

3



Vybrané ochorenia

Degeneratívne ochorenia kortikálne a subkortikálne

1. Degeneratívne ochorenia s postihnutím kortex

M. Alzheimer (demencia presenilis, sy. Heidenheim)

M. Pick (demencia presenilis, atrophia Pick)

M. Mast (degeneratio corticis fronto-parietalis)

M. Mills (degeneratio corticis frontosagitalis, hemiplegia ascendens)

Sy. Nevin (atrophia cerebri spongiformis presenilis)

M. Holmes (degeneratio corticis parieto-occipitalis)

2. Degeneratívne ochorenia s prevažným postihnutím kortexu a subkortikálnych štruktúr (prosencefalo-diencefalické)

M. Huntington (chorea hereditaria progressiva)

M. Heidenheim (subakútna spongiformná encefalopatia)

M. Vogt (chorea congenita)

M. Creutzfeld-Jacob (degeneratio cortico-striato-spinalis)

M. Biswanger (progresívna subkortikálna encefalopatia)

M. Marchiafava-Bignami (degeneratio corporis callosi)

M. Menkes (atrophia pallido-cerebellaris)

M. Minor (degeneratio corporis striati)

M. Hallerworden-Spatz (degeneratio globi pallidi progressiva)

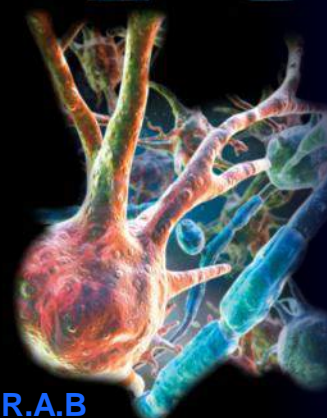
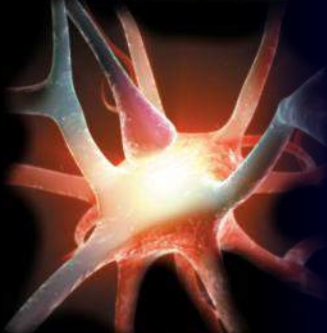
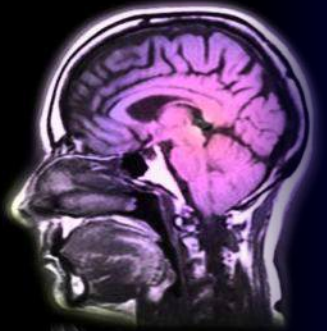
M. kuru (sy. usmievajúcej sa smrti)

Sy. Alpers (deg. cortico-striato-cerebellaris)

Sy. Lhermitte-McAlpin (degeneratio pallido-cerebello-pyramidalis)

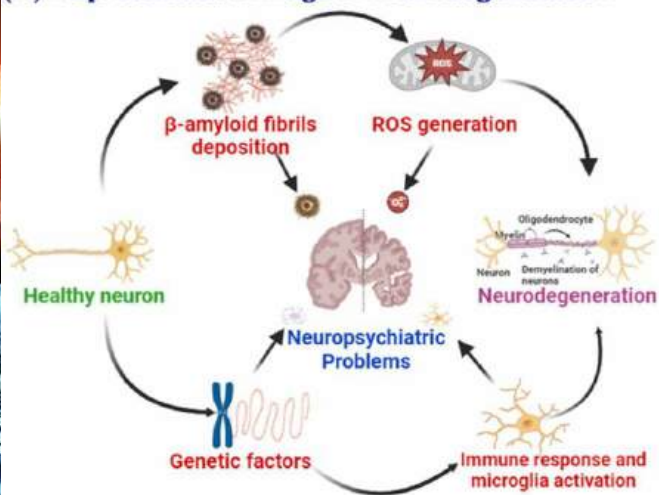
M. Hammond (athetosis idiopathica, deg. cortico-striata)

M. Homen (degeneratio nuclei lentiformis)

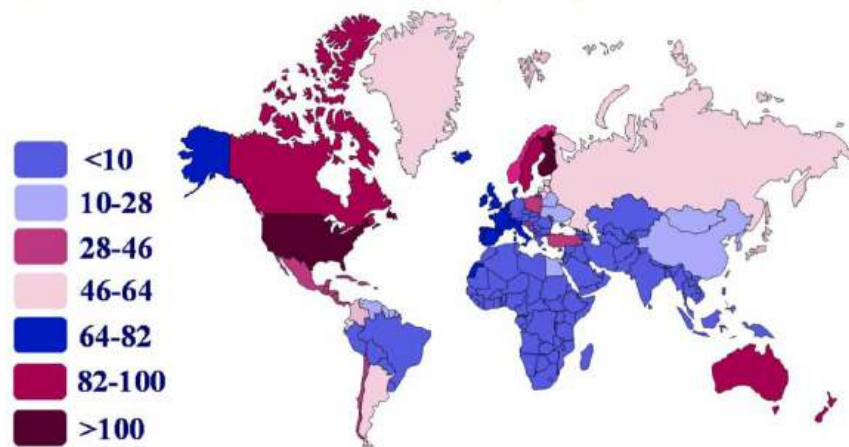


Neurodegenerácie

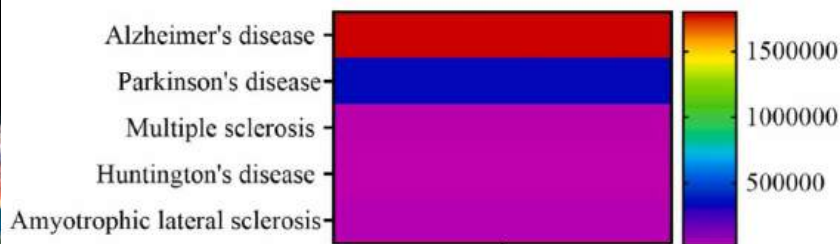
(A) Representative image of neurodegeneration



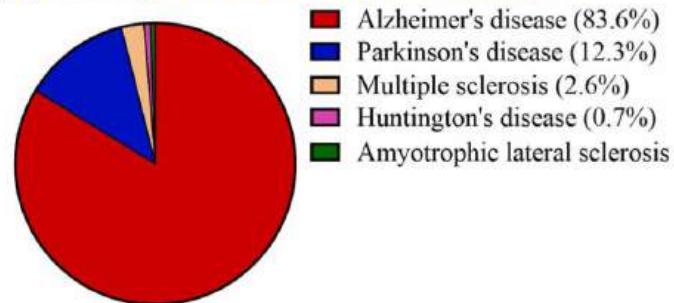
(B) Number of individuals affected by NDs per 1000 of both sexes

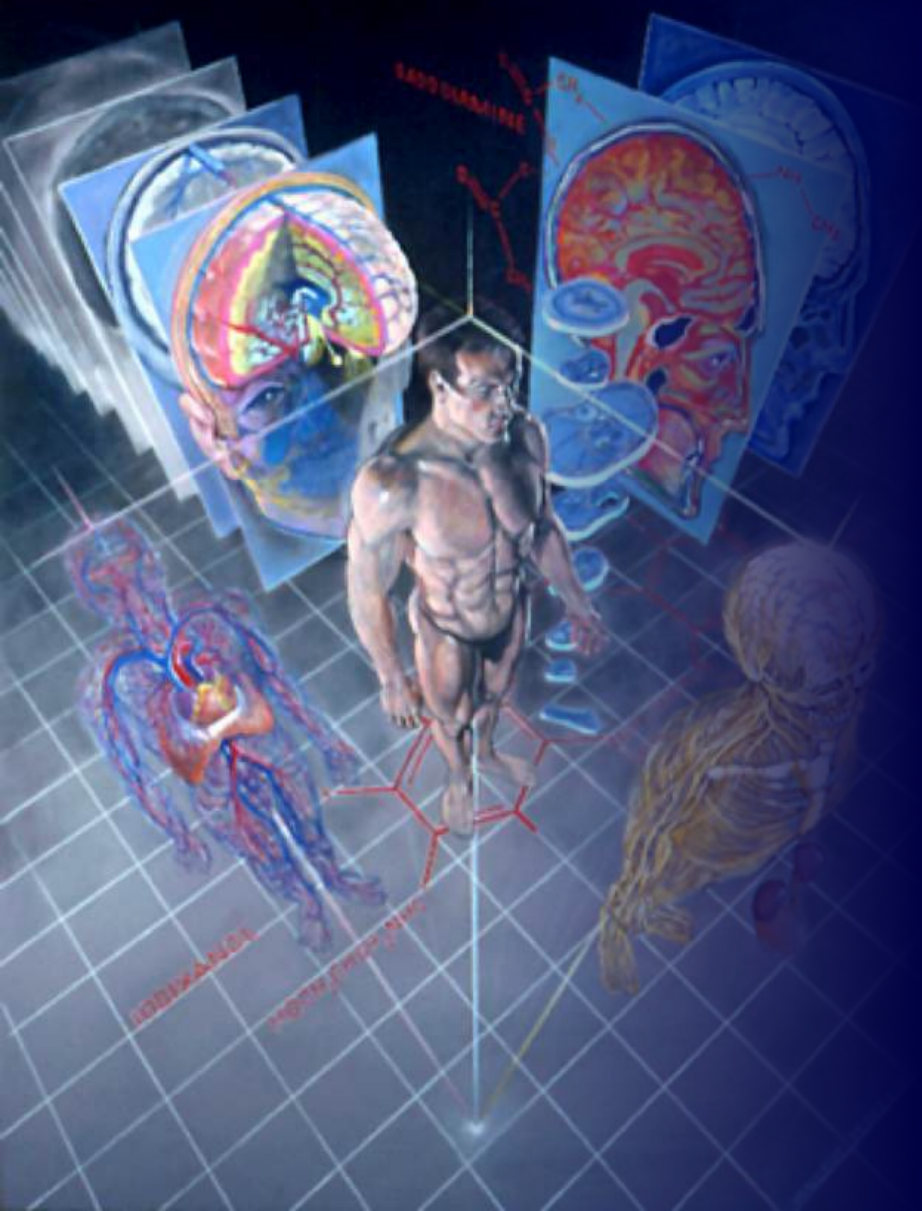


(C) Total number of deaths associated with major NDs globally



(D) Global prevalence of major NDs in 2019





Alzheimerova choroba

Alzheimerova choroba

Definícia: neurodegeneratívne ochorenie; post mortem NMRI, PET

Patomorfológia:

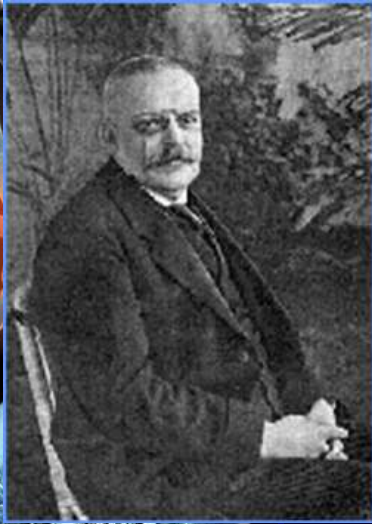
- Makroskopicky (úbytok sivej hmoty, laterálna frontálna kôra (rečové oblasti a okolie) a inferiórna temporálna kôra, parahipokampálna oblasť, neskôr parietálny lalok
- Mikroskopicky (intracel. – neurofibrilárne terčičky, extracel. – senilné plaky); retrográdna deg. cholinergnej inervácie kôry z nucl. basalis
- Ultramikroskopicky (agregáty – amyloidné fibrily - hyperfosforylované tau (pTau); beta amyloid (Ab), α -synukleín

ACH patrí medzi: amyloidózy, taopatie; choroby z agregátov

Etiopatogenéza: : a) Hereditárne f. (FAD): presenilín 1 (Ch14), presenilin 2 (Ch 1), APP (Ch21), IDE APOE4 b) Sporadické (SAD): postraumaticky, toxicky, endokrinné, akcelerované (anestézia)

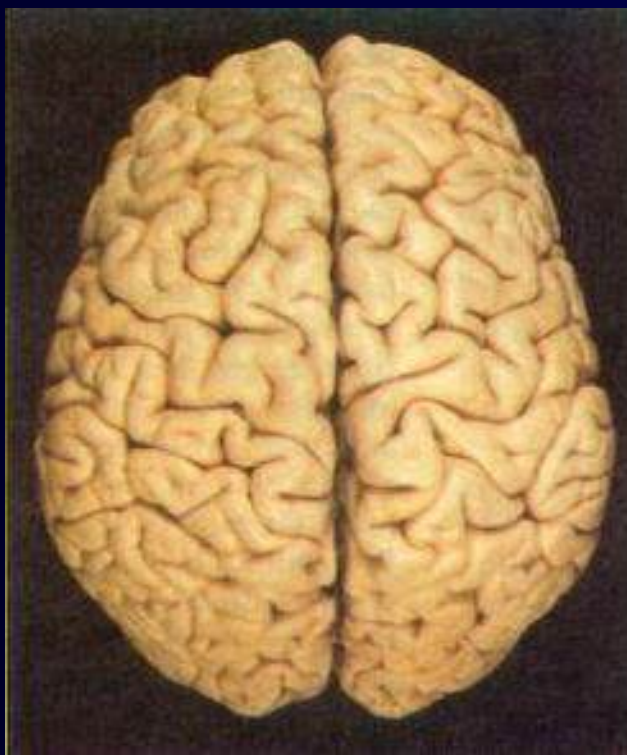
Prejavy: vývoj demencie

- EOAD (včasný nástup; hereditárne)
- LOAD (neskorý nástup; zväčša spontánne)

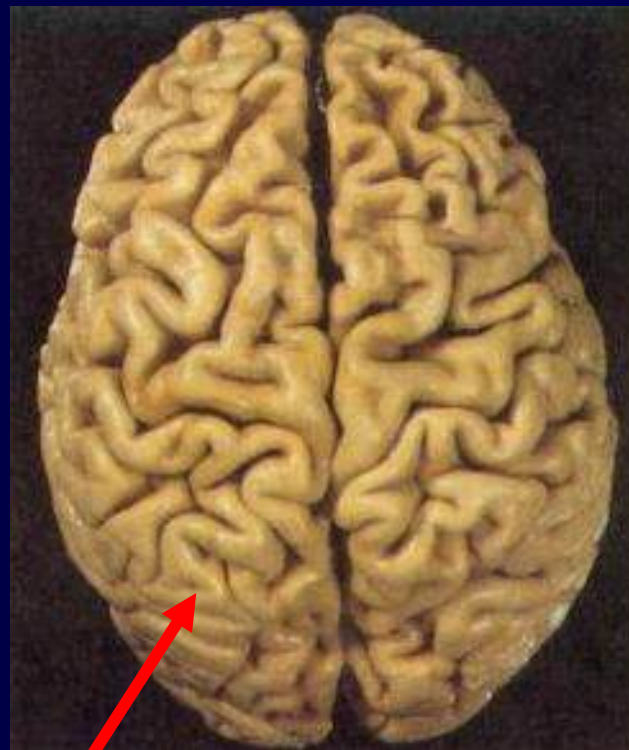


Makroskopické zmeny

Normálny mozog

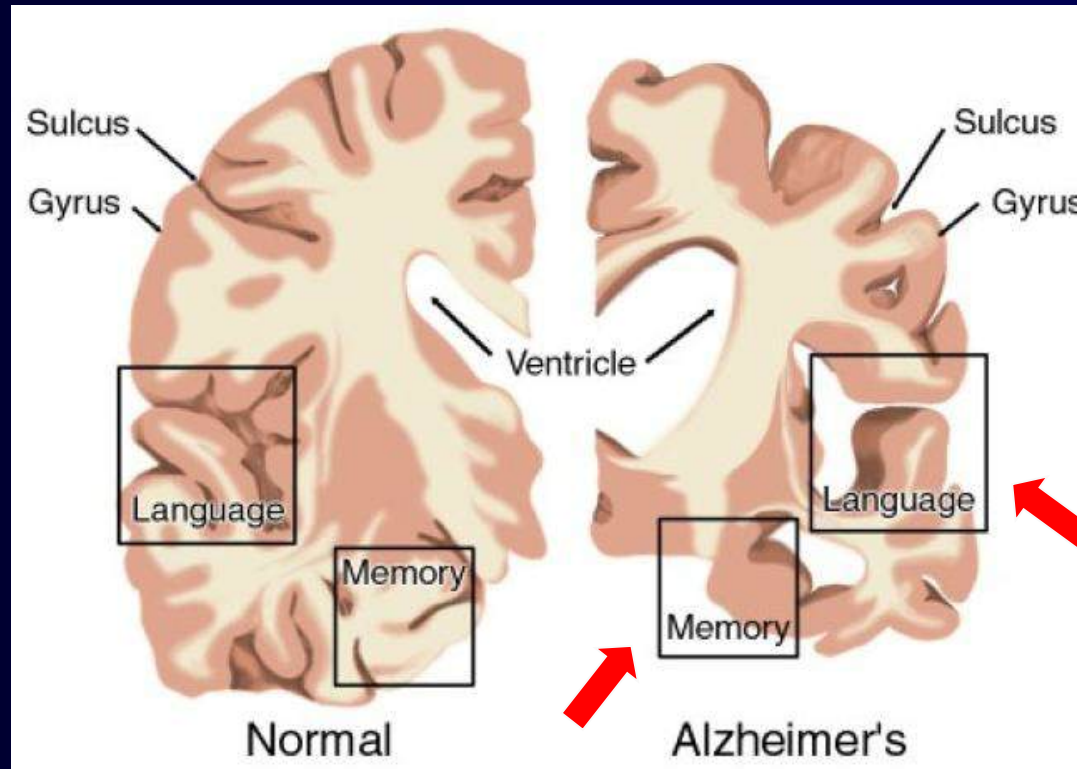


Mozog u ACH



Všeobecná atrofia mozgu, skvrkávacie gyrov, rozšírenie záhybov, pokles váhy mozgu, zväčšenie komôr, zúženie sivej hmoty mozgu

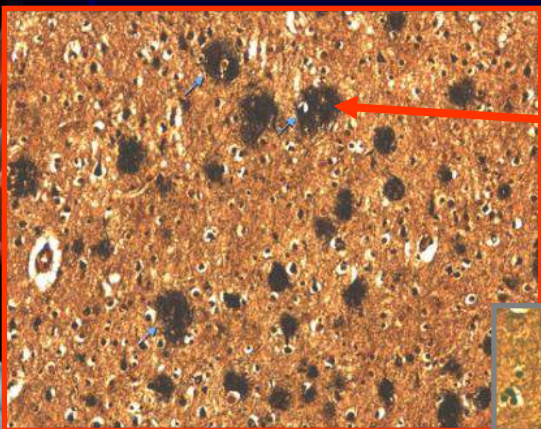
Makroskopické zmeny



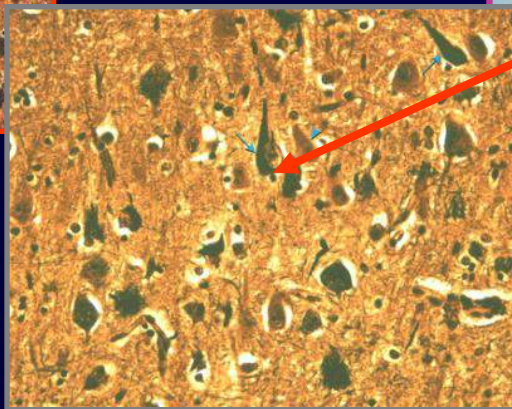
Najprv vo vnútri mozgu a spodine – pamäť, neskôr temporálna kôra – jazyk, potom laterálny povrch hemisfér, frontopolárna kôra - personalita

Rozdiely medzi pohlaviami – u žien väčší a včasný postih hipokampálnej oblasti – pamäť: u mužov difúznejšie, často

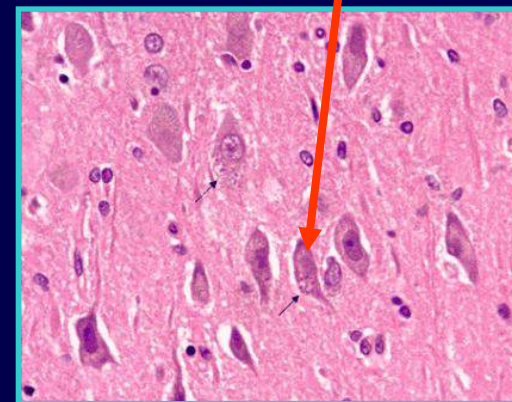
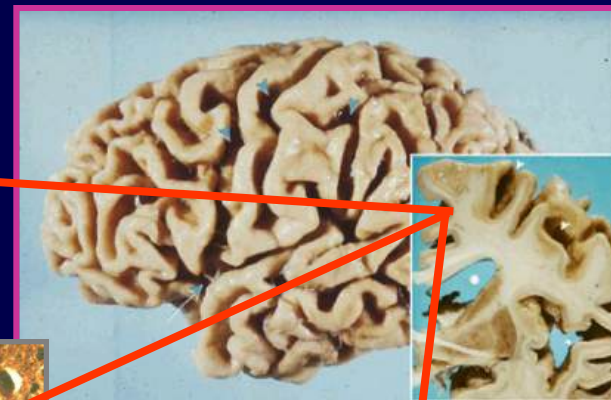
Mikroskopické zmeny



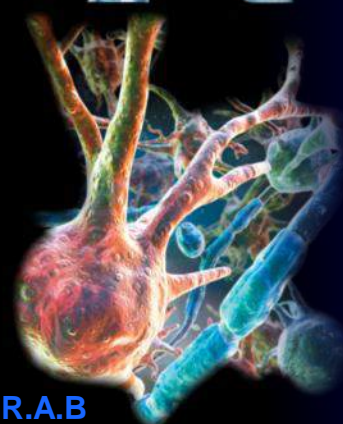
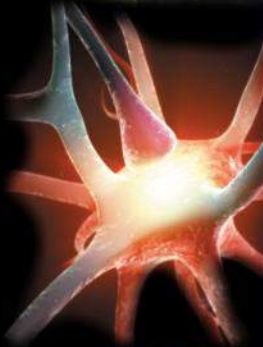
Amyloidné plaky
(senilné, neuritické)



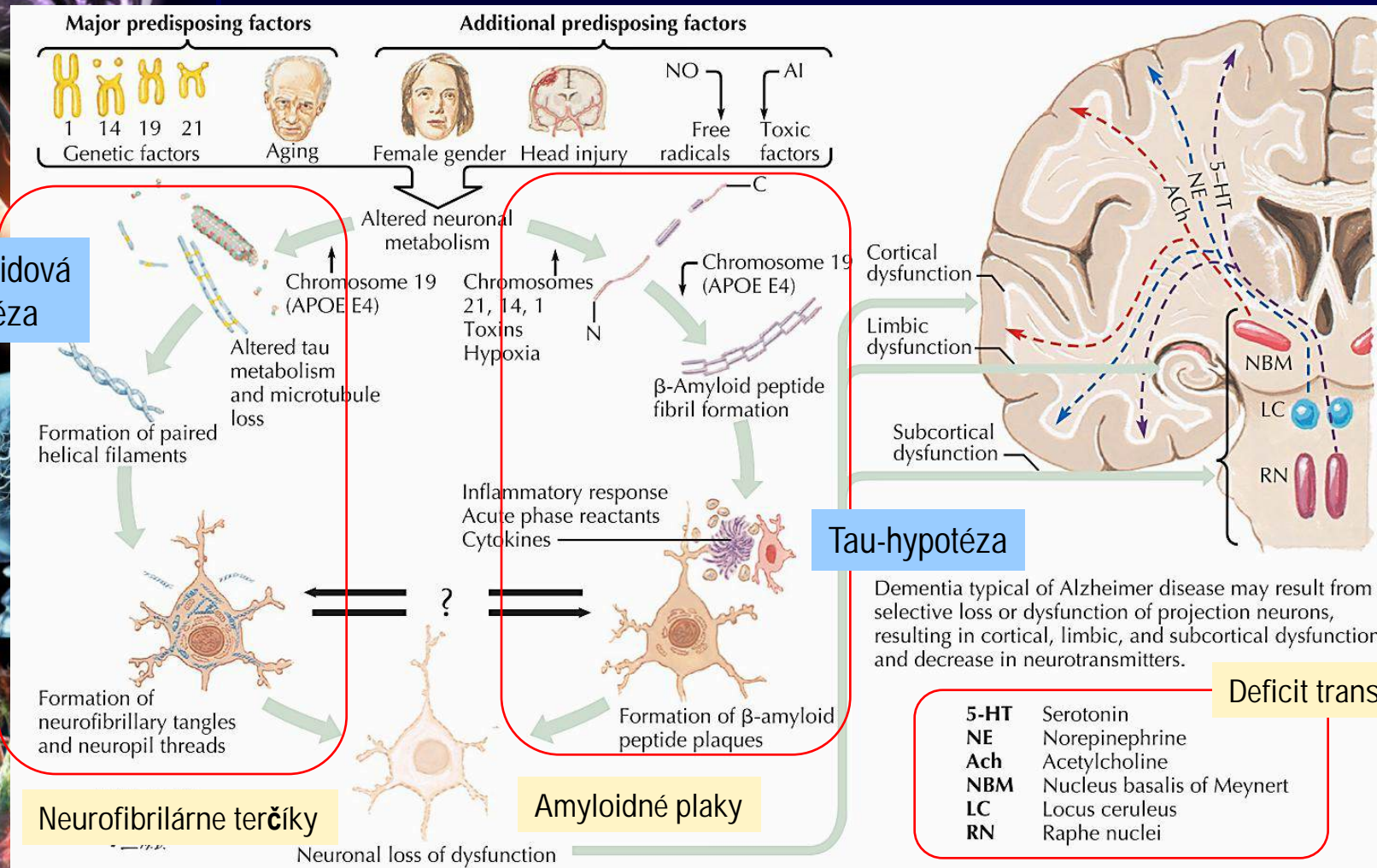
Neurofibrilárne tečkíky
– filamentózne inklúzie



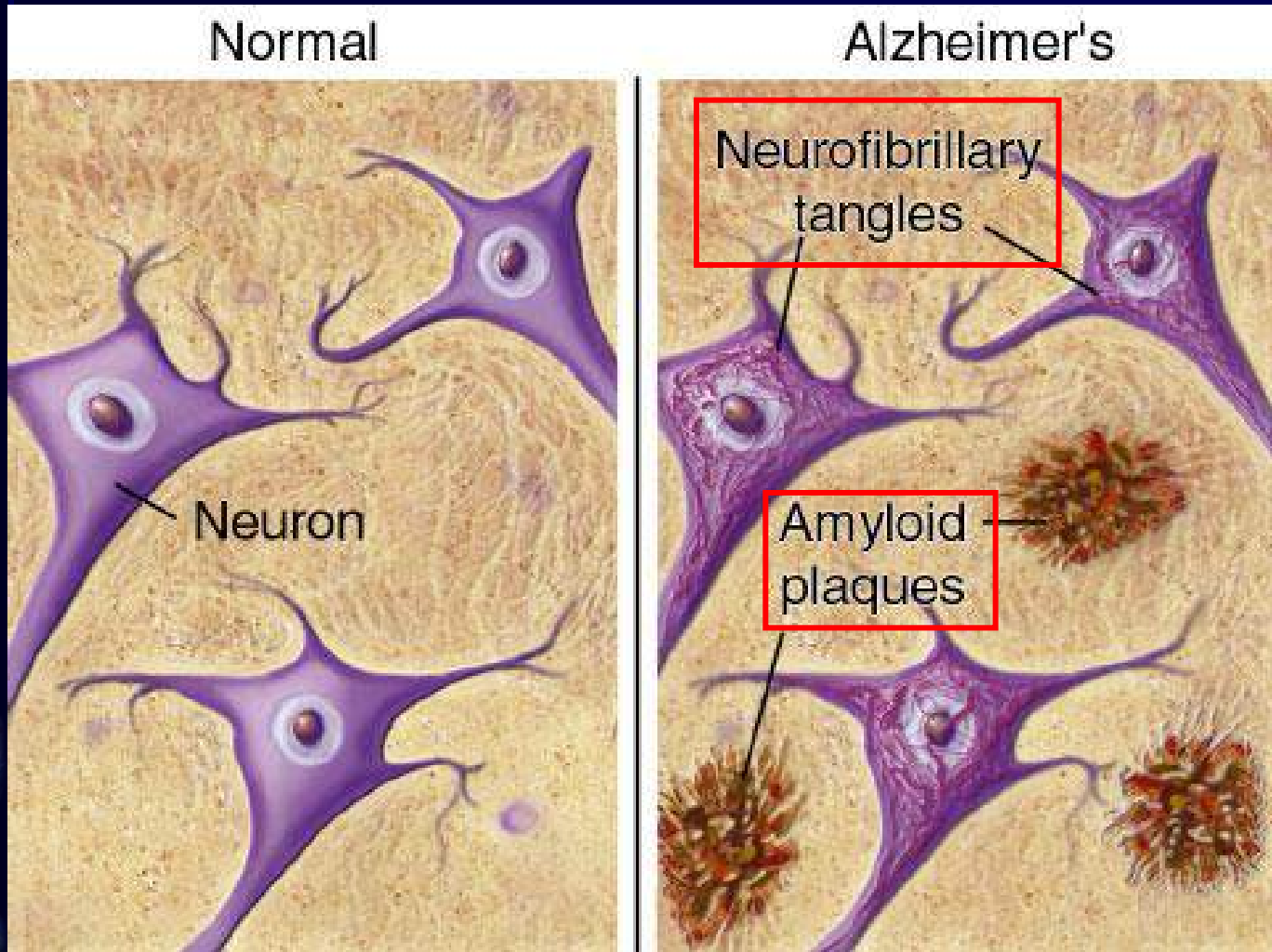
Granulovakuolárna
degenerácia



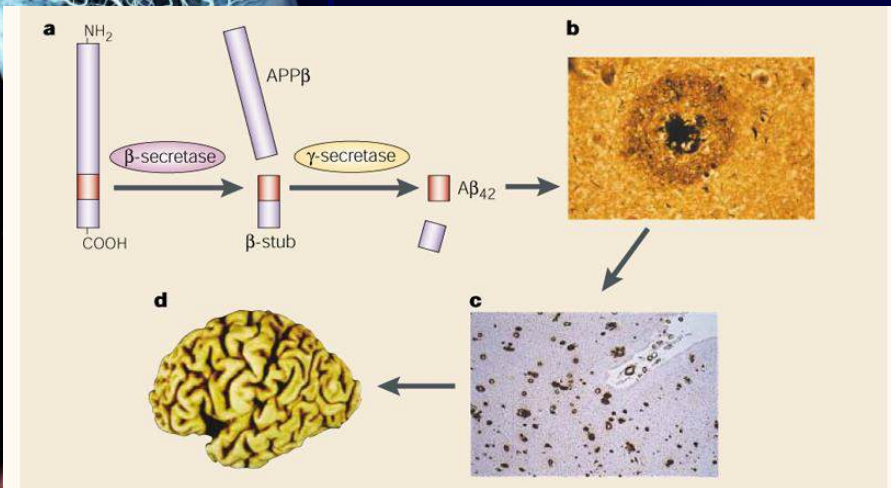
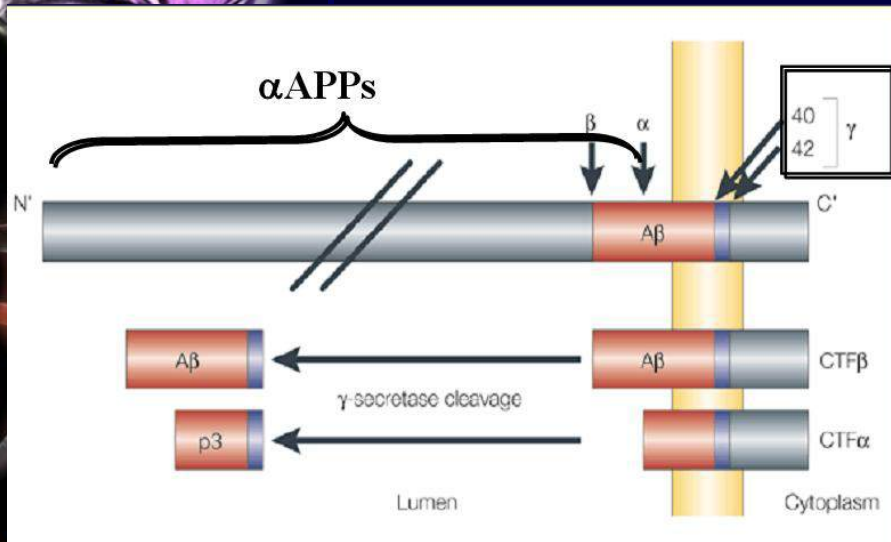
Etiopatogenéza



Mikromorfologické zmeny



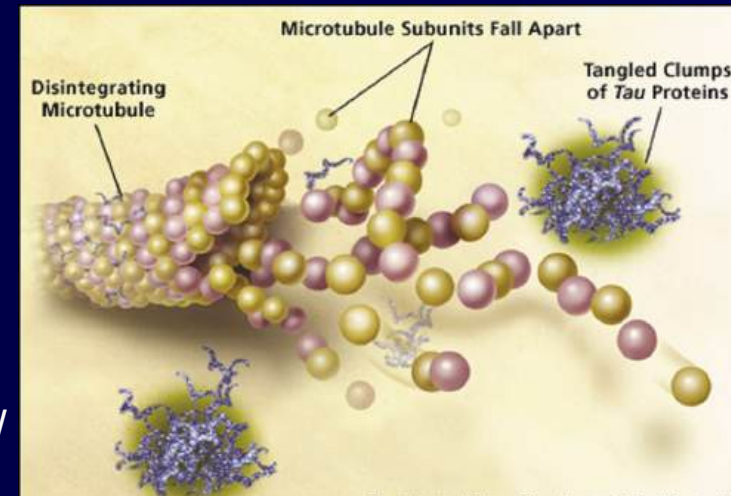
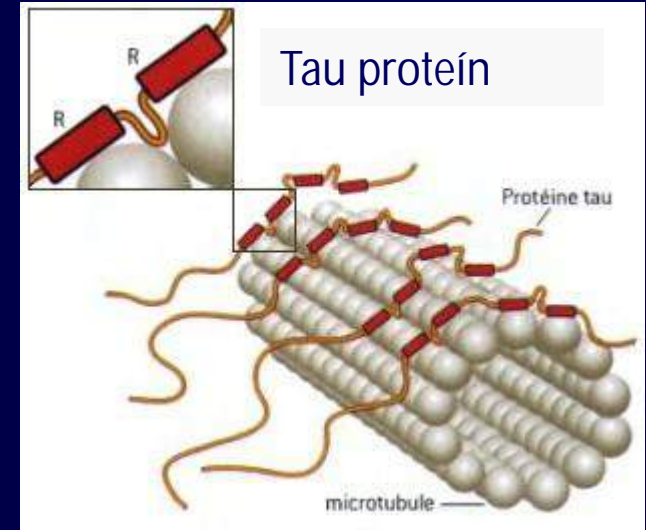
Beta - amyloid



- 1984 β-Amyloid 42 v senilných plakoch; Peptidy amyloidu beta s dĺžkou 36–43 AK sú hlavnou zložkou extracelulárnych amyloidných plakov
- Vznikajú proteolytickým štiepením prekursorového proteínu amyloidu (APP) alfa - a gama- sekretázou.
- hAPP: prekursor β-amyloidu; β-Amyloid peptid (bAPP) v membráne pri signalizácii, význam pri (1) synaptogenéze (najmä Aβ₄₂) je nevyhnutný pre normálnu dlhodobú potenciáciu (LTP) v hipokampe, synaptický prenos a tvorbu pamäti; (2) dôležitý pre prežitie neurónov;
- (3) Antimikrobiálna aktivita proti baktériám, hubám a vírusom. (4) Oprava a utesnenie hematoencefalickej bariéry (BBB) po poranení alebo strese. (5) Podpora zotavenia po poranení mozgu
- Normálne sú aj odstraňované; pri AD začnú agregovať do nerozpustných polymérov.

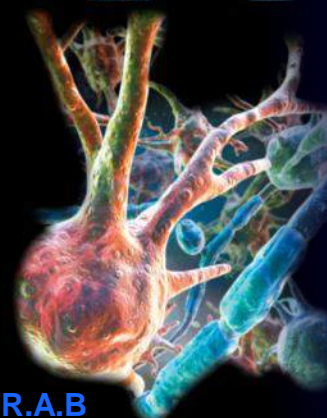
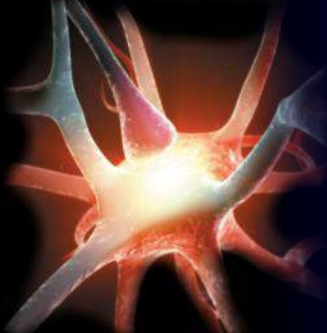
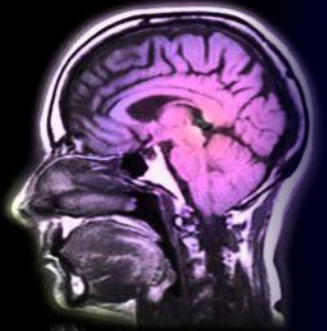
Tau proteín (Pán Tau)

- Proteín Tau = je produkovaný v 6 mol. izoformách (altern. splicing jediného génu MAPT.); patrí k MAP (microtubule associated proteins) - udržuje molekuly α a β tubulínu pokope; ľahšie polymerizujú najmä fosforylovaný tau (p-tau)
- Tau U AD vzniká hyperfosforylácia (hp-tau) → mení konformáciu, zhlukuje sa do agregátov → neurofibrilárneho kľbka, K hyperfosforylácií tau-proteínu dochádza aj počas starnutia → Rozpadá sa mikrotubulus, ustáva axonálny transport – retrográdna axonálna denerácia;
- V amyloidných plátoch je jadro z amyloidu beta obalené neurofibrilárnymi vláknami
- p-tau sa alayzuje po rozpade neurónov v CSM; hp-tau sa môže šíriť transynapticky z neurónu do neurónu



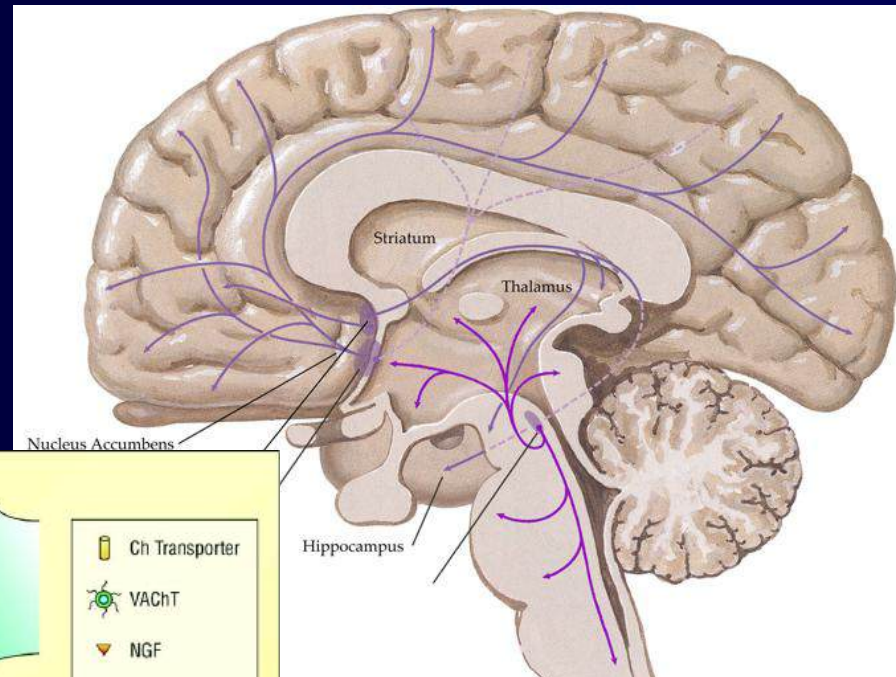
Etiopatogenéza

- Sporadické formy sACH
- Familiárne formy ACH (fACH) obvykle nástup po 65 r.
 - Ch 21 (APP) : ACH s včasným nástupom fAD-6/50
 - amyloidový prekurzorový proteín --> beta amyloid
 - Ch 1 (PS2) : ACH u volžských Nemcov
 - Presenilin 2 (? g-sekretázová aktivita)- rizikový faktor
 - Ch 14 (PS1) : fACH s včasným nástupom
 - Presenilin 1 (? g-sekretázová aktivita) - 40/44
 - Ch 19: ACH s neskorým nástupom
 - apolipoprotein E4+, E3-, E2 lethal

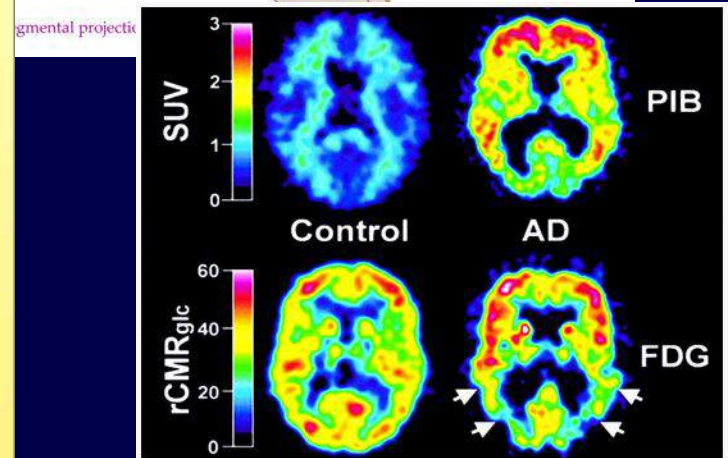
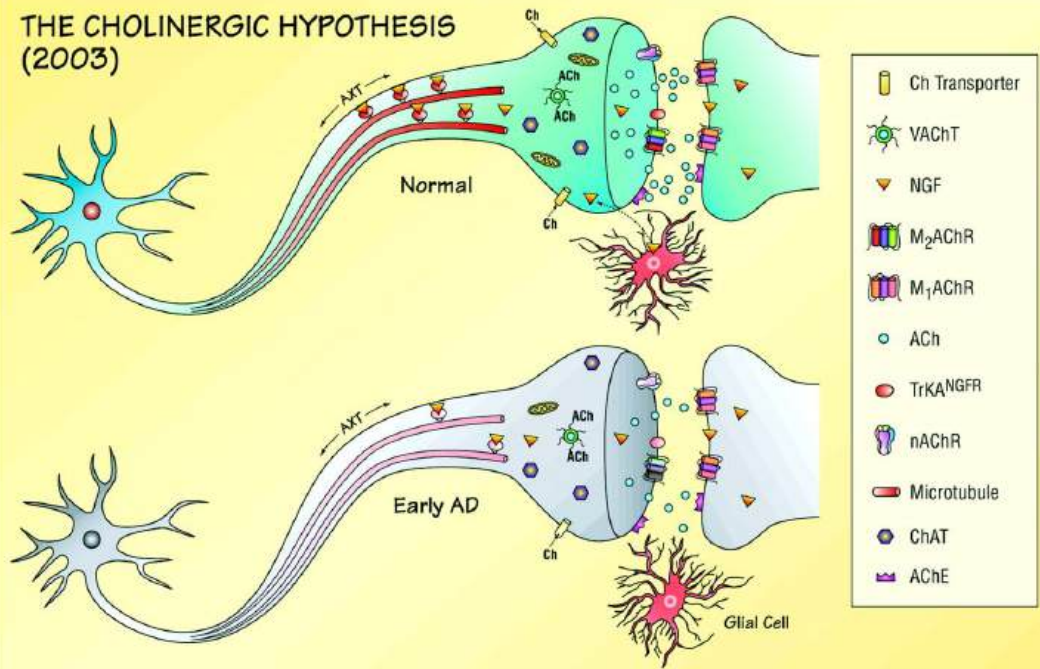


Funkčné poruchy pri AD

- Cholinergný systém mozgu
- Nucl. basalis Meynert
- Retrográdna degenerácia z Ach terminál
- Noradrenergý systém mozgu
- Serotonergný systém mozgu

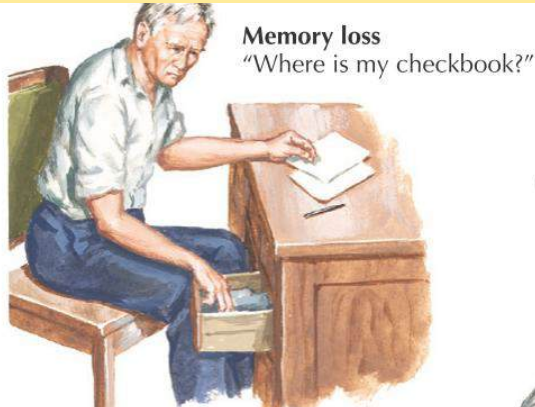


THE CHOLINERGIC HYPOTHESIS (2003)



Alzheimerovská demencia (AD)

1. Zábudlivosť – fluktuácia (počas dňa, dní)



2. Dezorientácia Blúdenie



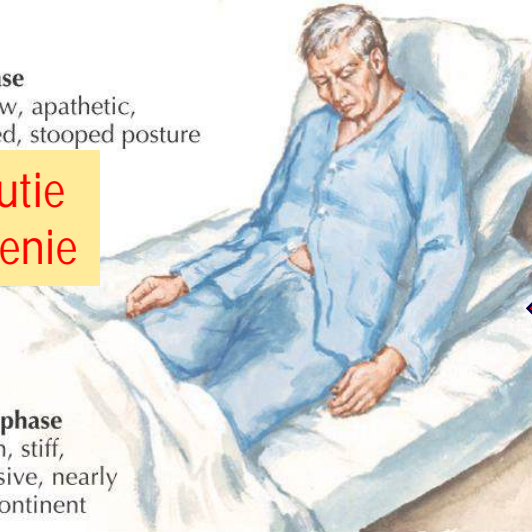
3. Opisovanie – pomôcky

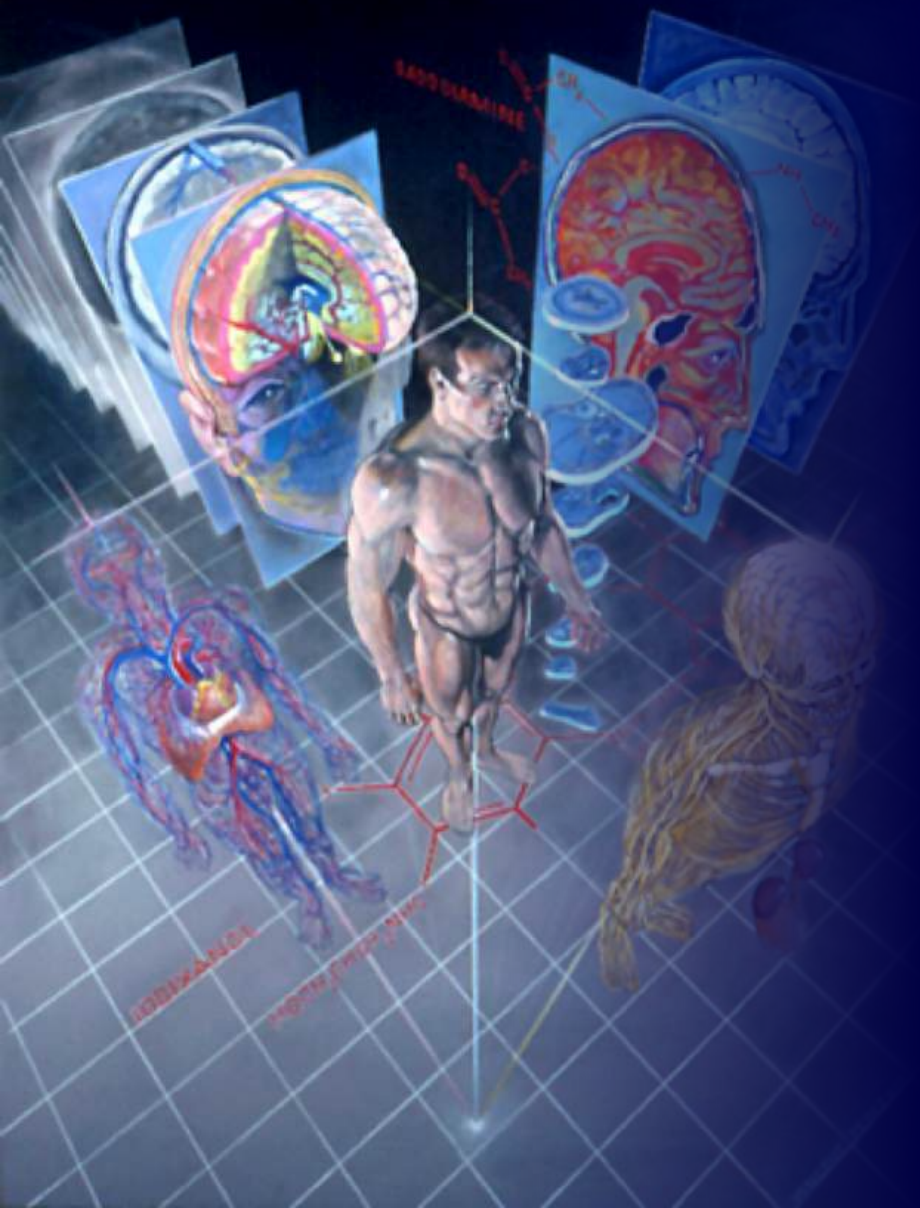


5. Terminálne

4. Chradnutie nedokončenie

Terminal phase
Bedridden, stiff, unresponsive, nearly mute, incontinent

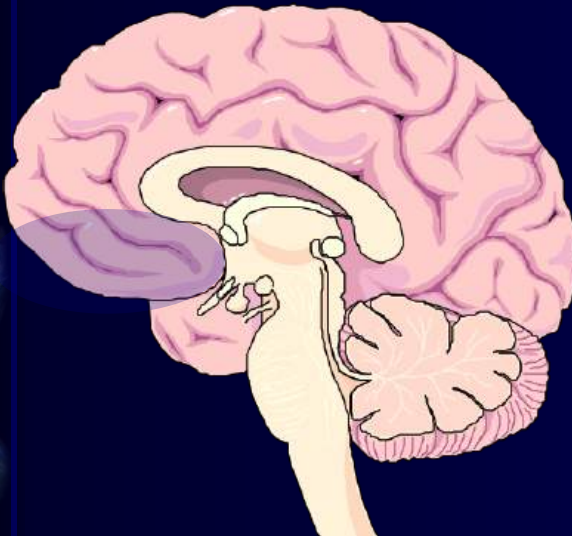


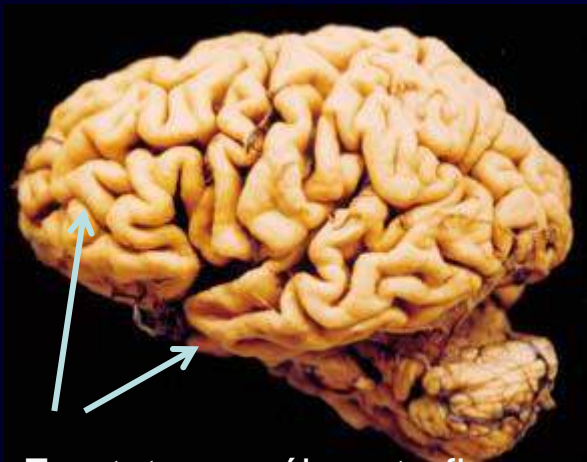


Pickova choroba

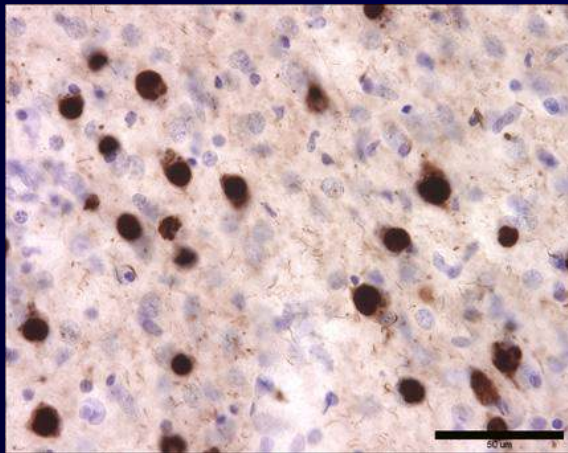
Frontotemporálna lobárna degenerácia (FTLD, Pickova choroba)

- **Def:** Degeneratívne ochorenie s frontotemporálnou degeneráciou
- **V:** vzácne; 40-60r. veku, formy sporadické i hereditárne (muži)
- **PA:** nesymetrická, fronto-orbitálna kôra, temporálna- bazálna - atrofia, glióza, Pickove telieska (tau proteín)
- **Ko:** v poradí odlišnom od Alzheimerovej ch.
 1. **Poruchy chovania** (pudové odbrzdzenie, mória, žravosť)
 2. **Poruchy pamäte**, afázia (palilália, echolália)
 3. **Ložiskové prejavy pyramidové**
 4. **Deliberalizácia** novorod. reflexov (úpchopový, sací...)

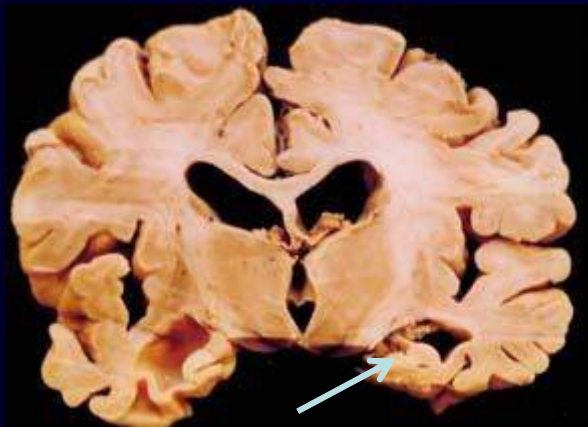
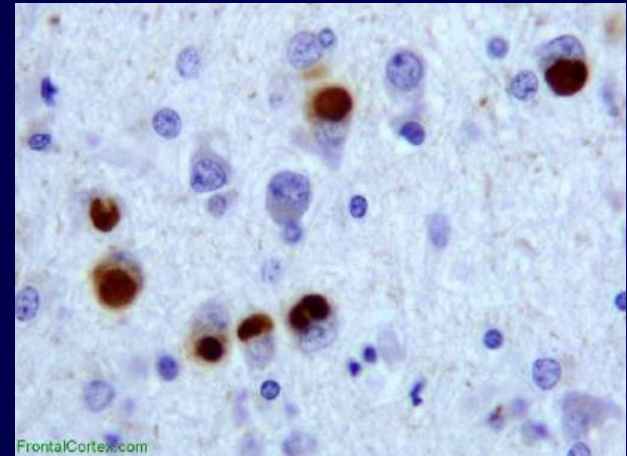




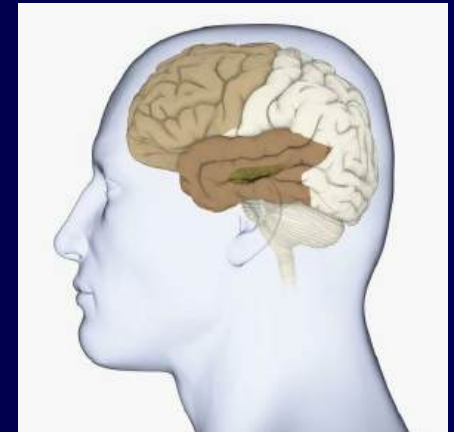
Frontotemporálna atrofia
ľavej hemisféry



Pickove telieska = sférické
agregáty tau – proteínu



Temporálna atrofia
ľavej hemisféry



<http://frontalcortex.com/?page=oll&topic=24&qid=1278>

https://en.wikipedia.org/wiki/Arnold_Pick

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2001000100028

Taipa et al.:Clinico-pathological correlations of the most common neurodegenerative dementiasFront. Neurol., 2012 | <https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00068>



Huntingtonova choroba

Degeneratívne ochorenia kortikálne a subkortikálne

1. Degeneratívne ochorenia s postihnutím kortex

M. Alzheimer (demencia presenilis, sy. Heidenheim)

M. Pick (demencia presenilis, atrophia Pick)

M. Mast (degeneratio corticis fronto-parietalis)

M. Mills (degeneratio corticis frontosagitalis, hemiplegia ascendens)

Sy. Nevin (atrophia cerebri spongiformis presenilis)

M. Holmes (degeneratio corticis parieto-occipitalis)

2. Degeneratívne ochorenia s prevažným postihnutím kortexu a subkortikálnych štruktúr (prosencefalo-diencefalické)

M. Huntington (chorea hereditaria progressiva)

M. Heidenheim (subakútna spongiformná encefalopatia)

M. Vogt (chorea congenita)

M. Creutzfeldt-Jacob (degeneratio cortico-striato-spinalis)

M. Biswanger (progresívna subkortikálna encefalopatia)

M. Marchiafava-Bignami (degeneratio corporis callosi)

M. Menkes (atrophia pallido-cerebellaris)

M. Minor (degeneratio corporis striati)

M. Hallerworden-Spatz (degeneratio globi pallidi progressiva)

M. kuru (sy. usmievajúcej sa smrti)

Sy. Alpers (deg. cortico-striato-cerebellaris)

Sy. Lhermitte-McAlpin (degeneratio pallido-cerebello-pyramidalis)

M. Hammond (athetosis idiopathica, deg. cortico-striata)

M. Homen (degeneratio nucleii lentiformis)

Huntingtonova choroba

- Def: progresívne AD- dedičné ochorenie s demenciou a choreou.
- Vy: nástup v prvých 10 rokoch, u iných po 60 r. (priemer 30 - 40 r.); smrť v priemere 17 rokov po objavení prvých príznakov
- Etio: dynamické mutácie génu IT15 (Ch4p) pre proteín **huntingtín (Htt)** (350 kDa, 3144 AK)
 - gén obsahuje normálne 6-35 CAG opakovaní a tým mnoho polymorfizmov;
 - pri počte > 36 a viac (až 250) vzniká abnormálna verzia s manifestáciou ochorenia
- Pa:
 - Makroskopická kortiko- striátová degenerácia
 - Intranukleárne inklúzie mutovanej formy huntingtínu
 - Tzv. aggregation - interacting proteins = huntingtin- AP: ubiquitin; huntingtin interacting protein 2 (HIP2) - prispieva k ubikvitinácii huntingtínu
 - Neurochémia: nadbytok DA- nedostatok Ach v striáte

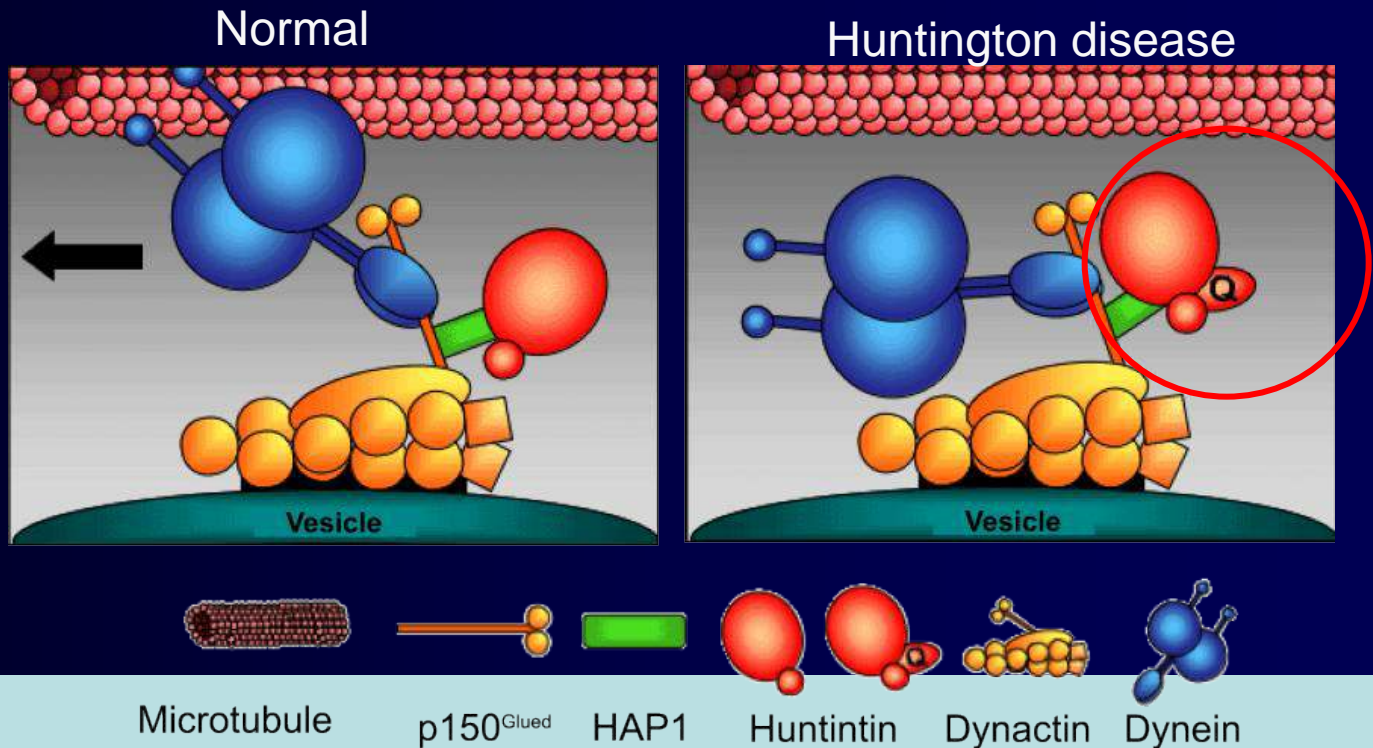


Huntingtonova choroba

Prejavy:

- **Psychopatologické zmeny:** > 50% prípadov ako prvé poruchy osobnosti,
 - Zmeny nálady, agresia a emotivity - vyšších citov, depresia, úzkosť,
 - Zmeny osobnosti a správania - paranoja, halucinácia, samovraždné sklony, strata sebadôvery a koncentrácie, oslabenie intelektu; rozpad osobnosti
 - Poruchy kognitívnych funkcií: neschopnosť plánovania a riešenia, spomalené, nevýpravné myslenie, znížený úsudok, chápavosť a kritickosť, poruchy pracovnej aj logickej pamäti a učenia; demencia
- **Motorické poruchy – chorea** („chorein - tancovať“);
 - spočiatku nenápadné zášklby, krúživé nekoordinované pohyby rúk,
 - časom pohybový nepokoj - intenzívnejšie, hrubé, neúčelné mimovoľné pohyby miznúce počas spánku.
 - ťažkosti s artikuláciou - nezrozumiteľná reč, mimovoľné zvuky otravujúce okolie, ťažkosti s prehĺtaním, zabiehanie (riziko aspiračnej pneumónie) nadmerné slinenie, potenie,
 - neschopnosť vykonávať základné pracovné úlohy (písanie, zapínanie gombíkov, pacientovi padá všetko z rúk, ...), chôdza pripomína opitého
 - strata samostatnosti, pohyblivosti, základné hygienické zásady.
 - ochorenie končí smrťou.

Huntingtin v transporte



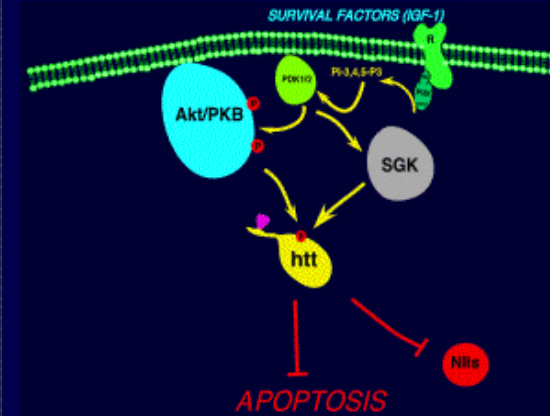
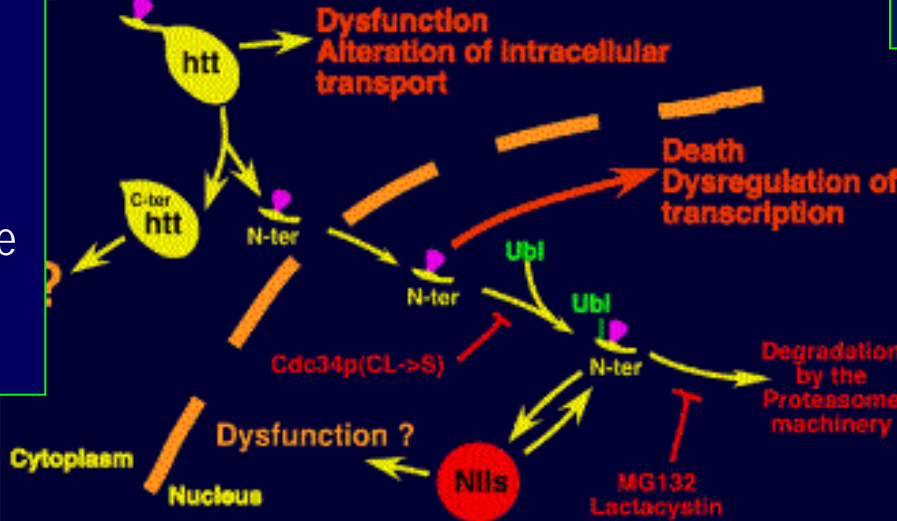
- HTT, amyloid precursor protein (APP) a MAP-tau (microtubule-associated protein). huntingtin-associated protein 1 (HAP1), dynactin
- Závesný aparát (dynaktín, huntingtín, HAP1) pre neurotubulárnu prepravu vezikúl v axónoch cestou molekulárnych motorov – kinezínu alebo dyneínu.

Huntingtín v signalizácii

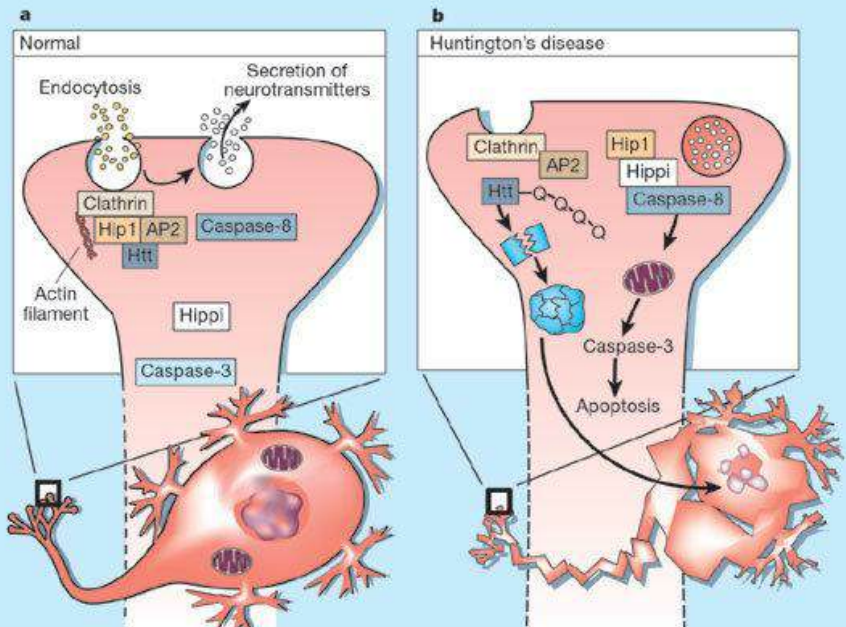
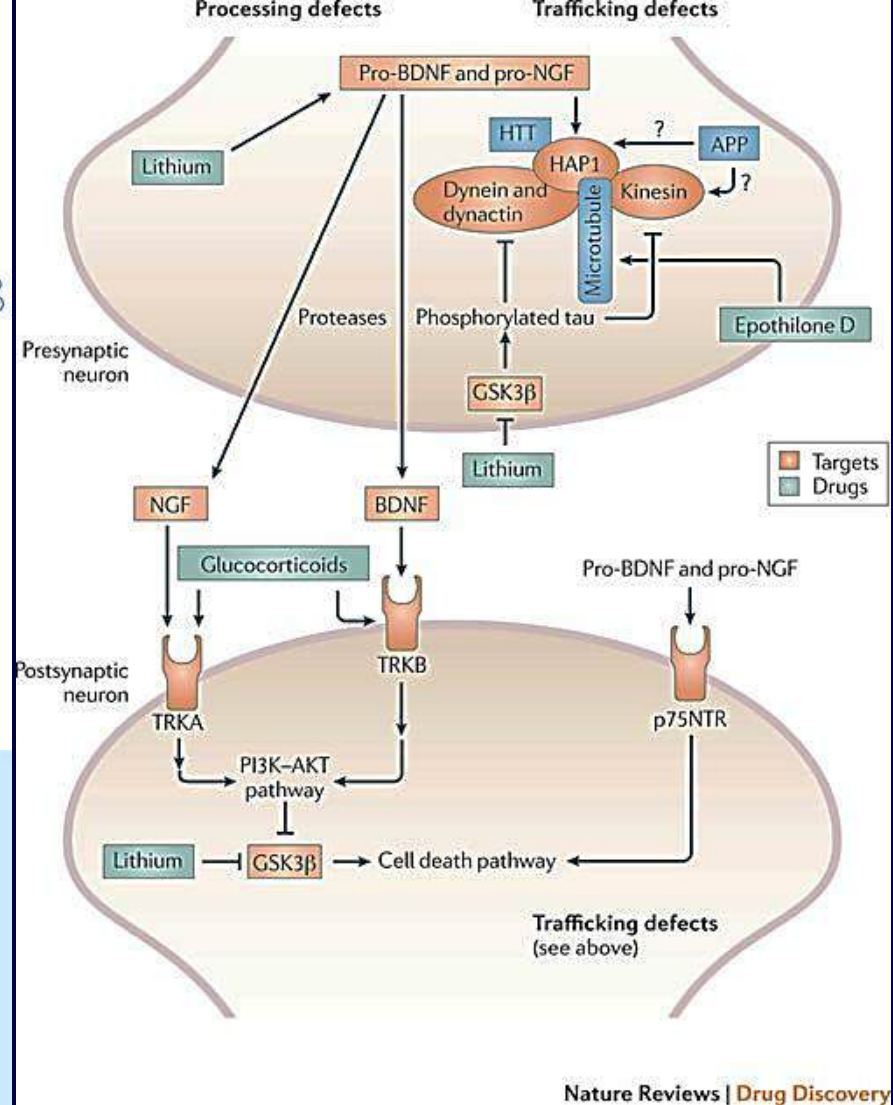
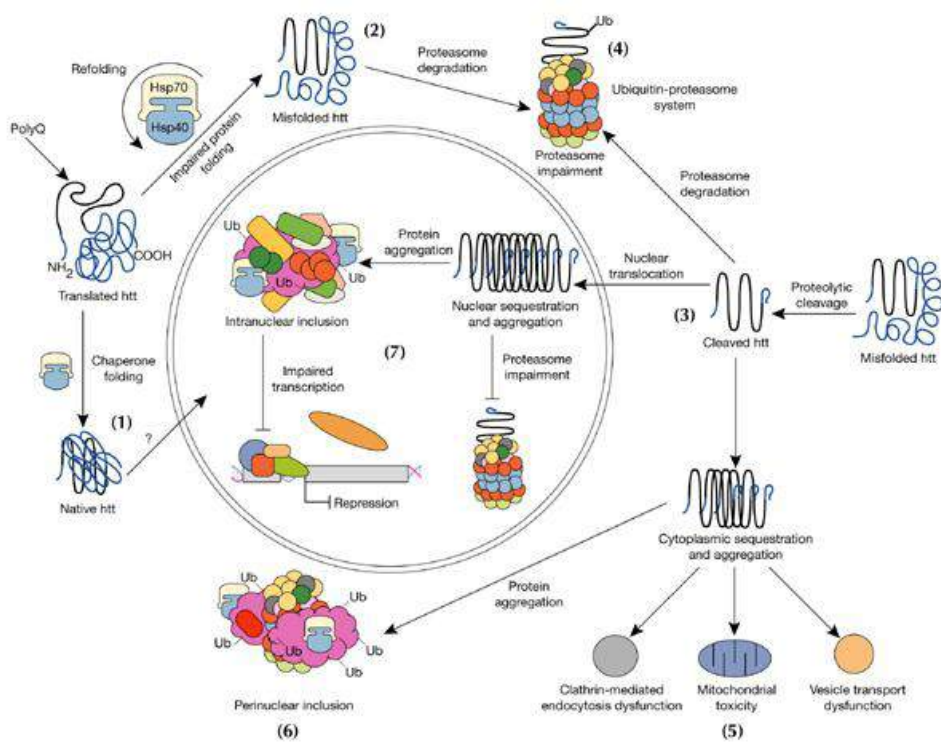
Viacnásobné poškodenie abnormálnym huntingtínom

- blok transportu
- porucha transkripcie
- namerná apoptóza
- akumuláty

Intracelulárna signalizácia PI3-K/Akt/SGK na huntingtín.



- jedinečný adaptorový proteín typu **signalínov** – nemá sekvenčnú homológiu s inými proteínmi
- interaguje s desiatkami proteínov, napr. huntingtin-associated protein 1 (HAP1), huntingtin interacting protein 1 (HIP1),
- pri signalizácii (PI3K-PKB cesta pri axonálnom transporte vezikúl po mikrotubulách, (interaguje s HIP1) transkripčná regulácia - zvyšuje expresiu génu pre BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) pri endocytoze, cytoskeletálne ukotvenie, transport mitochondria.
- Nevyhnutý je počas embryogenézy v rôznych tkanivách; u človeka najvyššie množstvá v mozgu a testes; Absencia u null-null myši je letálna





Prionózy

Creutzfeldtova-Jacobova ch.

- Def: smrteľné neurodegeneratívne ochorenie zo skupiny prionóz (najvýznamnejšie, najrozšírenejšie,
- Iné prionové choroby človeka – **Gerstmann-Sträussler-Sheinkerov syndrom (GSS)**, **fatálna familiárna insomnia (FFI)** Anglicko r. 1986 epidémia bovinnej spongiformnej encefalopatie (BSE – nákaza pochádza: 1. z klusavky oviec, alebo zo sporadického prípadu BSE
- Formy:
 - **Sporadická CJch (sCJch): (80-85%)** pôvod nejasný
 - **latrogénna CJch: (1–3%)** : po liečebných zákrokoch (transplantácia rohovky; 1985 po liečení rastovým hormónom (Francúzsko)(mimoriadne dlhá desiatky rokov trvajúca inkubačná doba u periférnej nákazy; po transplantácii dura mater (Japonsko)
 - **Hereditárna forma: (10–15%)** špecifické mutácie, **polymorfizmy ľudského prionového génu (PRNP)**
 - **Nový variant ochorenia (vCJch) 1996**

Creutzfeldova-Jacobova ch.

- **Hereditárna forma: (10–15%)** špecifické mutácie, **polymorfizmy ľudského prionového génu (PRNP)**
 - kodón 200 (E200K) najčastejšia a najvýznamnejšia mutácia (na Slovensku tvorí až 75%) - prítomnosť „zdravých“ nosičov mutácie E200K → genetické testovanie darcov rohoviek
 - kodón 129 v normálnej populácii na oboch alelách Met, alebo Val (homozygoti), Met -Met zvyšuje predispozíciu k iatrogénnej nákaze; u heterozygotov (Met-Val) mutácia Met 129 → **fatálna familiárna insomnia**, mutácia na alele s Val → **familiárna forma CJch**.
- **Nový variant ochorenia (vCJch)** objavená v 1996 pri zoonóze - ochorení šľaliených kráv; mladší vek postihnutých, dlhší klinický priebeh, výraznejšie psychické zmeny, pretrvávajúca bolesť oneskorený vývoj demencie

Creutzfeldova-Jacobova ch.

● Lab A:

- **CT** → vylúčeniu cievnej, nádorovej, zápalovej, demyelinizujúcej etiológie;
- **EEG** nález 0,5–2Hz generalizovaných, synchronizovaných bi-/trifázických komplexov (80 % pac.)
- **MRI** - vCJch je tzv. „pulvinarový príznak“ a u sCJch nápadný signál v cauda nc. caudati a v putamen.

● Lab B:

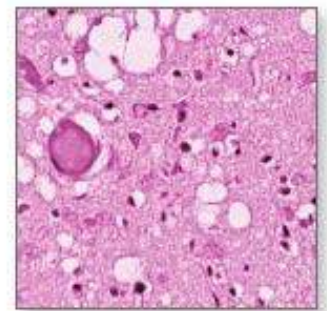
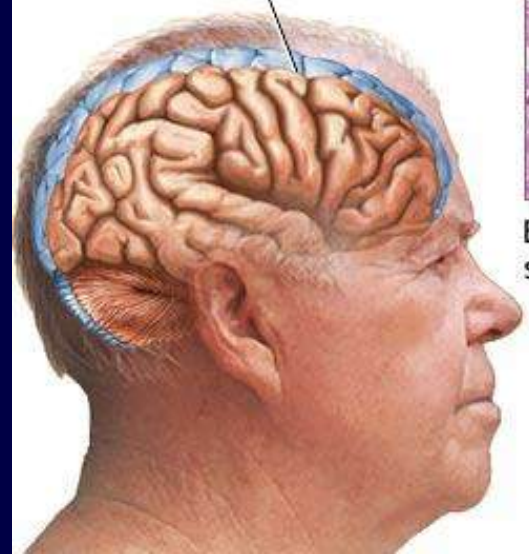
- **CSM:** vyšetrenie proteínu 14-3-3 v likvore - „marker odumierania neurónov“ (Western blot) špecificita a senzitivita metódy v rozpätí od 78–95% u sCJch. Falošná pozitivita u Alzheimerovej ch. a u niektorých encefalitíd herpes zoster
- **polymorfizmus** na kodóne 129.
- **Histol:** **prítomnosť priónu** v bioptickom tkanive tonzíl

Creutzfeldtova-Jacobova choroba

- Prejavy:
 1. V prodromálnom štádiu: poruchy spánku, neklud, úzkosť, neraz aj halucinácie
 2. Včasné variabilné prejavy: ataxia, poruchy zraku, bulimia, ktorá nápadne kontrastuje s postupnou kachektizáciou; svrbenie kože bez povrchového nálezu, obdobne ako u klusavky
 3. Hlavné príznaky: Rýchle progredujúca demencia (99,9%) a myoklonus (80%) pyramídové a extrapyramídové príznaky, niekedy centrálna slepota, stupňuje sa rigidita, pacient sa stáva neschopným pohybu a je stále viac závislý na okolí.
 4. Terminálne prejavy: akinetický mutizmus, smrť nastáva obvykle v dôsledku pridruženej infekcie, Manifestná fáza CJch netrvá viac ako 4,5–5 mesiacov, výnimočne dlhšie ako rok

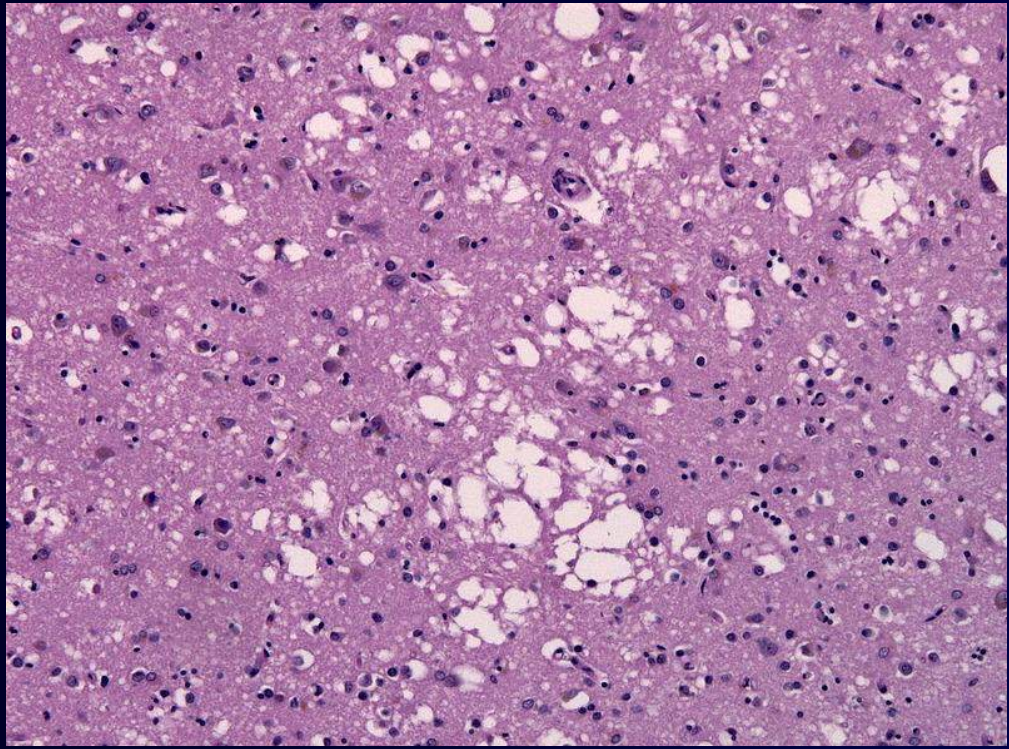


Brain shrinkage and deterioration occurs rapidly

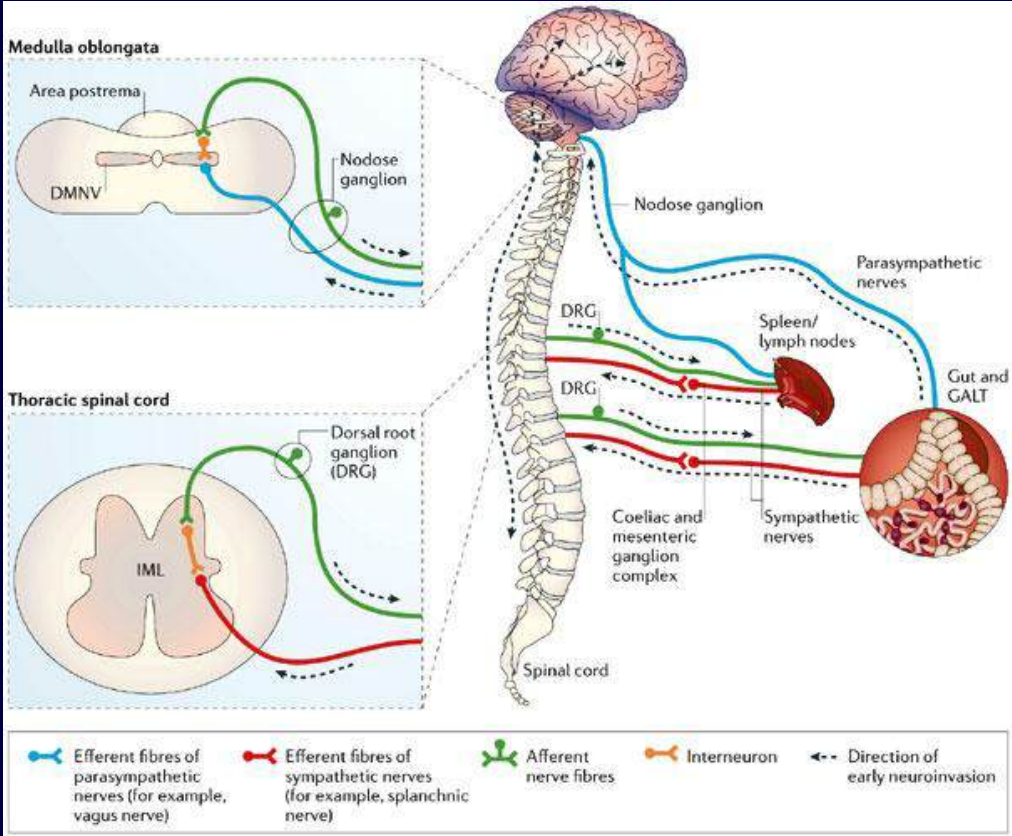
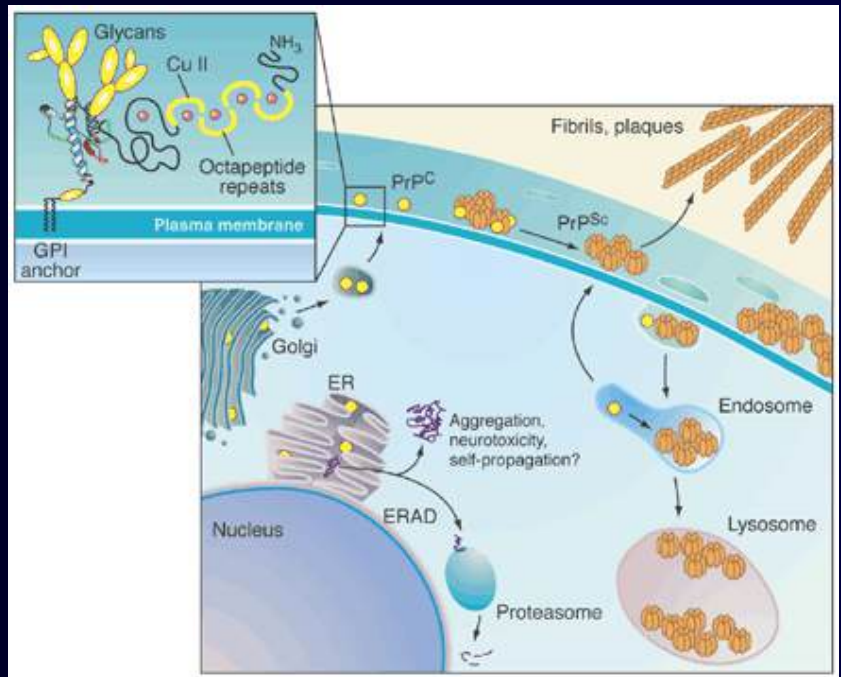
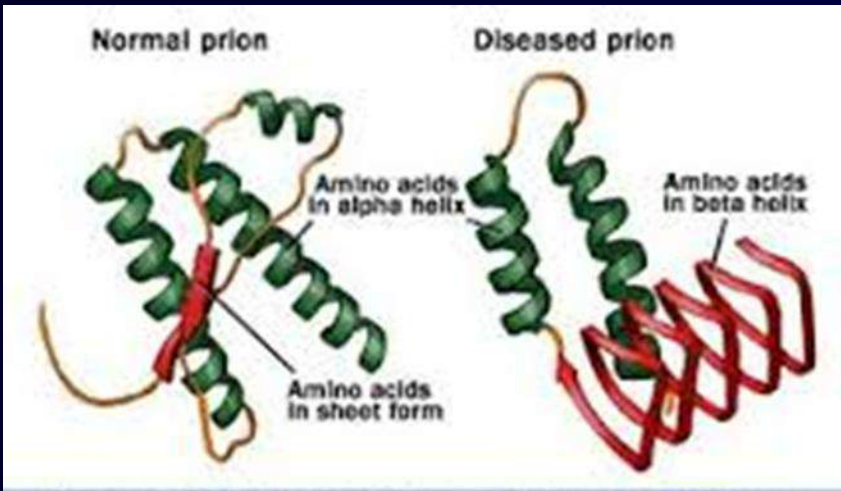


Brain section showing spongiform pathology characteristic of Creutzfeldt-Jakob

ADAM.



<http://disruptinghomeostasis.weebly.com/creutzfeldt-jakob-disease.html>
https://es.m.wikipedia.org/wiki/Archivo:CJD_spongiosis_temporal_lobe.jpg



Prion replication and deposition (Priola et al., 2003 Science).



Parkinsonova choroba

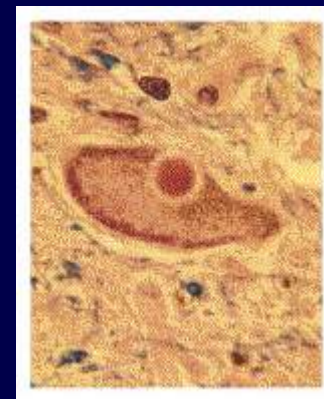
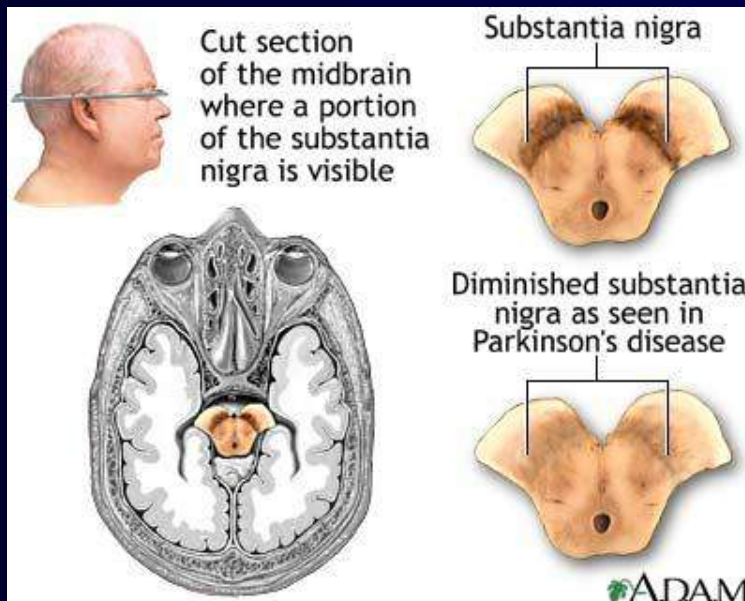
Parkinsonova choroba (PCh) (Paralysis agitans)

- **Definícia:** Progresívne neurodegeneratívne ochorenie s motorickými, vegetatívnymi, kognitívnymi funkciami (poruchy pamäte), zmenami osobnosti a správania (1817 popísal James Parkinson)
- **Výskyt:** Muži > ženy; 50.- 60. rok života, progreduje 10 - 20 r., postihuje ~ 0.1-1% populácie v industr. krajinách ; 3. najčastejšie neurol. ochorenie; príznaky len u 60% postihnutých; 2 najčastejšie NDCh
- **Príčiny:**
 - Vrodené (familiárne) formy – včasná familiárna forma PCh (AD- prenášaná; mutovaný gén pre:
 - **Alfa - synukleín**
 - **Kináza boihatá na leucínové motívy typu 2 (LRRK2).**
 - Získané formy - Ekonomova encefalitída v 20. rokoch (infekčne ?)
 - **Intoxikácia ?** : Hg, Mn, Fe, Cu, MPTP (N-metyl-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridín) kontaminant v synt. heroíne (1982 San Francisco)

Parkinsonova choroba

• Patológia:

- degenerácia DA neurónov v parc compacta sunstantia nigra a ventrálnom tegmente (sympt. evidentné po 80% strate)
- degener. nucl. raphe (serotonín) & locus coeruleus (NA)
- lézie nucl. subthalamicus (náhly pokles akinézie – bradykinézie, tremoru a rigidity kontrolaterálne)



Lewyho teleiska v cytoplazme pigmentovaných DA neurónov

Intoxikácie

- **Parkinsonizmus po MPTP**

Systémové podanie -> prechod bariérou -> premena na MPDP⁺ cestou MAO-B

Spontánna tvorba MPP⁺ vychytávanie do DA – neurónov cez DA- transport (DAT) -> špecifická inhibícia mitochondr. komplexu I.

Selektívna deštrukcia DA neurónov SN

- **Poliekový parkinsonizmus**

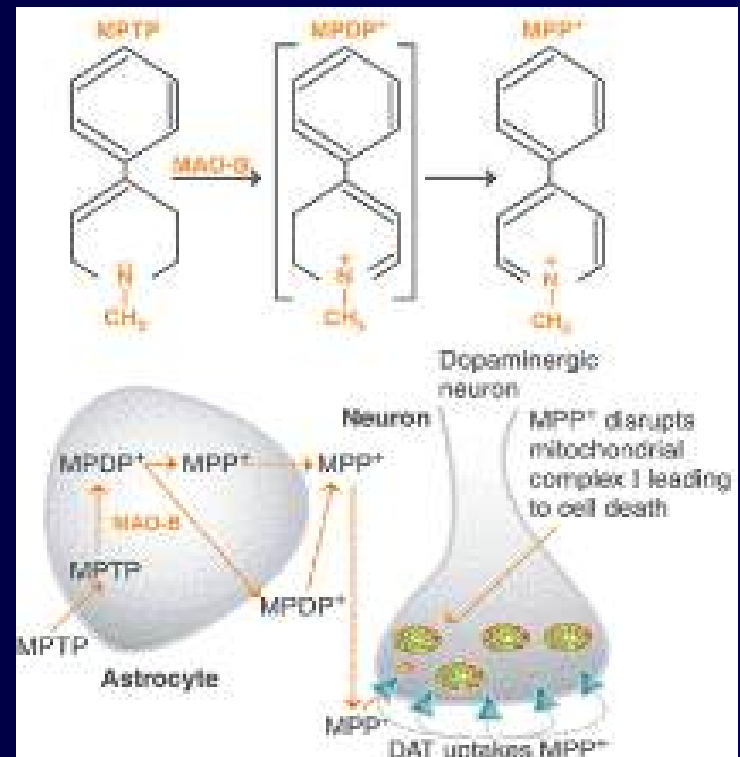
Neuroleptiká

Modely: makak po MPTP ->

hypokinézia/bradykinézia, rigidita,

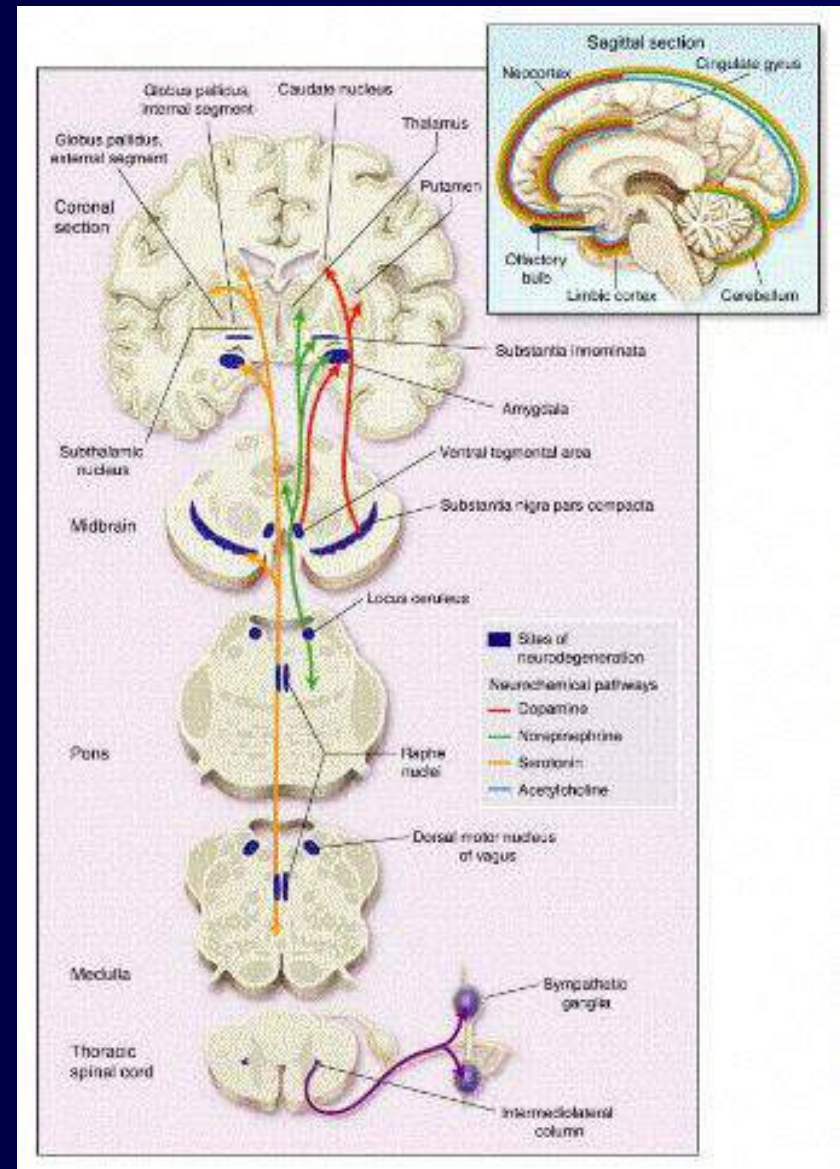
tremor - lézie prakticky identické s PCh u ľudí - zvýšenie aktivity v pallidum internum, disinhibícia n.ST, excesívna inhibícia pallidum exter., nadmerná excitácia do pallidum inter./SNpr- nadmerná inhibícia thalamu; pokles konrtikálnej iniciácie pohybu

1-metyl.4-feny-1,2,3,6 tetrahydropyridin



Zmeny neurotransmisie

- **Dopaminergný defekt**
 - **substantia nigra pars compacta** - DA – nigro-striátová cesta - striatum
 - **ventrálne tegmentum** - DA - entorhinálna kôra, olfactory tuberc, g. cingulae, frontálny cortex
- **Noradrenergný defekt**
 - **locus ceruleus** - NA - miecha, cerebellum, centrálna sivá hmota amygdala, substantia innominata, thalamus, limbická kôra
- **Serotoninergný defekt**
 - **Nn.raphe** - miecha cerebellum, substantia nigra, amygdala, striatum, kôra
- **Acetylcholinergný defekt**
 - **substantia innominata** – Ach -nucleus basalis Meynerti
 - **Intermediolaterálny stĺpec** - pregangliové sympatikové vlákna

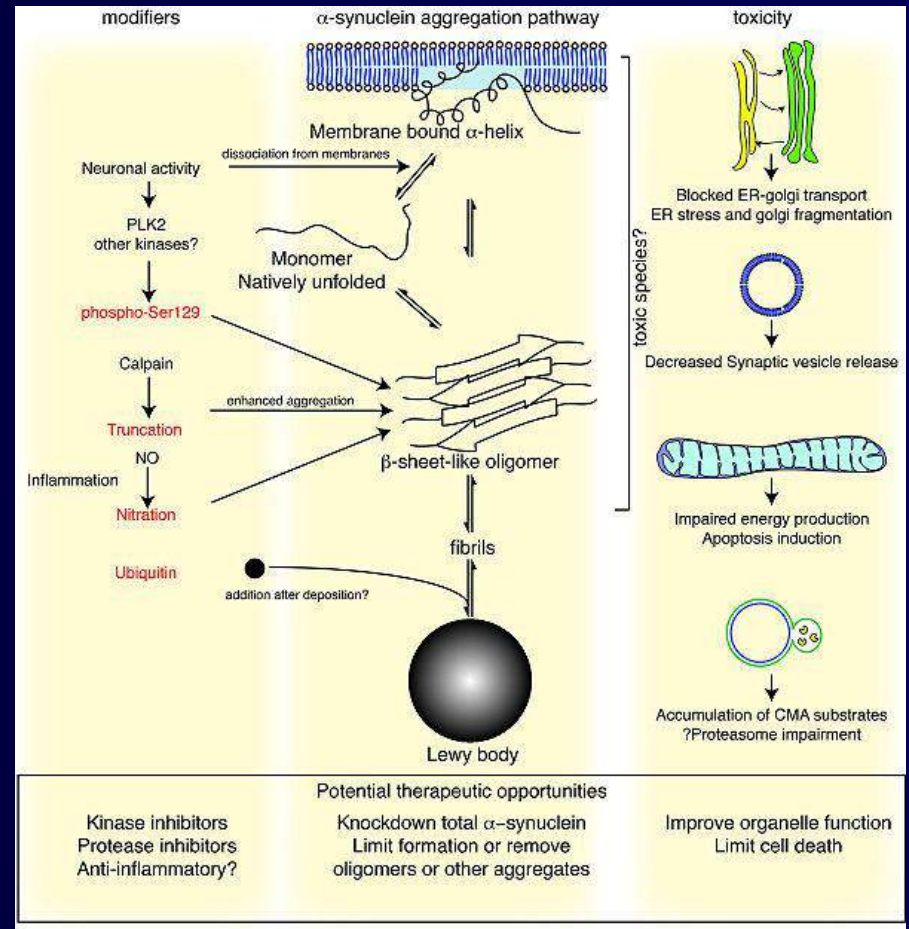


Synukleín

alfa-synukleín (SNCA) – funkcia nejasná;
antioxidant ? MAP podobný tau; chaperón pri
formovaní komplexov SNARE

- 3 izoformy vznikajúce alternatívnym štiepením;
hlavná forma 140 AK; iné 126 AK, 112 AK
- Hojný v istých častiach mozgu (neocortex,
bulbus olfactorius, hipocampus, substantia
nigra, talamus, mozoček; najmä počas
synatickej prestavby
- V bunke hojne v jadre (?); vnút. Membr.
mitoch.), veľmi hojne aj na presynaptickej
membr. ako solubilný ev. viazaný na membránu
(15% SNCA v bunke) --> regulácia membr.
stability a obnovy lipidov; zabraňuje oxidácii
nenасыtených lipidov vo vezikulách (2013)
- Mutácie u včasnej familiálnej Parkinsonovej
choroby, Alzheimerovej choroby, Ochorenia s
Lewyho telieskami

gama-synukleín (SNCG)- marker nádorovej
progresie u nádorov prsínka



Zmena z alfa- helixu na beta-stužku pri
postraslačnom spracovaní

Prejavy Parkinsonovej choroby

● Motorické prejavy

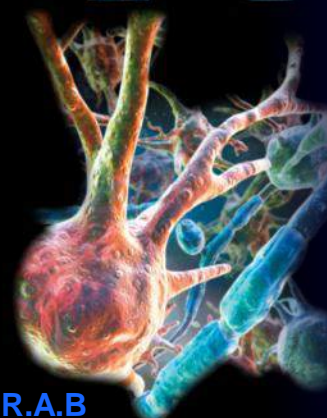
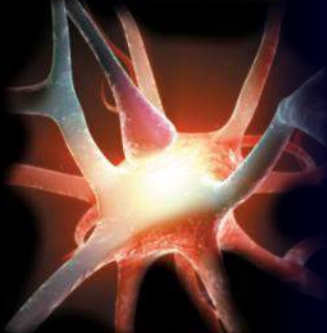
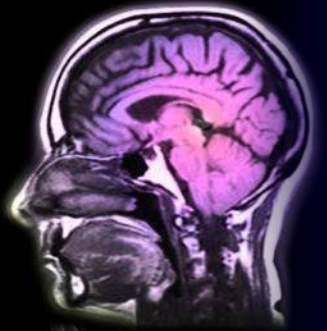
- Akinéza, hypokinéza, propulzie, retropulzie, porucha súhybov HK, amimia, bradybázia
- Bradykinézia - mikrografia, monotónna reč
- Hypertónia - rigidita, fenomén ozubeného kola, držanie tela – predklon, flexia ramien
- Kľudový tras
- Okohybné poruchy, okulogyrne krízy, blefarospazmus, oslabené dýchanie

● Vegetatívne príznaky

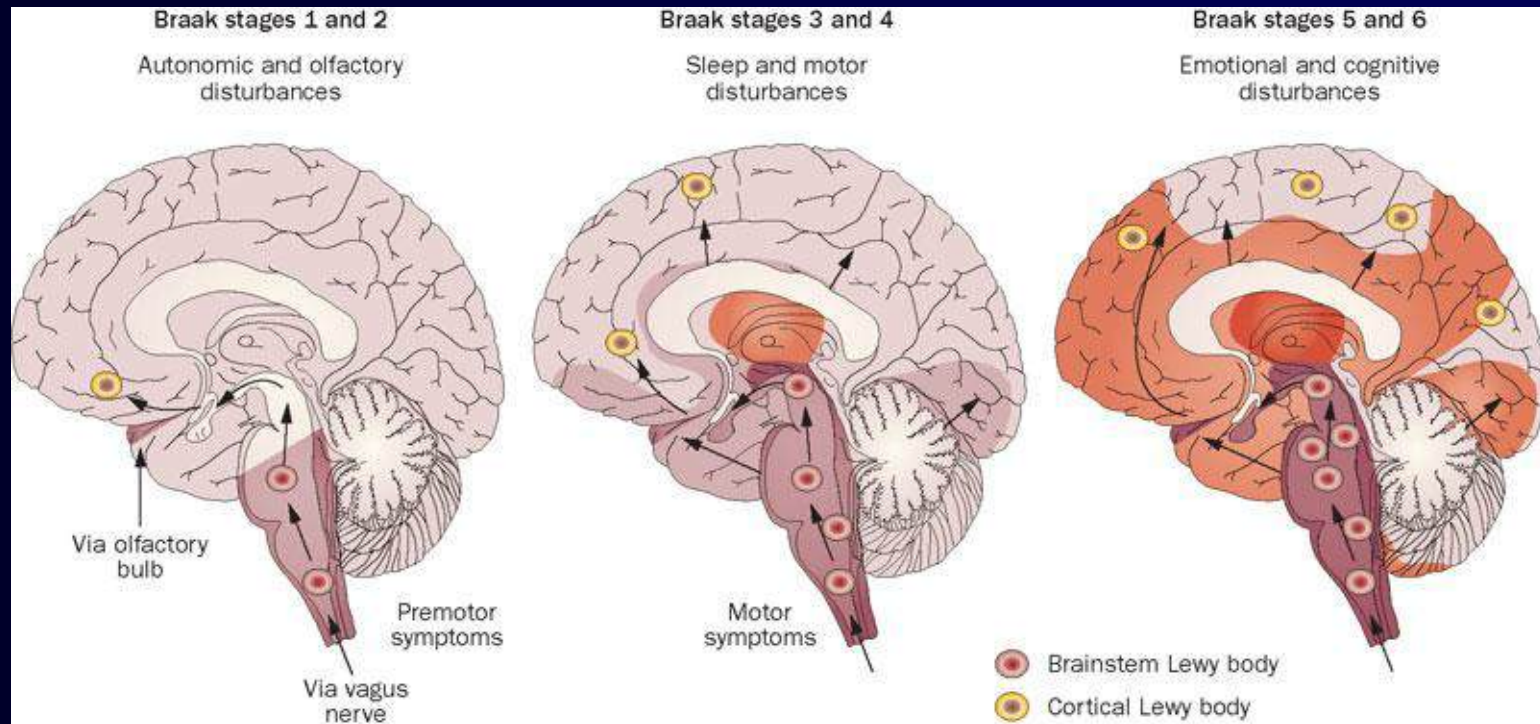
- Seborea - mastný obličaj, slinotok, potenie,
- Nedokrvenie horných končatín, konstipácia

● Psychické zmeny

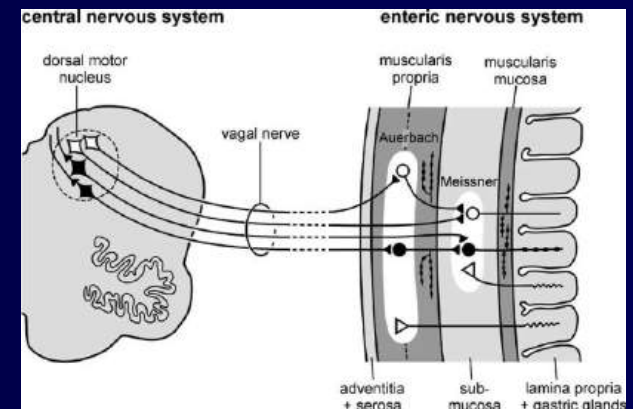
- Afektívna labilita, bradypsychia -> demencia



Braagove štádiá PCh



- Včasné štádiá PCh = postihnutie dorzálne otorické jadro nX → PCh začína postihom vagovej časti ANS Braak stages of (Braak et al, 2003). depozity alfa synukleínu
- 'gut to brain' theory; alfa-synuklein v biopsiách z čreva predtým ako u nich bola diagnostikovaná PCh.

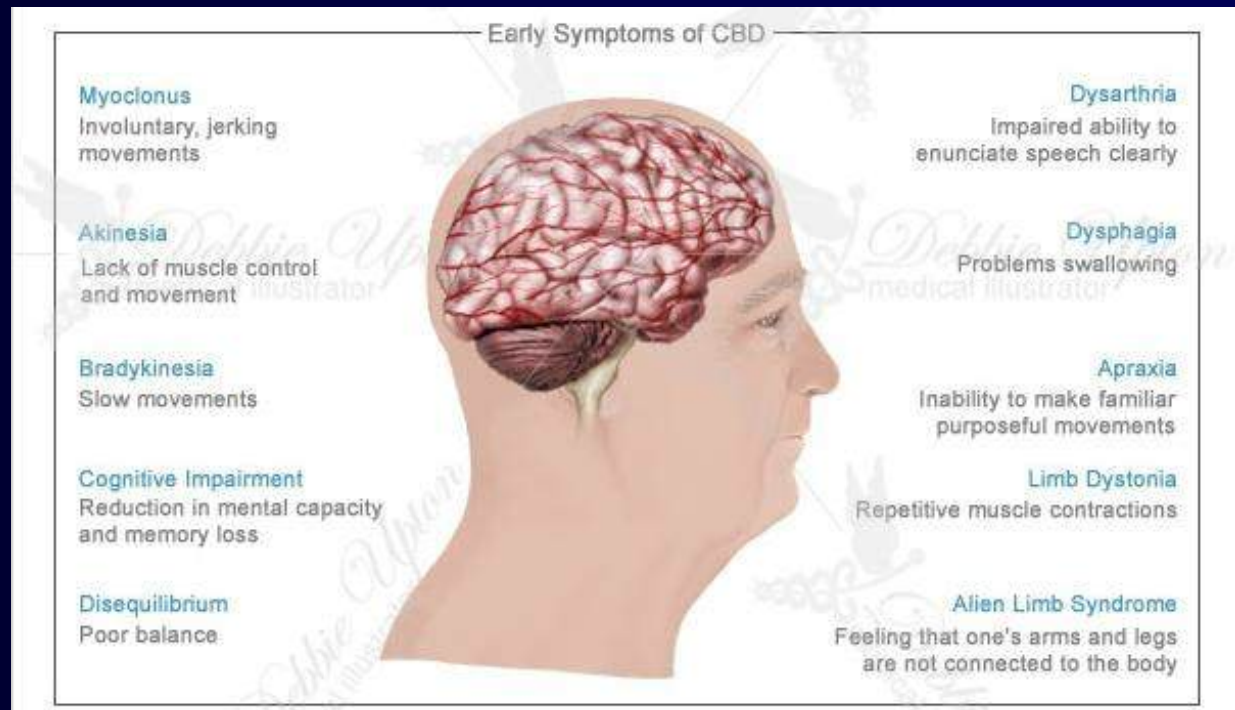


Parkinsonova choroba / Parkinsonizmus

- Parkinsonizmus
 - Parkinsonova choroba (paralysis agitans)
 - akinéza + jemný tras
 - Postencefalický parkinsonizmus
 - vegetat.sy. + dystónia, pohľadové kľče, tras
 - Medikamentózný parkinsonizmus
 - tras (akinéza, rigor)
 - Arteriosklerotický (+ idiopatický) parkinsonizmus
 - bradykinéza, najrýchlejšia progresia,
 - Post-traumatický parkinsonizmus (punch-drunk)
 - Intoxikačný (vrátane MPTP) – tras + torpidná akinéza, rigor
- Parkinsonizmus s demenciou (M. Guam)
 - rigor, akinéza, demencia
- Parkinsonizmus s Levyho telieskami - demencia

Kortikobazálna degenerácia

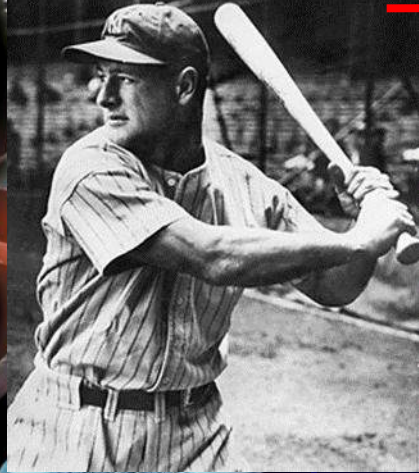
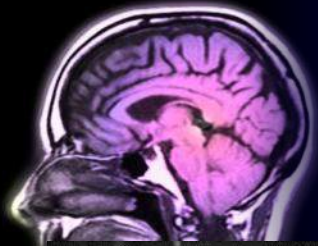
- Def: Kortikobazálna degenerácia je vzácne progresívne neur. Och. typické zánikom neurónov s mozgovou atrofiou rôznych oblastí vr. mozgovej kôry a bazálnych gaglí.
- Nástup 60 – 70 r. Niektoré prejavy sú podobné ako u Parkinsonovej choroby a či sú len an jednej strane tela.
- Myoklónie, Akinézia, Bradykinézia, Dysartria, Dysfágia, Apraxia, dystónia končatín, sy. cudzej ruky (Alien limb syndrome)



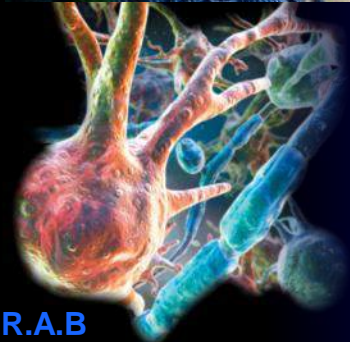


Amyotrofická laterálna skleróza

Amyotrofická laterálna skleróza (ALS) Lou Gehringova choroba



- Amyotrofická laterálna skleróza (motoneuronálna choroba; motor neurone disease (MND))
- Def: progresívne, fatálne, neurodegeneratívne ochorenie mozgu, spôsobuje degeneráciu motoneurónov kmeňa a miechy s prajmami svalovej slabosti, atrofie, s paralýzou, pri zachovaní menrálnych funkcií
- Vy: prevalencia 6:100000, incidencia 2:100000; progresia individuálna; doba ochor. priem. 2–5 rokov, 25 % pac. > 5 rokov, 8–16 % > 10 rokov, 5 % 20r.
- Etio: štat. korelácia medzi ALS a poľnohospodárskymi pesticídmi
A. Sporadická forma - najčastejšia, **B. Familiárna** 5–10 % C M. Guam (v 50.r. 20. stor.)
- Ko: vzor odlišný od LMS; paralýza + svalová atrofia+ spasticita
1. Včasný prejav: postupujúca svalová únavnosť a slabosť v stisku a pri pohybe prstami na rukách, na nohách (dorziflexia), pri reči(mumlanie), prehĺtania, dýchania individuální.



Amyotrofická laterálna skleróza (ALS) Lou Gehringova choroba

2. Neskoré prejavy : poruchy žuvania a prehĺtania (dysphagia), poruchy dýchania (dyspnea); nutná podpora; bilevel positive airway pressure (BiPAP) podpora počas noci neskôr počas dňa; hrozba: aspiračná pneumónia;

cca v 5% tiež frontotemporálna demencia

- Väčšina zomiera na respiračné zlyhanie alebo aspiračnú pneumóniu do 3-5 rokov po nástupe symptómov; 4% > 10 r..
- Stephen Hawking - 50 rokov s chorobou; je ojedinenelá vec
- Multisystémová proteinopatia = zriedkavo ALS v komplexe s demenciou, degen. svalovým ochor. + degen. cchorenia kostí,
- senzorické funkcie zachované: počutie, vĺzus, dotyk, čuch a pod.

Amyotrofická laterálna skleróza (ALS)

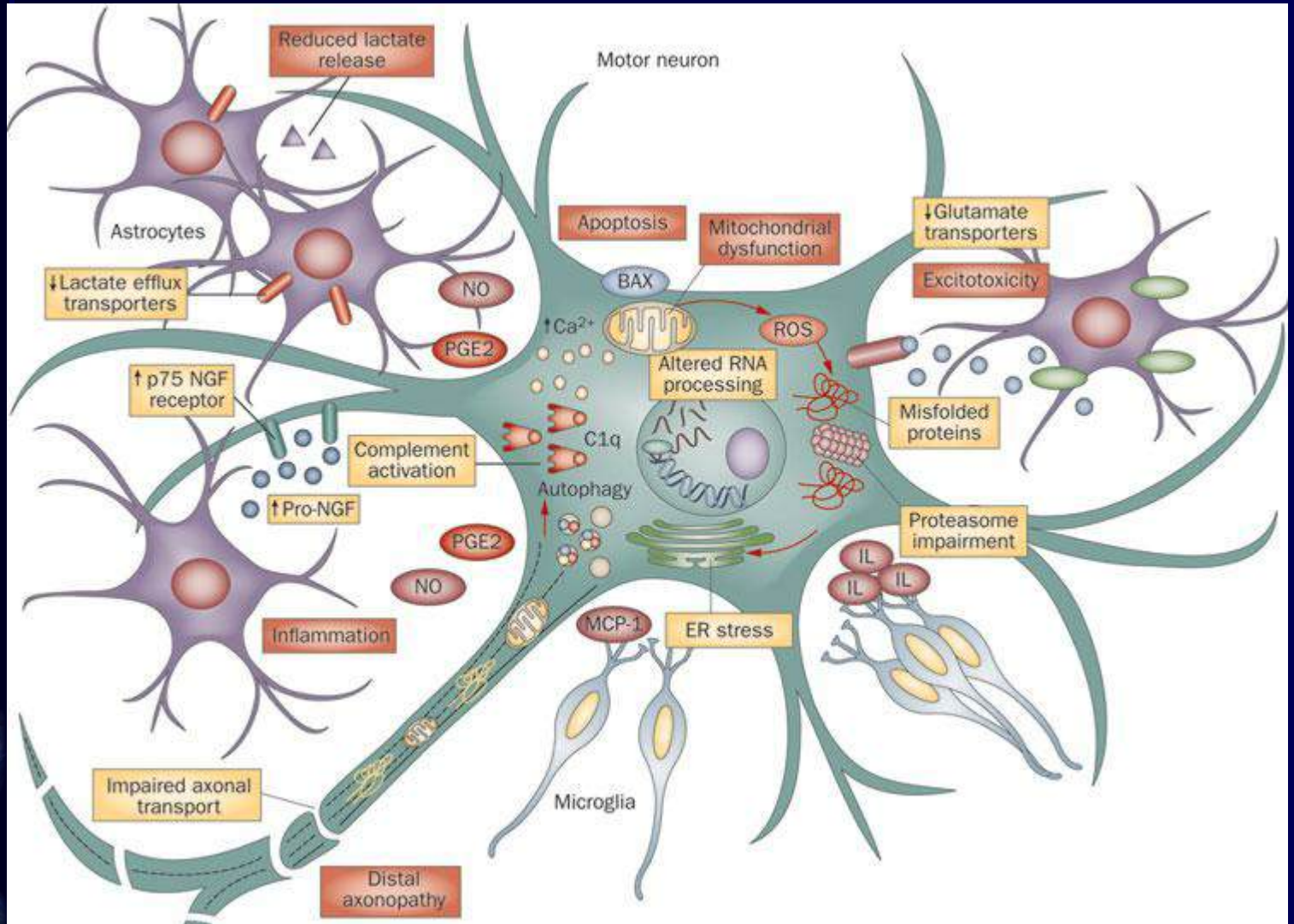
Table 1 | Genes associated with familial ALS

Genetic subtype	Chromosomal locus	Gene	Onset/inheritance	Reference
Oxidative stress				
ALS1	21q22	Superoxide dismutase 1 (SOD1)	Adult/AD	Rosen (1993) ²⁷
RNA processing				
ALS4	9q34	Senataxin (SETX)	Juvenile/AD	Chen et al. (2004) ¹⁶⁴
ALS6	16p11.2	Fused in sarcoma (FUS)	Adult/AD	Kwiatkowski et al. (2009) ¹⁹² Vance et al. (2009) ¹⁹³
ALS9	14q11.2	Angiogenin (ANG)	Adult/AD	Greenway et al. (2006) ¹⁶¹
ALS10	1p36.2	TAR DNA-binding protein (TARDBP)	Adult/AD	Sreedharan et al. (2008) ⁸⁹
Endosomal trafficking and cell signaling				
ALS2	2q33	Alsin (ALS2)	Juvenile/AR	Yang et al. (2001) ¹⁰²
ALS11	6q21	Polyphosphoinositide phosphatase (FIG4)	Adult/AD	Chow et al. (2009) ¹⁰⁸
ALS8	20q13.3	Vesicle-associated membrane protein-associated protein B (VAPB)	Adult/AD	Nishimura et al. (2004) ¹⁰⁴
ALS12	10p13	Optineurin (OPTN)	Adult/AD and AR	Maruyama et al. (2010) ¹⁰⁵
Glutamate excitotoxicity				
ND	12q24	D-amino acid oxidase (DAO)	Adult/AD	Mitchell et al. (2010) ⁷⁹
Ubiquitin/protein degradation				
ND	9p13–p12	Valosin-containing protein (VCP)	Adult/AD	Johnson et al. (2010) ⁹⁹
ALSX	Xp11	Ubiquilin 2 (UBQLN2)	Adult/X-linked	Deng et al. (2011) ¹⁰¹
Cytoskeleton				
ALS–dementia–PD	17q21	Microtubule-associated protein tau (MAPT)	Adult/AD	Hutton et al. (1998) ¹²⁰
Other genes				
ALS5	15q15–q21	Spatacsin (SPG11)	Juvenile/AR	Orlacchio et al. (2010) ¹⁸⁴
ALS–FTD	9p13.3	σ Non-opioid receptor 1 (SIGMAR1)	Adult/AD Juvenile/AR	Luty et al. (2010) ¹⁸⁵ Al-Saif et al. (2011) ¹⁸⁶
ALS–FTD	9q21–q22	Chromosome 9 open reading frame 72 (C9ORF72)	Adult/AD	Hosler et al. (2000) ²⁴ Renton et al. (2011) ¹⁹⁶ De Jesus-Hernandez et al. (2011) ¹⁹⁷
Unknown genes				
ALS3	18q21	Unknown	Adult/AD	Hand et al. (2002) ¹⁹⁴
ALS7	20pter–p13	Unknown	Adult/AD	Sapp et al. (2003) ¹⁹⁵

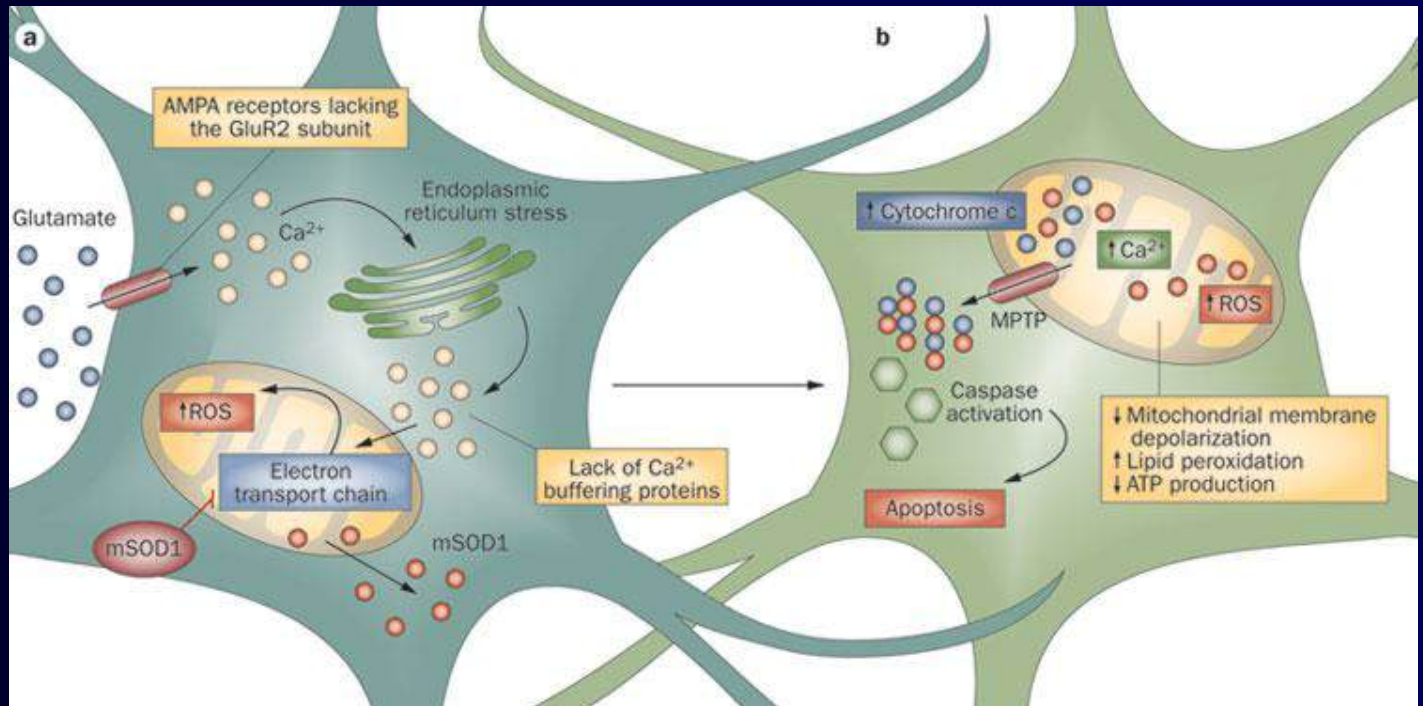
Abbreviations: AD, autosomal dominant; ALS, amyotrophic lateral sclerosis; AR, autosomal recessive; FTD, frontotemporal dementia; PD, Parkinson disease.

Ferraiuolo, L. et al. (2011) Molecular pathways of motor neuron injury in amyotrophic lateral sclerosis
Nat. Rev. Neurol.
 doi:10.1038/nrneurol.2011.152

Komplexné poškodenie motoneurónu u ALS



Mitochondriálne poškodenie u ALS



Defekt (pokles) aktivity Mt elektrónového transportu zapríčinený kumuláciou oligomérov mSOD1 (redox potenciál), porucha importu, sekvestrácia antiapoptotického Bcl-2.

Kumulácia kalcia: Strata EAAT2, zvýšená expresia AMPA, nárast intracel. Ca^{2+} excitotoxicita; pokles produkcie ATP

Aberantná tvorba ROS; preroxidácia lipidov mitochondriálnej membrány; iniciácia apoptózy, uvoľnenie Cyt c

Porucha traskripčnej regulácie

Transcriptional regulation

- Mutant SOD1 is associated with transcriptional repression
- TDP-43 self-regulates gene expression and has many other targets, including *ACRV1* and *APOA2*
- FUS acts as a transcriptional activator in oncogenic fusions and regulates $\text{NF-}\kappa\text{B}$ and *SPI-1*
- SETX is an RNA helicase and component of ribonucleo-protein complexes
- ANG regulates ribosomal RNA transcription

Stress granules

TDP-43 and FUS are found in cytoplasmic stress granules

Alternative splicing

TDP-43 is known to regulate the splicing of multiple transcripts, e.g. *CFTR* and *SMN*

mRNA transport

TDP-43 binds to and stabilizes *NFL* mRNA, allowing spatio-temporal translation of mRNA targets

Nucleus-cytoplasm shuttling

TDP-43 and FUS are found primarily in the nucleus but are also present in the cytoplasm

MicroRNA processing

TDP-43 and FUS are found in complex with Drosha, implicating a role in microRNA processing

