



BIOCHEMICKÉ PODKLADY NEUROPSYCHIATRICKÝCH A NEURODEGENERATIVNÍCH CHOROB

**Jan ILLNER
Jana Švarcová**



MYASTHENIA GRAVIS

Charakterizace: opakující se epizody svalové slabosti a unavitelnosti
akcentované po fyzické zátěži, ptóza, diplopie, poruchy řeči

Léčba: léky inhibující AChE

Tvorba protilátek proti AChR **neuromuskulárního** spojení z neznámých důvodů
Následuje destrukce AChR a snížení jejich počtu (imunopatogeny)

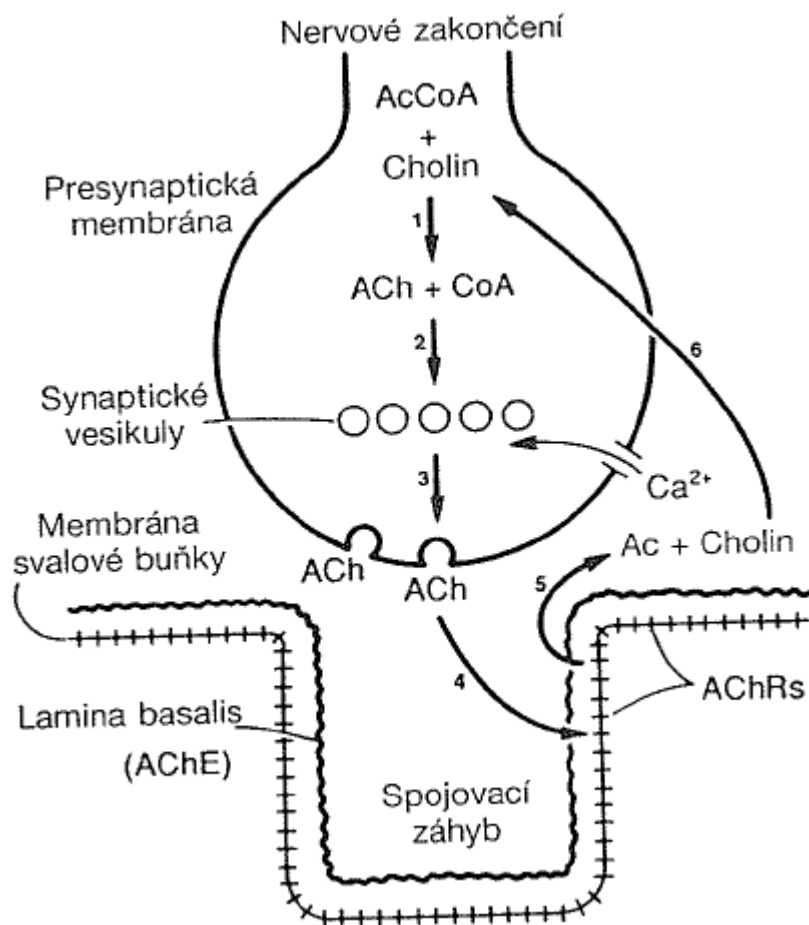
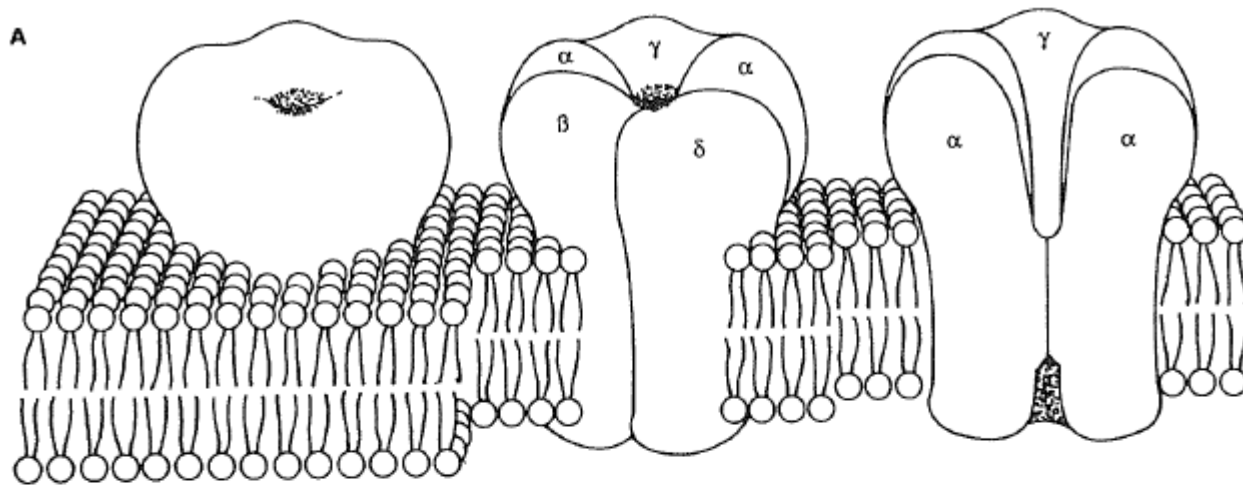


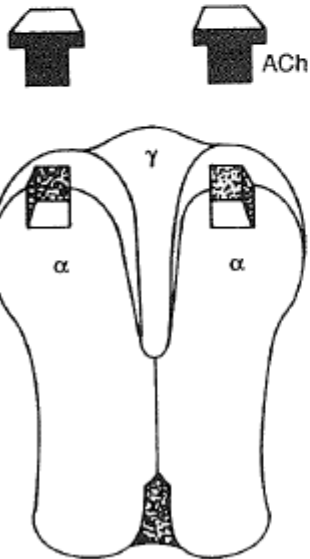
Schéma neurosvalového přenosu:

1. Syntéza ACh (*ACh-transferáza*)
2. Inkorporace a skladování ACh
3. Uvolnění ACh do synaptické šterbiny exocytózou, depolarizace nervového zakončení, otevření Ca^{2+} kanálů, Ca^{2+} nezbytné pro exocytózu
4. Difúze ACh k receptorům (*), otevření transmembránového kanálu, proudění iontů skrz membránu
5. Uzavření kanálu, uvolnění a hydrolýza ACh enzymem AChE
6. Recyklace ACh aktivním transportním mechanismem

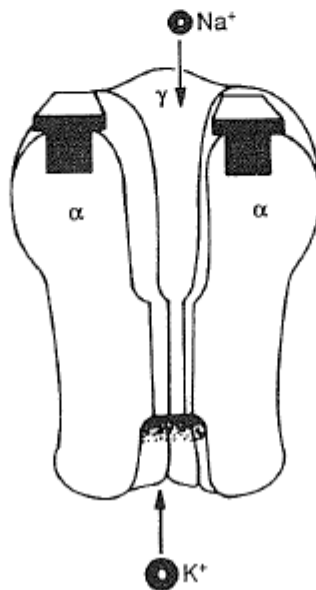
(*) Struktura ACh receptoru neurosvalového spojení



B₁ ACh není navázán:
Kanál je uzavřen



B₂ Navázány 2 molekuly ACh:
Kanál je otevřený



- vazba **2** molekul ACh
- vstup Na^+ vyvolá depolarizaci svalové membrány
- vznik akčního potenciálu a jeho přenos
- vyvolání kontrakce

Transmitterově řízený iontový kanál



Autoprotilátky: přítomné v 80-90 % případů (Ab proti AChR)

- produkce je závislá na T-buňkách: chybné rozpoznání a reakce T-buněčných receptorů autoreaktivních lymfocytů (na Ag epitopy AChR)
- 60 % nemocných: **thymom** (benigní postižení brzlíku, hyperplazie)
- 7 % pacientů: tzv. **séronegativní** (AChR-Ab), protilátky proti svalově specifické *tyrosin kináze* (Ab anti-MuSK)
- MuSK: povrchový receptorový protein, hraje důležitou roli v inkorporaci ACh do postsyn. membrány

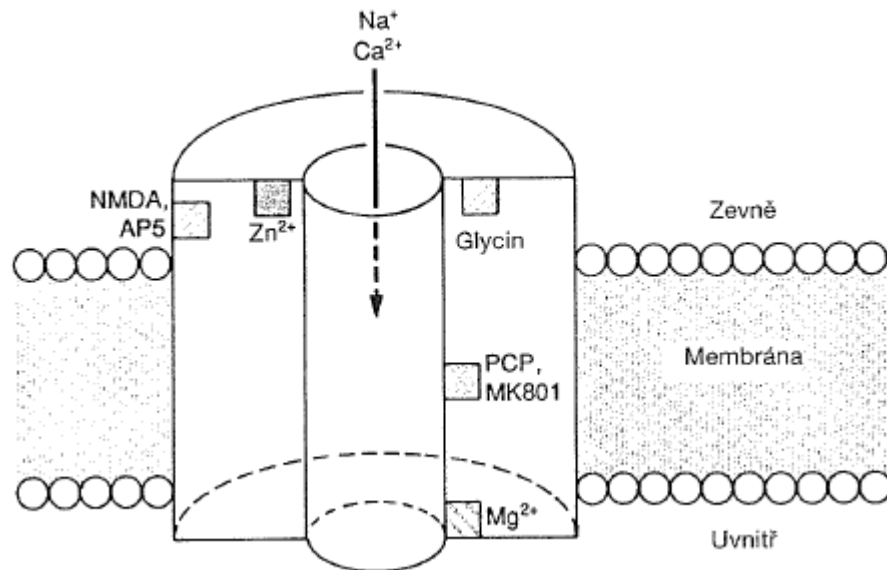




HUNTINGTONOVA CHOROBA (HUNTINGTONOVA CHOREA)

- Charakterizace:** krátké mimovolné pohyby, zhoršení vyšších nervových funkcí
- **autosomálně dominantně** dědičné onemocnění (50 % dětí postiženého rodiče onemocní také)
 - nejvíce postiženy neurony v *corpus striatum*, odumírání a částečná náhrada gliovými buňkami (glióza)
 - snížení: některých **neurotransmitterů**: GABA, ACh
enzymů účastnících se jejich syntézy (*Glu-dekarboxyláza*, *ACh-transferáza*)
neuropeptidů (cholecystokinin), **receptorů** (ACh, dopamin, serotonin)
 - gen pro HCH nebyl identifikován

Hypotéza: uvolnění excitotoxinů (exogenních nebo endogenních)
Glu, Ca^{2+}



Struktura Glu receptoru

- ✓ stimulace NMDA receptoru (Glu)
- ✓ akumulace Ca^{2+}
- ✓ odumírání neuronů ve *striatu*

NMDA (N-methyl-D-asparagová kys.)



MOZKOVÁ MRTVICE (CÉVNÍ MOZKOVÁ PŘÍHODA)

Charakterizace: poškození mozkové tkáně následkem sníženého průtoku krve

Následky: trvalá ztráta vědomí, ochrnutí, slepota, ztráta schopnosti mluvit

Příčina: trombóza mozkových tepen, snížení dodávky O_2 a Glc do mozku, nedostatek substrátů = trvalé poškození buněk

Glutamátová kaskáda:

Indukce: depolarizace neuronální membrány, **uvolnění Glu, excitace NMDA receptorů**, přísun Ca^{2+} , Na^+ , poškození nebo smrt, Glu stimuluje i AMPA/kainátové receptory (další přísun Na^+)

Amplifikace: **zvýšení** obsahu intracelulárního Ca^{2+} , další uvolňování Glu, poškození dalších neuronů

Exprese: aktivace nukleáz, proteináz, fosfolipáz vysokým obsahem Ca^{2+} , degradací fosfolipidů se uvolní arachidonová kyselina, tvorba eikosanoidů, vasokonstrikce, **tvorba kyslíkových radikálů**

Léčba: omezení poškození vzniklé trombózou
minimalizace biochemických efektů Glu kaskády
nízké dávky acetylsalicylové kyseliny





PARKINSONOVA CHOROBA

Charakterizace: třes (tremor), bradykineze, hypokineze (pomalost a chudost pohybu), rigidita (ztuhlost), posturální instabilita (nejistota postoje) **parkinsonismus**

Příčina: degenerace pigmentových buněk v *substantia nigra*

Produkce a využití **dopaminu** jako neurotransmiteru (dopaminergní)

Degenerace způsobí výrazný pokles **syntézy** dopaminu s následným poklesem jeho **obsahu** v *substantia nigra* a *corpus striatum*

Snížení dopaminu zvyšuje poměr ACh/dopamin v buňkách nigrostriátového systému (hladina ACh není tak ovlivněna)

Nerovnováha přispívá ke vzniku pohybových poruch u PCH

Léčba: anticholinergní terapie

prekurzory dopaminu (L-DOPA, průnik HEB, dekarboxylace na periférii)

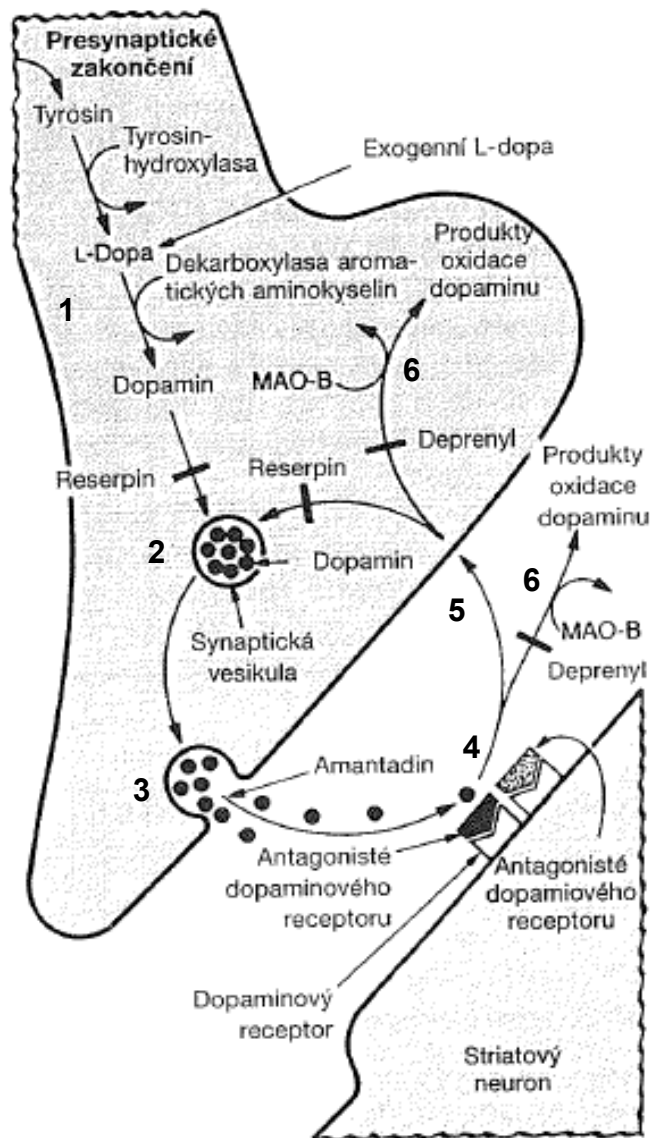
agonisté dopaminových receptorů (napodobení efektu dopaminu)

deprenyl (inhibuje MAO-B, snižuje odbourávání dopaminu)

amantadin (navozuje uvolnění dopaminu z presyn. zakončení)

vs. reserpin, antagonisté dopaminového receptoru – způsobují parkinsonismus

Uvolňování dopaminu neuronem v *substantia nigra*



Proces působení dopaminu:

1. Syntéza z Tyr, *tyrosinhydroxyláza*
2. Skladování v synapt. vezikulech
3. Uvolňování exocytózou
4. Vazba na receptor
5. Zpětné vstřebávání
6. Degradace, MAO-B

Dopamin



MAO (*monoaminoxidáza*)

DOPAC (3,4-dihydroxyfenylacetaldehyd)



COMT (*katechol-O-methyltransferáza*)

HVA (homovanilová kys.)





SCHIZOPFRENIE

Charakterizace: duševní onemocnění, výrazné narušení psychických funkcí (myšlení, vnímání, vůle, nálady, pozornosti a chování)

- špatná komunikace mezi jednotlivými částmi mozku
- nerovnováha mezi různými chemickými látkami postihuje různé části mozku
- nemocný nedokáže přesně odlišit skutečnost od vlastních představ a fantazií

Příčina: není známa, spouštěčem mohou být drogy

Dopaminová hypotéza (**hyperdopaminergie**) X **hypodopaminergie** (PCH)

Projev nadbytku dopaminu? Biochemická měření:

1. **Množství** dopaminu v mozku, značná variabilita
2. **Metabolity** dopaminu v mozku a těl. tekutinách (homovanilová kys.),
velká proměnlivost
3. Dopaminové **receptory** (D2), dobrá shoda, neuroleptika schopna soutěžit s
dopaminem o D2 receptory





KAZUISTIKA

- 55 let, muž

- před cca 3 měsíci – přechodná diplopie při večerním sledování televize, v následujících týdnech se dvojité vidění objevovalo častěji, nejen večer a většinou po větší fyzické námaze, následně si všímal občasného poklesu jednoho očního víčka. V posledních dvou týdnech začaly obtíže s kousáním tuhých soust a také potíže s polykáním. Rovněž se objevily potíže s mluvením - při delší souvislé řeči začala být zhoršená artikulace.

Všechny tyto příznaky se upraví po delším odpočinku. Cítí se výrazně unavený, zejména v odpoledních a večerních hodinách. Ráno, po nočním spánku, je plný síly a elánu.

- **Fyzikální vyšetření:** orientovaný, plně spolupracuje, řeč při delší mluvě špatně srozumitelná, špatná artikulace. Hlava nebolestivá. Lehká ptóza víčka pravého bulbu, diplopie při pohledu všemi směry. Lehká hypomimie. Citlivost v normě. Předpažení - výdrž 90 sekund, stisk oslaben. Dřep - svede, opakované dřepy ale s obtížemi.

OTÁZKA Č. 1

Jaké laboratorní vyšetření byste navrhovali?



Laboratorní vyšetření:

protilátky proti acetylcholinovým receptorům

POZITIVNÍ



OTÁZKA Č. 2

Jaká je definice myastenia gravis?

Jedná se o nervové nebo svalové postižení?



OTÁZKA Č. 3

Jaká je úloha thymu v etiopatogenezi MG?



OTÁZKA Č. 4

Tento pacient má pozitivní nález protilátek proti acetylcholinovému receptoru. Pokud by pacient měl nález negativní, mohli bychom zvažovat také diagnózu myastenii?

Pokud ano, jaké protilátky by byly přítomny?

