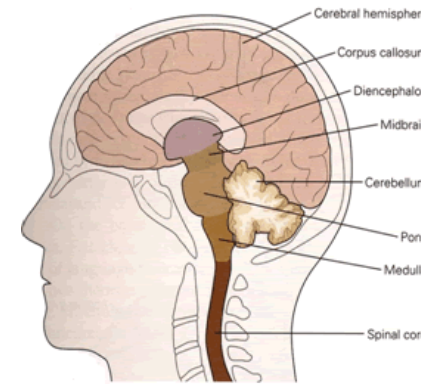


Patofyziologie centrálního a periferního nervového systému



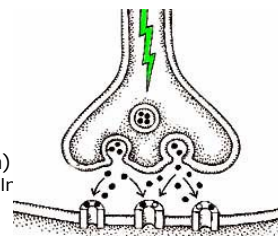
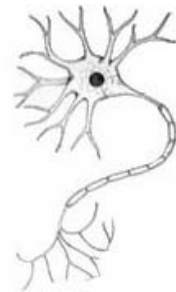
Anatomie a fyziologie NS

- **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
 - stf. 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 přichozí informaci
 - **mozeček (cerebellum)**
 - kontroluje sílu a orientaci pohybu, účastní se procesu motorického učení
 - **přední mozek (telencefalon)**
 - diencefalon
 - » thalamus – zpracovává většinu přichozí (sensorické) informace
 - » hypothalamus – reguluje autonomní systém, kontroluje endokrinní žlázy
 - mozková kůra
 - » primární kortexy, asociace, paměť, učení, intelekt, ...
- **periferní nervový systém**

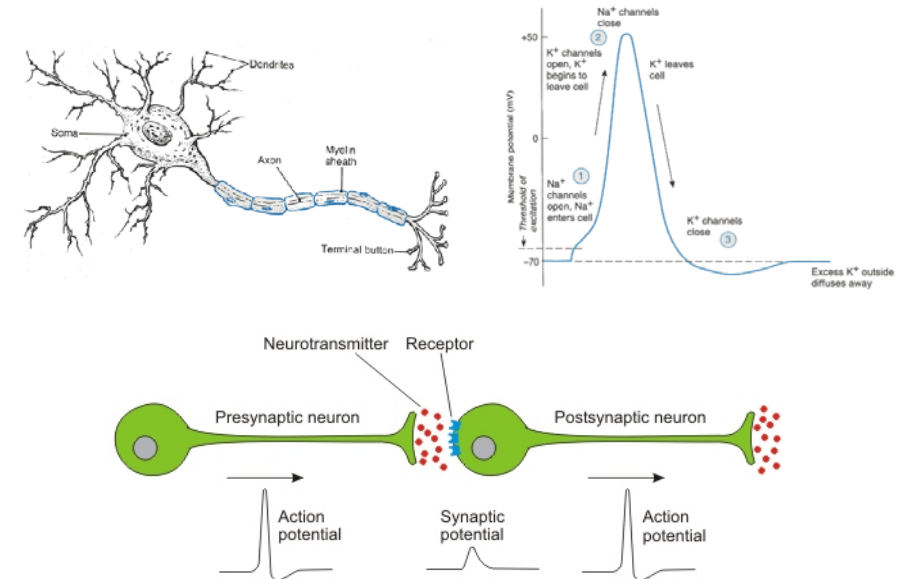


Funkce nervového systému

- regulace homeostázy a jednotlivých funkcí organismu
 - spolu s endokrinním a imunitním systémem
 - komunikace s prostředím
 - mentální aktivita
- **přímá regulace**
 - kosterních svalů (somatický NS)
 - myokardu (autonomní NS)
 - hladkých svalů cév a viscerálního systému (autonomní NS)
 - exokrinních žláz (autonomní NS)
- **buňky nervového systému**
 - **neurony** – excitabilita, konduktivita, syntéza a uvolňování neurotransmiterů
 - axony a dendrity
 - excitabilita (akční potenciál)
 - myelinové pochvy
 - syntéza a uvolnění neurotransmiterů
 - synapse
 - **podpůrné buňky** – metabolická podpora, ochrana (krevně-mpzková bariéra), podpora vedení (myelin)
 - glie (astrocyty, oligodendrocyty, microglie, ependymální bb.)
 - Schwannovy bb.

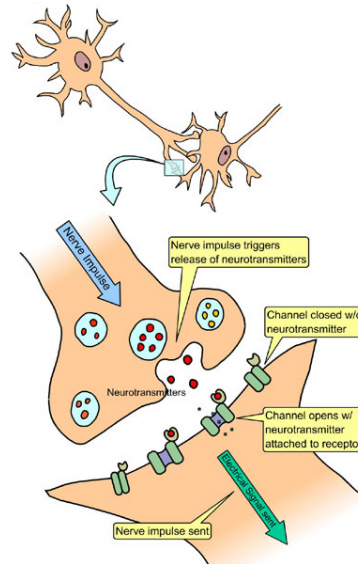


Neurony/akční potenciál/vedení nervem

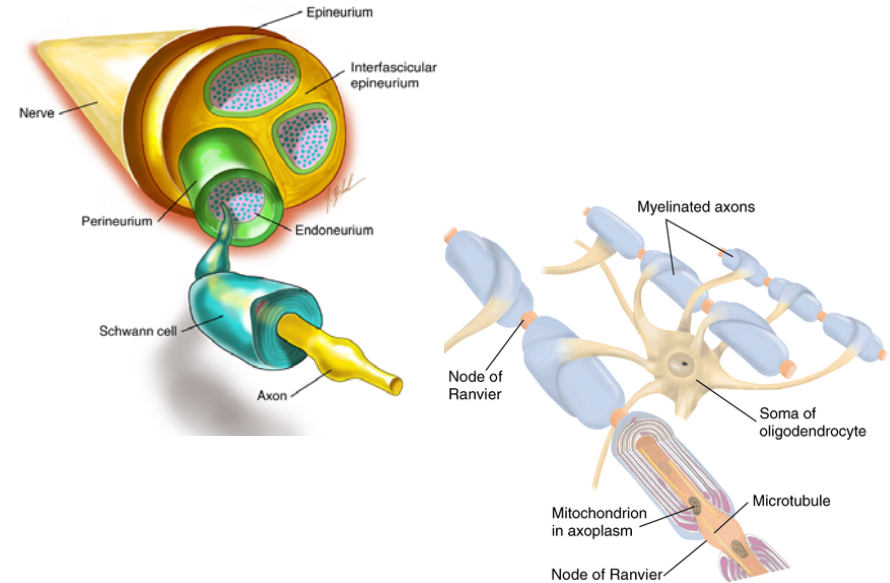


Synapse/neurotransmittery

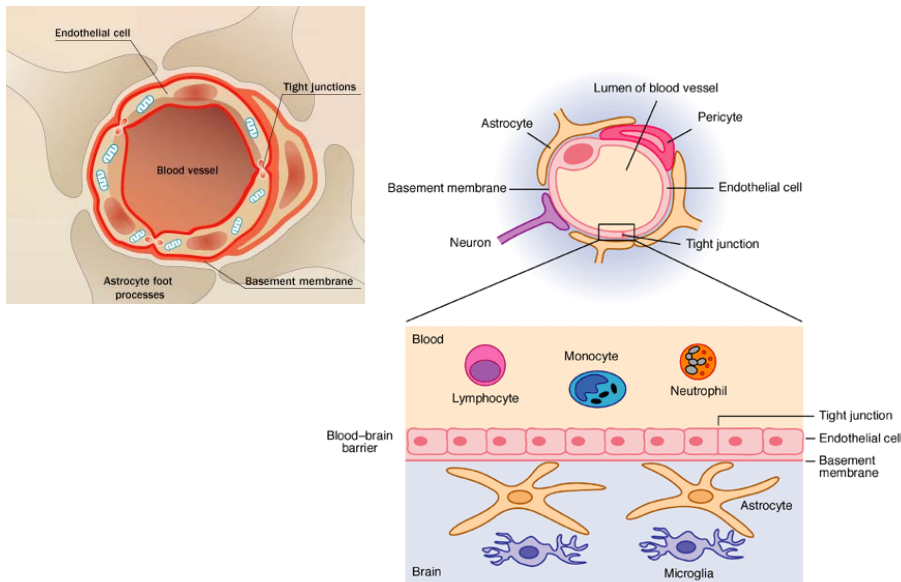
- elektrické synapse
- chemické synapse
 - excitační – způsobují depolarizaci
 - inhibiční – způsobují hyperpolarizaci (↑ K⁺ nebo Cl⁻ permeability)
- messengerové molekuly
 - neurotransmitery – syntéza, skladování a uvolňování
 - AK – Ach, glutamát, glycin, GABA
 - peptidy – substance P, endorfiny
 - monoaminy (1× NH₂) – serotonin, dopamin, noradrenalin, adrenalin
 - neuromodulátory
 - endokanabinoidy, substance P, endorfiny
 - nervové růstové faktory
- odstraňování neurotransmiterů
 - enzymatická degradace (např. Ach)
 - re-uptake pre-synaptickými neurony (např. katecholaminy)
 - difuze z místa působení



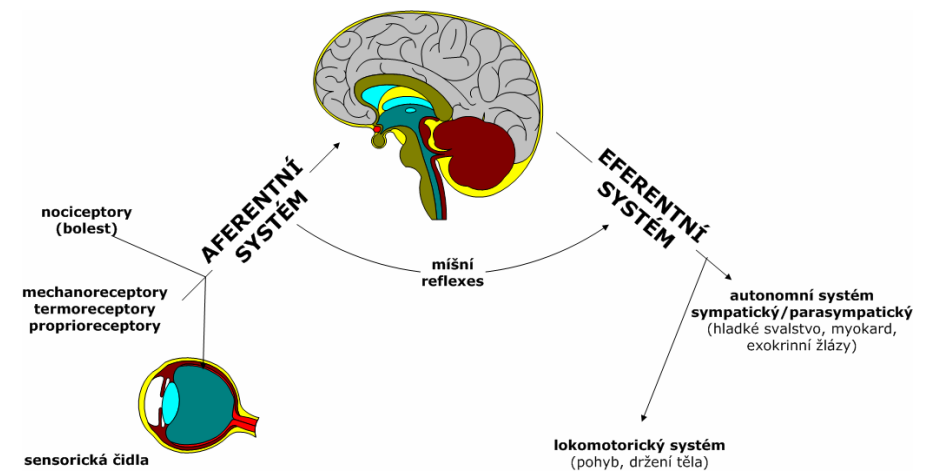
Myelin a struktura nervu



Krevně-mozková bariéra



Organizace NS



Přehled poruch NS

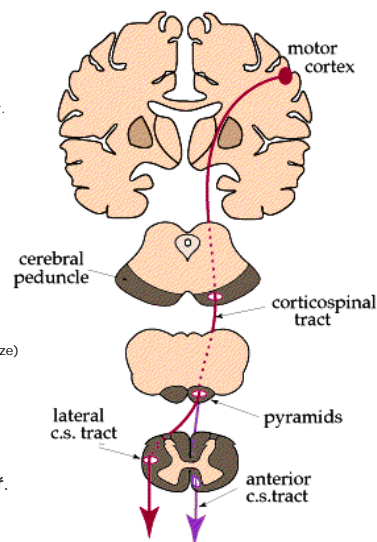
- aferentní systém
 - poruchy jednotlivých smyslů (tedy sensorických orgánů)
 - sensorické neuropatie
 - chronická či patologická bolest (neuralgie, kauzalgie, fantomová)
- eferentní systém
 - poruchy somatické motorického (pyramidálního) systému
 - poruchy extrapyramidálního systému
 - poruchy mozečku
 - poruchy hypotalamu a vegetativního nervového systému
- poruchy vědomí
- abnormální elektrická aktivita mozku
 - epilepsie
- mentální schopnosti a osobnost
 - kognitivní poruchy
 - demence
- poruchy spánku

Etiologie poruch NS

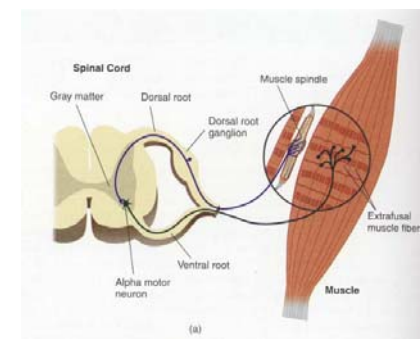
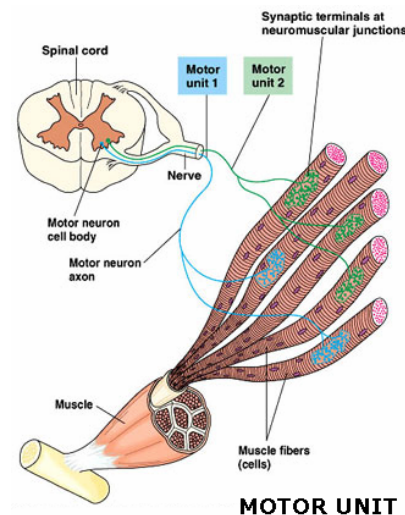
- nespecifické = porucha vnitřního prostředí organismu
 - hypoxie
 - teplota
 - koncentrace iontů
 - dostupnost substrátů/energie
- specifické pro nervový systém
 - vrozené
 - genetické
 - získané
 - ischemie
 - hemoragie
 - mechanické poškození (trauma)
 - (auto)imunita
 - tumory/metastázy

Eferentní systém – motorické funkce

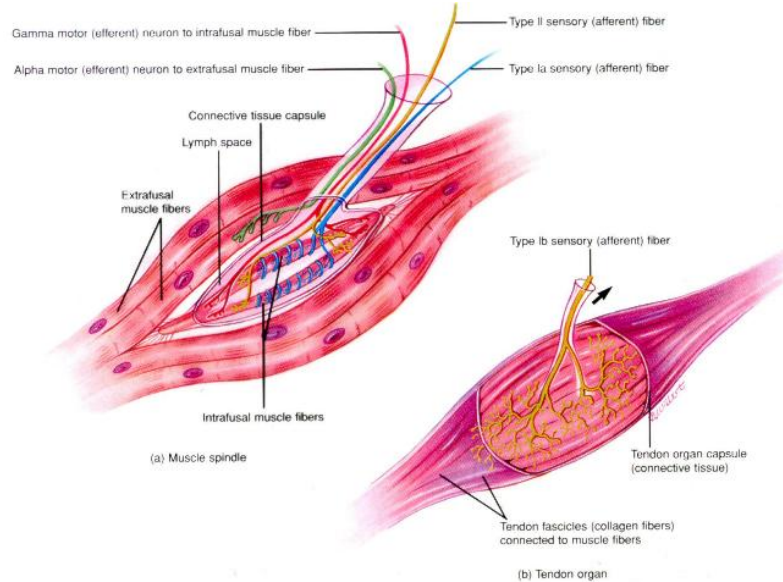
- pyramidový motorický systém
 - horní motoneuron (HMN)
 - pyramidové bb. primárního motorického kortextu (frontální lalok - gyrus precentralis – area 4)
 - kortikospinální (capsula interna) and kortikobulbární dráhy
 - decussatio "pyramida" v medulla oblongata
 - 80% se kříží a pokračuje jako tr. kortokospin. later.
 - zbytek ne a pokračuje jako tr. kortokospin. ventr.
 - dolní motoneuron (DMN)
 - ganglia motorických hl. nervů v kmeni nebo α -motoneurony (a též γ -) předních rohů míšních
- extrapyramidový systém
 - signalizace z bazálních ganglií
- ostatní signalizace DMN
 - mozeček, n. ruber, retikulární formace (retikulospinální trakt)
- spinální reflexy
 - mimovolní svalové reakce
 - např. odtažení (obranný), zkrčžený extenzorový (chůze) nebo napínací (kontrola sval. tonu)
 - segmentální
 - intersegmentální
 - suprasegmentální (+ mozek)
- charakter motorické aktivity
 - jednoduché spinální reflexy
 - posturální nebo komplexní ("cizí") reflexy (např. polykání, úchop, sání)
 - stereotypické a naučené pohyby
 - volní motorika



Motorická jednotka a napínací reflex

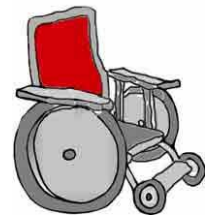


Svalové vřeténko (α - a γ -motoneurony)



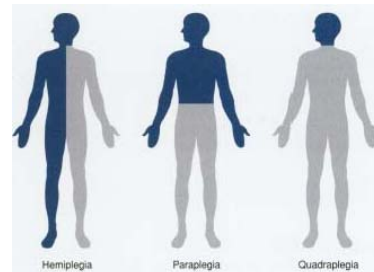
Poruchy pohybu a svalového tonu

- paralýza (pyramidový systém)
 - vč. poruch sval. tonu (spasticita nebo ochablost)
- porucha přiměřenosti pohybů, koordinace a posturální motoriky při postižení bazálních ganglií a mozečku
 - vč. rigidity a abnormálních pohybů
- poruchy neuromuskulárního spojení (nervosvalové ploténky)
 - myasthenické syndromy
- poruchy svalů
 - muskulární atrofie
 - muskulární dystrofie



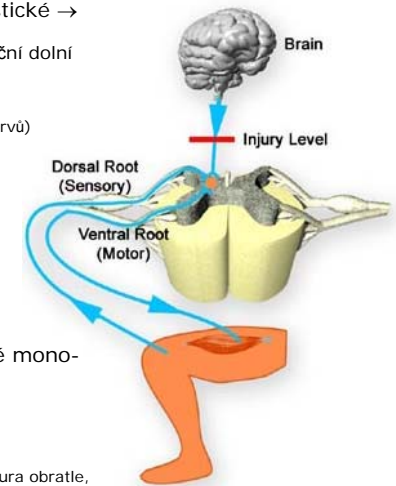
Porucha pyramidového systému

- **obrna (paralýza)** - ↓ nebo zánik schopnosti volní pohybové aktivity přísl. svalových skupin
 - částečná = **paréza**
 - kompletní = **plegie**
 - terminologie!
- paralýza vždy zahrnuje změny svalového tonu, které jsou rozdílné při postižení UMN vs. LMN
 - **centrální, spastická paralýza** – léze HMN (primární motorický kortex, capsula interna, kortikospinální a bulbární trakt)
 - svalová hypertonie typu spasticity (může vést ke kontrakturám)
 - odpor proti protažení svalu, při zvýšení síly povolí (fenomén "sklápovacího nože")
 - v důsledku poklesu inhibice spinálních reflexů
 - ↑ výbavnost sval. a šlach. reflexů
 - pokles inhibice α -motoneuronů
 - zvýšená aktivita γ -motoneuronů
 - přítomnost patologických reflexů (deliberační fenomény)
 - Babinski
 - **periferní, chabá paralýza** – léze DMN (motoneurony v předních rožích míšních a ganglia hl. nervů v mozk. kmeni, perif. nervy)
 - svalová hypotonie (ochablost)
 - fascikulace a fibrilace (spontánní depolarizace)
 - v důsledku poklesu klidového potenciálu a zvýšení citlivosti k Ach v denervovaném svalu
 - sval. atrofie
 - ↓ nebo chybění sval. a šlach. reflexů



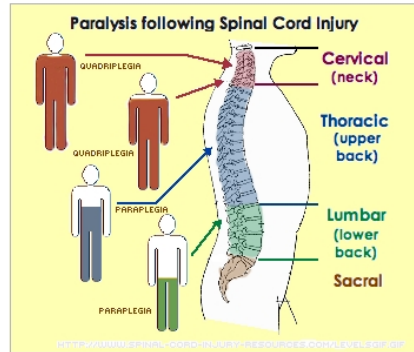
Etiologie paralýz + topika

- **centrální syndromy (postižení HMN)** – spastické → kontralaterální hemiparéza/hemiplegie
 - flekční kontrakturou horní končetiny a extenční dolní končetiny (cirkumdukce)
 - kortikální
 - kapsulární
 - kmenové (+ ypsilaterální postižení jader hl. nervů)
 - etiologie
 - fokální léze motoneuronů
 - ischemie (CMP)
 - hemoragie (CMP)
 - úraz hlavy
 - centrální demyelinizace
 - neuroinfekce
 - tumory
 - generalizované léze motoneuronů
 - amyotrofická laterální skleróza
 - spinální syndromy (postižení HMN)
 - nejč. traumatické přerušení míchy (viz dále)
- **periferní paralýza (postižení DMN)** → chabé monopopř. paraparézy/plegie
 - přerušeni nebo postižení perif. nervu
 - trauma
 - perif. demyelinizace
 - ventrální kořenové syndromy
 - herniace intervertebrálního disku, tumor, fraktura obratle, osteofyty, komprese aj.



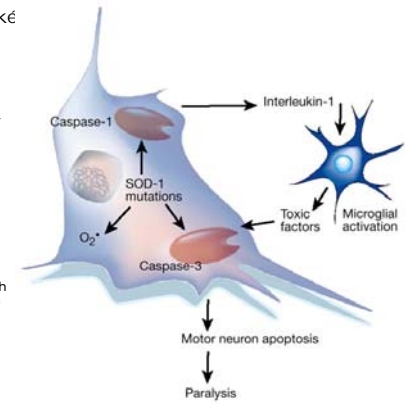
Mišní léze

- postihuje motorické funkce, spinální reflexy, aferentní sense a vegetativní funkce v a pod místem léze
- (A) kompletní transversální léze**
 - okamžitě po přerušení míchy následuje **mišní šok**
 - ztráta sval. tonu, reflexů, percepce, nestabilita kr. tlaku (neurogenní šok), porucha termoregulace, ztráta kontroly defekace, močení a stř. peristaltiky
 - později se rozvíjí spastická paralýza + hyperreflexie + porucha číti
 - C1 - C4 – akutní respirační selhání
 - pod C5 + horní Th
 - kvadruplegie
 - porucha číti
 - spontánní ventilace (inervace bránice)
 - porucha sympatiku (hypotenze)
 - porucha kaudálního parasympatiku (defekační a urinární reflex)
 - dolní Th, L a S
 - paraplegie
 - porucha číti
 - porucha kaudálního parasympatiku (defekační a urinární reflex)
 - ale normální ovariální cyklus a průběh těhotenství (nebolestivé porodní kontrakce uteru)
 - erektce a ejakulace možná po taktilní stimulaci
- (B) laterální míšní hemisekce (Brown-Sequard syndrom)**
 - paralýza a ztráta propriocepce na ipsilaterální straně
 - ztráta číti bolesti a termorecepce na kontralaterální straně



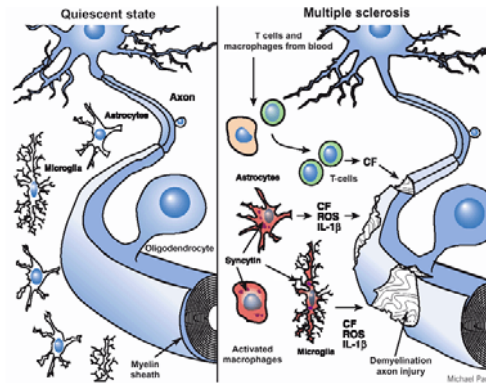
Amyotrofická laterální skleróza

- fatální neléčitelné neurodegenerativní onemocnění v důsledku progresivní ztráty HMN a DMN míchy (α -MN před. rohu), kmene (zejm. n. hypoglossus) a motorického kortexu
- naopak sensorické, vegetativní a některé motorické neurony (např. okulomotorické) a také mentální schopnosti zůstávají nepostiženy
- symptomy**
 - časné – svalová slabost (zejm. drobné svaly ruky, mimické, jazyk)
 - později – progredující postižení hybnosti (kombinovaná spastická a chabá plegie), polykání (dysfagie) a řeči (dysarthrie)
- paralýza (vč. respiračních svalů) vede ke smrti během 3-5 let po nástupu příznaků
 - ten typicky mezi 40. a 70. rokem, častěji muži
- etiologie**
 - ~90% případů ALS sporadických
 - negativní rodinná anamnéza
 - ~10% familiálních
 - ve 20% se jedná o přítomnost některé z >100 různých mutací v genu pro Cu/Zn superoxididismutázu (SOD1, chrom. 21)
- patogeneze - hypotézy**
 - ROS toxicita – porušení axonálního transportu?
 - exotoxicita – aktivace glutamate-gated kanálů?
 - autoimunita?

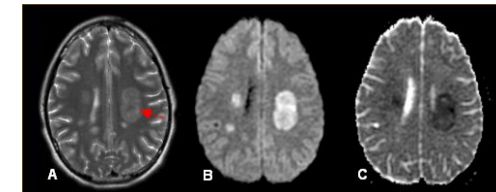


Demyelinizace – sclerosis multiplex

- nástup 20 – 45 let, 2x více ženy, mírné pásma severní polokoule
- etiologie**
 - genetické predispozice (MHCII geny)
 - faktory prostředí (infekce?, toxické efekty?)
- patogeneze**
 - myelin je v CNS produkovan oligodendrocyty (ODC) – ztráta myelinu vede k poklesu rychlosti vedení a posléze k zániku axonu
 - autoimunitní poškození (T-lymf., makrofágy, aktivovaná mikroglie) poškozuje myelin a ODC
 - aktivní cytotoxická destrukce ODCs a myelinu (+ protilátky proti myelinu a komplement) vedou k tvorbě ostře ohraničených demyelinizovaných okrsků v CNS - **plaky**
 - ty jsou dále zjižveny (sclerosis)

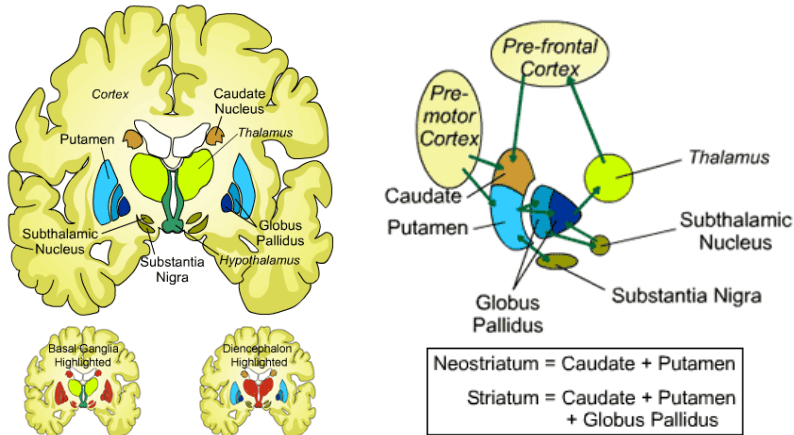


Demyelinizace – sclerosis multiplex



- symptomy**
 - iniciálně je predilekčně je poškozen optický nerv (přechodná porucha visu), periventrikulární bílá hmota, kmen (polykání a řeč), mozeček (chůze), kortikospinální dráha (svalová slabost), spinothalmický trakt (vibrační číti)
 - psychologické projevy (únava, střídání nálad, deprese, euforie, porucha paměti) je důsledkem postižení bílé hmoty mozku, kortexu
- průběh - periodický**
 - počáteční demyelinizace jsou remyelinizovány
 - se zánikem ODC klesá možnost regenerace
 - postupně neúplná obnova funkce
 - průběh - relabující-remitentní, sekundárně progresivní nebo primárně progresivní
- Guillain-Barre syndrom**
 - post-infekční perif. polyneuropatie v důsledku perif. demyelinizace (Schwanovy bb.)

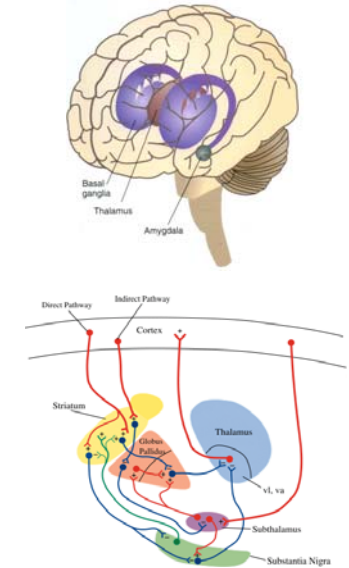
Extrapyramidový systém – bazální ganglia



- subkortikální struktury mozku, které spolupřispívají k přídání ale nezbytný motorický systém spolupracující přímo s primárním motorickým kortexem a nepřímým s mozečkem
 - přední mozek – nucleus caudatus, putamen (dohromady neostriatum), globus pallidus
 - diencephalon – nucleus subthalamicus
 - střední mozek – substantia nigra

Bazální ganglia/dráhy

- 1) aferentace z mozku kůry a talamu
 - zejm. do neostriatu – hl. vstupní brána BG
- 2) interní spojení mezi sebou
- 3) výstupy z BG (zejm. globus pallidus)
 - ascendentní – talamus
 - descendentní – střední mozek a kmen
- charakter informace z BG je převážně inhibiční (zjednodušeně)
- funkce
 - kontrola kortikální aktivity při organizaci pohybů – zejm. koordinace, přesnosti, začátku pohybu, synchronizace, ...
 - zejm. naučených a stereotypních pohybů
- **poruchy BG se manifestují motorickými abnormalitami, a parálzou!**
 - tremor
 - nechtěné pohyby
 - změny svalového tónu (hyperonicitá nebo hypotonicitá)
 - pomalost a snížený rozsah pohybů

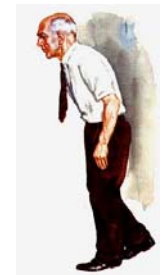
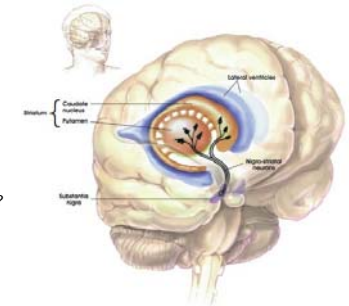


Poruchy extrapyramidového systému

- (1) hypokineticko/hypertonický 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)
 - Wilsonova choroba (⊗ putamen)
- (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 talamus)
 - dyskinesie

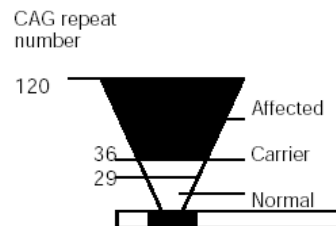
Parkinsonova choroba

- degenerativní postižení buněk subst. nigra produkujících dopamin
 - progresivní destrukce nigrostriatální dráhy s následující redukcí dostupnosti dopaminu ve striatu a jeho nadměrné GABA-ergní (inhibiční) aktivity
- typicky po 50. roku věku, vzácně i časněji
- etiologie
 - idiopatická – degenerace bb. substantia nigra
 - autooxidace katecholaminů během syntézy melaninu? (tedy porucha neutralizace ROS)
 - cévní onemocnění mozku – ischemie
 - toxické (např. po otravě CO)
 - časný nástup – genetické příčiny
 - mutace v genech pro α -synuclein a parkin
- symptomatologie
 - klidový tremor
 - rigidita
 - bradykineze (pomalé pohyby a jejich začátek)
 - ztráta posturálních reflexů (pády)
 - poruchy řeči a polykání
 - ztráta mimiky
 - psychické poruchy (deprese) a demence (~20% pacientů)
 - pravděpodobně chybění dopaminu i v kůře a limbickém systému
 - vegetativní dysbalance (pocení, salivace, průjem)
- terapie – podpora dopaminergního systému

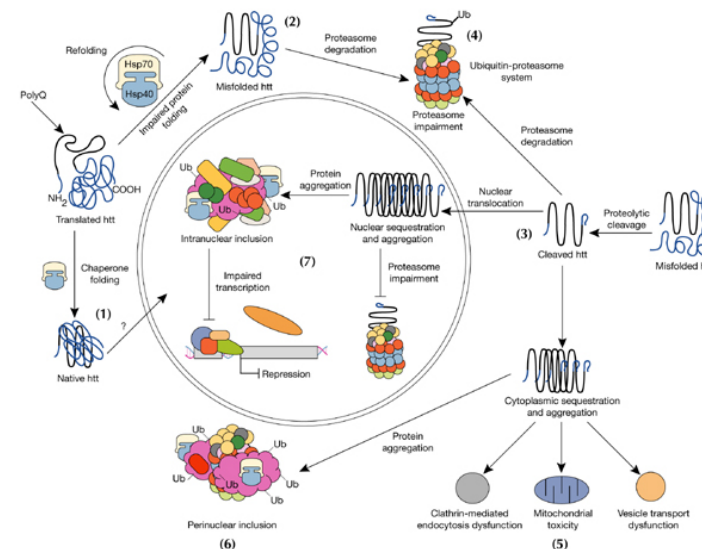


Huntingtonova nemoc (chorea)

- prevalence 4-10/100 000 v bělošské populaci
- opozděná manifestace
 - nástup symptomů typicky mezi 35. – 50. rokem, ale závisí na genetice
 - úmrtí za 15-20 let po nástupu (~12% pac. spáchá sebevraždu)
- progressivní neurodegenerativní AD onemocnění v důsledku ztráty neuronů striata a kortexu
- etiopatogeneze
 - genetika - expanze CAG (Gln) trinukleotidových repetitiv v exonu 1 (celkem 67 exonů) genu kódujícího huntingtin (ch. 4p16.3)
 - htt je 350kDa protein kóduvaný genem s normálním počtem CAG repetitiv 6 - 35
 - u HD je repetitiv 36 - 121
 - pozdější manifestace CAG <60
 - časná manifestace CAG >60
 - ale u jedinců s 36-40 repetitivemi < 100% penetrance !! - fenomén anticipace
 - délka repetitiv roste s generacemi při paternální transmissi - fenomén anticipace
 - misfolded htt je obsažen v inkluzních tělískách, mutantní htt ovlivňuje expresi genů kritických pro normální funkci striata a kůry
- symptomy
 - časné - nešikvnost, 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%), hlavně striata
 - porucha GABA-ergní stimulace

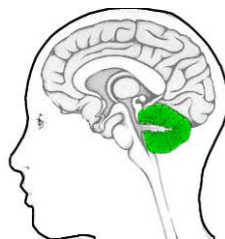


HD - huntingtin

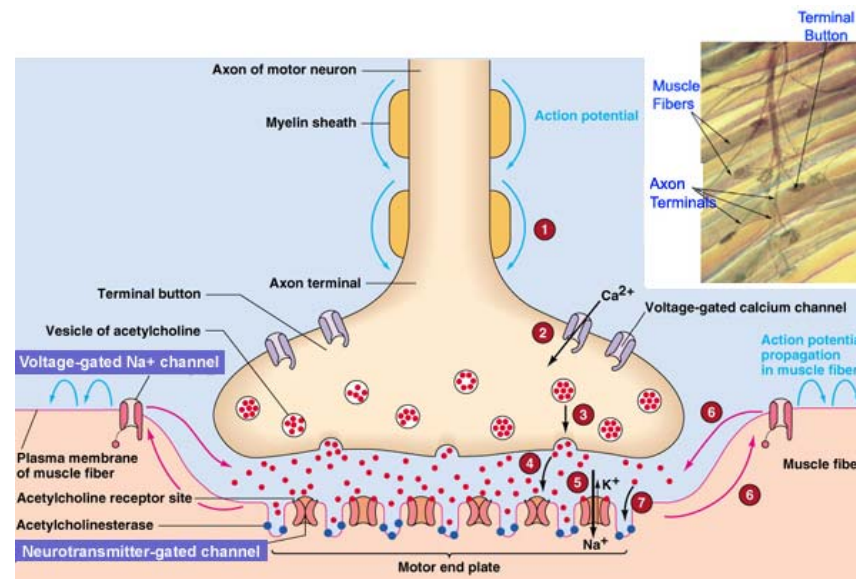


Poruchy mozečku

- nezahajuje motorickou aktivitu, ale je nezbytný pro provádění pohybů zaměřených na cíl (prostorová a časová koordinace)
- důsledku
 - vestibulocerebellární symptomatologie
 - nutná vizuální kontrola, jinak není možná orientace v prostoru
 - mozečková ataxie
 - snížená přesnost pohybů, zejm. kroků, a porucha rovnováhy
 - adiadochokineze
 - neschopnost provádět opakované synchronní pohyby
 - dysmetrie
 - nepřiměřenost pohybu
 - mozečkový (intenční) tremor

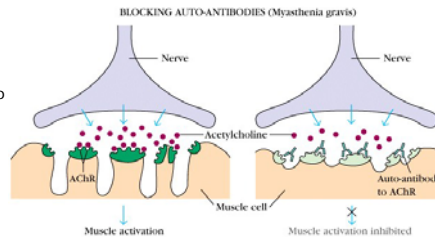


Nervosvalová ploténka



Poruchy nervosvalové ploténky

- chemické ovlivnění
 - curare-ty
 - blok aktivace Ach receptorů (reverzibilní)
 - botulotoxin-ty
 - blok uvolnění Ach (irreverzibilní)
 - organofosfáty
 - blok Ach-esterázy
- myasthenia gravis**
 - typický nástup mezi 20. – 30. rokem, 2x 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
 - autoprotiátky 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)

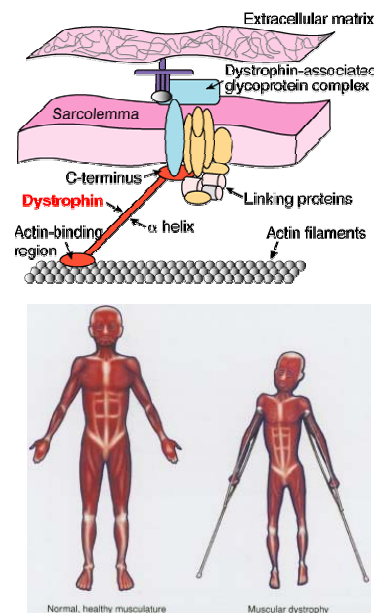


Poruchy funkce kosterních svalů (myopatie)

- 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 paralýza
 - poruchy kontraktilního aparátu (aktin, tropomyosin)
 - myodystrofie

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 hybní dystrofinu v důsledku mutace v genu
 - postihuje také myokard
 - Beckerova muskulární dystrofie (AR)
 - částečné chybění dystrofinu nebo jiného proteinu komplexu
- ostatní



Myodystrofie

