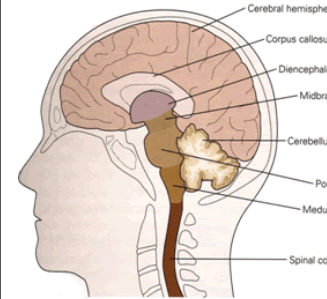


# Patofyziologie centrálního a periferního nervového systému



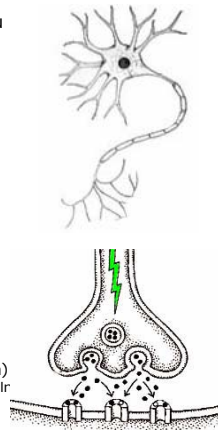
# Anatomie a fyziologie NS



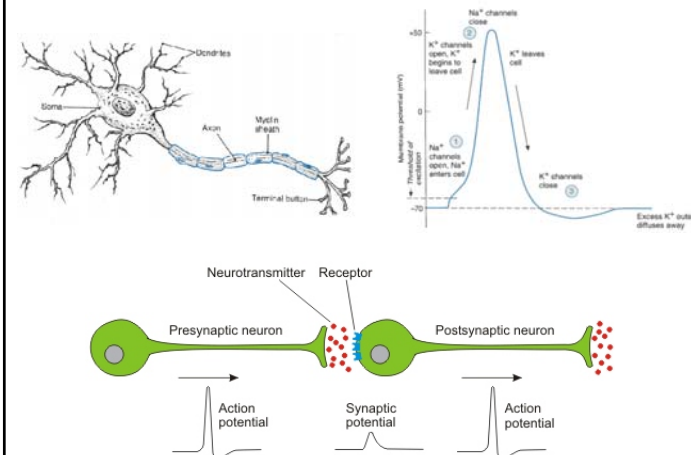
- **centrální nervový systém**
  - **mícha**
    - přijímá a zpracovává sensorické informace z kůže, kloubů a svalů (zadní rohy)
    - převádí motorické příkazy pro svaly na přední rohy (spínátní reflexy)
  - **mozek**
    - **mozkový kmen**
      - prodloužená mícha (medulla oblongata)
        - trávení, dýchání, srdeční rytmus
      - most (pons)
        - převádí informace o pohybu mezi mozkem a mozečkem
      - střední 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 přicházející informaci
    - **mozeček (cerebellum)**
      - kontroluje sílu a orientaci pohybu, účastní se procesu motorického učení
    - **přední mozek (telencefalon)**
      - diencephalon
        - thalamus – zpracovává většinu přicházející (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 buňky)
    - Schwannovy buňky

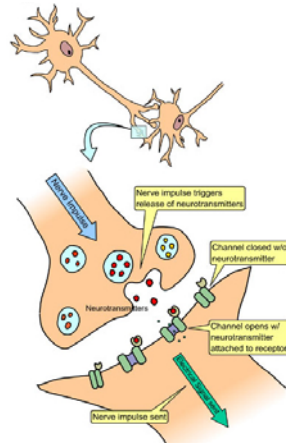


# Neurony/akční potenciál/vedení nermem

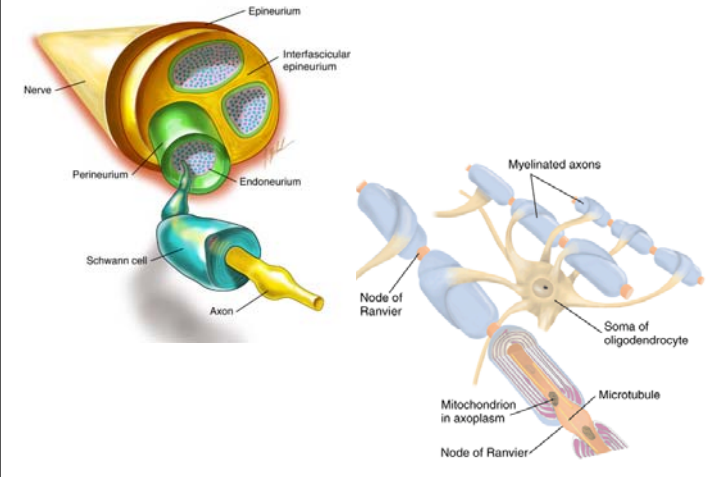


## Synapse/neurotransmittery

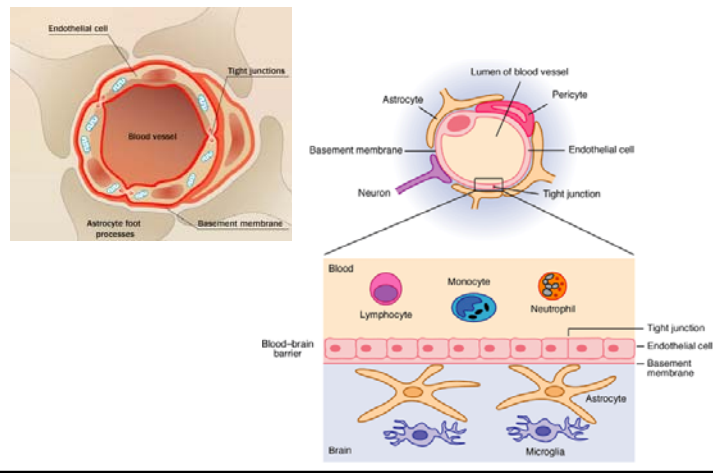
- elektrické synapse
- chemické synapse
  - excitační – způsobují depolarizaci
  - inhibiční – způsobují hyperpolarizaci ( $\uparrow K^+$  nebo  $Cl^-$  permeability)
- messengerové molekuly
  - neurotransmitery – syntéza, skladování a uvolňování
    - AK – Ach, glutamát, glycin, GABA
    - peptidy – substance P, endorfiny
    - monoaminy ( $1 \times NH_2$ ) – serotonin, dopamin, noradrenalin, adrenalin
  - neuromodulátory
    - endokannabinoidy, substance P, endorfiny
  - nervové růstové faktory
- odstraňování neurotransmiterů
  - enzymatická degradace (např. Ach)
  - re-uptake pre-synaptickými neurony (např. katecholaminy)
  - difuze z místa působení



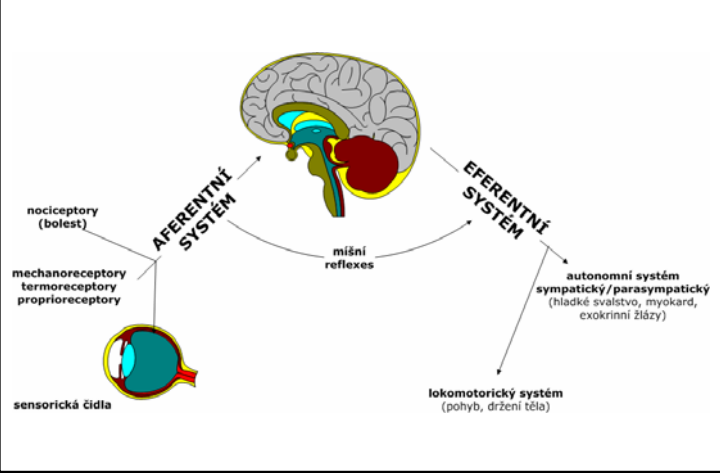
## Myelin a struktura nervu



## Krevně-mozková bariéra



## Organizace NS



## Přehled poruch NS

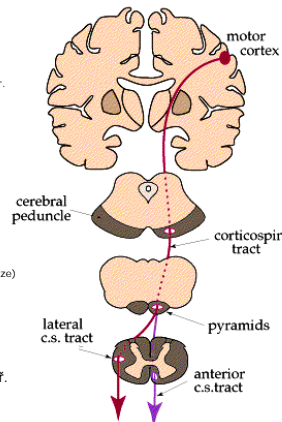
- aferentní systém
  - poruchy jednotlivých smyslů (tedy sensorických orgánů)
  - sensorické neuropatie
  - chronická či patologická bolest (neuralgie, kauzalgie, fantomová)
- eferentní systém
  - poruchy somatické motorického (pyramidálního) systému
  - poruchy extrapyramidálního systému
  - poruchy 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

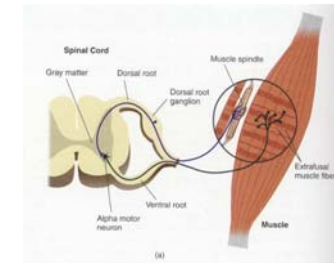
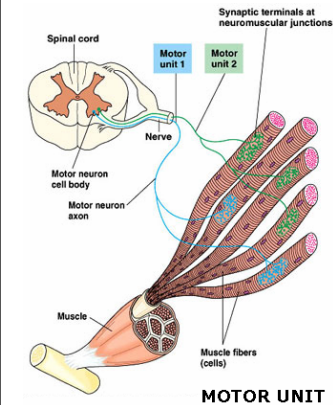
- nespecifické = porucha vnitřního prostředí organismu
  - hypoxie
  - teplota
  - koncentrace iontů
  - dostupnost substrátů/energie
- specifické pro nervový systém
  - vrozené
    - genetické
  - získané
    - ischemie
    - hemoragie
    - mechanické poškození (trauma)
    - (auto)imunita
    - tumory/metastázy

## Eferentní systém – motorické funkce

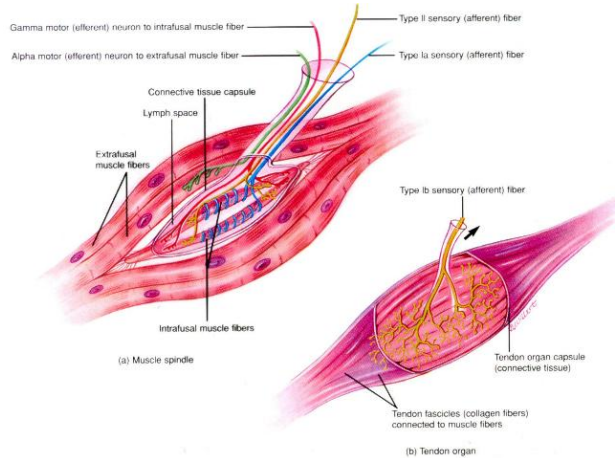
- pyramidový motorický systém
  - horní motoneuron (HMN)
    - pyramidové bb. primárního motorického kortexu (frontální lalok - gyrus precentralis – area 4)
    - kortikospinální (capsula interna) and kortikobulbární dráhy
    - decussatio "pyramida" v medulla oblongata
      - 50% se kříží a pokračuje jako tr. kortikospin. later.
      - zbytek ne a pokračuje jako tr. kortikospin. ventr.
  - dolní motoneuron (DMN)
    - ganglia motorických hl. nervů v kmeni nebo  $\alpha$ -motoneurony (a též  $\gamma$ -) 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 (okramný), zkrfžený 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 ( $\alpha$ - a $\gamma$ -motoneurony)



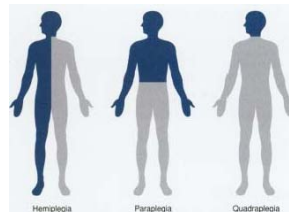
## Poruchy pohybu a svalového tonu

- 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



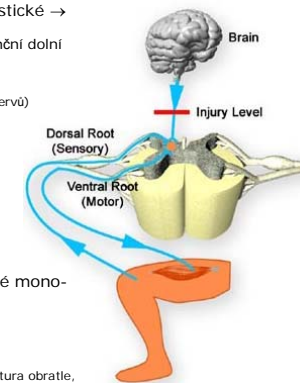
## Porucha pyramidového systému

- 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 "sklopovacího nože")
      - v důsledku poklesu inhibice spinálních reflexů
    - ↑ vybavnost sval. a slach. reflexů
      - pokles inhibice  $\alpha$ -motoneuronů
      - zvýšená aktivita  $\gamma$ -motoneuronů
    - přítomnost patologických reflexů (deliberační fenomény)
      - Babinskí
  - periferní, chabá paralýza** – léze DMN (motoneurony v předních rožích míšních a ganglií hl. nervů v mozk. kmeni, perif. nervy)
    - svalová hypotonie (ochablost)
    - fascikulace a fibrilace (spontánní depolarizace)
      - v důsledku poklesu kildového potenciálu a zvýšení citlivosti k Ach v denervovaném svaly
    - sval. atrofie
    - ↓ nebo chybění sval. a slach. reflexů



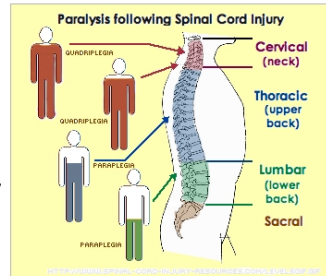
## Etiologie paralýz + topika

- 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 LMN)
    - 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.



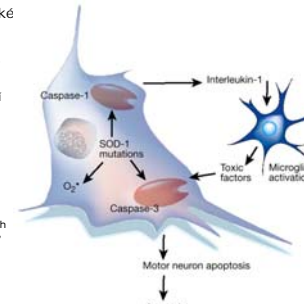
## Mišní léze

- postihuje motorické funkce, spinální reflexy, aferentní sensace 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 kontrolů 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 (nervace bránice)
      - porucha sympatik (hypotenze)
      - porucha kaudálního parasympatik (defekační a urinační reflex)
    - dolní Th, L a S
      - paraplegie
      - porucha číti
      - porucha kaudálního parasympatik (defekační a urinační reflex)
  - ale normální ovariální cyklus a průběh těhotenství (nebolestivě 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



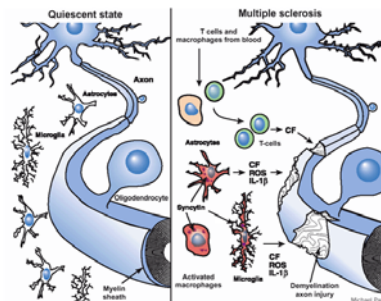
## Amyotrofická laterální skleróza

- fatální neléčitelné neurodegenerativní onemocnění v důsledku progresivní ztráty HMN a DMN míchy ( $\alpha$ -MN před. rohů), kmene (zejm. n. hypoglossus) a motorického kortexu
- naopak sensorické, vegetativní a některé motorické neurony (např. okulomotorické) a také mentální schopnosti zůstávají nepostíženy
- symptomy
  - časné – svalová slabost (zejm. drobné svaly ruky, mimické, jazyk)
  - později – progresující postižení hybnosti (kombinovaná spastická a chabá plegie), polykání (dysfagie) a řeč (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?
  - exotoxická – aktivace glutamate-gated kanálů?
  - autoimunita?



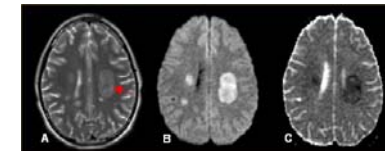
## Demyelinizace – sclerosis multiplex

- 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 mikroglije) 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)



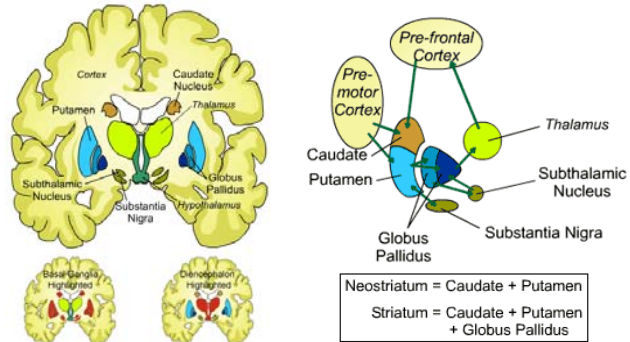
## Demyelinizace – sclerosis multiplex

- symptomy
  - iniciálně je predilekčně je poškozen optický nerv (přechodná porucha vidu), periventrikulární bílá hmota, kmen (polykání a řeč), mozeček (chůze), kortikospinální dráha (svalová slabost), spinotalamický trakt (vibrační číti)
  - psychologické projevy (únava, střídání nálad, deprese, euforie, porucha paměti) je důsledkem postižení bílé hmoty mozk. 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. l. polyneuropatie v důsledku perif. demyelinizace (Schwanovy bb.)





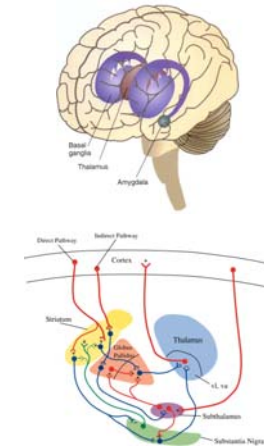
## Extrapyramidový systém – bazální ganglia



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

## Bazální ganglia/dráhy

- 1) aferentace z mozk. kůry a talamu
  - zejm. do neostriata – hl. vstupní brána BG
- 2) interní spojení mezi sebou
- 3) výstupy z BG (zejm. globus pallidus)
  - ascendentní – talamus
    - modulace aferentních informací do kůry
  - 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, n paralýzou!**
  - tremor
  - nechtěné pohyby
  - změny svalového tónu (hyperkontraktibilita nebo hypokontraktibilita)
  - pomalost a snížený rozsah pohybů

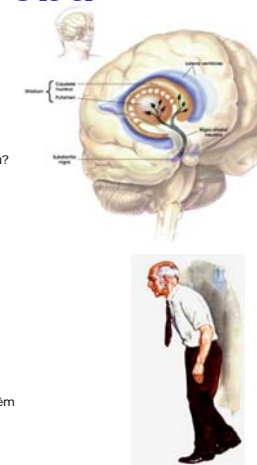


## Poruchy extrapyramidového systému

- (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

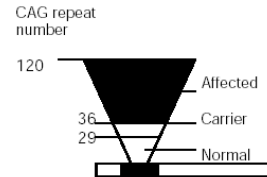
## Parkinsonova choroba

- degenerativní postižení buněk subst. nigra produkujících dopamin
  - progresivní destrukce nigrostriatální dráhy s následnou 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
- symptomy
  - klíčoví tremor
  - rigidity
  - 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

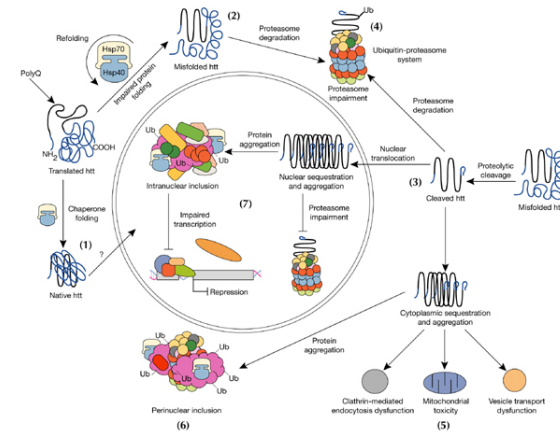


## Huntingtonova nemoc (chorea)

- prevalence 4-10/100 000 v bělošské populaci
- opozděná manifestace
  - nástup symptomů typicky mezi 35. – 50. rokem, ale závisí na genetice
  - umírá za 15-20 let po nástupu (~12% pac. spáchá sebevraždu)
- progresivní neurodegenerativní AD onemocnění v důsledku ztráty neuronů striata a kortexu
- etiopatogeneze
  - genetika - expanze CAG (Gln) trinukleotidových repetič v exonu 1 (celkem 67 exonů) genu kódujícího huntingtin (ch. 4p16.3)
    - htt je 350kDa protein kódovaný genem s normálním počtem CAG repetič 6 - 35
    - u HD je repetič 36 - 121
      - pozdější manifestace CAG < 60
      - časná manifestace CAG > 60
      - ale u jedinců s 36-40 repetičemi < 100% penetrance !!
      - délka repetič roste s generacemi při paternální transmissi - fenomén anticipace
    - mísfolded htt je obsažen v inkluzních těliscích, 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

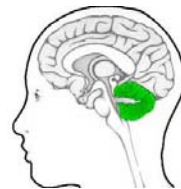


## HD - huntingtin

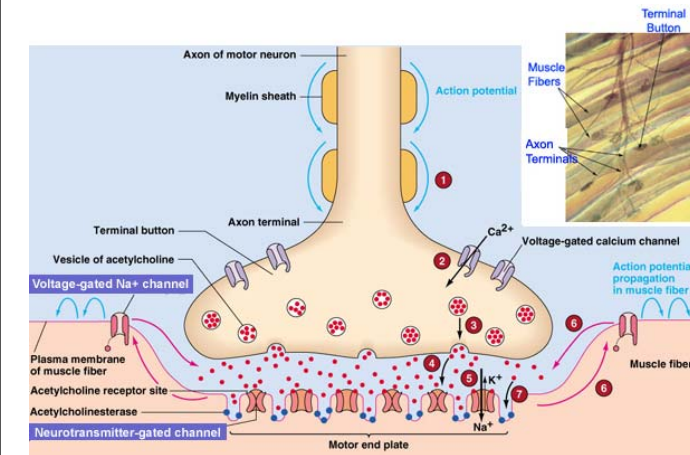


## Poruchy mozečku

- nezahajuje motorickou aktivitu, ale je nezbytný pro provádění pohybů zaměřených na cíl (prostorová a časová koordinace)
- důsledek
  - 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

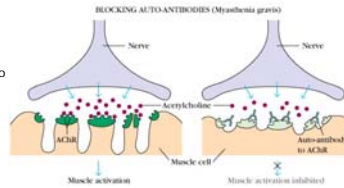


## Nervosvalová ploténka



## Poruchy nervosvalové ploténky

- chemické ovlivnění
  - curare-tyt
    - blok aktivace Ach receptorů (reverzibilní)
  - botulotoxin-tyt
    - 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 stimulují 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)

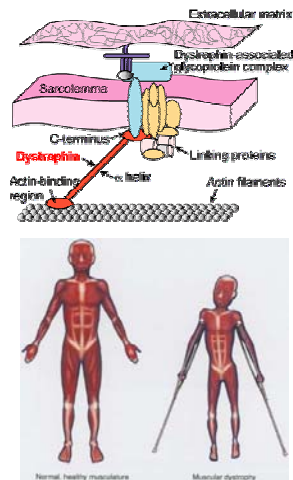


## Poruchy funkce kosterních svalů (myopatie)

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



## Myodystrofie

