

ПАТОФИЗИОЛОГИЈА НЕРВНОГ СИСТЕМА



Проф. др Зорица Јовановић

САДРЖАЈ ПРЕДАВАЊА

- Мишићна обољења
- Оштећење периферног неурона
- Guillain-Barre-ов синдром
- Мијастенија гравис
- Поремећаји možданог крвотока
- Мултипла склероза
- Обољења базалних ганглија
- Паркинсонова болест
- Хиперкинезије

НЕРВНИ СИСТЕМ

ЦЕНТРАЛНИ НЕРВНИ СИСТЕМ

ПЕРИФЕРНИ НЕРВНИ СИСТЕМ

Мозак: велики мозак, међумозак, средњи мозак, мали мозак, продужена мождина

Кичмена мождина

- 12 пари кранијалних нерава
- 31 пар спиналних нерава (сви мешовити)

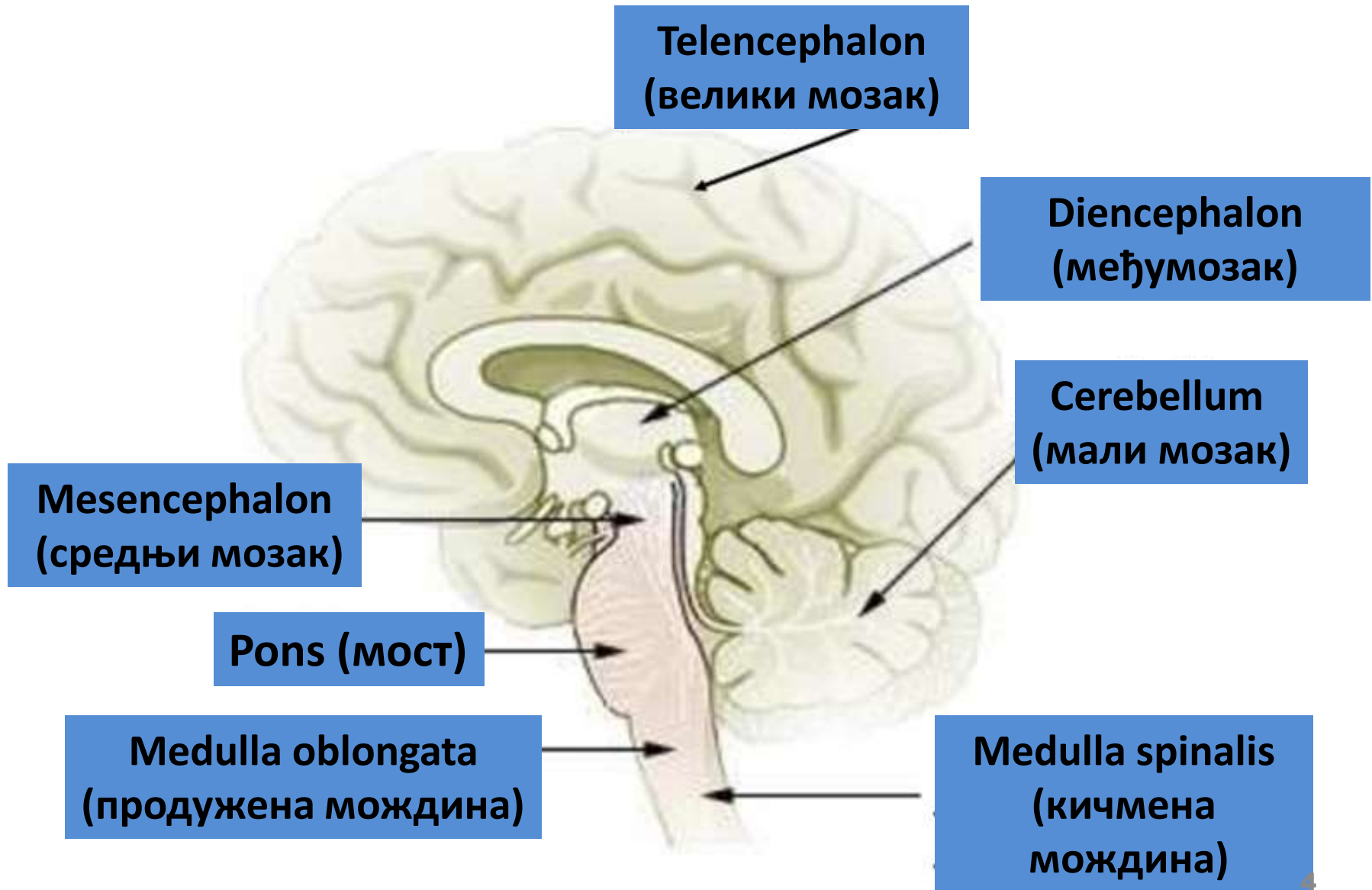
Вегетативни нервни систем

SIM

PAS

УЛОГА: управља организмом

Централни нервни систем



Поремећаји моторне функције нервног система

Моторна функција ЦНС-а

Моторне функције нервног система:

- Извођење **вољних** и **рефлексних** покрета
- Одржавање **равнотеже** тела и обезбеђивање стабилности за извођење покрета
- **Координација контракције** мишића која обезбеђује fine и глатке покрете

За извођење вољних покрета је потребан интегритет линије:

1. Централни (горњи) моторни неурон - тела у примарној моторној кори (*girus praecentralis*, ареа 4 по Brodman-у).

Главну улогу у вршењу моторне функције централног нервног система:

- Моторна кора великог мозга

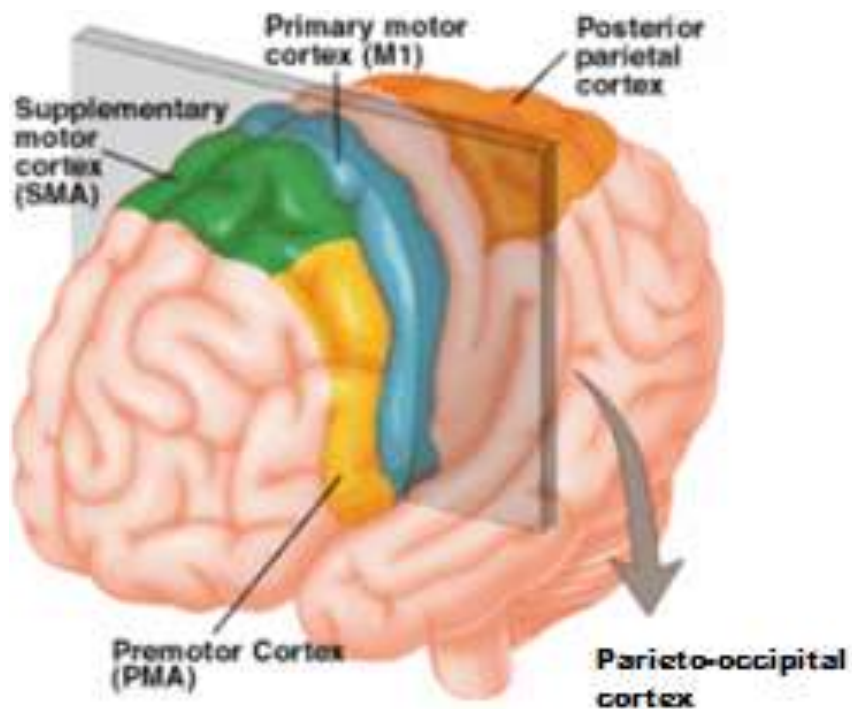
- Базалне ганглије

- Мали мозак

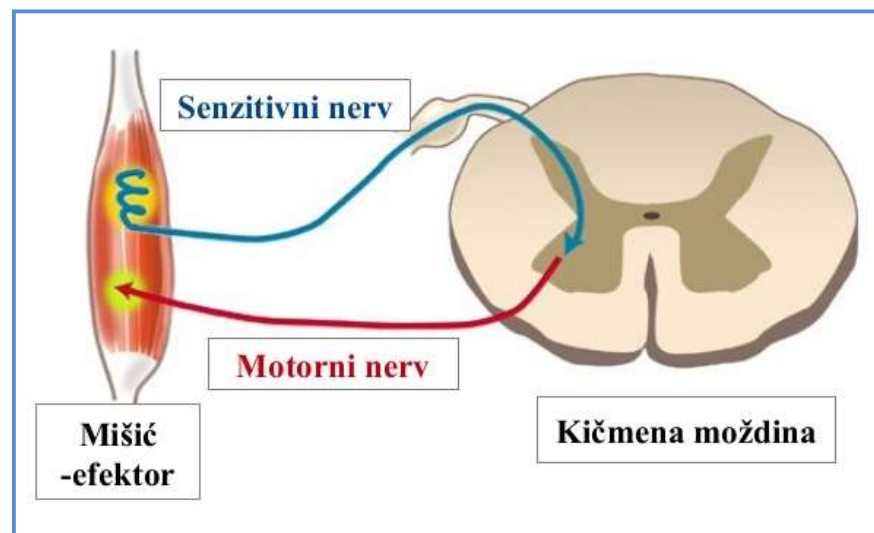
2. Периферни (доњи) моторни неурон: тела у предњим роговима кичмене мождине и моторним једрима кранијалних нерава, аксони налазе у саставу моторних нерава екстремитета и тупа и моторних кранијалних нерава

3. Мишићи

Примарни моторни кортекс (централни моторни нерв)



Предњи рогови кичмене мождине (периферни моторни нерв)



Моторни кранијални нерви:

- n. oculomotorius (III)
- n. trochlearis (IV)
- n. abducens (VI)
- n. accessorius (XI)
- n. hypoglossus (XII)

Мешовити кранијални нерви:

- n. trigeminus (V)
- n. facialis (VII)
- n. glossopharyngeus (IX)
- n. vagus (X)

НЕУРОМИШИЋНА ОБОЉЕЊА

- **Обољења мишића**
- **Поремећаји неуромишићне спојнице**
- **Поремећаји периферних нерава**

Обољења мишића

- Мишићне атрофије
- Метаболичке миопатије
- Запаљенска обољења мишића (полимиозистис; дерматомиозитис)
- Миотоније
- Периодичне парализе

Мишићне атрофије

Хронична обољења која се одликују прогресивном слабошћу и атрофијом неких група мишића

- **Мишићне дистрофије (примарне миопатије):** примарно обољења мишића
- **Секундарне мишићне атрофије:** последица оштећења (или обољења) периферног моторног неурона

МИШИЋНЕ ДИСТРОФИЈЕ

- Примарна, наследна обољења мишића, која се карактеришу прогресивном слабошћу и дегенерацијом скелетних мишића (мада могу захватити и друге органе).
- Углавном су захваћени проксимални мишићи (карлични и рамени појас)

Duchenne-ov oblik distroфије (псеудохипертрофични)

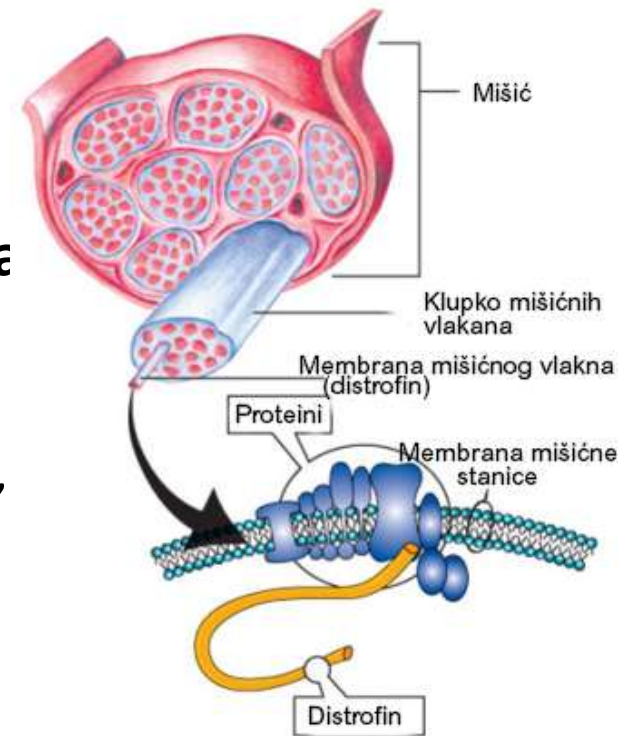
Наслеђивање: преко X хромозома (жене преносиоци, дечаи обољевају)

Рани почетак (прве 3 године живота)

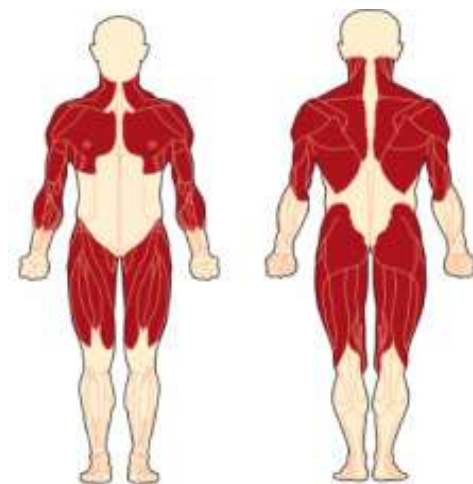


Duchenne-ов облик дистрофије (псеудохипертрофични)

Узрокован недостатком протеина **Дистрофина** (Дистрофин: субсарколемални протеин који је везан трансмембранским комплексом за ламинин у екстрацелуларном простору, повезује цитоскелет и екстрацелулерни матрикс и омогућава контрактилност мишићног влакна).



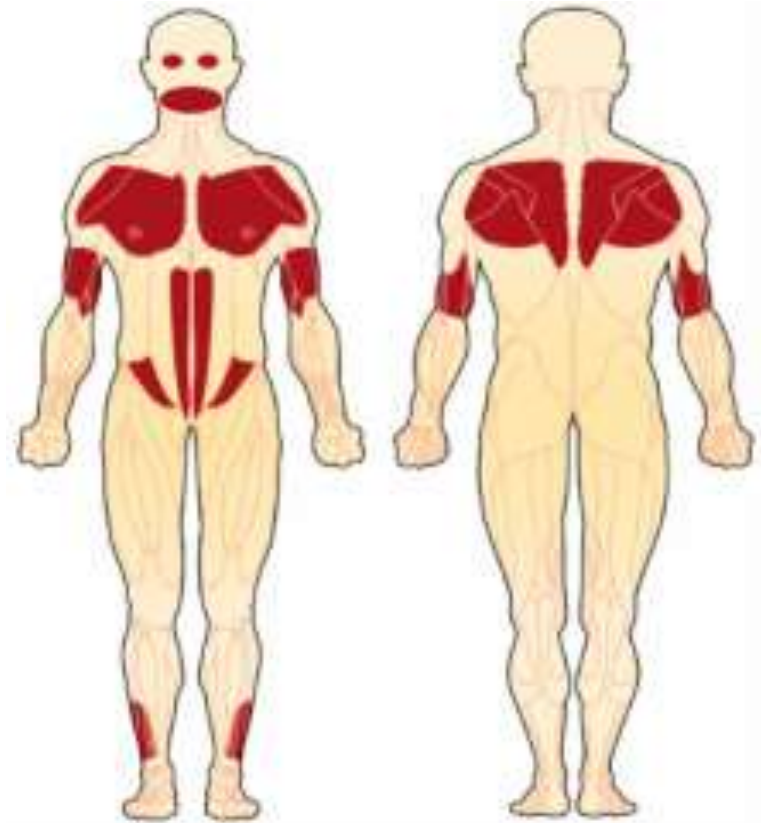
- Симетрично захваћени мишићи карличног и раменог појаса
- Псеудохипертрофија мишића
- Може захватити срце и респираторне мишиће
- **Бекер-ова дистрофија**: лакши облик Duchenne-ове дистрофије (смањен Дистрофин)



Фациоскапуларна мишићна дистрофија

Наслеђивање: аутозомно
доминантно (Хромозом 4).

Захвата мишиће око очију и уста,
затим рамена, надлактице, а некад
и мишиће кукова и абдомена.



Limb-Girdle (LGMD) дистрофија

-појасна мишићна дистрофија-

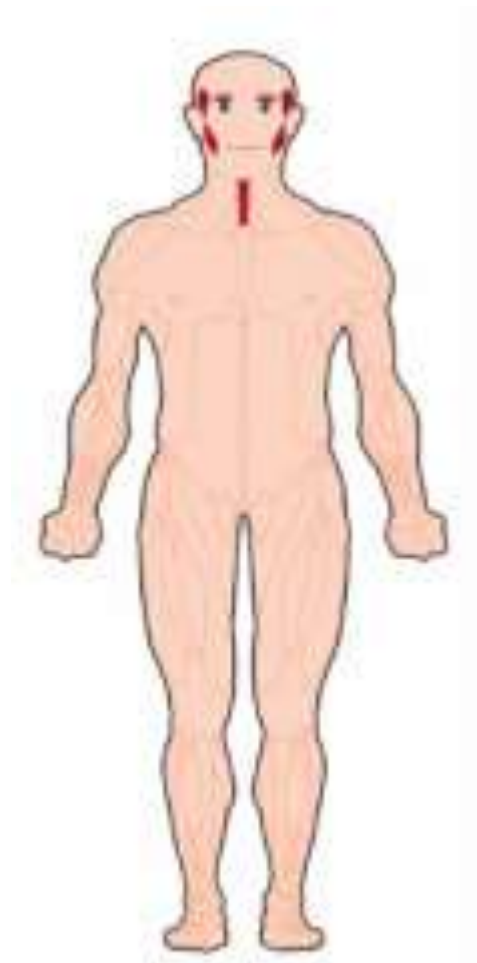
- Наслеђивање: аутозомно доминантно или рецесивно
- Споро прогресивна дистрофија
- Слабост мишића рамена и кукова.



Орофарингеална дистрофија

Наслеђивање: аутозомно
доминантно (ретко рецесивно)

Слабост очних, мишића
лица и фаринкса.



Миотонична дистрофија (Steinert-ова болест)

- **Миотонија:** отежана и одложена релаксација мишића после снажне вољне контракције.
- Наслеђивање: доминантно или рецесивно (почиње у адолесценцији или код одраслих).
- Миотонија (прстију и језика)
- Дистрофија (шаке, подлактице, фациес миопатика, лабудов врат)
- Дистрофије осталих органа (атрофија тестиса, атрофија мозга, катаракта, фронтална алопеција).

- **Обољења периферних нерава**

По хистолошкој грађи и начину провођења акционих потенцијала, нервна влакна се деле:

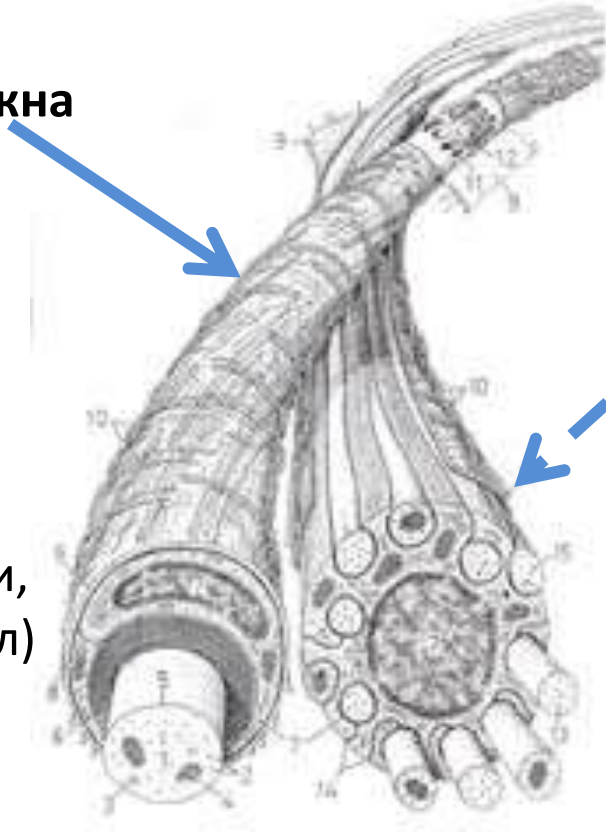
Мијелинска или влакна типа А.

Шванове ћелије

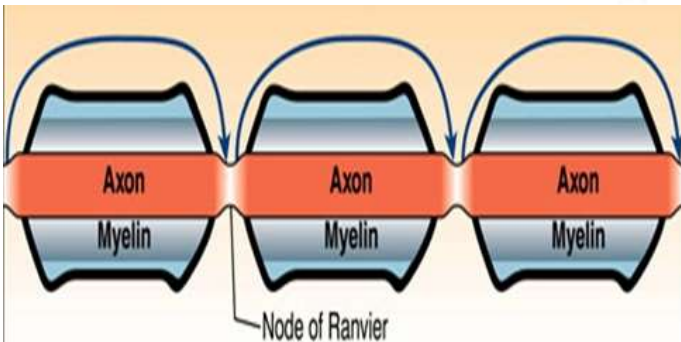
Мијелински омотач:

Липиди (цереброзиди,
сулфатиди, холестерол)
70-80%

Протеини: 20-30%.

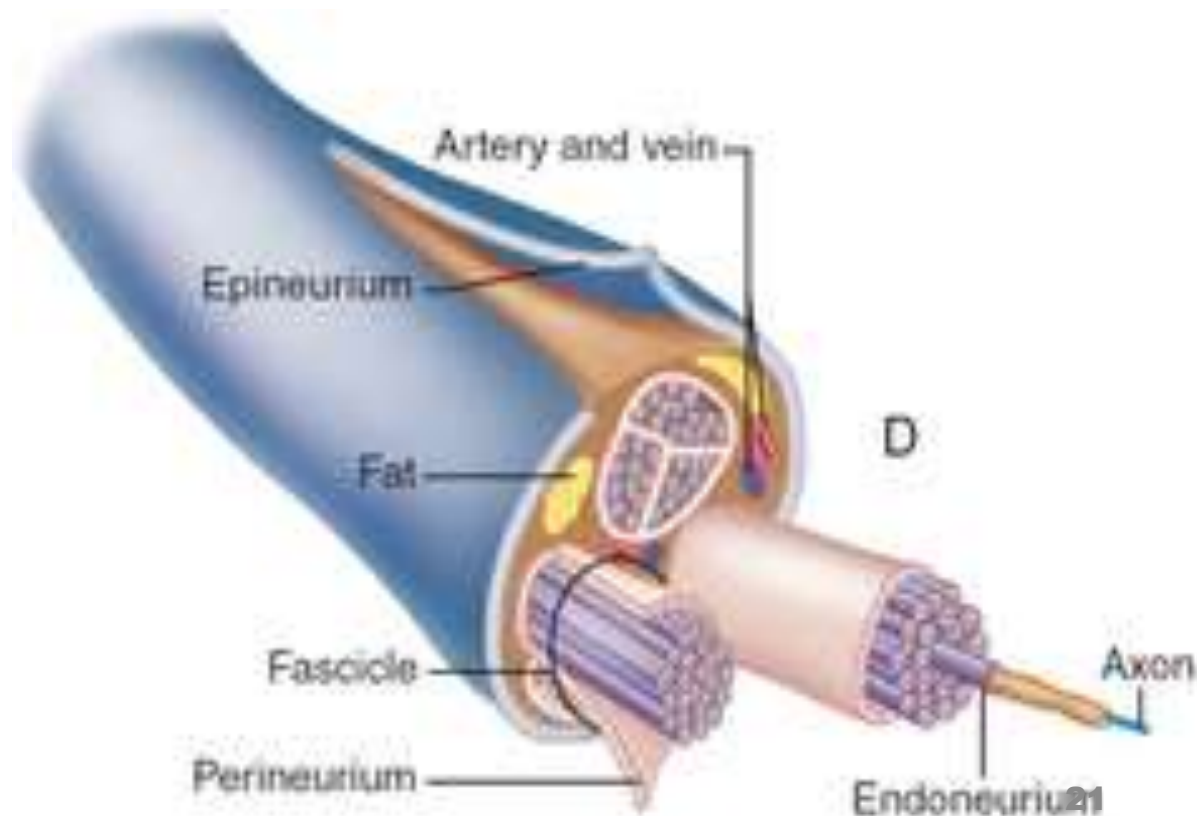


**Амијелинска или влакна
типа Ц** (немају мијелински
омотач већ је неколико
њих утиснуто у Шванову
ћелију).



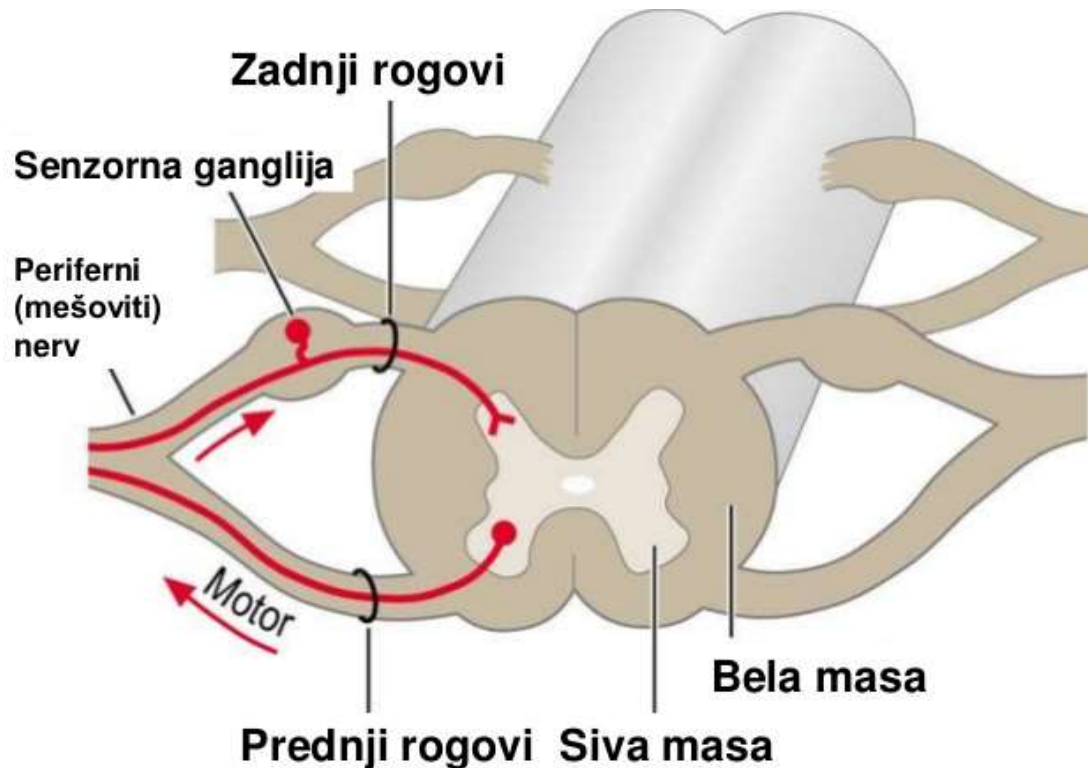
Периферна нервна влакна

- Епинеуријум
- Перинеуријум
- Ендонеуријум



Неуропатије

Неуропатије су обољења периферног нервног система од **коренова кичмене мождине** до слободних нервних завршетака периферних нерава.



Подела неуропатија

Подела:

- Наследне
- Стечене

Подела према току:

- Акутне (неколико дана до 6 недеља)
- Субакутне (6 недеља до 6 месеци)
- Хроничне (више од 6 месеци)

На основу клиничке слике неуропатије се деле на:

- Моторне
- Сензорне
- Сензомоторне
- Аутономне неуропатије

Подела неуропатија према распрострањености

- **Мононеуропатије** - симптоми и знаци оштећења функције једног периферног нерва (најчешће последица **повреде** или услед **компресивног оштећења** периферних нерава у њиховим физиолошким каналима).
- **Полинеуропатије** - лакше или теже захваћени сви периферни нерви симетричне дистрибуције.

Мононеуропатије

Етиологија:

- **Лацерација** (трансекција или пресецање): са делимичним или потпуним прекидом континуитета
- **Истезање** (тракција) и **контузије**: (континуитет нерва очуван)
- **Компресије** и **исхемије**
- **Ињекционе повреде**
- **Електричне, термичке и радијационе повреде**

Оштећење периферног моторног неурона -примери-



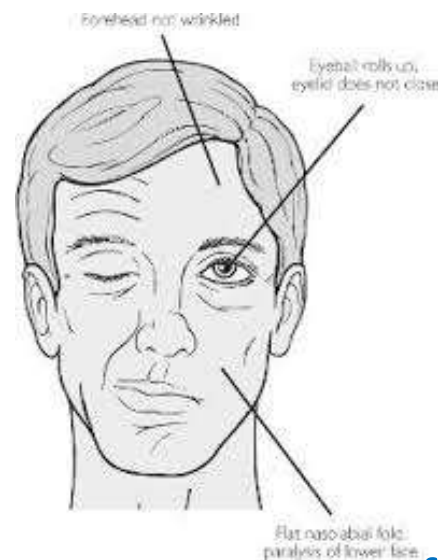
Парализа n. radialis



Парализа n. medianus



Парализа n. peroneus



Периферна парализа n. facialis

Степени оштећења периферног нерва

Неуропраксија (I степен): делимично (сегментно) оштећење мијелинске овојнице, са очуваним континуитетом аксона. Опоравак за 3 до 6 недеља.

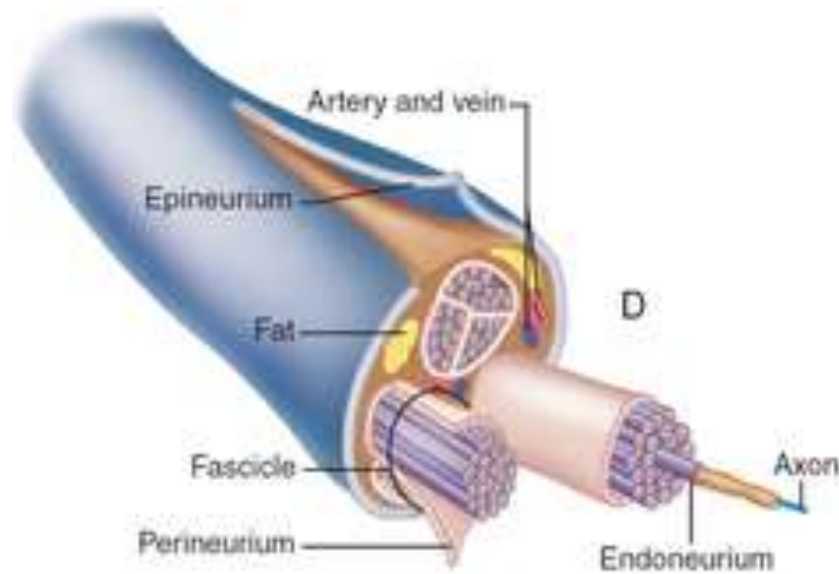
Аксонотмеза (II, III, IV степен)

II степен: прекид континуитета аксона и мијелинског омотача, праћене дисталном **Waller**-овом дегенерацијом и регенерацијом. Очуван ендонеуријум.

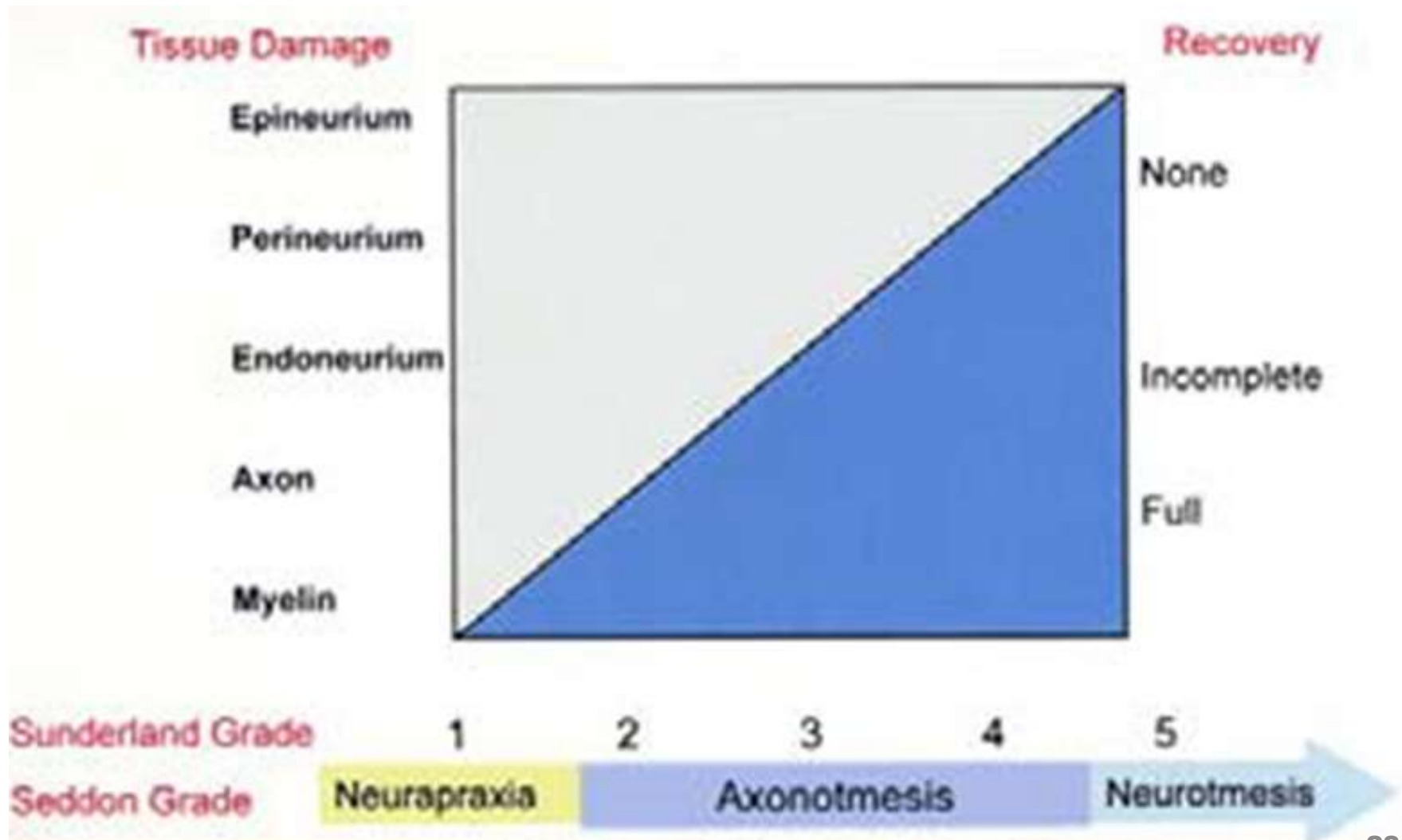
III степен: оштећење **ендонеуријума**. Епинеуријум и перинеуријум су очувани. Процес регенерације некомплетан.

IV степен: перинеуријум оштећен. Епинеуријум очуван. Регенерације нема.

Неуротмеза (V степен): потпуни прекид континуитета нерва. И епинеуријум оштећен.



Степени оштећења периферног нерва и опоравак



Тежина оштећења неурона

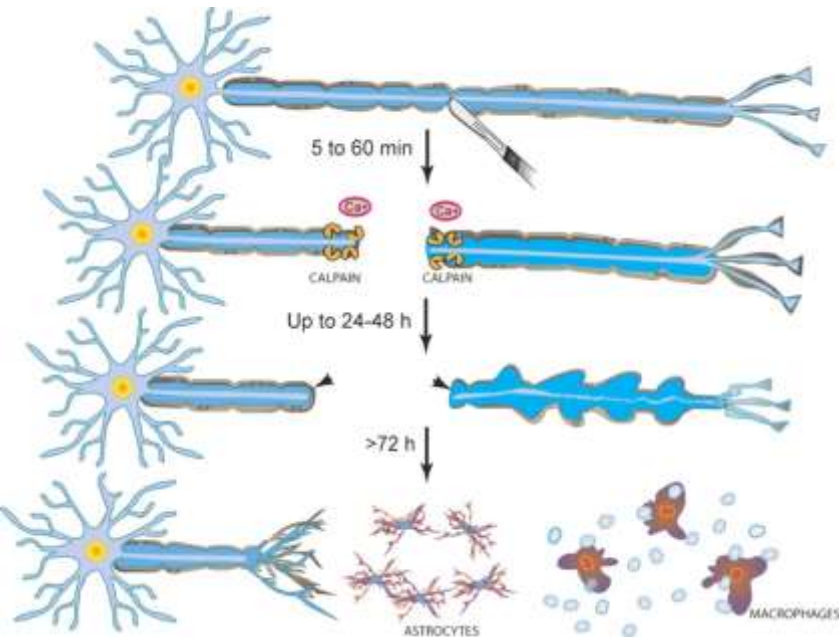
Тежина оштећења неурона зависи од:

1. **облика, природе и осетљивости неурона**
2. **места лезије аксона** (проксималне лезије аксона, које су ближе ћелијском телу, теже су од дисталних)
3. **постојање колатерала пре места лезије**
4. **фактора раста или неуротрофина**
5. **других фактора** (нпр. стање малих крвних судова)

Облици дегенеративних поремећаја:

- Waller-ова дегенерација (антероградна дегенерација)
- Ретроградна дегенерација

Waller-ова дегенерација периферног неурона



5–30 мин након оштећења дистални и проксимални део пресеченог нервног влакна подлежу **акутној дегенерацији аксона** услед повећања интрацелуларног калцијума, који активирају калцијум зависне протеазе, калпаине. Спора аксонална ретракција - **аксонски булбус**.

Следећих 24-48 сати је период релативне латенце

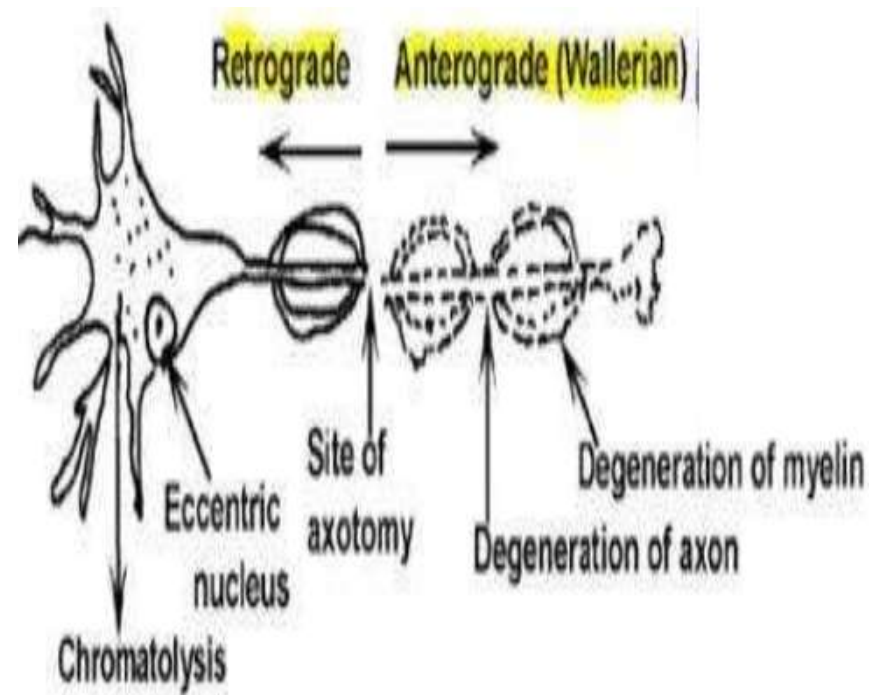
Након 72: дезинтеграција аксоплазматског микротубула и неурофиламената дисталног дела.

Мијелински омотач се дезинтегрише у масне капљице (промене се јављају од 8 до 35 дана). Макрофагне ћелије отклањају дебрис.

Ретроградна дегенерација периферног нерва

Патолошке промене које се догађају у аксону **проксимално** од места оштећења и ћелијском телу неурона .

- Промене у **аксону**: до првог Ранвјеровог сужења сличне су променама у дисталном делу аксона.
- Промене у **соми** неурона: почињу унутар 48 сати од повреде (максимум 15-20 дана): хроматолиза Нислових гранула, дезинтеграција Голџи апарата, неурофибриле нестају, оток ћелијског тела (акумулација воде), једро се поставља периферно, некада долази до изласка једра из ћелијског тела.



Регенерација периферног нерва

Регенерација је могућа ако је: једро у ћелијском телу **неоштећено** и ако су делови пресеченог нерва у **контакту**.

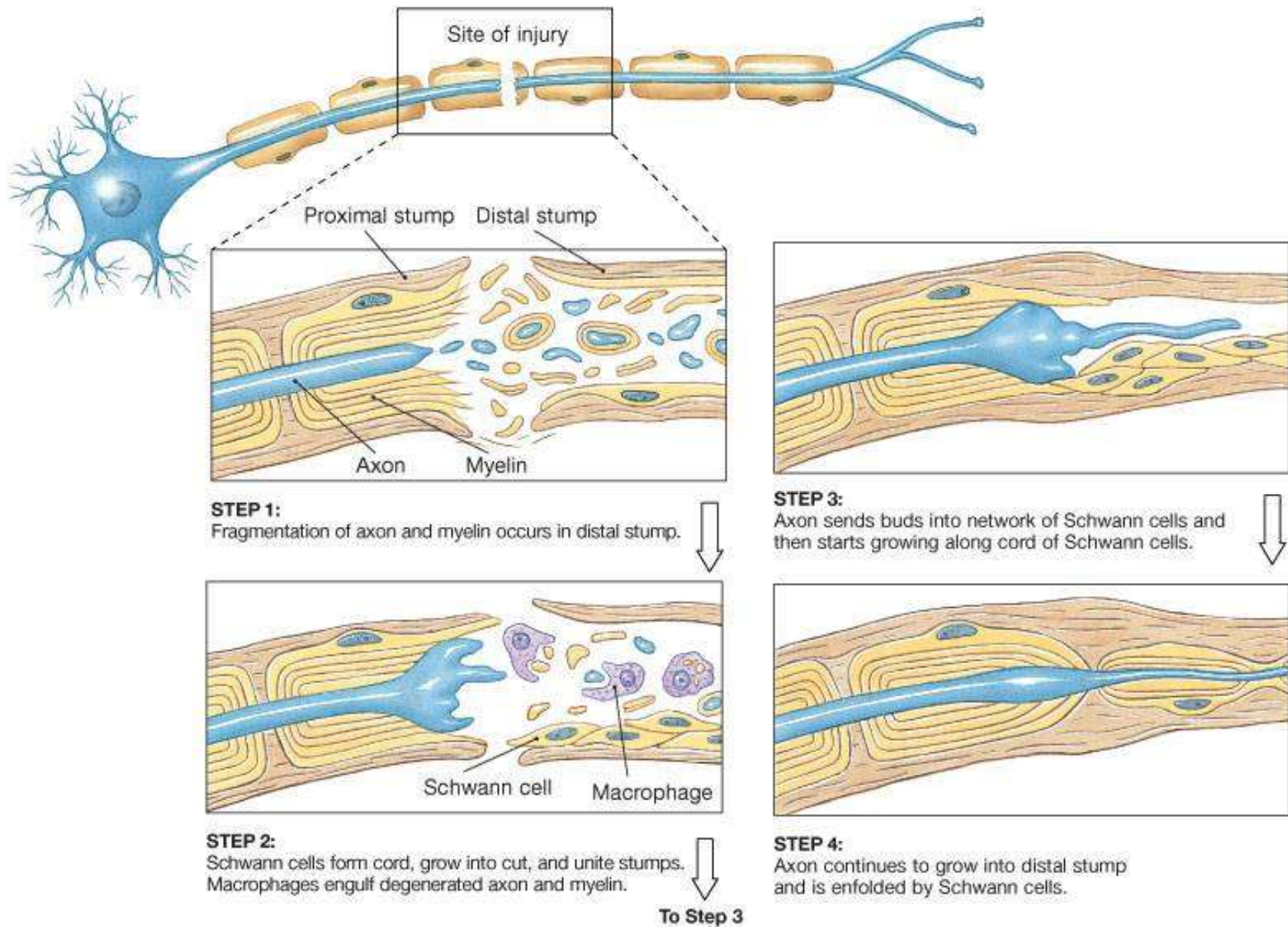
Почиње 36 часова након повређивања, формира се **конус раста** са бројним **филоподијама** (аксонски изданци), које функционишу као сензори за детектовање присуства Шванових ћелија.

Проксимални крајак нервног проналази **ендонеурални тубус** дисталног крајка и ураста у њега. Раст и елонгација нервног влакна (брзином од 3.5–4 mm на дан). Овај процес се завршава 3 месеца од повреде.

- Мијелинизација траје годину дана.
- У ћелијском телу се опоравља Нислова супстанца, Голџијев апарат, ћелија губи воду, а једро заузима централну позицију.
- Функционални опоравак нерва је дуготрајан.

Уколико не дође до успешне регенерације нервних влакана, могу да настану дезорганизоване, туморске масе саздане од неурита и Шванових ћелија заробљених у везивном ожиљку (**неуриноми**).

Дегенерација и регенерација периферног нерва



Симптоми оштећења периферног моторног неурона

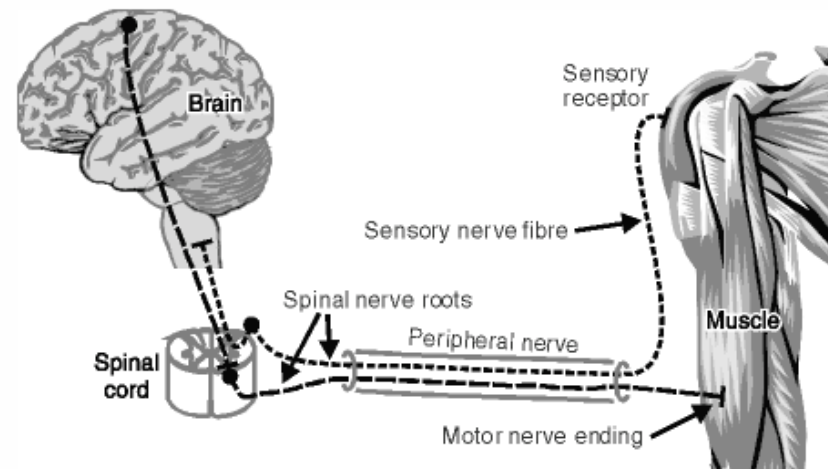
1. **Сегментне или периферне** слабости одређене групе мишића
2. **Атрофија или хипотрофија** мишића
3. **Мишићни тонус** је снижен или угашен (хипотонија или атонија)
4. **Рефлексна активност** - смањена (или угашена)
5. **Патолошки рефлекси** се не појављују
6. **Фасцикулације** (спонтани трзаји мишићних снопова) и фибрилације
7. Испади **сензибилитета** (по типу расподеле периферних живаца и сегментни или радикуларни испади).

Полинеуропатије-етиологија

1. **Метаболичке и ендокрине неуропатије** (дијабетесна, уремијска, хепатична неуропатија, неуропатија код хипотиреозе, хипертиреозе, акромегалије)
2. **Нутритивне** (бери-бери неуропатија, код дефицијенције и интоксикације витамином В6)
3. **Токсичне** неуропатије (**алкохолна** неуропатија)
4. **Аутоимунске** неуропатије (Guillain-Barre-ов синдром)
5. **Инфективне** неуропатије (HIV инфекција, херпес зостер, лајмска болест, дифтерија, лепра)
6. Неуропатије удружене са **васкулитисима**, обољењима **везивног ткива** и **грануломатозним** обољењима.

Guillain-Barre-ов синдром

- Аутоимунско обољење периферних неурона
- Демиелинизирајућа полинеуропатија, која више захвата моторне неуроне
- Мијелински омотач спиналних и кранијалних нерава је оштећен дифузним инфламаторним процесом
- У већини случајева покреће га **вирусна** инфекција(1-3 недеље по вирусној инфекцији)



Етиологија Guillain-Barre-овог синдрома

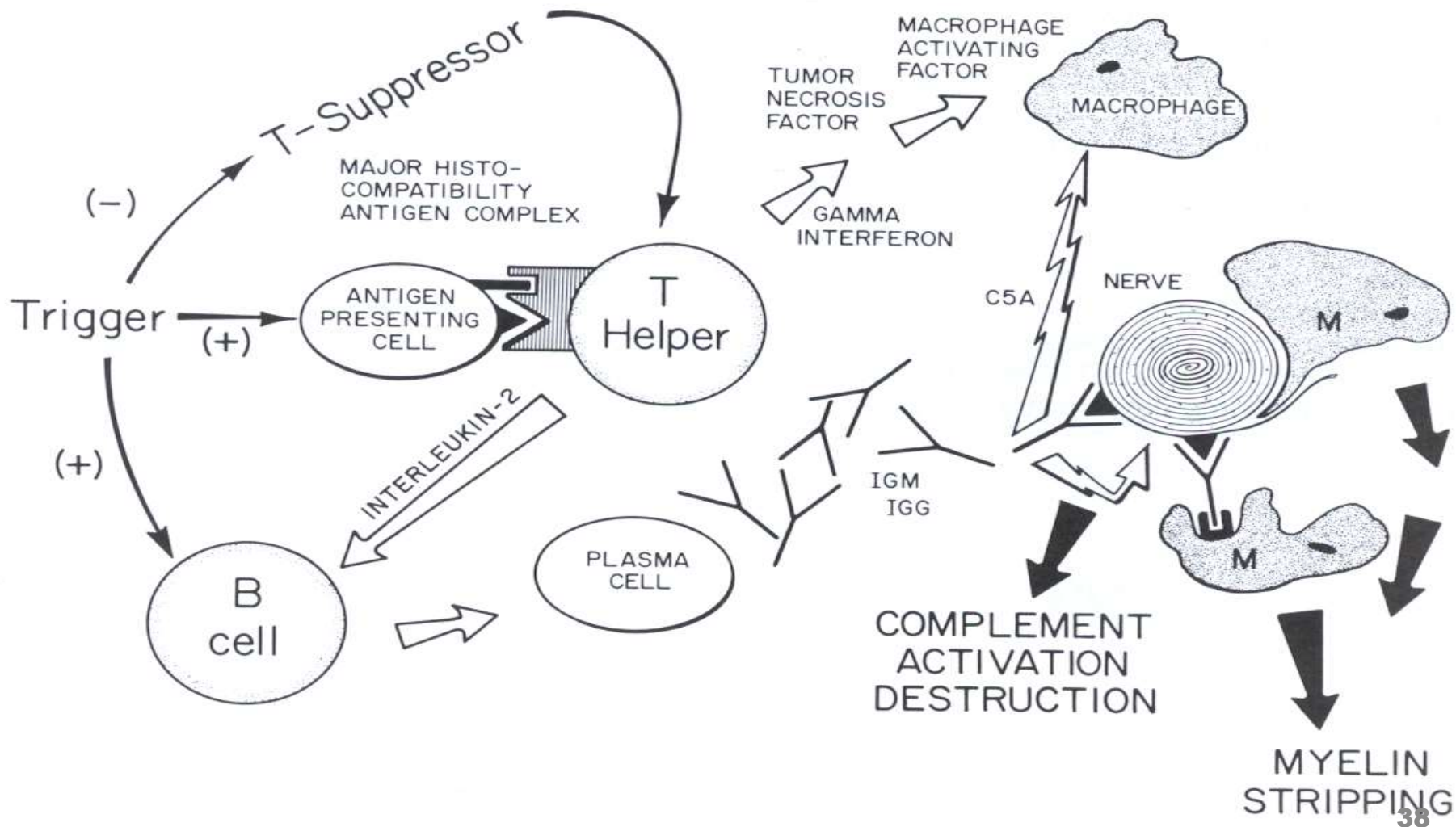
Инфекција

- **Вируси:** Influenza, Coxaki, EBV, Herpes, HIV, Hepatitis, CMV
- **Бактерије:** Campylobacter jejuni, Mycoplasma, E. coli
- **Паразити:** Plazmodium malarije, Toxoplasma

Други узроци: имунизација, неки лекови и токсини, трудноћа, операције, трансплатација костне сржи, системска обољења везивног ткива, саркоидоза, Ходчкинов лимфом, хипертиреоидизам, итд.

Патогенеаза Guillain-Barre-овог синдрома

Молекуларна мимикрија

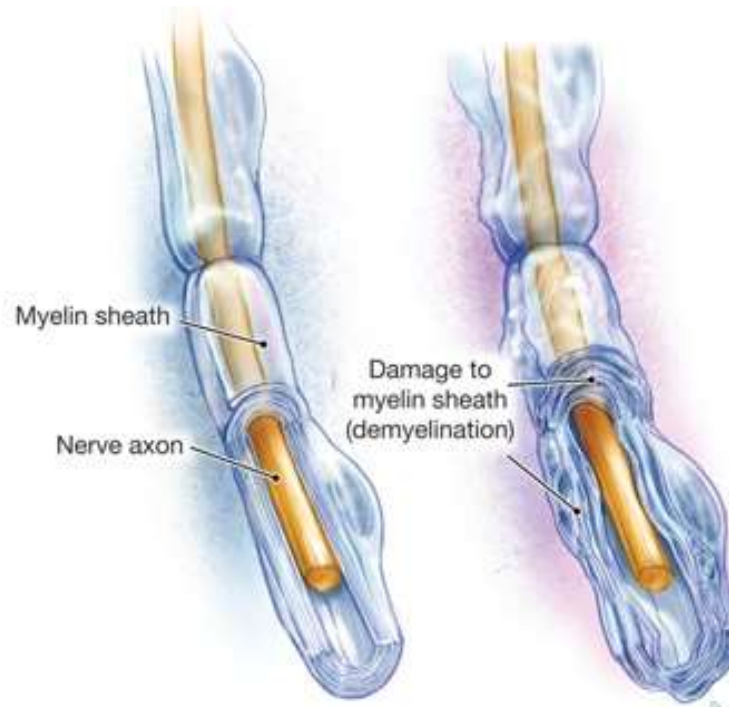


Патогенеза Guillain-Barre-овог синдрома

Деструкција се најчешће јавља између Ранвијерових сужења

Опоровак је могућ ако ћелијско тело (сома) **није** оштећено

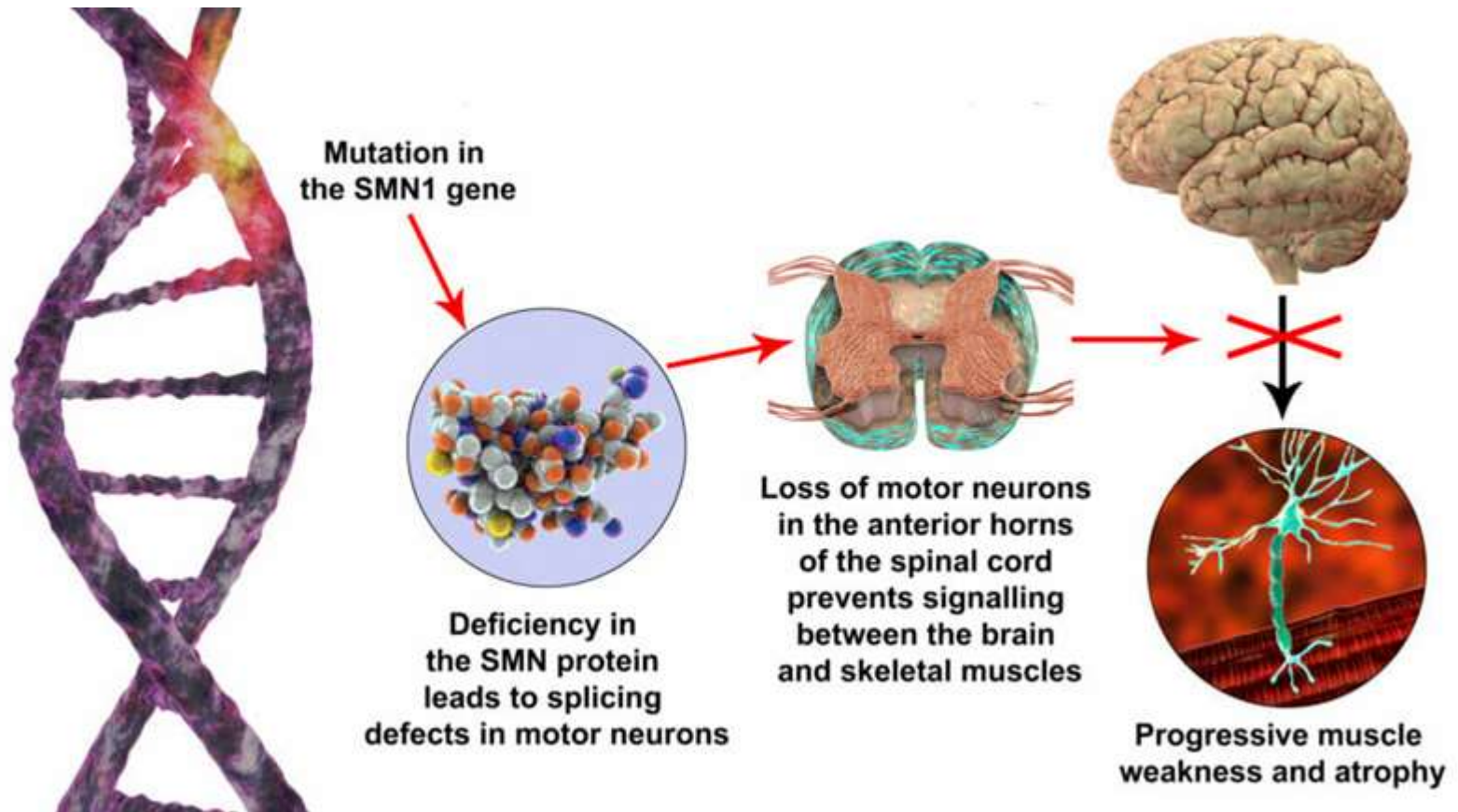
Ако **је** ћелијско тело (сома) оштећено → Трајно оштећење



Спинална мишићна атрофија (СМА)

- СМА представља друго најчешће аутозомно-рецесивно обољење (након цистичне фиброзе)
- Најчешћи облик СМА узрокован је мутацијом гена ***SMN1*** (engl. *Survival motor neuron 1*) на 5. хромозому (најчешће хомозиготна делеција ***SMN1*** на 5q13 хромозому)
- Долази до пропадања **α-моторних неурона** у предњим роговима кичмене мождине, што најпре узрокује **слабост** мишића, а потом и њихову **атрофију**
- Атрофија проксималних вољних мишића израженија је код доњих него горњих екстремитета, док мишићи очију и лица никада нису захваћени болешћу
- Како болест напредује, слабост и атрофија мишића захватају и дисталне вољне мишиће, од би на крају био захваћен цео труп

Етиопатогенеза СМА



Облици СМА

- **СМА тип I** (акутна дечија СМА) је најтежи облик СМА. Симптоми се јављају у првих шест месеци живота новорођенчета. Очекивана дужина живота код највећег броја деце је 2 године.
- **СМА тип II** (хронична дечија СМА) је лакши облик болести. Симптоми се јављају између 6. и 18. месеца живота новорођенчета. Већина доживи 20. годину.
- **СМА тип III**, јувенилни облик.
- **СМА тип IV**, адултни облик (најблажи облик).

Амиотрофична латерална склероза

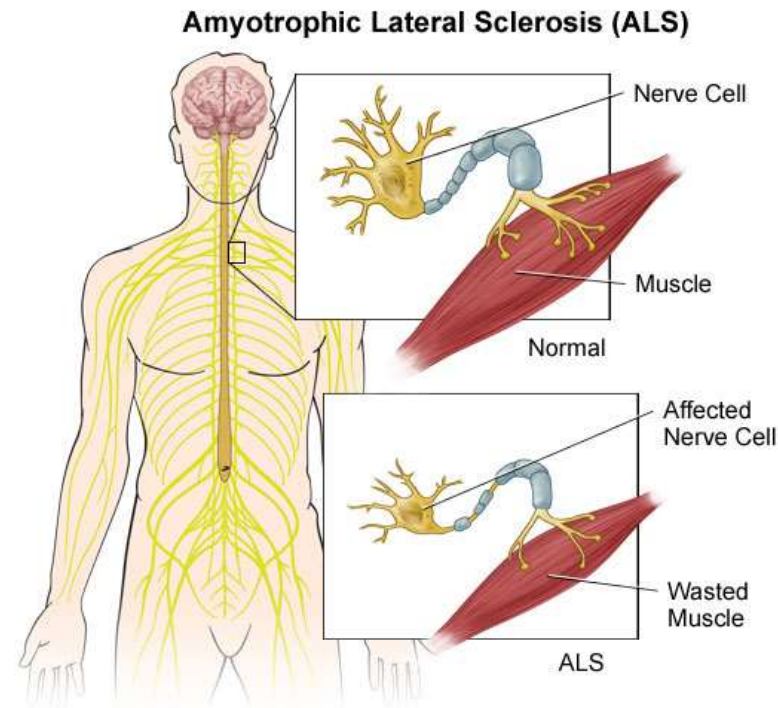
Прогресивно неуродегенеративно обољење (преживљавање 2-4 година). Дегенерација периферног моторног неурона у кичменој моздини и централног моторног неурона који гради пирамидни пут.

Јавља се између 40 и 70 година
60% су мушкарци

Први знак је асиметрична слабост, атрофија и фасцикулације мишића екстремитета, или се јављају булбарни знаци (дисфагија, дисартрија).

Етиологија: непозната

1. Фамилијарни облик (мутација гена за SOD1 на 21 хромозому)
2. Спорадични облик (90%)



Патофизиологија неуромишићне спојнице

Мијастенија гравис

Мијастенија гравис - хронично аутоимунско обољење неуромишићне спојнице праћено слабошћу и заморљивошћу скелетних мишића.

Облици мијастеније гравис

1. Окуларни облик (подизачи капака и спољашњи очни мишићи)

птоза, двослике

2. Генерализовани облик (проксимални мишићи екстремитета,

екстензори врата, мишићи трупа, респираторни мишићи)

3. Булбарни облик (IX, X, XI и XII кранијални нерв) -

карактеристичан израз лица, промене гласа и говора, тешкоће са гутањем

Етиопатогенеза мијастеније гравис

Генска диспозиција (удруженост са **DR3** и **DQw2** субтипovima HNK)

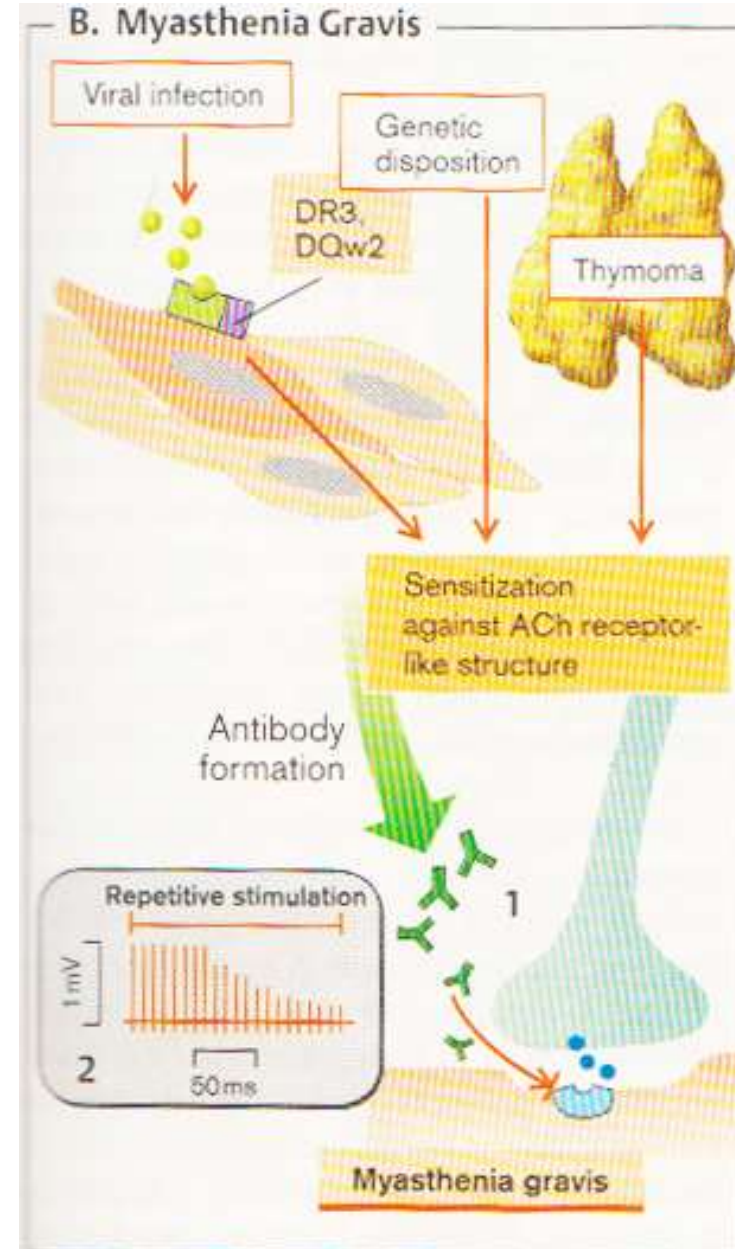
Вирусне инфекције:

цитомегаловирус и херпес
симплекс вируси

Механизам: **молекуларна
мимикрија**

Патолошке промене тимуса

(хиперплазија, тимом)-код 75%
оболелих



Етиопатогенеза мијастеније гравис

Поремећај је на постсинаптичкој мембрани:

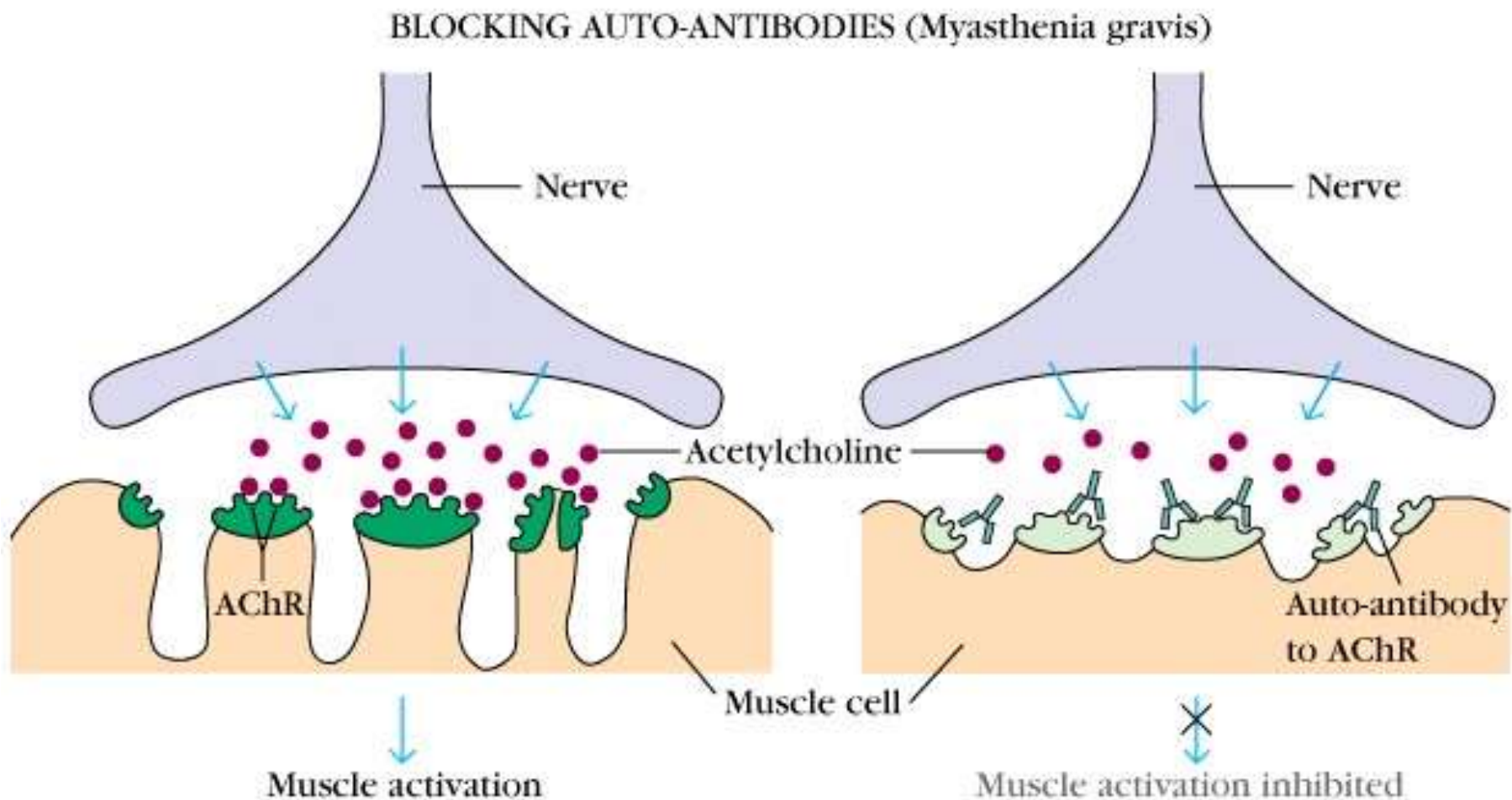
- смањење броја и величине постсинаптичких набора
- смањење броја nACh рецептора

Поликлонска производња анти-AChR антитела (IgG)

Механизми којима IgG смањује број nACh рецептора:

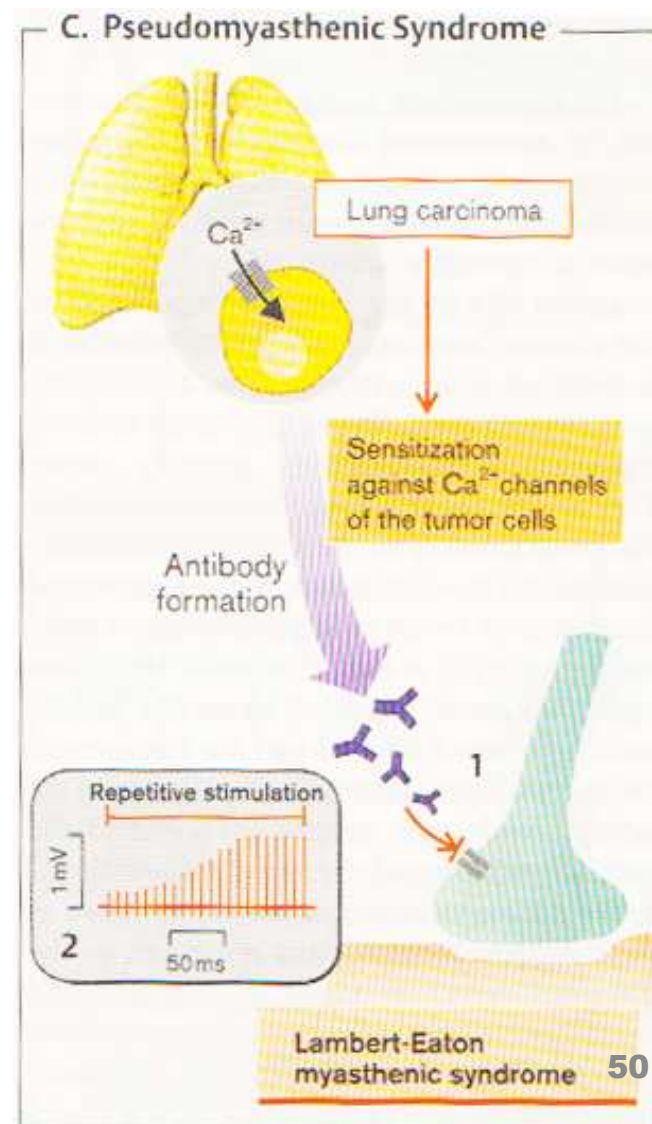
- блокирањем активних места везивања ACh на рецепторском комплексу
- променом метаболичког обрта рецептора, убрзањем разградње
- деструкцијом постсинаптичких набора

Етиопатогенеза мијастеније гравис

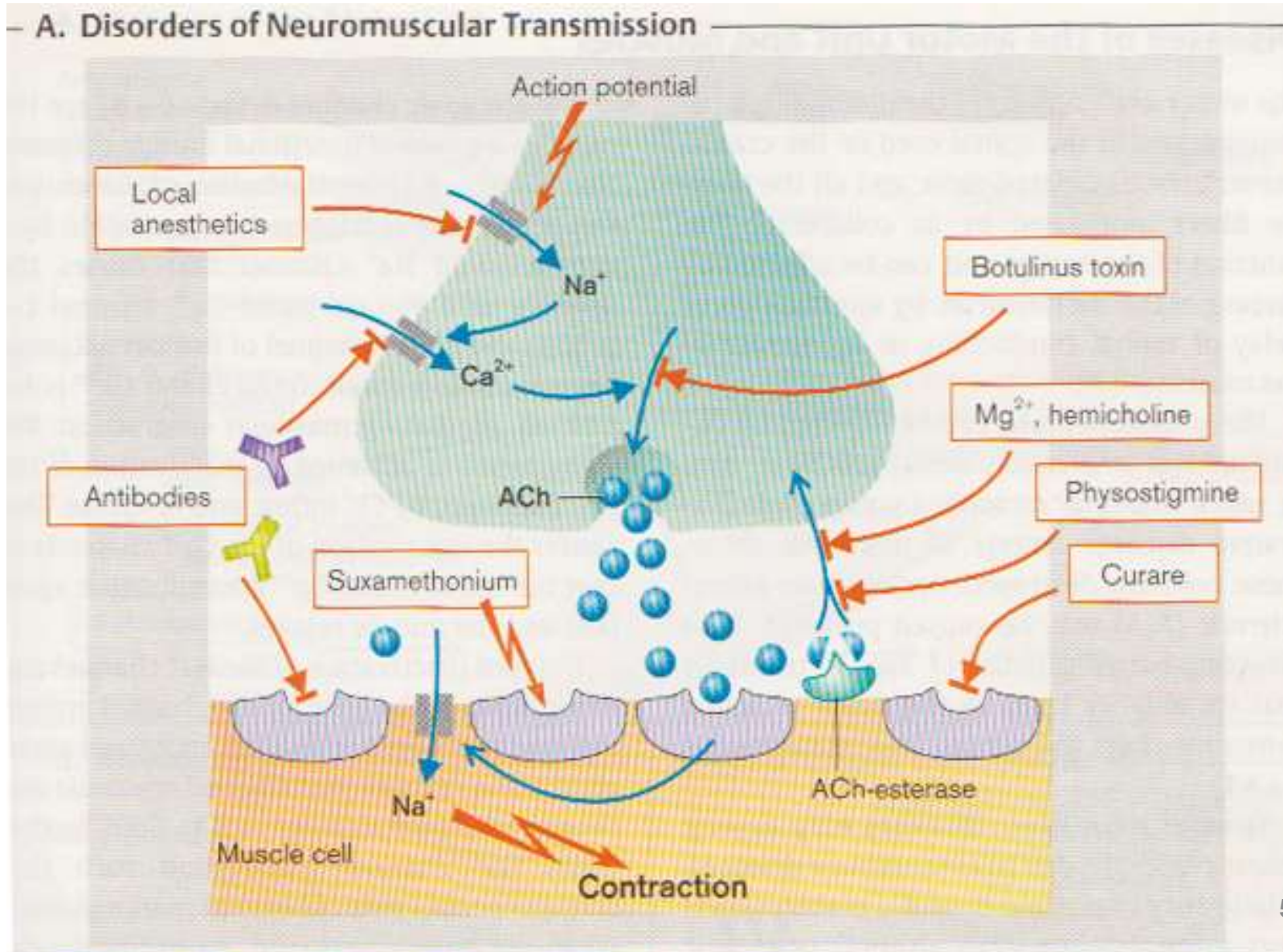


Lambert-Eaton-ов псеудомијастеничини синдром

- Код микроцелуларног карцинома плућа: ћелије карцинома експримирају на својој површини напонски зависне Ca^{2+} канале који могу да покрену аутоимуне процесе
- Ат на Ca^{2+} канале (смањено ослобађање ACh из пресинаптичког завршетка)



Поремећаји неуромишићне трансмисије



Васкуларне болести мозга

Мозак

- Маса 2-3% (укупне масе организма)
- Проток крви 20% минутног волумена у мировању
- Потрошња O_2 20% (укупне потрошње O_2)
- Потрошња енергије 20% укупне (а 50% укупне потрошње глюкозе)



ВАСКУЛАРИЗАЦИЈА МОЗГА

1. A. carotis interna
(грана a. carotis communis)

a. cerebri ant.
a. cerebri med.
a. ophtalmica
a. choroidea ant.
a. communicans post.

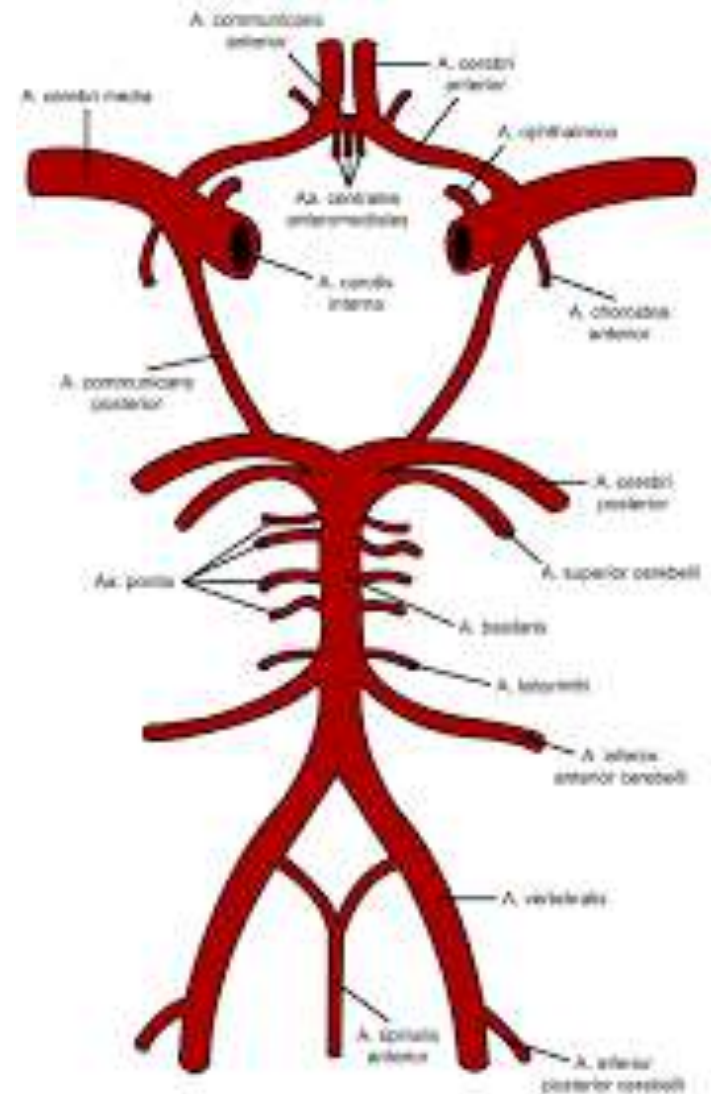
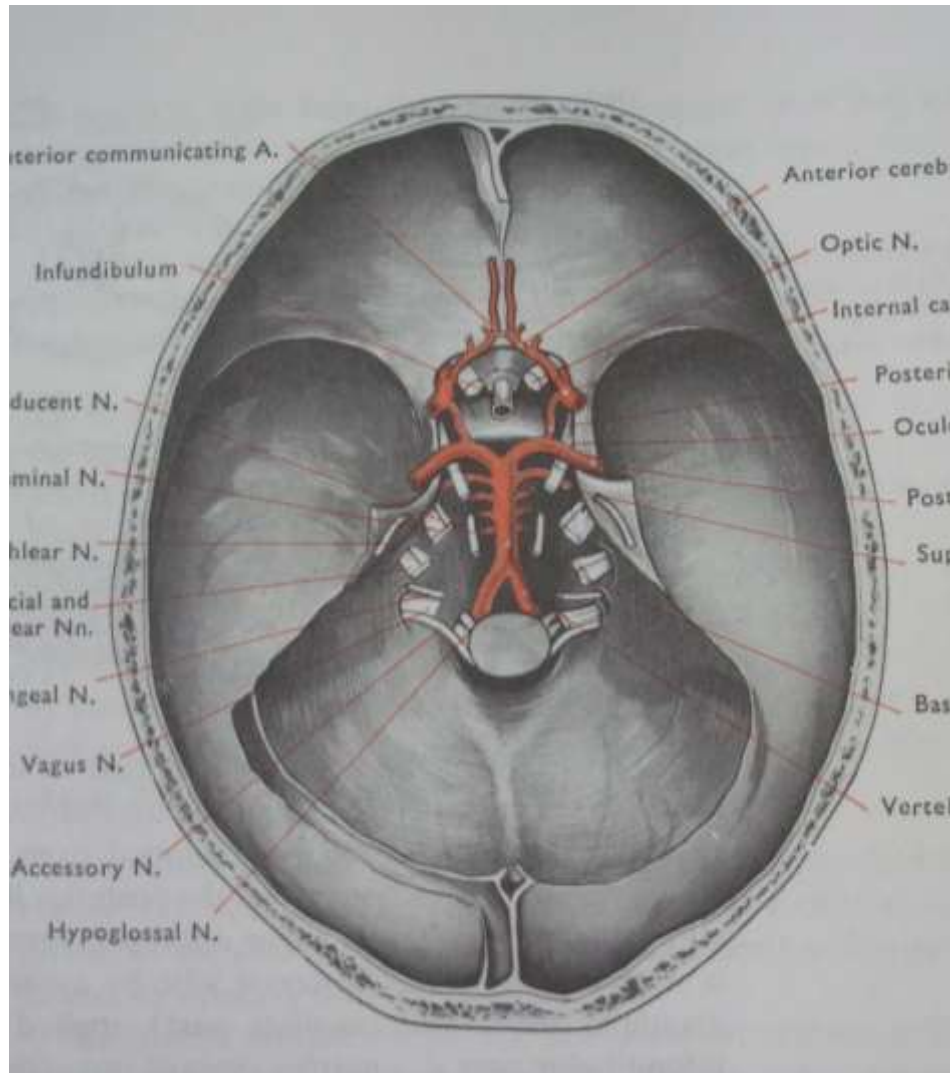
2. A. basilaris
(грана a. vertebralis)

a.a. cereberalles
a. cerebri post.

Willisov шестоугао
(на бази мозга)

aa. cerebri ant. (aa. communicans ant.)
aa. carotis int.
aa. cerebri post. (aa. communicans post.)

Willisov шестоугао



Класификација поремећаја možданог крвотока

1. **Исхемија** (80% ЦВИ)
 - Тромбоза**
 - Емболија**
2. **Хеморагија** (20% ЦВИ)
 - Субарахноидална**
 - Интрацеребрална**

Фактори ризика за ЦВИ

- **Немодификабилни**

- Старост
- Пол
- Раса
- Наслеђе(Apolipoprotein E (APOE) ген)
- Предходни инсулт

- **Модификабилни**

- Хипертензија
- Хиперлипидемија
- Дијабетес мелитус
- Пушење
- Обољења срца
 - Атријална фибрилација
 - Поремећаји контрактилне функције срца
- Обољења каротидних артерија
- Хиперкоагубилност
- Полицитемија, анемија српастих ћелија
- Гојазност/инактивитет
- Алкохол
- Кокаин

Клиничка класификација поремећаја možданог крвотока

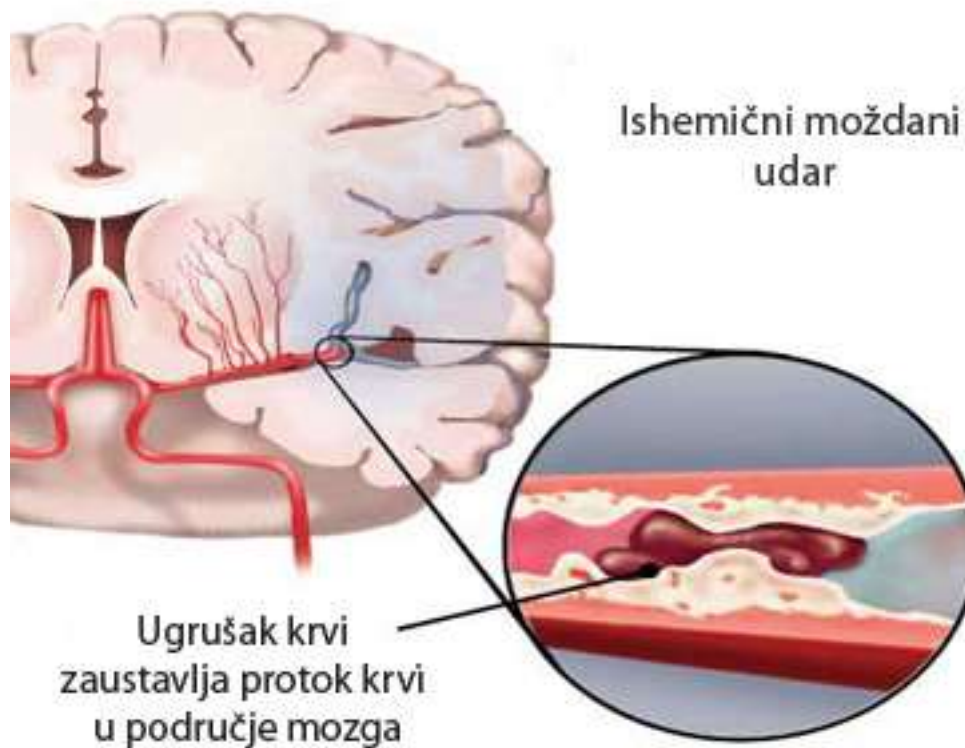
- 1. Акутно, пролазно жаришно оштећење (TIA)** (симптоми и знаци у трајању < 24 сата)
- 2. Трајно, фокално оштећење (апоплексија)** (симптоми и знаци у трајању > 24 сата)
 - a) *Thrombosis vasorum cerebri*
 - б) *Embolia vasorum cerebri*
 - в) *Haemorrhagia cerebri* (интрацеребрални хематом)
- 3. Акутно дифузно цереброваскуларно оштећење (хипертензивна енцефалопатија)**
- 4. Хронично дифузно цереброваскуларно оштећење (артериосклеротична деменција)**
- 5. Комбинације**

Исхемија

- Церебралне артерије блокиране тромбом или другим страним материјалом
- Узрокује **исхемију** (неадекватну перфузију мозга)
- Прогредира у **инфаркт** (оштећење ткива)
- Класификација:
 - **Емболија**
 - **Тромбоза**

Тромбоза мозга

- Оклузија изазвана церебралним тромбом, а тромб се ствара постепено на предходним обољењима и оштећењима (атеросклероза) артерија и доводи до опструкције



Емболија

- Оклузија узрокована емболусом који се путем крвних судова доноси из других делова организма

- Најчешће су **тромби**

- Порекло тромба:

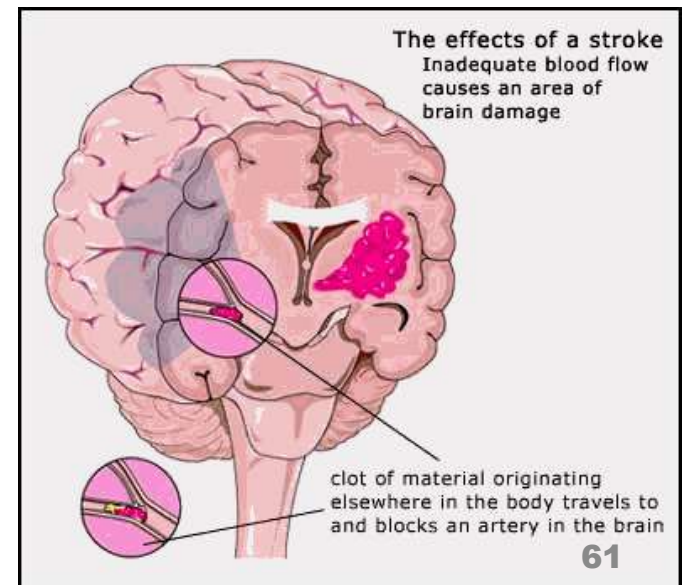
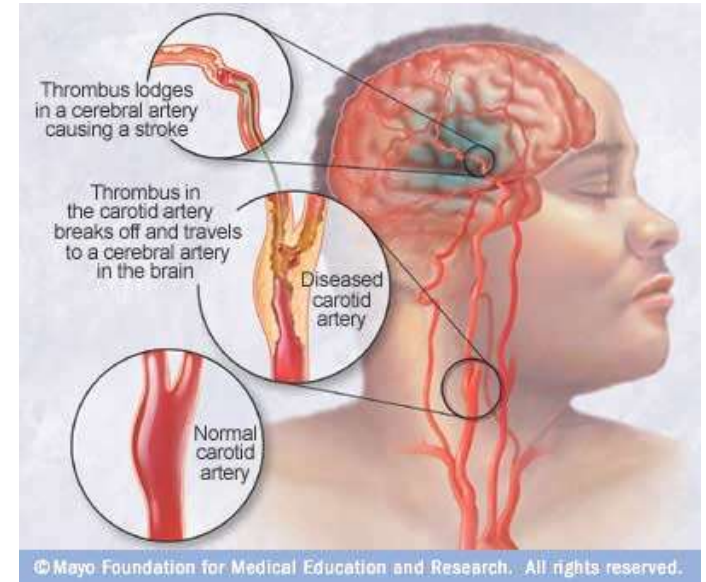
- Срце (атријална фибрилација, валвуларна обољења, дилатациона миокардиопатија, бактеријски ендокардитис, миксом)
- Каротидна и вертебрална артерија

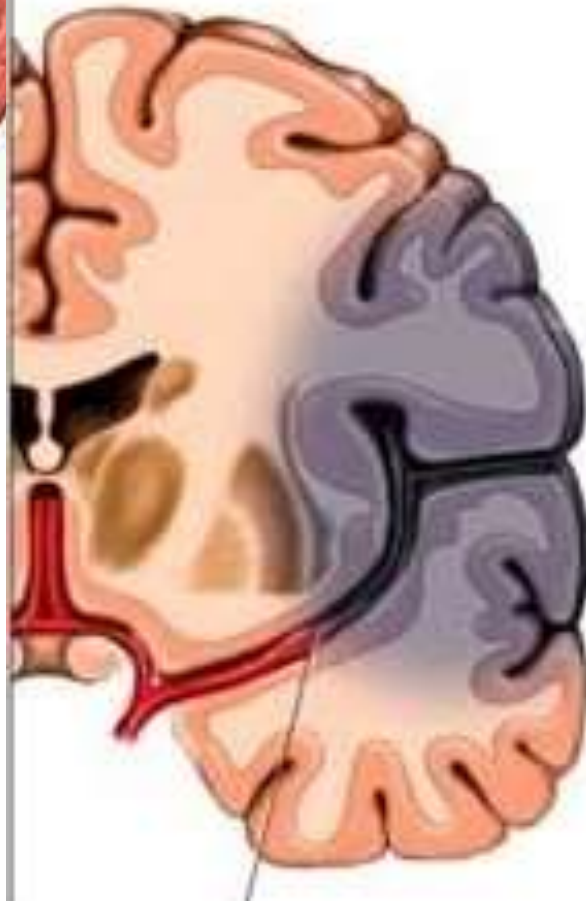
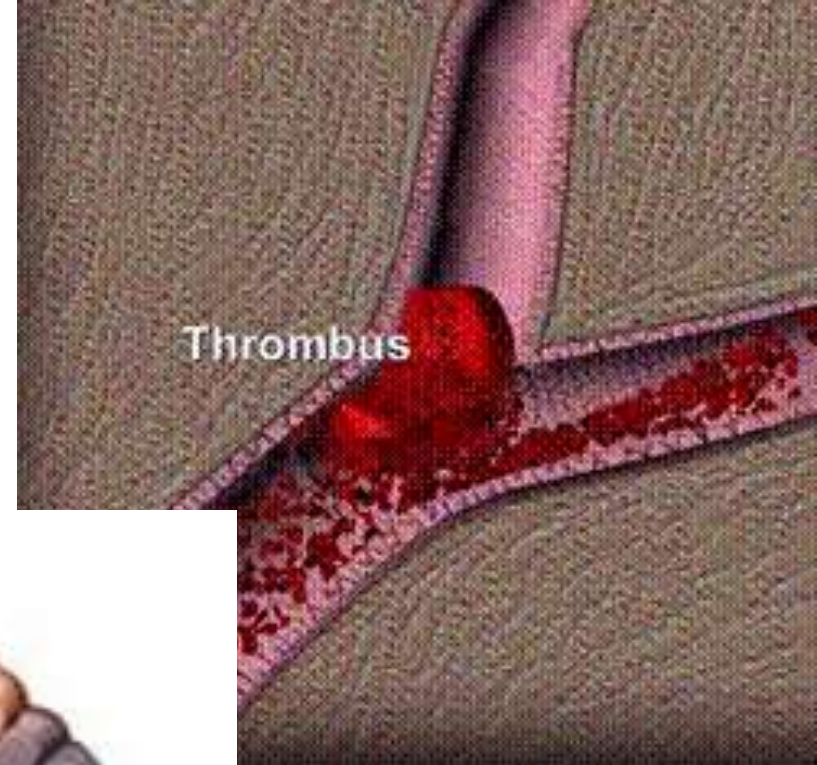
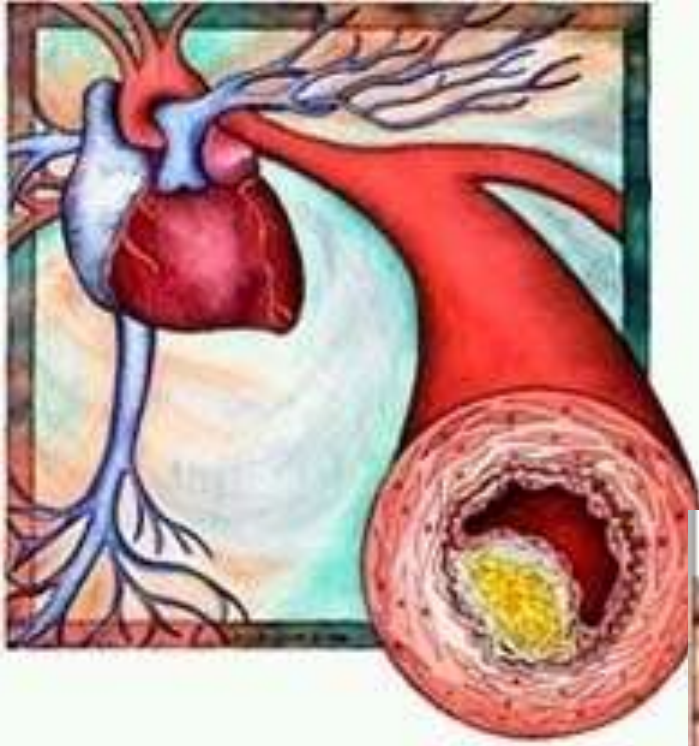
- Локализација емболије: средња церебрална артерија

- Ређе су емболуси: ваздух, туморско ткиво, масти.

- Последице: инфаркт дела мозга који снабдева тај крвни суд.

Емболус из каротидне артерије





Лакунарни инфаркт

- Инфаркт малих крвних судова
- Величина инфаркта од неколико милиметара до 1-2 цм
- Локализација у дубоким, некортикалним деловима мозга или можданог стабла
- Узроци: емболија, хипертензија, хематолошки поремећаји, мала интрацеребрална крварења, вазоспазам.
- Због своје величине и локације, лакунарни инфаркти обично не изазивају кортикалне дефиците као што је афазија или апраксија.
- Производе класичне препознатљиве „лакунарне синдроме” као што су чиста моторна хемиплегија, чиста сензорна хемиплегија и дизартрија са синдромом неспретних руку.

Патофизиолошке последице поремећаја циркулације у мозгу

Зависе од:

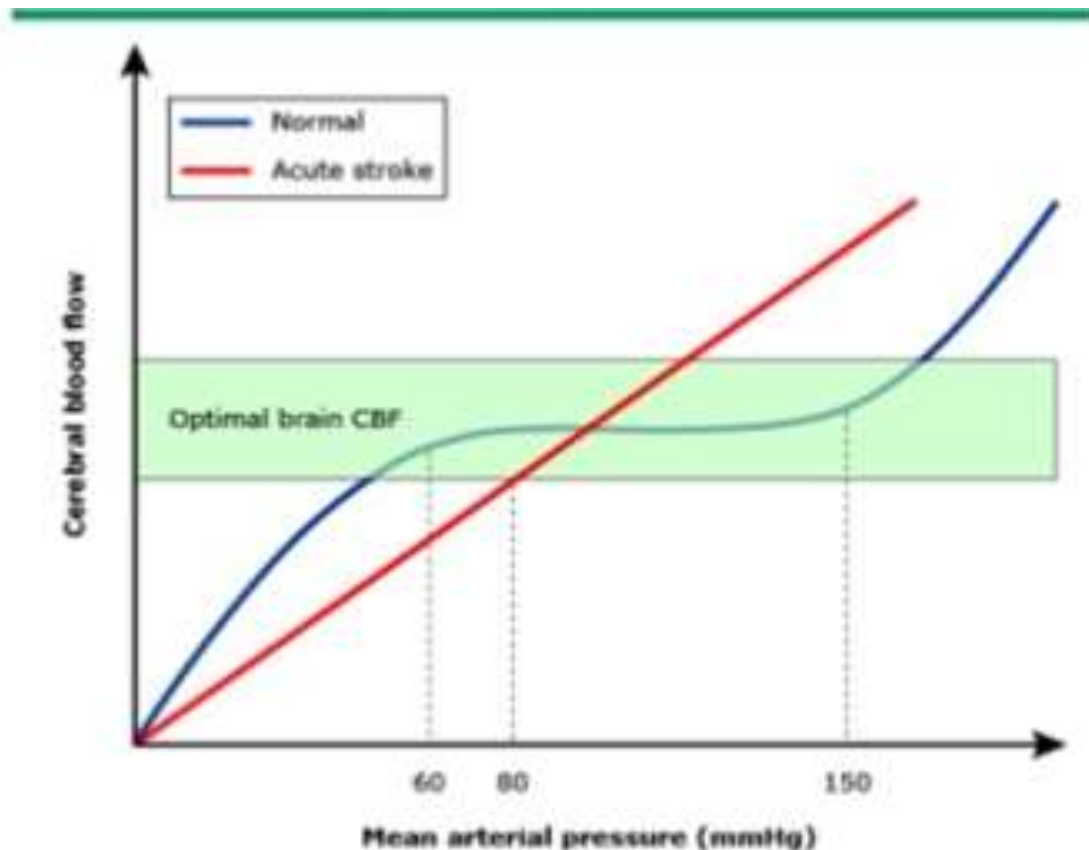
1. Величине циркулација у мозгу
2. Времена

Нормална циркулација у мозгу:

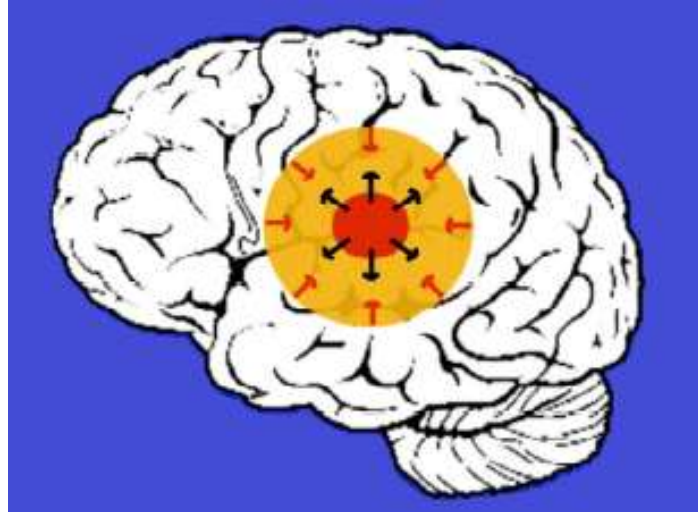
- **око 50ml/100gr/min** (у белој маси 20ml/100gr/min, а у сивој 80ml/100gr/min)
- 20-30ml/100gr/min: губитак електричне активности
- < 10ml/100gr/min: смрт неурона

Ауторегулација крвотока и поремећаји код ЦВИ

Одржавање кротока у мозгу путем ауторегулације: средњи артеријски притисак између **60** и **150 mmHg**.



Патофизиолошке последице исхемије мозга



Централно језгро

Зона иреверзибилне
исхемије

Некроза и смрт неурона

Пенумбра

Зона реверзибилне исхемије

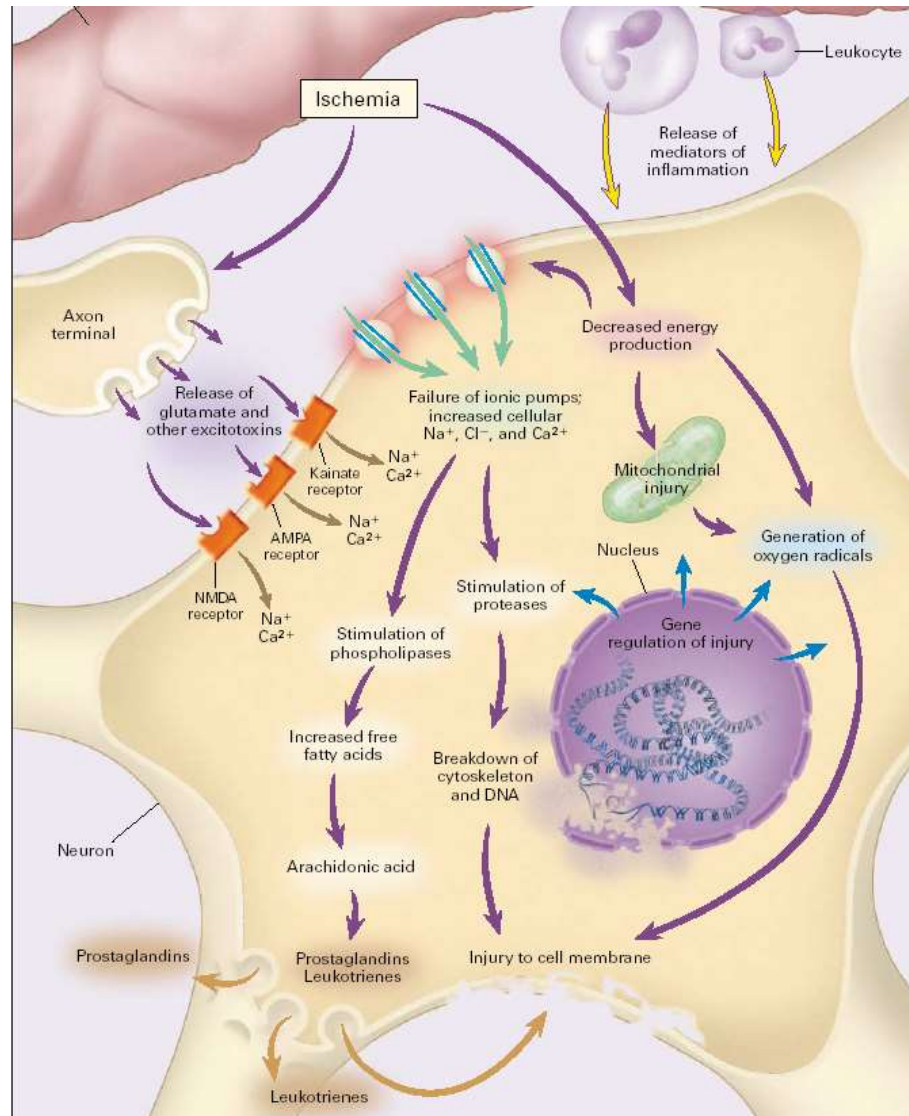
Циркулација 25-50% нормалне

Поремећај ауторегулације крвотока

Виабилност неурона зависи од
критичног времена успостављања
циркулације (2 до 4 сата?)

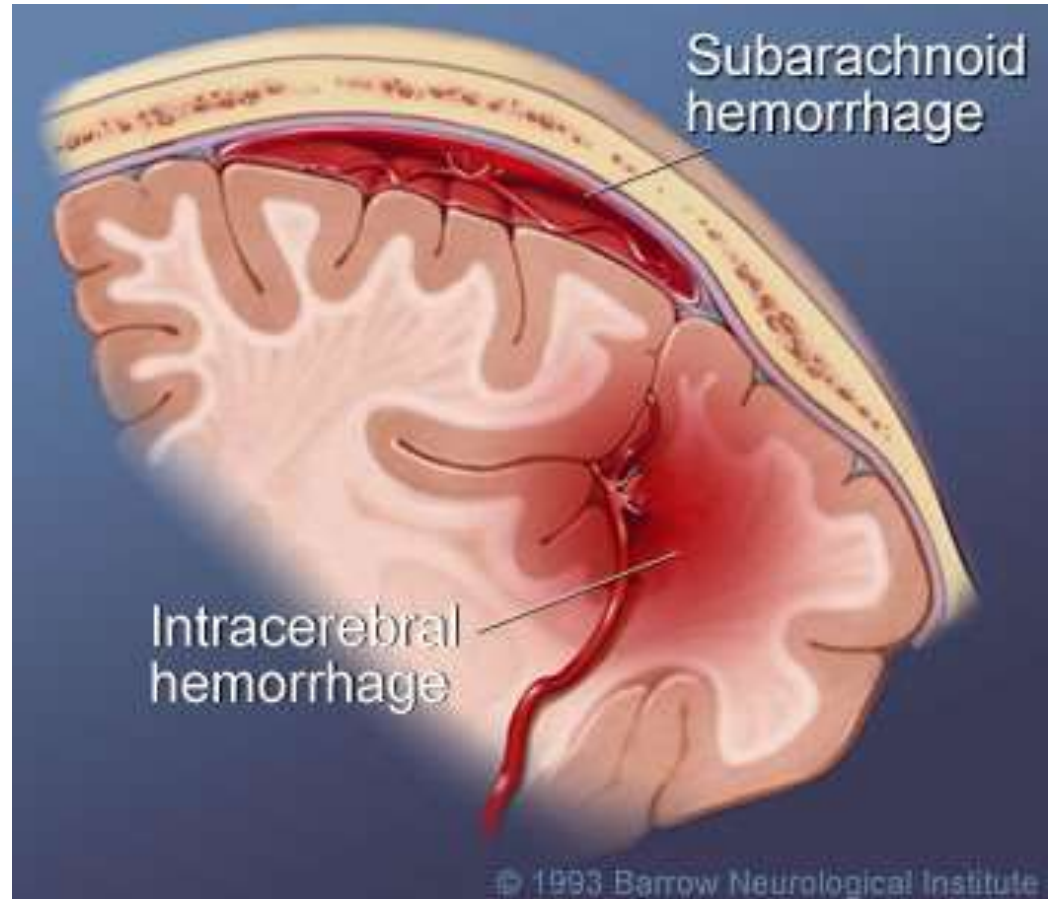
Апоптоза неурона

Механизми који доводе до оштећења и смрти неурона у исхемији



Хеморагија

1. Интрацеребрална
2. Субарахноидална



Интрацеребрална хеморагија

Акутно и спонтано крварење у
мождано ткиво, које може продрети у
коморе мозга и субарахноидни простор.

Етиологија:

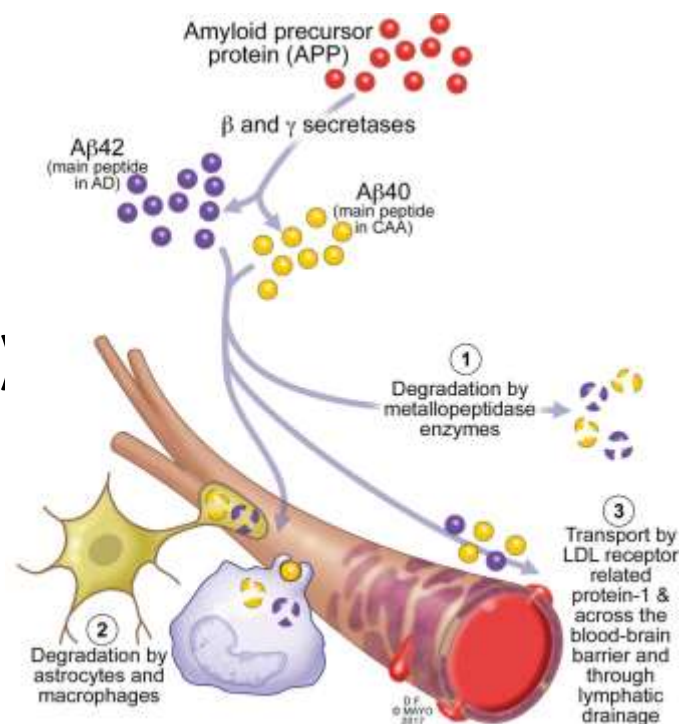
- **артеријска хипертензија (око 70%)**
(нелобарна: путамен, понс, таламус,
церебелум)
- **амилоидна ангиопатија (лобарна ИЦХ)**

(β амилоидни пептид (**A β 40**) настаје цепањем
амилоидног прекурсорског протеина (АПП) β и γ
секретазом)

Други узроци:

- васкуларне малформације
- антикоагулантна терапија
- траума
- тумори
- амфетамин, кокаин

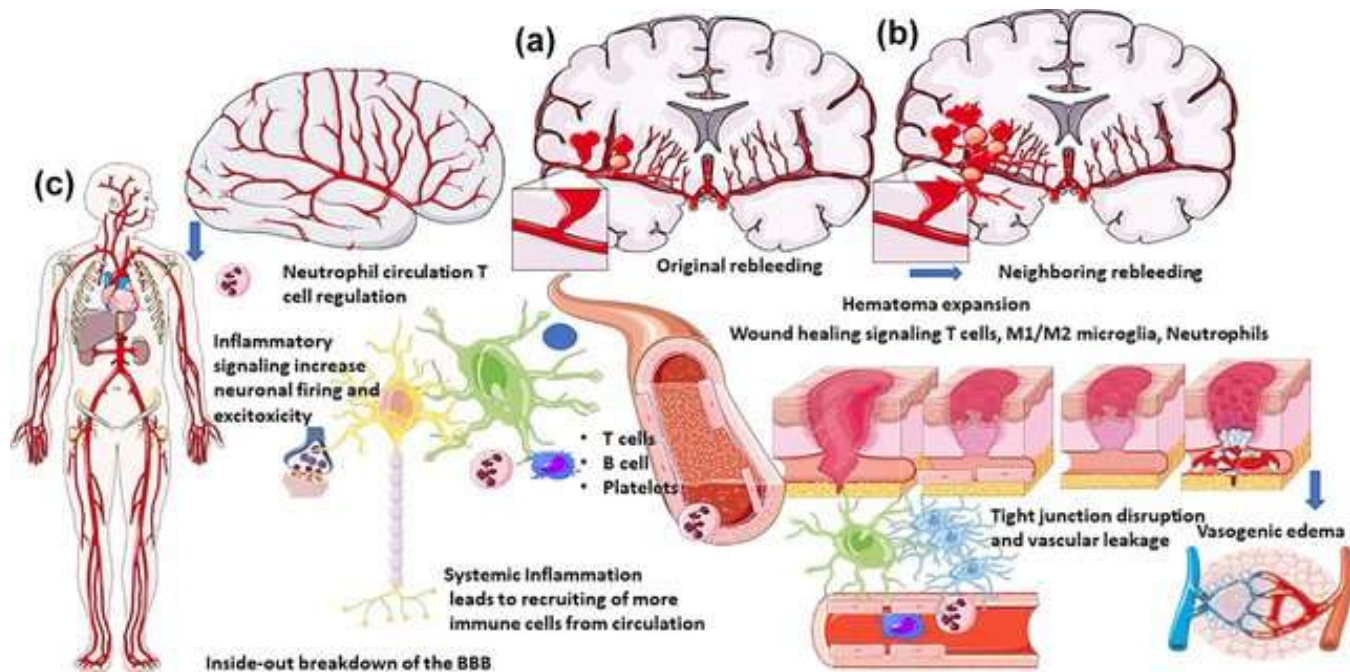
Амилоидна ангиопатија



Интрацеребрална хеморагија

Последице:

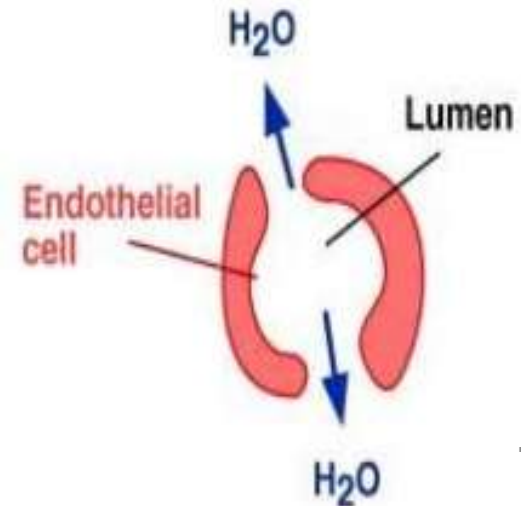
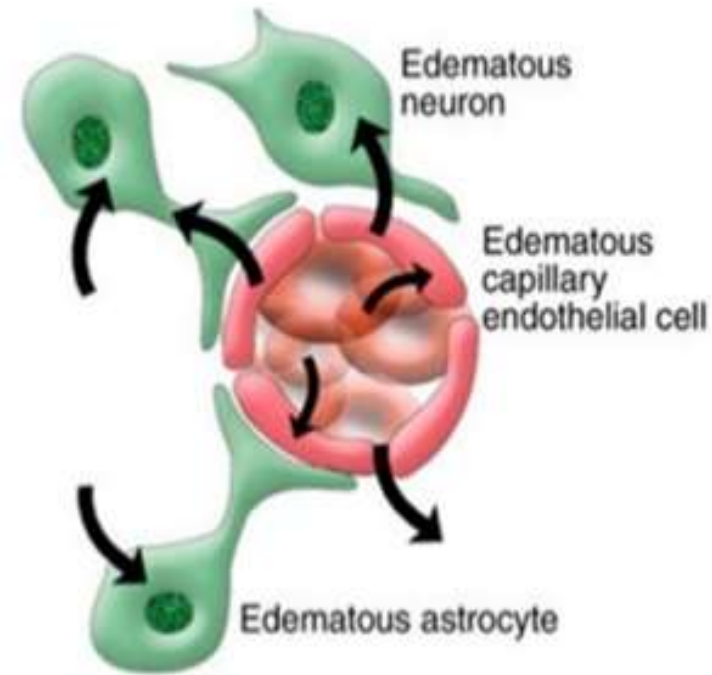
- **Примарне:** интрацеребрални хематом, повећане интракранијалног притиска
- **Секундарне:** едем, компресија možданог ткива, исхемија (вазоспазам околних крвних судова), инфламација.



Едем мозга

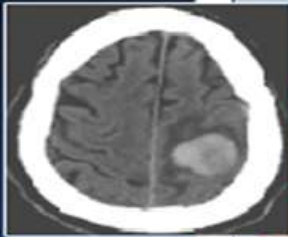
1. Цитотоксични едем: последица поремећаја АТП-зависног транспорта Na^+ и Ca^{2+} што доводи до акумулације воде и отока ћелија: неурона, глијалних и ендотелних ћелија

2. Вазогени едем: последица повећане пропустљивости крвно-моздане баријере услед оштећења ендотелних ћелија. Протеини и други макромолекули излазе у екстрацелуларни простор и повећавају екстрацелуларну запремину течности.

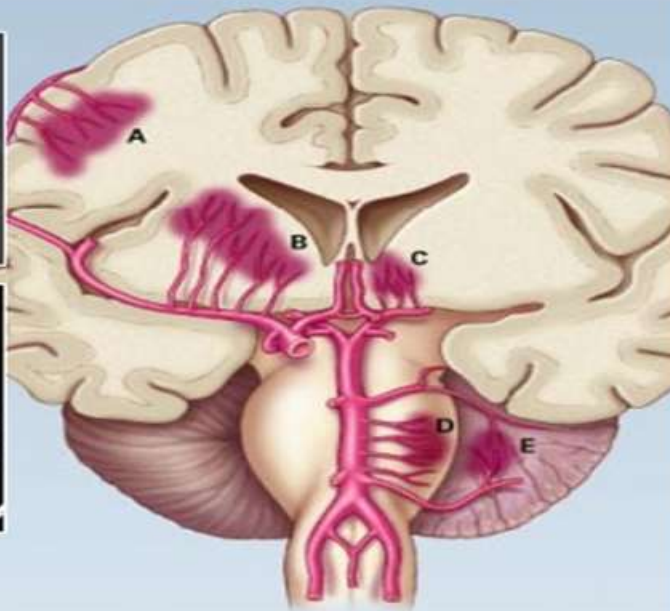
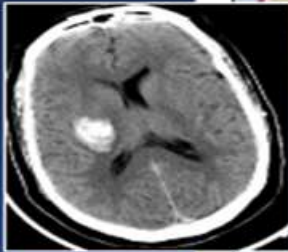


Локализација интрацеребралне хеморагије

**A) Lobar
Subcortical
Hemorrhage**
(~20-30%)



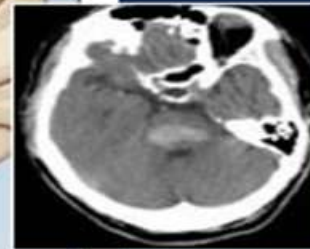
**B) Putaminal
Hemorrhage**
(~40-50%)



**C) Thalamic
Hemorrhage**
(~20-30%)



**D) Pontine
Hemorrhage**
(~8%)



**E) Cerebellar
Hemorrhage**
(~8%)



Mayer SA, Rincon F. *Lancet Neurol.* 2005;4:662-672.
Qureshi AI, et al. *N Engl J Med.* 2001;344:1450-1460.
Terayama Y, et al. *Stroke.* 1997;28:1185-1188.

Клиничка презентација интрацеребралне хеморагије

- Поремећаји свести
- Мучнина и повраћање
- Главобоља
- Конвулзије
- Фокални неуролошки дефицит

Фокални невролошки дефицит

- **Путамен:** контралатерална хемипареа, контралатерални губитак сензибилитета, хомонимна хемианопсија, поремећај коњугованог погледа, афазија, неглект, апраксија
- **Таламус:** контралатерални губитак сензибилитета, контралатерална хемипареа, поремећај коњугованог погледа, хомонимна хемианопсија, миоза, афазија, конфузија
- **Лобарна:** контралатерална хемипареа или губитак сензибилитета, поремећај коњугованог погледа, хомонимна хемианопсија, абулија, афазија, неглект, апраксија
- **Нуклеус каудатус:** контралатерална хемипареа, контралатерални поремећај коњугованог погледа, конфузија

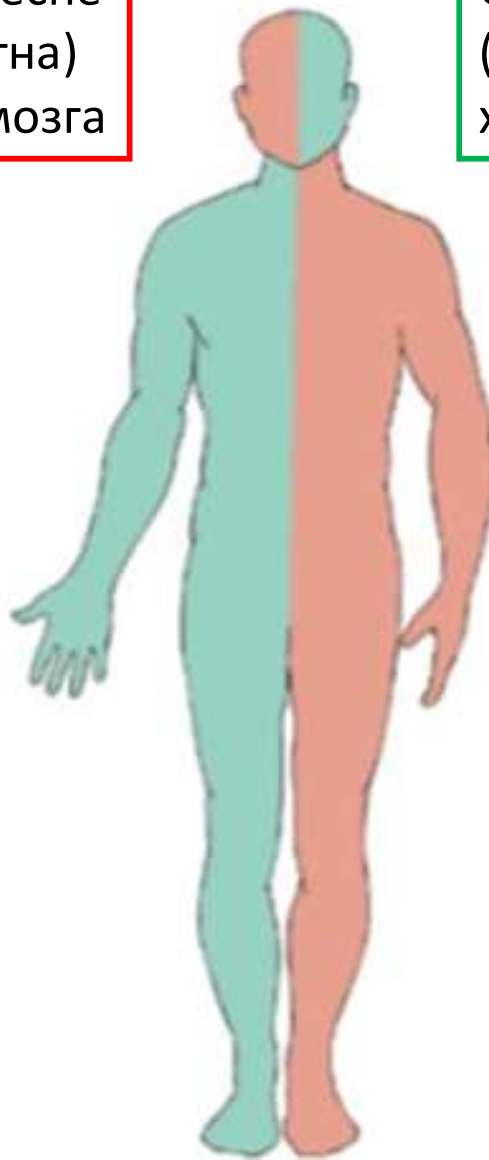
Фокални невролошки дефицит

- **Мождано стабло:** квадрипареза, слабост фацијалних мишића, поремећај свести, поремећај коњугованог погледа, миоза, аутономна нестабилност
- **Церебелум:** атаксија, истострана слабост фацијалних мишића, истострани губитак сензибилитета, поремећај погледа, миоза, поремећај свести

Хемисферни ЦВИ

Оштећење десне
(недоминантна)
хемисфере мозга

Оштећење леве
(доминантна)
хемисфере мозга



Левострана хемиплегија

Губитак **сензибилитета** лево

Дефекти леве половине **видног поља**

Левострана хомонимна хемианопсија

Поремећај коњугованог погледа улево (девијација главе и булбуса удесно, болесник гледа у жариште)

Левострани просторни неглект (занемаривање)

Анозогнозија (одсуство свести о постојећем моторном, визуелном или когнитивном дефициту)

Дизартрија

Деснострана хемиплегија

Афазија

Губитак **сензибилитета** десно

Деснострани просторни неглект (занемаривање)

Дефекти десне половине **видног поља**

Деснострана хомонимна хемианопсија

Поремећај коњугованог погледа удесно (девијација главе и булбуса улево, болесник гледа у жариште)

Дизартрија

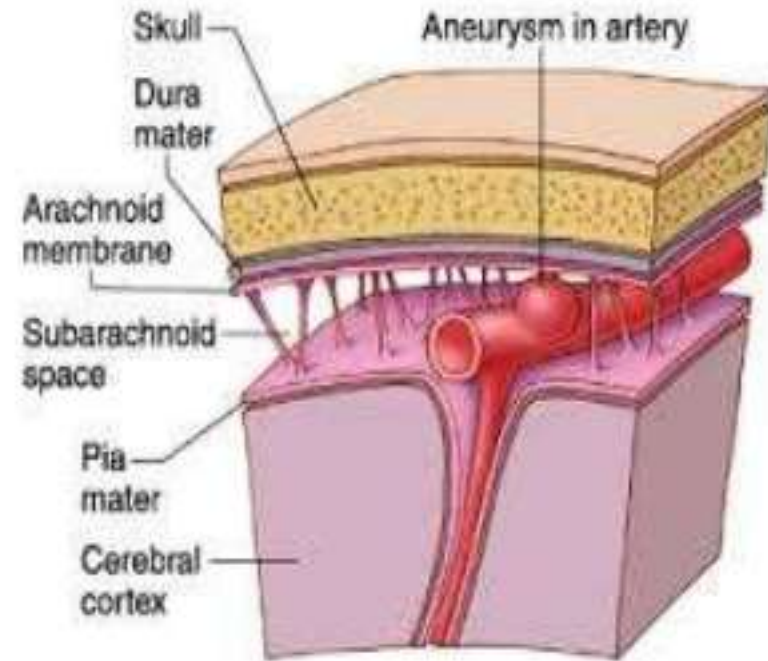
Проблеми са читањем, писањем, рачунањем

Субарахноидална хеморагија

Крварење изван мозга у цереброспиналну течност која испуњава простор између пије матер и арахноидеје.

Етиологија спонтаних САХ:

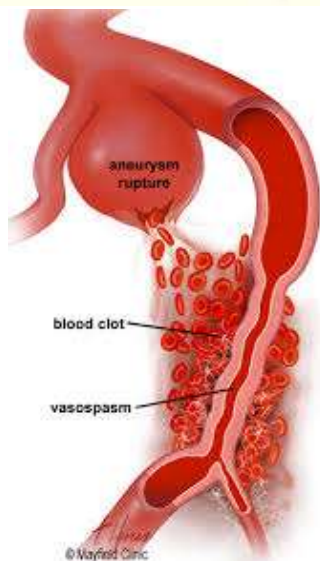
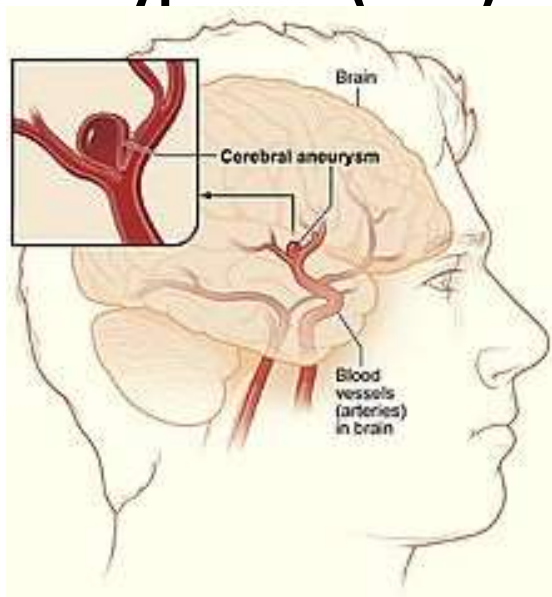
- Анеуризме (85%)
 - Конгениталне
 - Трауматске
 - Инфективне (микотичне)
 - Дисекантне
- Артериовенске малформације (5%)
- Васкулитиси
- Поремећаји коагулације
- Тромбоза дуралног синуса



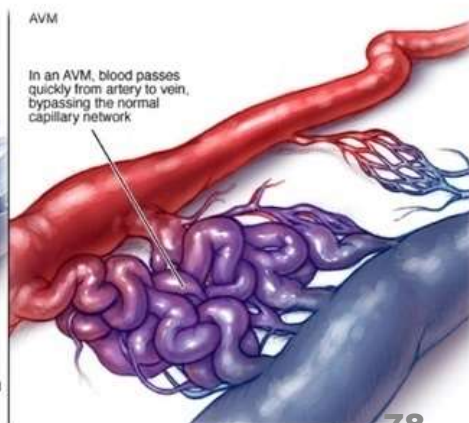
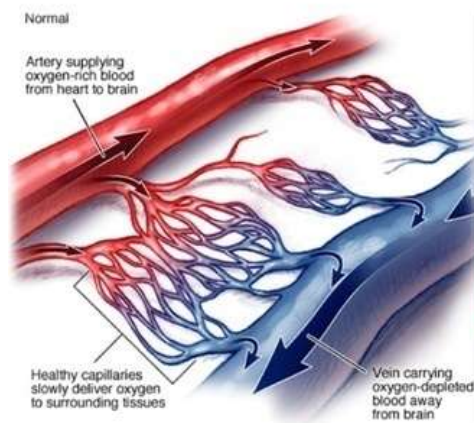
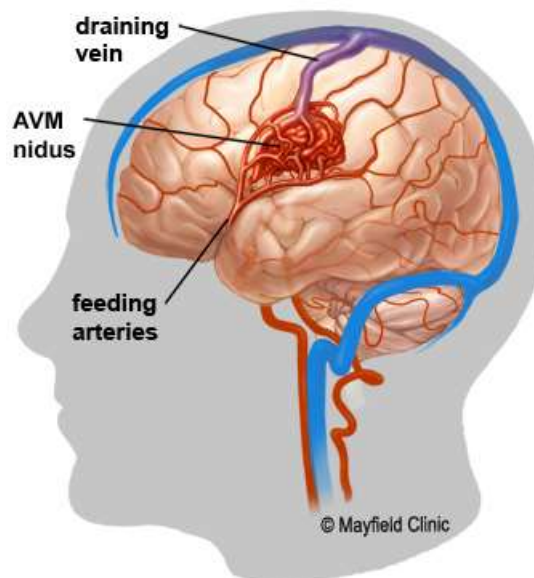
Фактори ризика: женски пол, хипертензија, алкохол, никотин, кокаин, амфетамин, итд

Субарахноидална хеморагија

Анеуризме (85%)



Артериовенске малформације (5%)



Анеуризме



Saccular Aneurysm



Fusiform Aneurysm



Ruptured Aneurysm

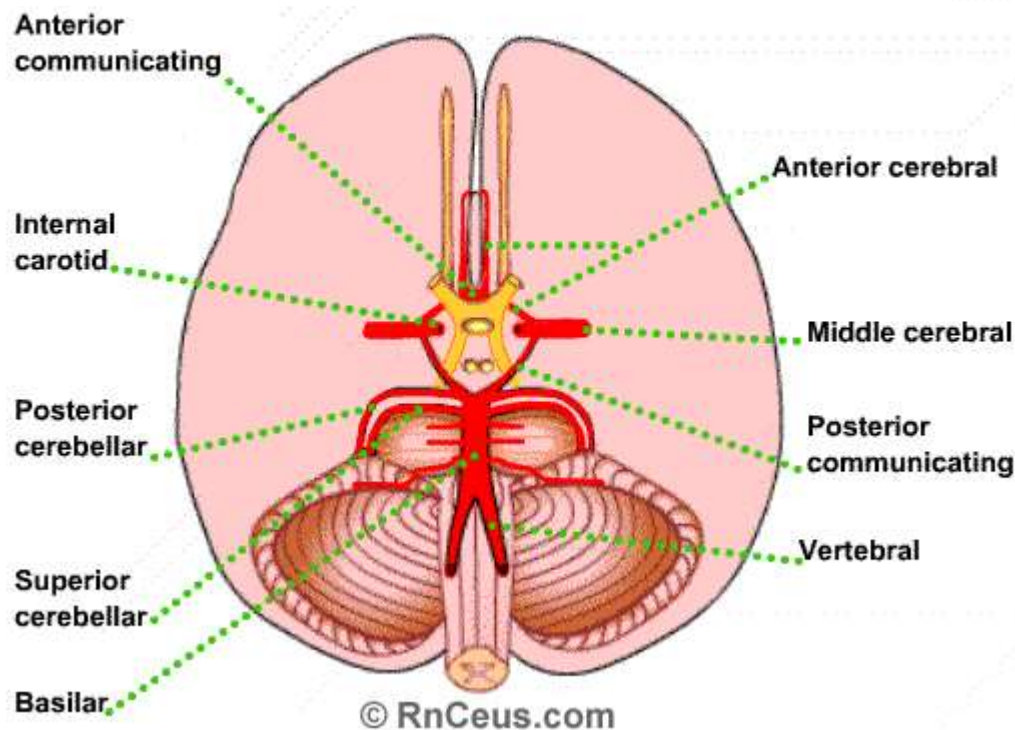
Субарахноидална хеморагија

Анеуризме су најчешће на **рачвама** великих крвних судова Вилисовог шестоугла (места највећег хемодинамског стреса)
Углавном у **каротидном** сливу (85-90%):

- Предња комуникантна артерија
- Унутрашња каротидна артерија
- Средња церебрална артерија

Ређе у **вертебробазиларном** сливу (5-15%)

Најчешће локализације анеуризме



Последице руптуре анеуризме

- Директно оштећења околног ткива
- Вазоспазам са исхемијом мозга
- Поремећај дренаже ликвора и повећања интракранијалног притиска
- Иритација можданих овојница

ДЕМИЈЕЛИНИЗИРАЈУЋЕ БОЛЕСТИ ЦЕНТРАЛНОГ НЕРВНОГ СИСТЕМА

Подела обољења мијелина

Демијелинизирајуће болести: нормалан мијелин оштећен дејством различитих фактора

Дисмијелинизирајуће болести: унутрашња абнормалност мијелина.

Етиологија обољења мијелина

1. Аутоимунске

Мултипла склероза

Акутни дисеминовани енцефаломијелитис (ADEM)

2. Инфективне

3. Токсично/метаболичке

Дефицијенција витамина Б12

Тровање угљен моноксидом, живом

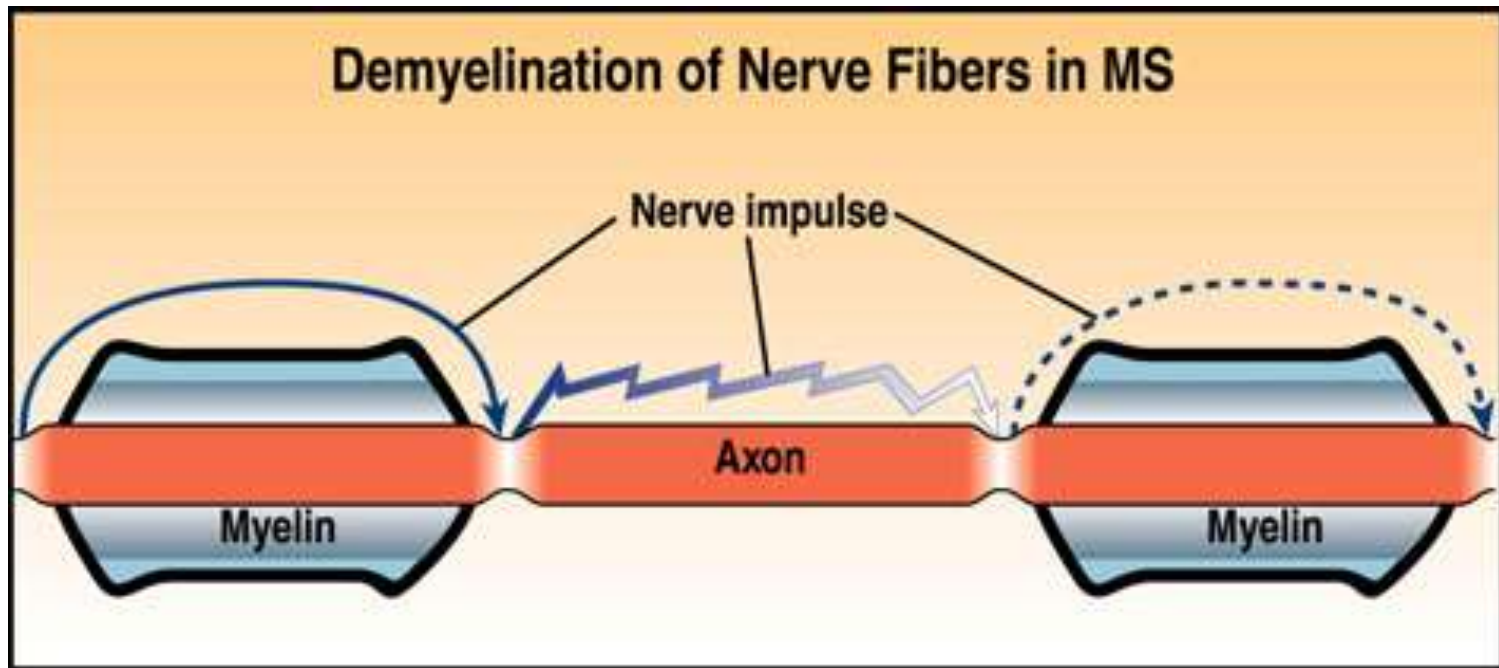
Алкохол

Хипоксија

4. Васкуларне

Мијелински омотач омогућава бржу трансмисију нервних импулса између мозга и других делова организма.

Олигодендроцити



Деструкција мијелинског омотача доводи до поремећене комуникације између нервних ћелија и неуролошких симптома као што су поремећаји сензибилитета, парализе проблеми са видом.

Мултипла склероза

- Хронично, инфламаторно, демијелинизирајуће обољење централног нервног система (мозга и кичмене мождине, оптичког нерва)
- Јавља се између 18-40 године живота (чешће код жена)
- Клиничка слика: смењивање егзацербација и ремисија

Етиологија мултипле склерозе

- Генетски фактори (HLA DR2)
- Фактори спољашње средине (инфекција (ЕБВ), хиповитаминоза Д3, трудноћа, емотивни стрес, тежак замор, физичка повреда, лоше опште стање организма)
- Комбинација генетских и спољашњих фактора

Етиологија мултипле склерозе

Покретачи: углавном вирусне инфекције

Механизми (претпостављени):

- 1. Молекуларна мимикрија**
- 2. Активација суперантигена**
- 3. Повећање броја аутореактивних Т лимфоцита** (вируси помажу њихово преживљавање)
- 4. Ширење епитопа** (*epitope spreading*). Настаје када се бројни антигени настали секвестрирањем мијелинског омотача приказују имунском систему, што доводи до хроничне неуроинфламације.

Патогенеза мултипле склерозе

1. Иницијација мултипле склерозе

1. Инфекција вирусом (или други страни Ag)
2. Антиген презентујуће ћелије (APC): препознају Ag: дигестија Ag, обрада и процесовање
3. Ag се експримира у склопу молекула МНС на површини APC
4. МНС-Ag препознају рецептори на површини CD4⁺ Т лимфоцита
5. Активација Т лимфоцита

2. Повећана пермеабилност крвно- моздане баријере

5. Активисани Т лимфоцити луче протеазе (разграђују крвно-моздану баријеру):

Т лимфоцити пролазе крвно-моздану баријеру

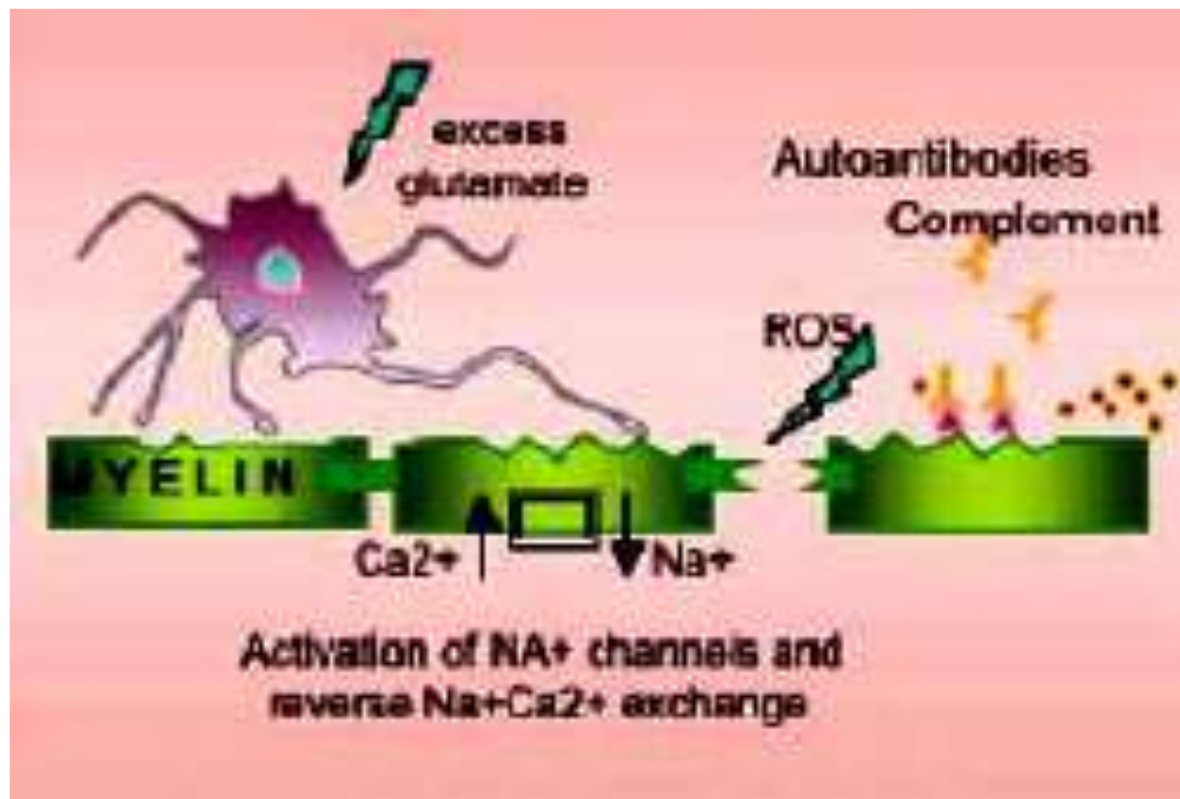
В лимфоцити пролазе крвно-моздану баријеру

3. Инфламаторни одговор у ЦНС-у

6. Т лимфоцити се у CNS срећу са локалним АПЋ (глијалне ћелије)
7. АПЋ реактивирају проинфламаторне Т лимфоците (Th1 и Th17)
8. Активисани Т лимфоцити излучују цитокине (IL-2, IFN- γ)
стимулишу микроглију
9. Активисана микроглија: IL-1, IL-12, хемокини →
 - активација Т лимфоцита
 - В лимфоцита, производња At → активација система
комплемента

4. Дегенеративна фаза

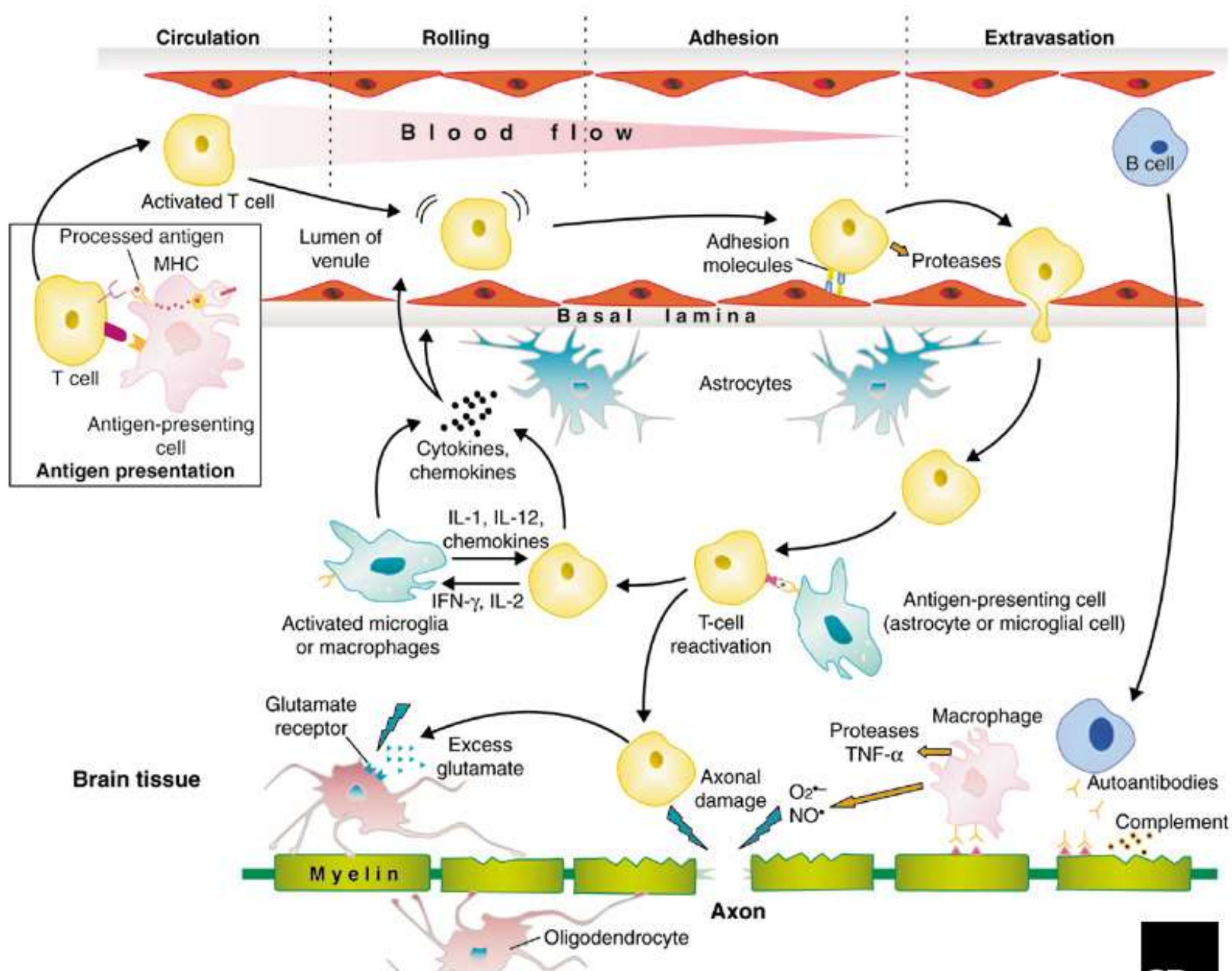
1. Глутамат (повећава концентрацију Ca^{2+})
2. Реактивни облици
3. кисеоника
4. Комплемент



Резултат:

Примарна дегенерација олигодендроцита
Пролиферација астроцита

Патогенеза мултипле склерозе



Патохистолошки налаз код мултипле склерозе

Обољење **беле масе** мозга (где се налазе мијелинизована нервна влакна-аксони, и глијалне ћелије).

Настају **жаришта (плакови)** инфламације, демијелинизације, аксоналног оштећења и губитка.

Предилекциона места плакова: бела маса перивентрикуларно, оптички нерв и тракт, корпус калозум, церебелум, субкортикално.

Доказани су плакови и у кортексу.

Циљ терапије атака је супресија инфламаторног атака и ремијелинизација.

Цереброспинална течност код мултипле склерозе

Цереброспинална течност: повећан ниво имуноглобулина (углавном IgG)

На квалитативне промене имуноглобулина ликвора указују **олигоклоналне траке** - сепарацијом протеина ликвора – посебни изглед у глобулинског региона

Начин испољавања олигоклоналних трака је код сваког појединачног болесника сталан у току болести.

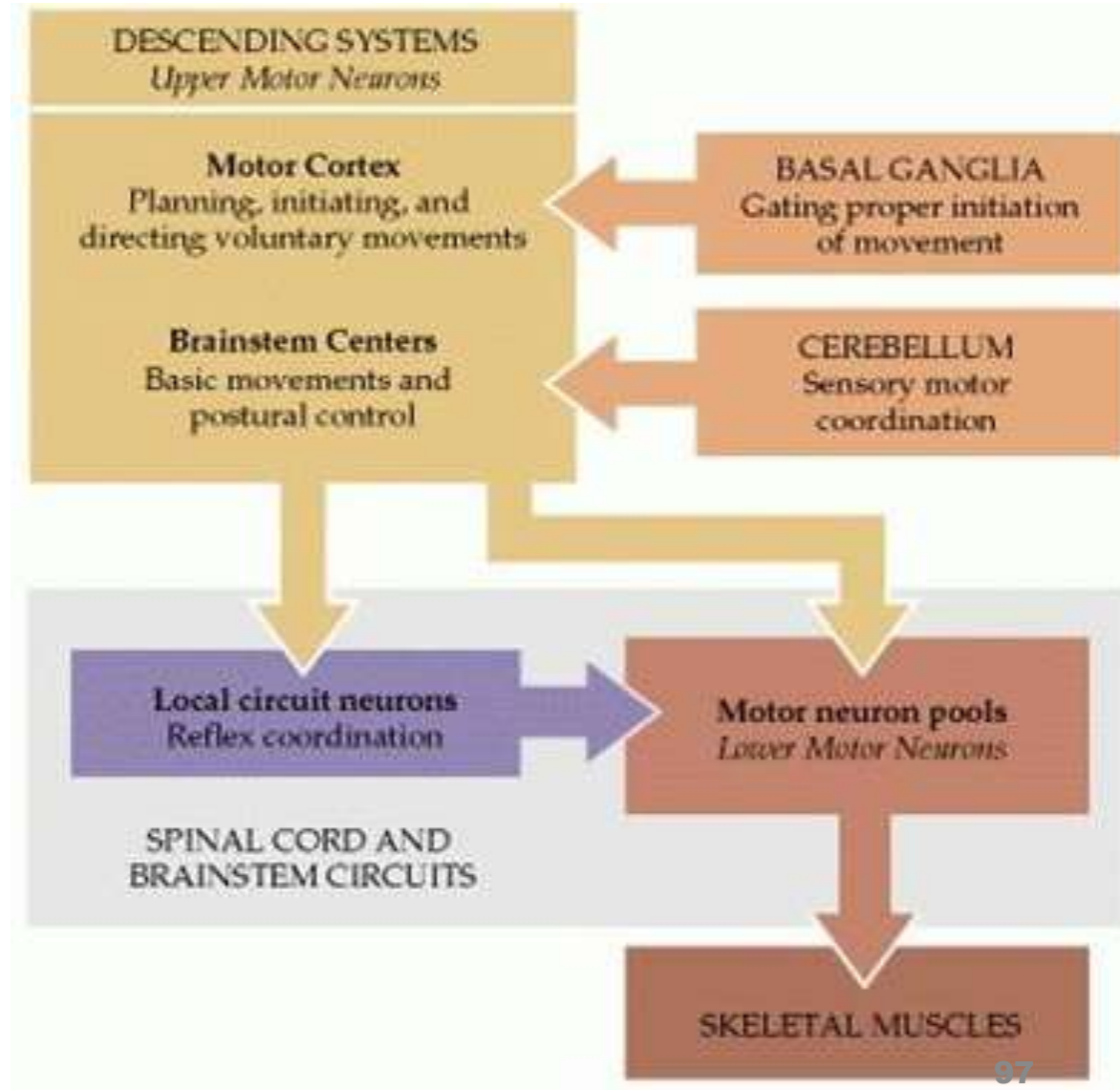
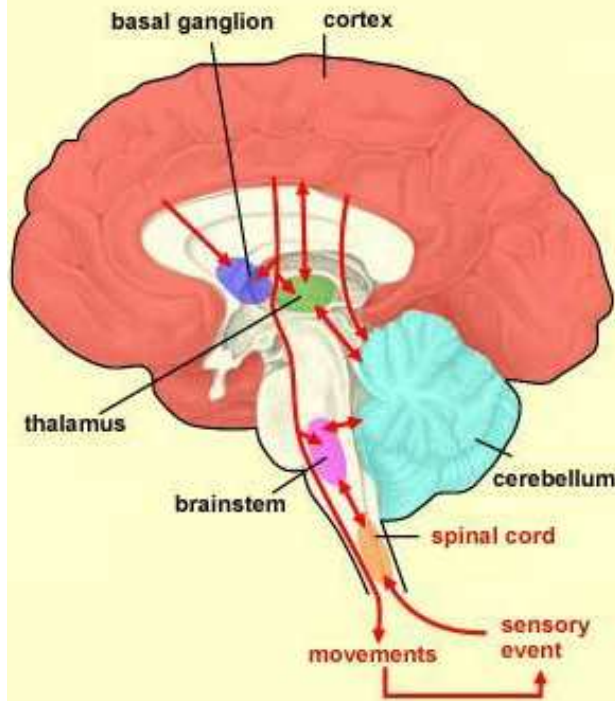
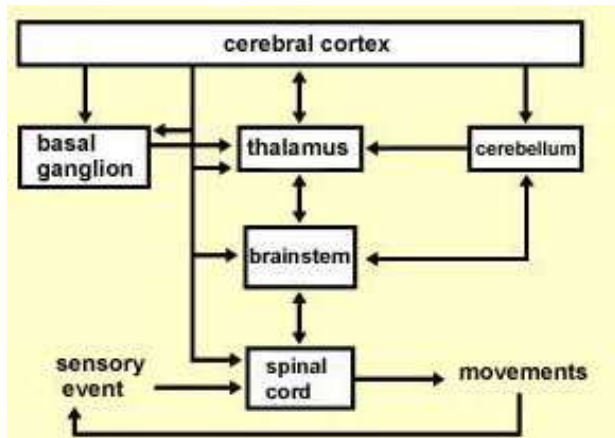
Код појединих болесника се не налазе олигоклоналне траке.

Могу се наћи код 8% болесника који имају друга неуролошка обољења.

Клиничке карактеристике мултипле склерозе

- Ретробулбарни неуритис
- Диплопије
- Слабост у виду хемипареза, парапареза, монопареза
- Парестезије у појединим деловима тела
- Вертиго
- Поремећаји расположења

Контрола моторне функције



ПАТОФИЗИОЛОГИЈА БАЗАЛНИХ ГАНГЛИЈА

Базалне гангије: група међусобно повезаних структура између коре мозга и možданог стабла

Функција:

- моторна контрола (са моторним кортексом, кортикоспиналним путем и церебелумом)

corpus striatum

nucleus caudatus

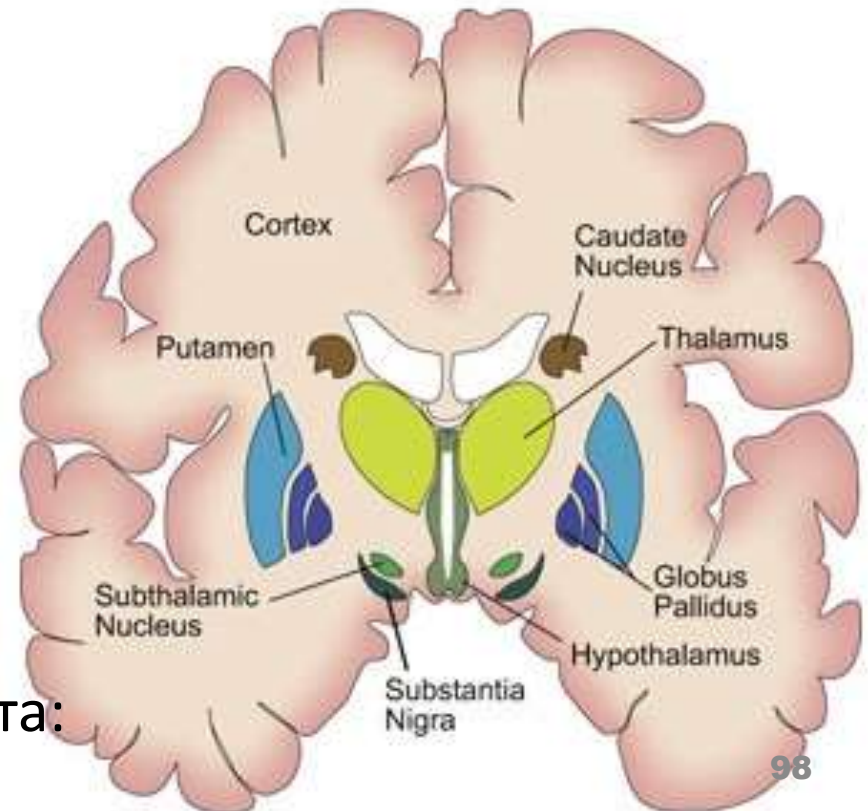
putamen

globus pallidus

subthalamic nucleus

substantia nigra

Између улаза и излаза су два пута:
директни и индиректни



Неуротрансмитерски системи базалних ганглија

Кортекс: глутамат-ексцитација **corpus striatum**

Corpus striatum: главни улаз информација (*input*)

ацетилхолин (ексцитаторни трансмитер) доводи до синтезе ГАБА-пројекција у **globus palidus**

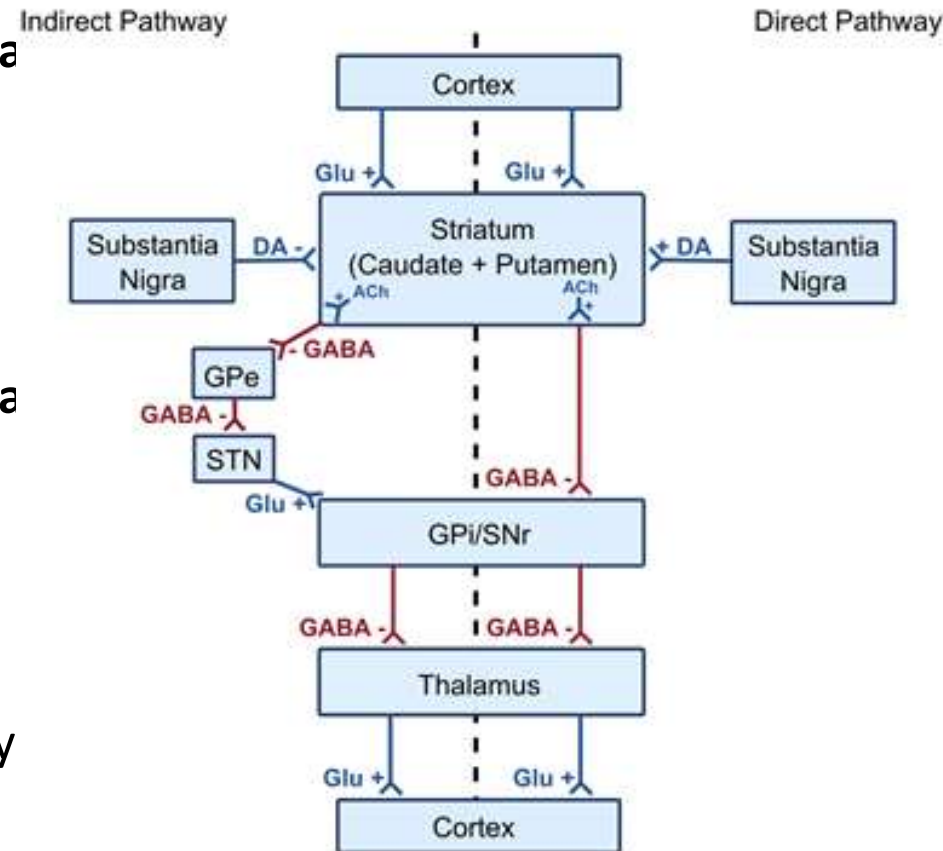
Globus palidus: главни излаз информација (*output*)

ГАБА-инхибиција таламуса и инхибиција коре

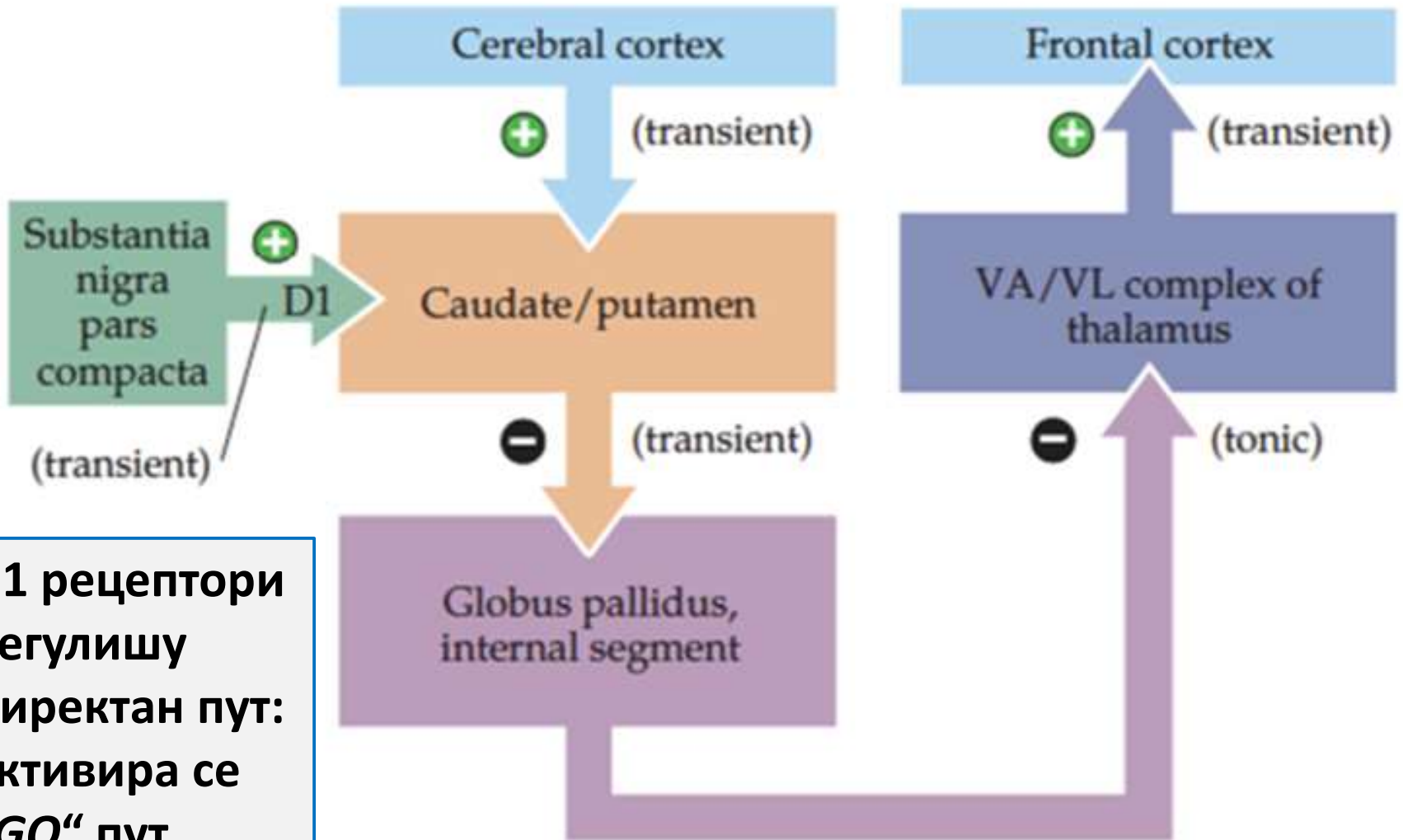
Substantia nigra: допамин- ексцитација ГАБА неурона у стријатуму (и инхибиција у индиректном путу)

Subthalamic nucleus (индиректни пут): глутамат- ексцитација **globus palidus**

Таламус: глутамат-ексцитација кортекса

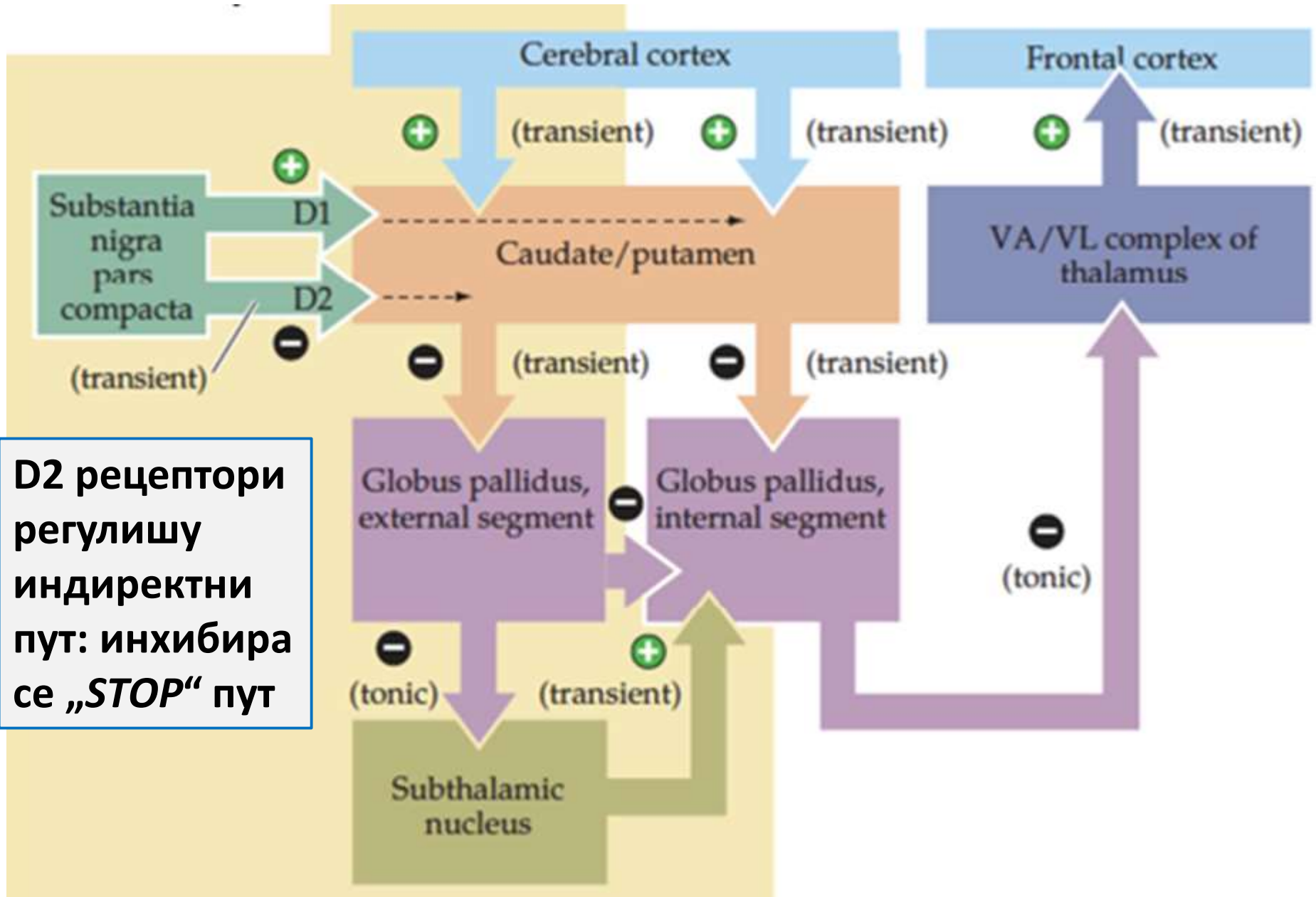


Директни пут

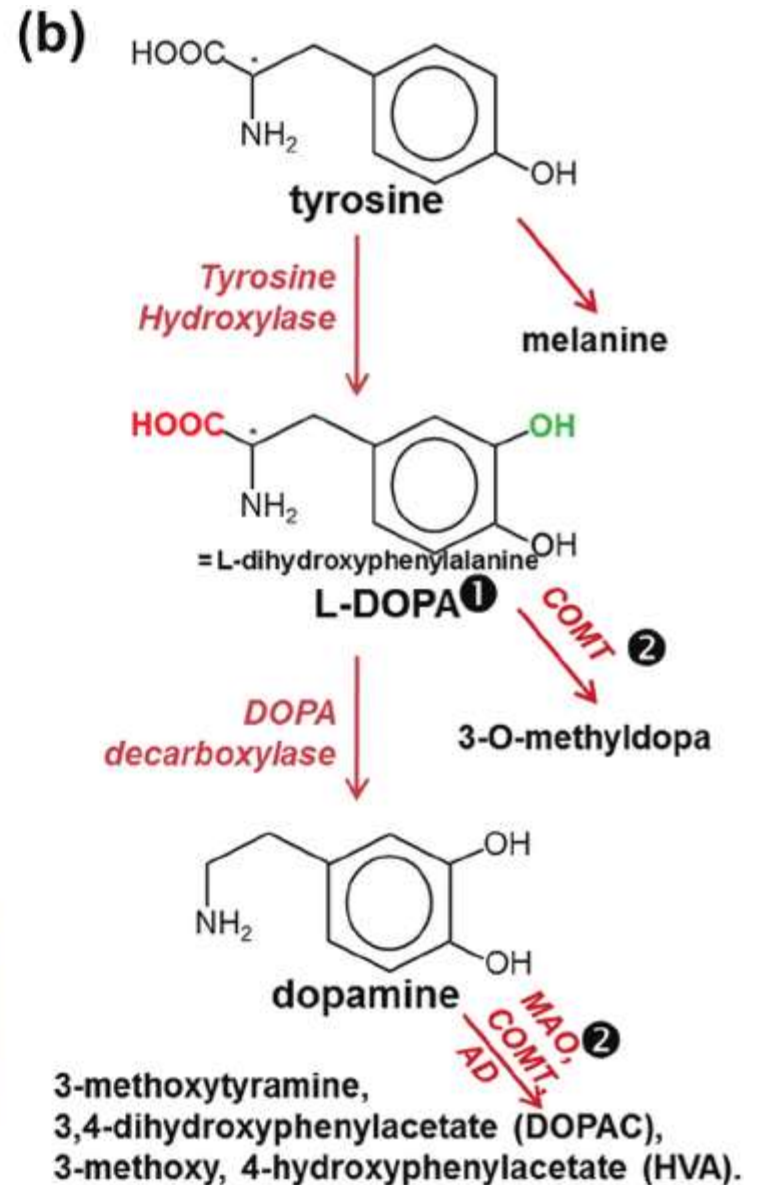
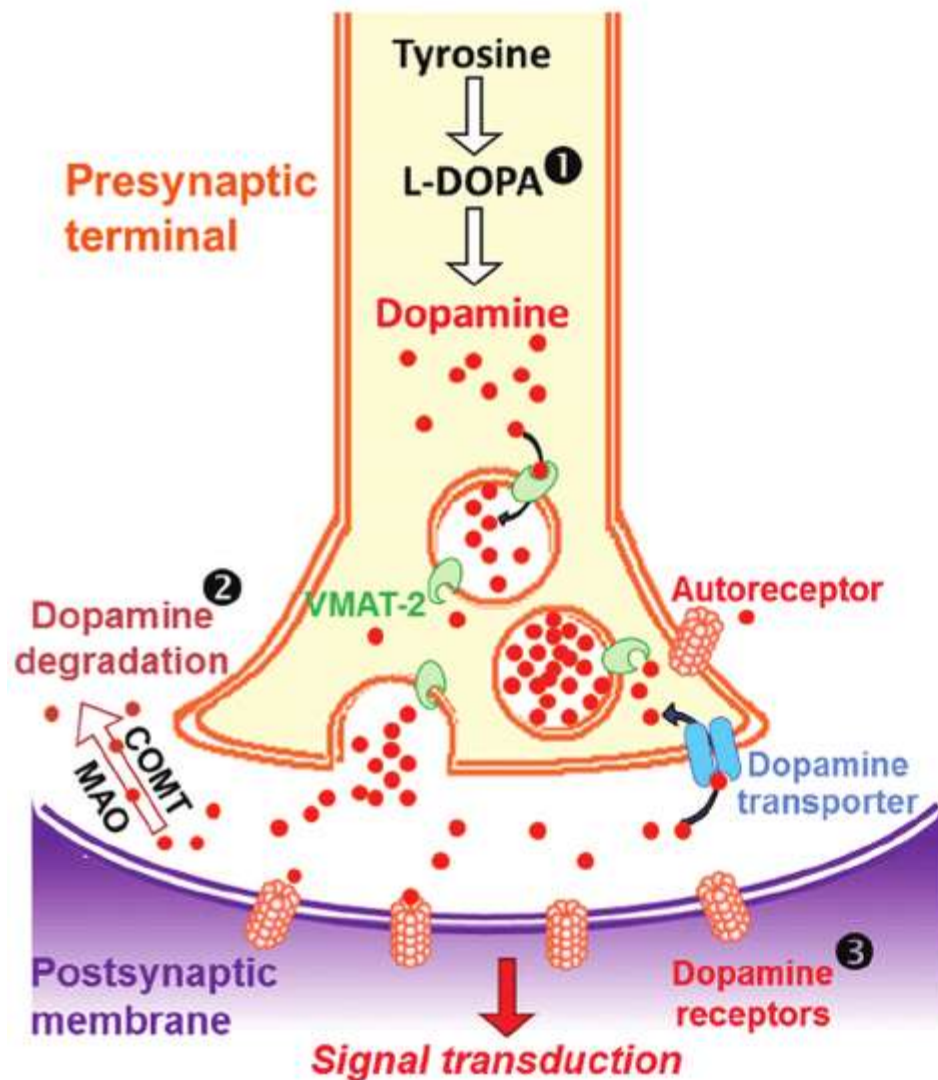


**D1 рецептори
регулишу
директан пут:
активира се
„GO“ пут**

Индиректни пут



(a) Dopaminergic synapse



Обољења базалних ганглија

Подела:

- 1. Акинетско ригидни синдроми-Паркинсонизам**
- 2. Хиперкинезије**

Подела паркинсонизма

1. Идиопатска Паркинсонова болест (75%)
2. Симптоматски паркинсонизам (васкуларни поремећаји, трауме, инфекције, лекови)
3. Паркинсонизам плус синдроми

Мултипла системска атрофија

Прогресивна супрануклерна парализа

Кортикобазиларна дегенерација

Болест дифузних Левијевих тела

Паркинсонова болест

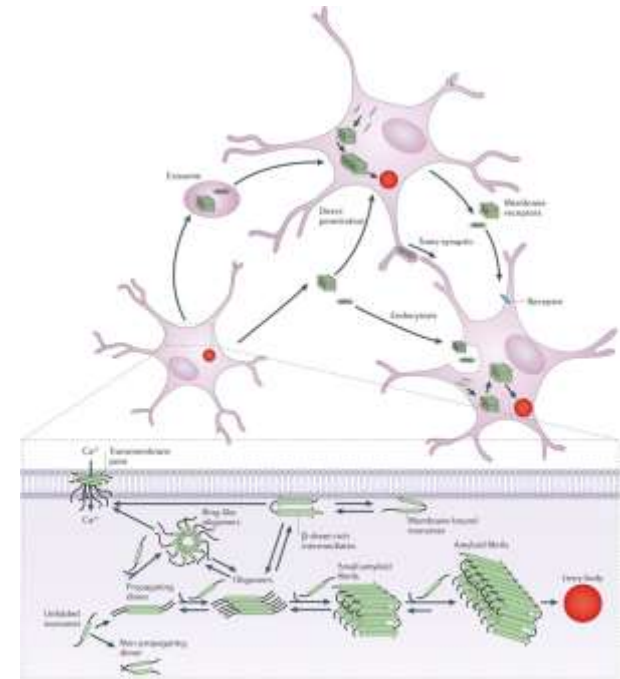
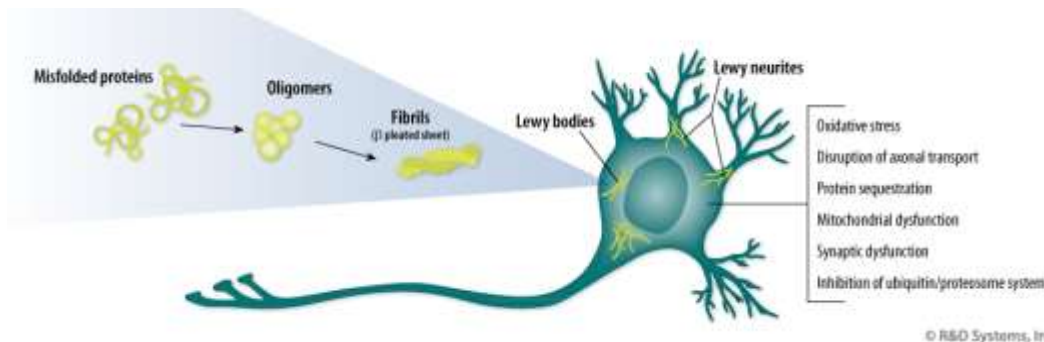
- **Спорадична** Паркинсонова болест (најчешће); после 60 године
- **Породична** Паркинсонова болест-**генски** условљена
(2-10% Паркинсонове болести: до сада је идентификовано је 23 гена: **Parkin, PINK1, DJ-1/PARK7, α -synuclein/SNCA, GCH1 и LRRK2**)

Патогенеза Паркинсонове болести

- Прогресивна **полимеризација високо солубилних нативних** протеина, промене њихове конформације што узрокује **интацелуларну агрегације** праћену некрозом ћелија.
- Измењени протеини се отклањају:
- **убиквитин-преотеозомалним системом**
- **аутофагијом (лизозоми)**
- Паркинсонова болест: дисфункција убиквитин-преотеозомног и аутофагно-лизозомалног система.

Неуропатолошки маркери Паркинсонове болести

- **Lewy-јева тела** (еозинофилне цитоплазматске инклузије у неуронима) и **Lewy-јеви неурити**.
- **Алфа-синуклеин** - основна компонента **Lewy-јевих тела**
- Алфа-синуклеин је кодиран *SNCA* геном.



Оштећење и смрт допаминергичких неурона:

1. Агрегација алфа синуклеина
2. Дисфункција убиквитин-протеозомног система
3. Дисфункција митохондрија (реактивни облици кисеоника)
4. Оксидација допамина (поремећај складиштења и ослобађања допамина)
5. Неуроинфламација

РЕЗУЛТАТ:



НЕУРОДЕГЕНЕРАЦИЈА НЕУРОНА

Нова теорија Парконсонове болести- Прионска теорија (Бракова теорија)!!!

- **Алфа синуклеин је прион-оштећење суседних неурона**

Паркинсонова болест је обољење више неуротрансмитера (не само допамина)!!!

1. Поремећаји **допаминергичких** механизма:

Прогресивна дегенерација допаминергичких неурона у **pars compacta substantie nigre** → лезија нигростријатних пројекција -
пропадање најмање 70-80% нигростријатног система.

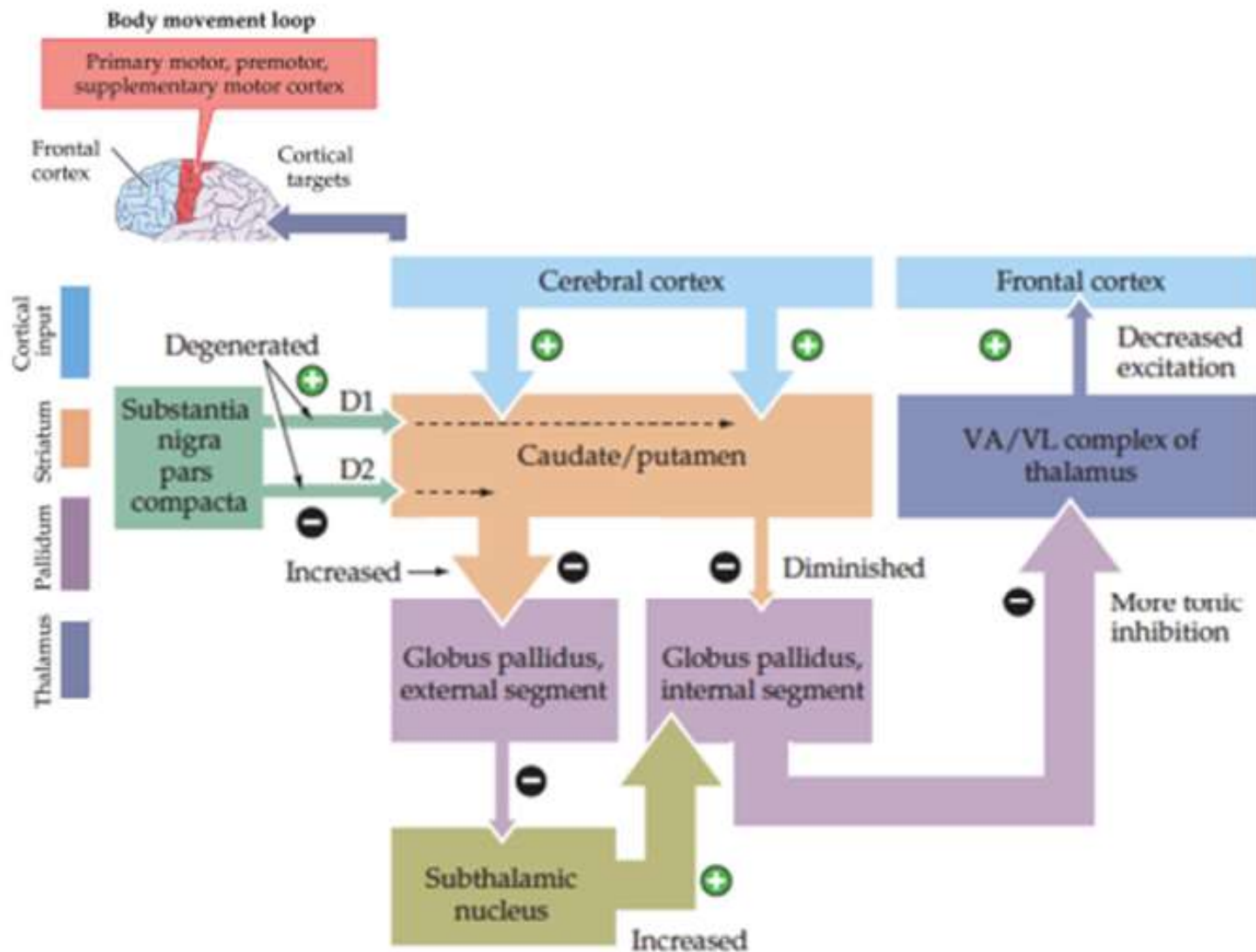
2. Смањен **норадреналин**: интелектуално пропадање, депресија

3. Смањен **серотонин**

4. Смањена концентрација **неуропептида**

5. **Ацетилхолин**-смањен

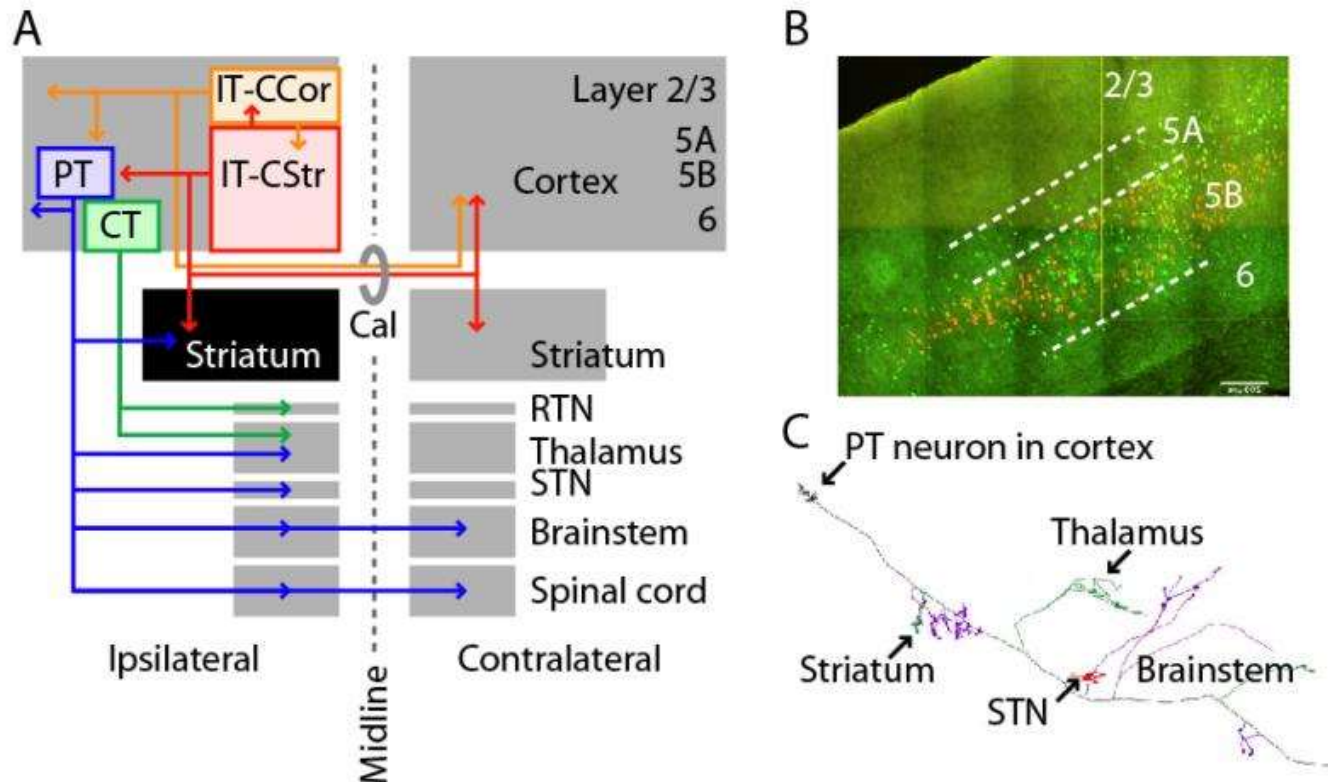
Патогенеза Паркинсонове болести



Прекомерне активност индиректног пута !!!!

Оштећење других структура мозга код Паркинсонове болести

- Поред базалних ганглија нађена су и оштећења **префронталног кортекса** и **фронтостријаталних путева** (одговорни за поремећаје пажње, меморије, брзине менталних функције и импулсивност) код паркинсоничара.



Клиничке карактеристике



ХИПЕРКИНЕЗИЈЕ

1. Хореја

- Аутоимунска (Chorea minor)
- Наследна (Huntington-ова хореја, Wilson-ова болест)
- Медикаментозна хореја (антипаркинсонци, антиконвулзиви, стимуланси ЦНС, контрацептиви)
- Метаболичка (хипертиреозидизам, хипергликемија)
- Инфективна (AIDS)

2. Хемибализам

3. Дистонија

4. Тикови

Chorea minor

(Sydenham chorea)

Јавља се између 8-9 године живота
(чешће код девојчица)

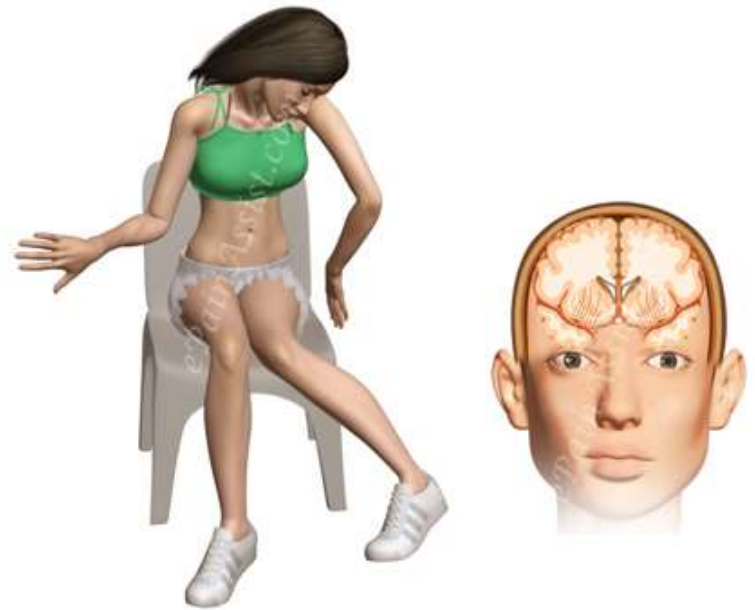
Етиологија: енцефалитис везан за
стрептококну инфекцију ждрела
(бета хемолитички стрептокок групе
А).

Механизам: **молекуларна мимикрија**

Клиничке карактеристике:

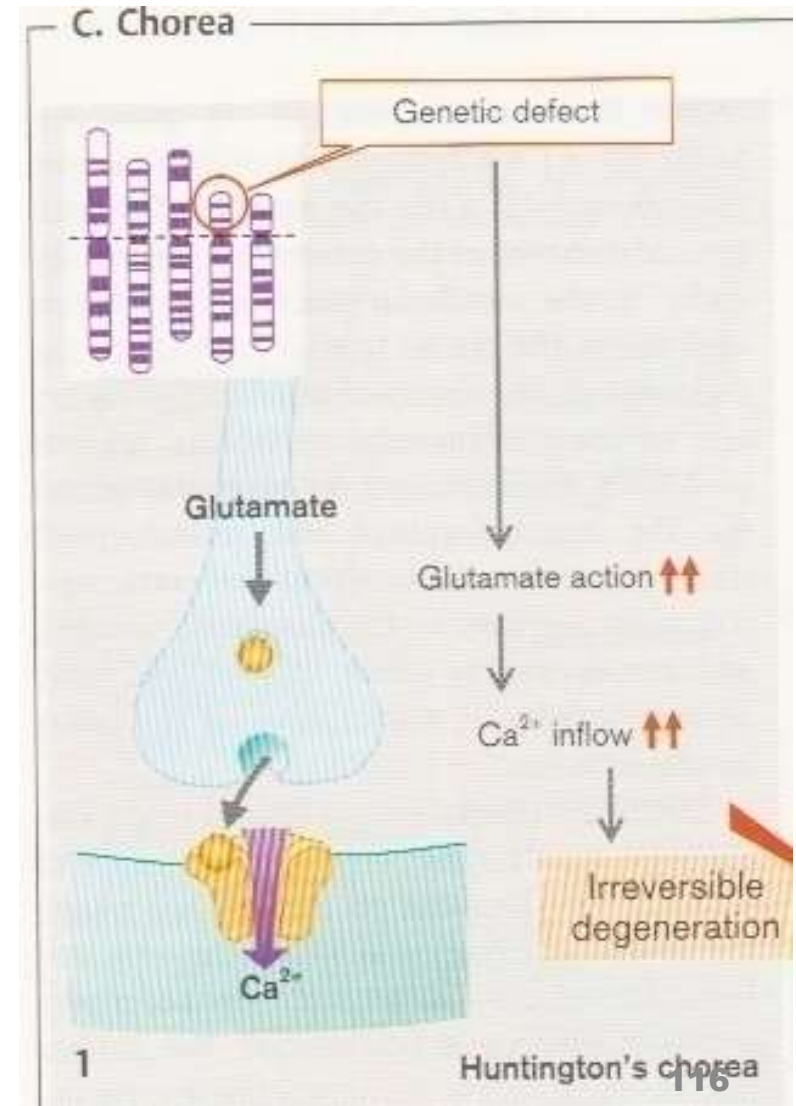
хореички покрети (руке, ноге и
језик) који се у сну смирују а са
узбуђењем појачавају и **психички**
поремећаји.

Самолимитирајућа болест (6-12
месеци).

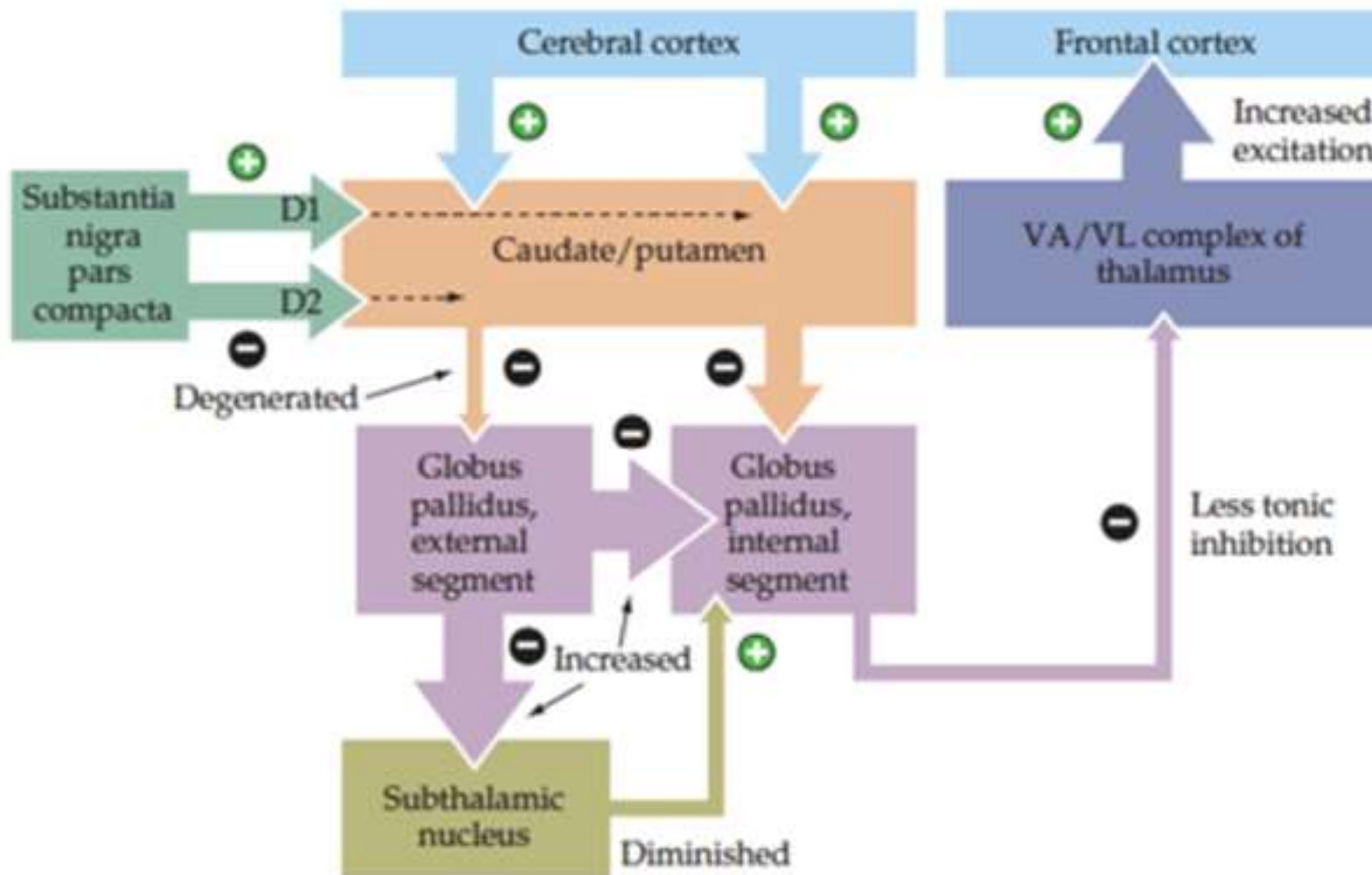


Huntington-ова хореја

- **Аутозомно доминантно**
- Генски дефект на 4. хромозому
- манифестује се између 40. и 50. године живота
- Поремаћај је углавном на нивоу **corpus striatum**
- Повећана екситотоксичност → дегенерација неурона у стријатуму
- Клиничке манифестације - прогресивна **хореа** (прво захвата руке и лице) и **деменција**



Huntington-ова хореја



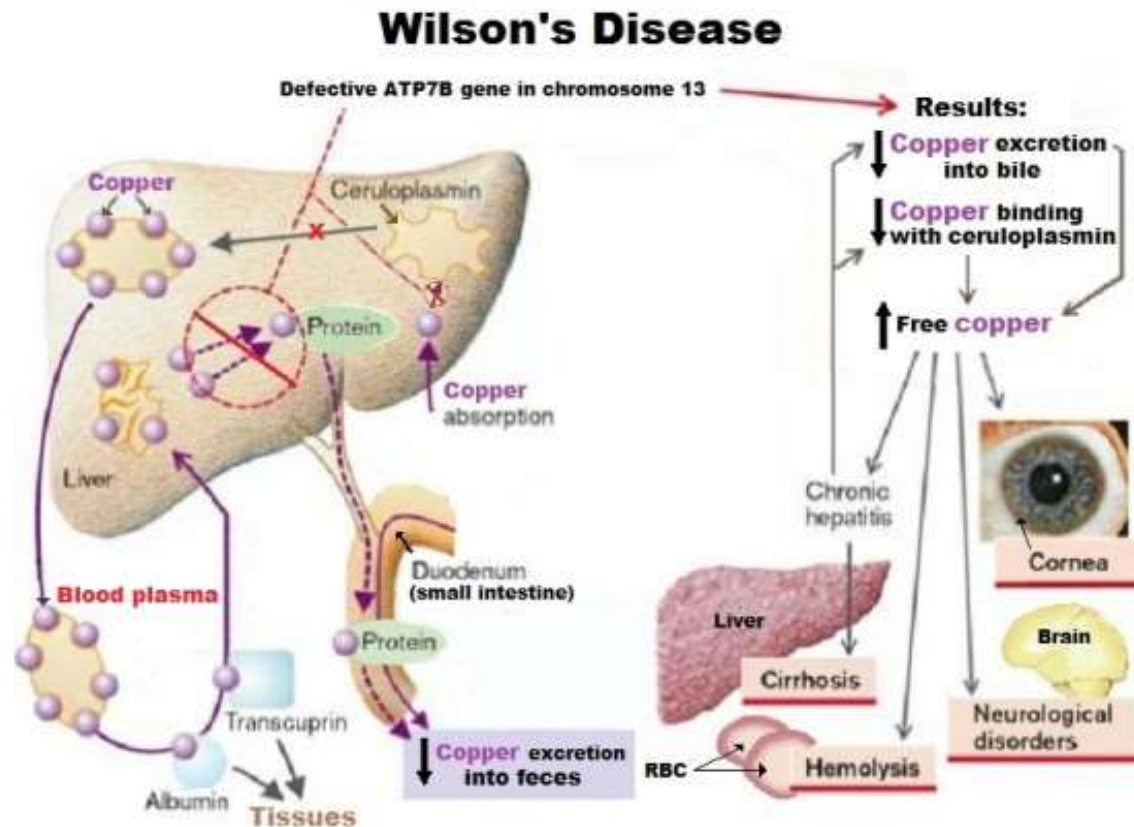
Смањена активност индиректног пута !!!!

Wilson-ова болест

Хепатолентикуларна дегенерација

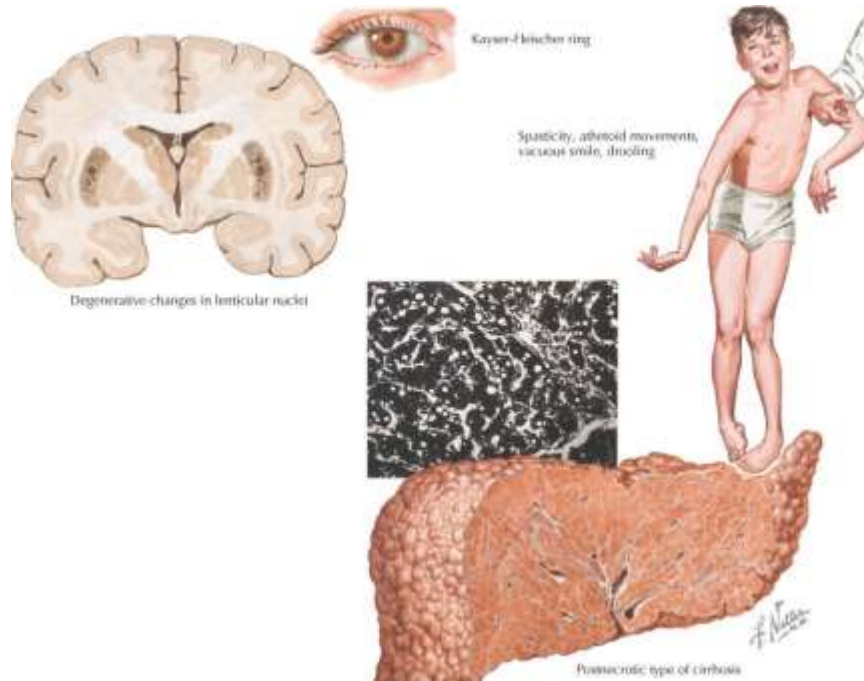
Наследна аутозомно-рецесивна болест

- Смањено везивање бакра за церулоплазмин
- Повећана концентрација слободног бакра у крви
- Смањено излучивање бакра путем жучи
- Нагомилавање бакра у јетри, очном сочиву, базалним ганглијама



Wilson-ова болест

Хепатолентикуларна дегенерација



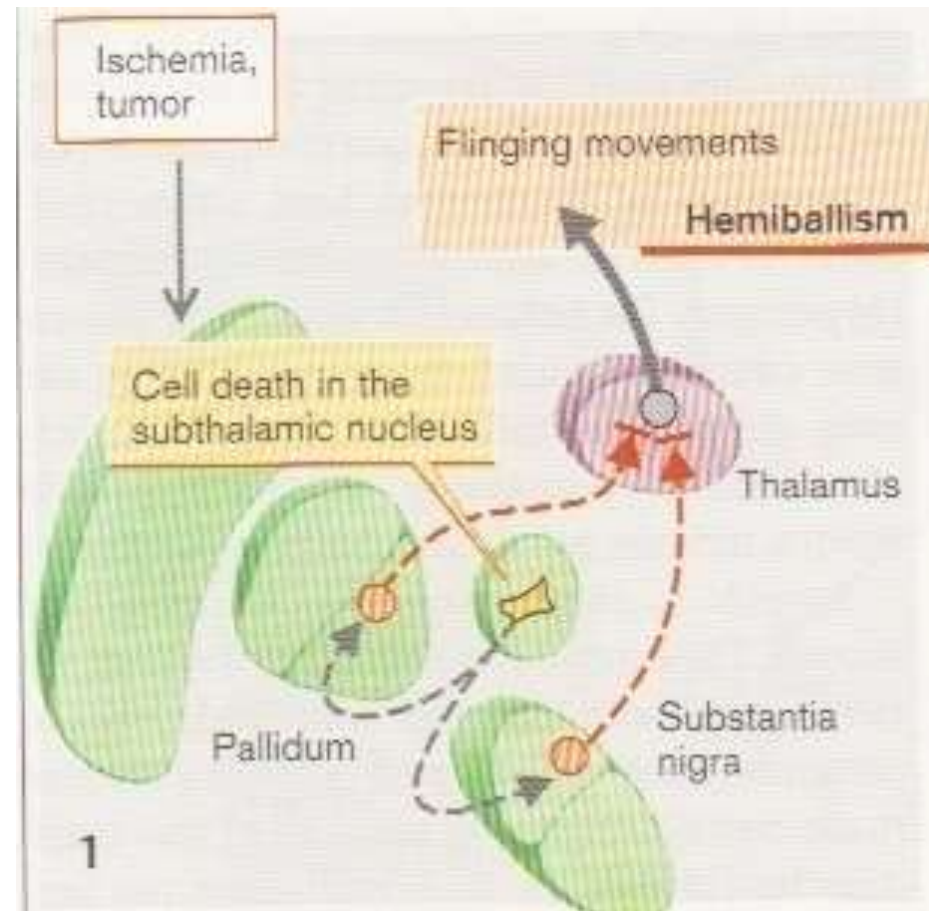
Клиничке карактеристике: поремећај тонуса (ригидитет), хореја, поремећаји координације вољних покрета, дизартрија и други булбарни знаци, дистонија и психичке сметње

Хемибализам

Етиопатогенеза:

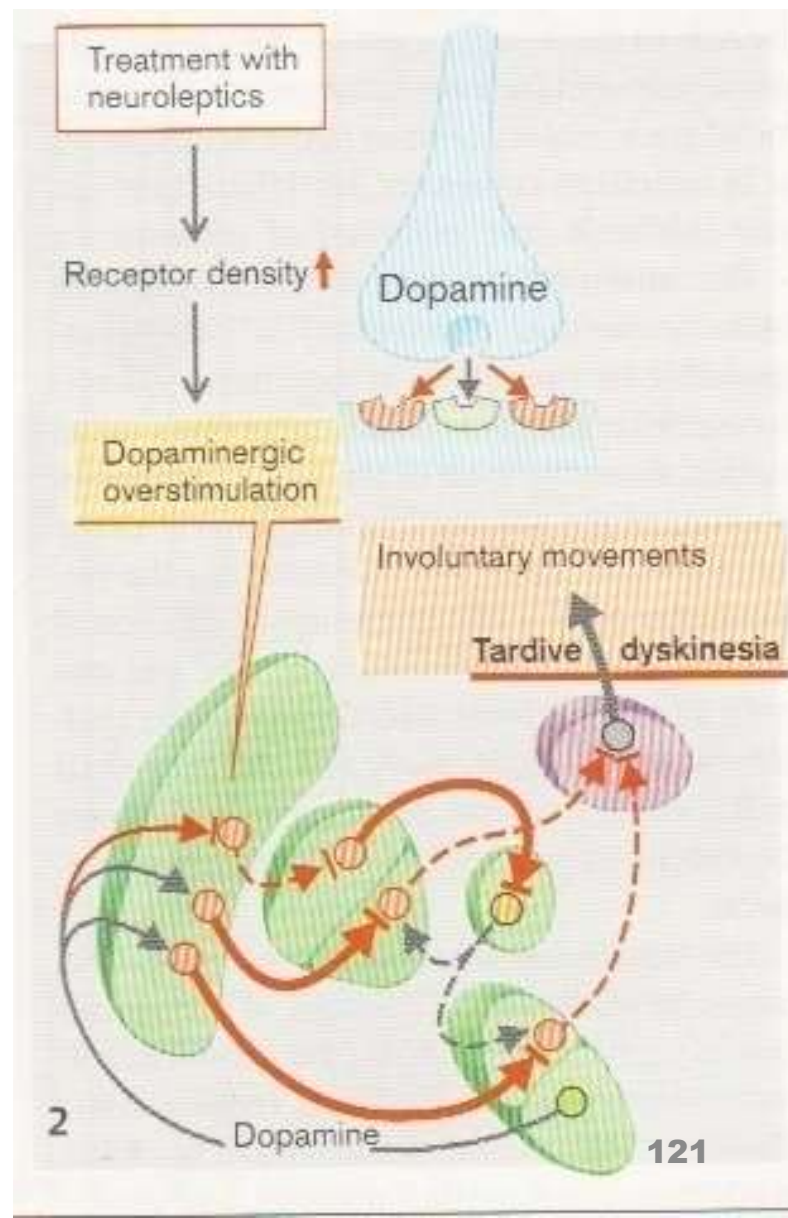
Оштећење **субталамичког једра**
(исхемија, тумор) →
дезинхибиција неурона
таламуса

Карактеристике: веома груби,
невољни покрети у облику
бацања, поновљени и
стереотипни.

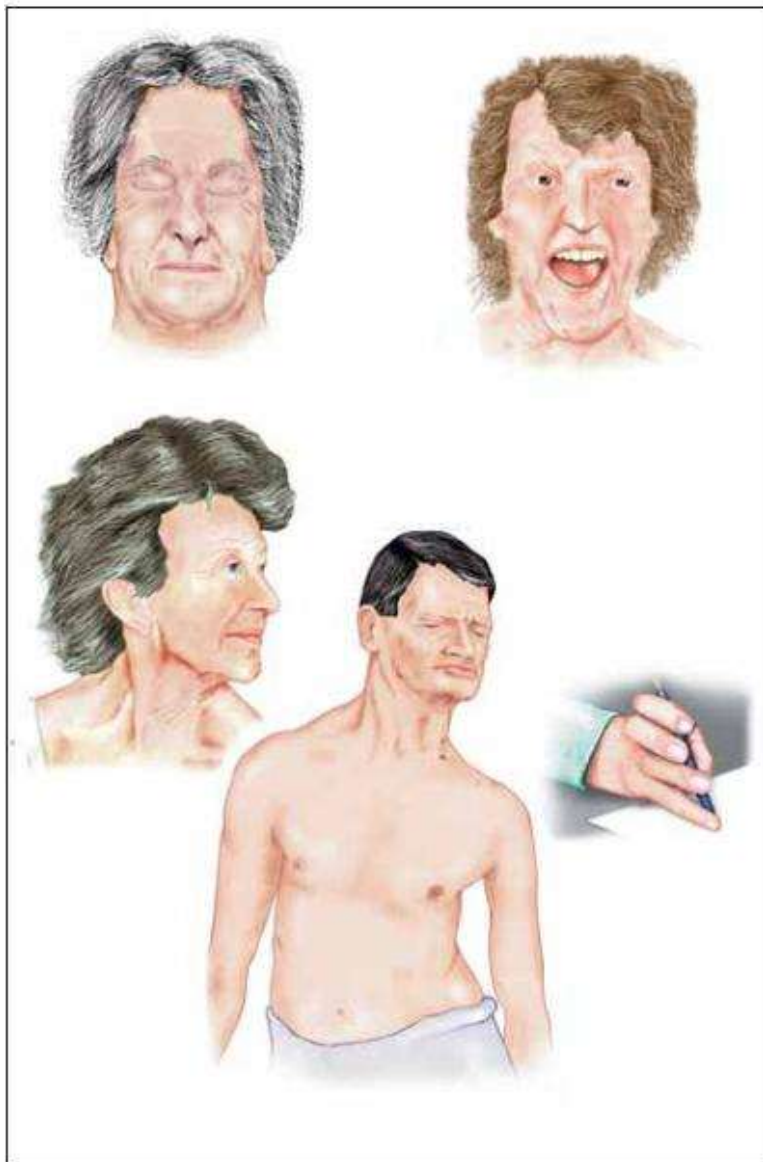


Тардивне дискинезије-дистоније

- Узроковане дуготрајном терапијом неуролептицима
- Повећања броја **допаминергичких рецептора** на постсинаптичкој мембрани
- Повећана допаминергичка активност смањује активност субталамичког једра
- То доводи до **дезинхибиције таламуса** – дискинезије и дистонија



Тардивна дистонија



Уместо закључка

Kada **pričate**, vi samo ponavljate ono što već znate. Ali ako **slušate**, možda naučite nešto novo.

- Dalai Lama

