

ПАТОФИЗИОЛОГИЈА НЕРВНОГ СИСТЕМА



Проф. др Зорица Јовановић

Садржај предавања

- Синдром оштећења периферног неурона
- Обољења неуромишићне спојнице
- Поремећаји мозданог крвотока
- Етиологија и патогенеза Паркинсонове болести
- Мултипла склероза
- Поремећаји крвно-моздане баријере
- Патофизиологија епилепсије
- Алцхајмерова болест
- Неурофизиологија бола
- Поремећаји свести
- Поремећаји спавања
- Патофизиологија депресије
- Патофизиологија шизофреније

НЕРВНИ СИСТЕМ

ЦЕНТРАЛНИ НЕРВНИ СИСТЕМ

ПЕРИФЕРНИ НЕРВНИ СИСТЕМ

Мозак: предњи,
међумозак,
средњи мозак,
мали мозак,
продужена
мозина

Кичмена
мозина

Нерви

Ганглије

- 12 пари кранијалних нерава
- 31 пар спиналних нерава

УЛОГА: управља организмом

Централни (горњи) моторни неурон:

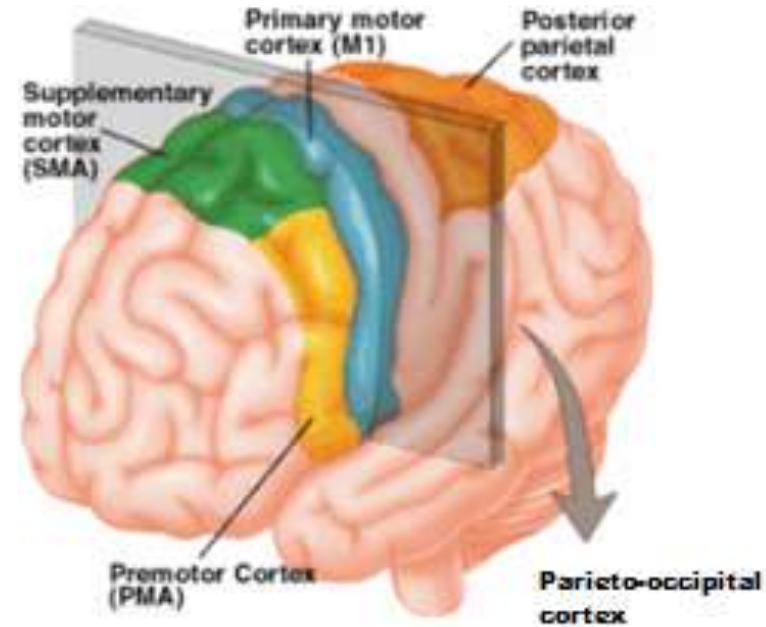
тела у примарној моторној кори (*girus praecentralis*, ареа 4 по Brodman-у).

Главну улогу у вршењу моторне функције CNS-а:

Моторна кора великог мозга

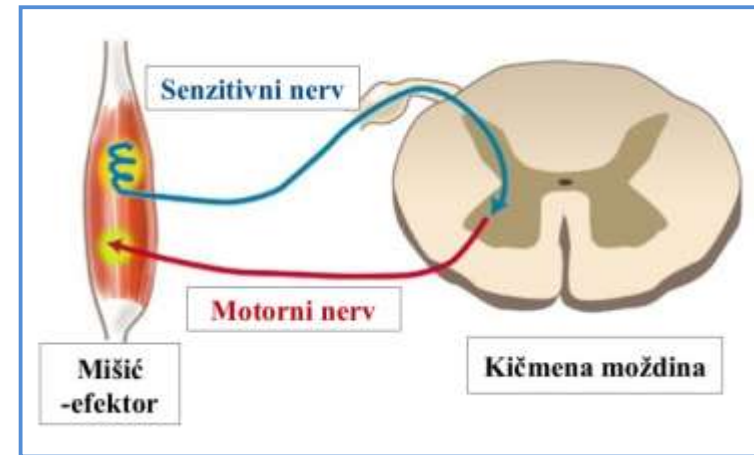
Базалне ганглије

Мали мозак



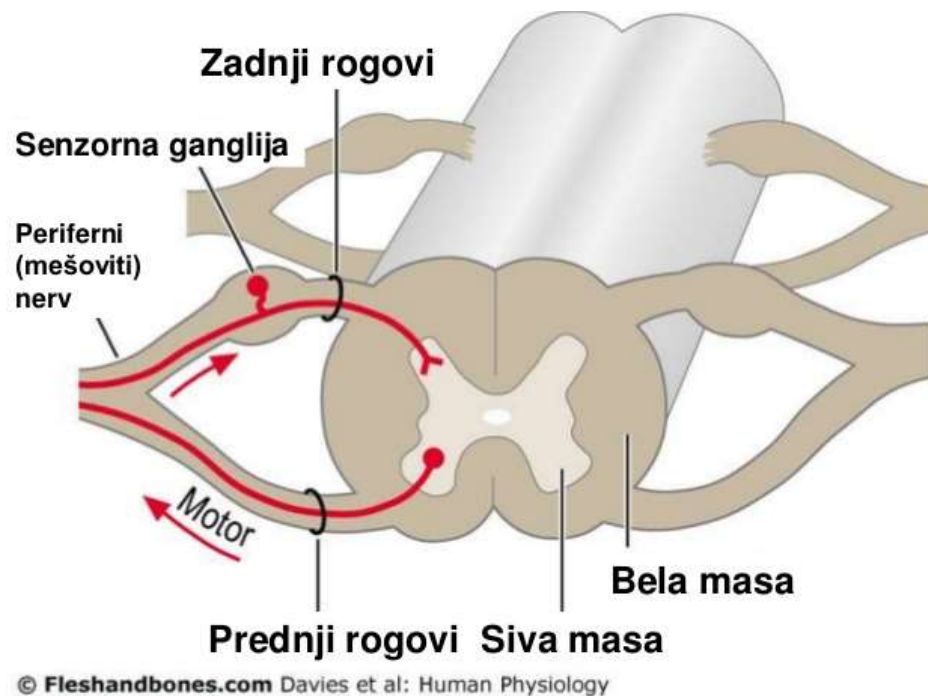
Периферни (доњи) моторни неурон:

тела у предњим роговима кичмене
мождине и моторним једрима
кранијалних нерава, аксони у саставу
моторних нерава екстремитета и тупа
и моторних кранијалних нерава



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

1. **Мононеуропатије** – оштећење једног периферног нерва (најчешће последица **механичке повреде** или електричне, термичке и радијационе повреде).
2. **Полинеуропатије**-захваћени сви периферни нерви симетричне дистрибуције:
 - Аутоимунске неуропатије** (Guillain-Barre-ов синдром)
 - Метаболичке и ендокрине неуропатије** (нпр. дијабетесна полинеуропатија)
 - Нутритивне** (пример дефицијенције витамина B6) и **алкохолна** неуропатија
 - Токсичне** неуропатије
 - Инфективне** неуропатије (пример херпес зостер)

Симптоми оштећења периферног моторног нерва

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

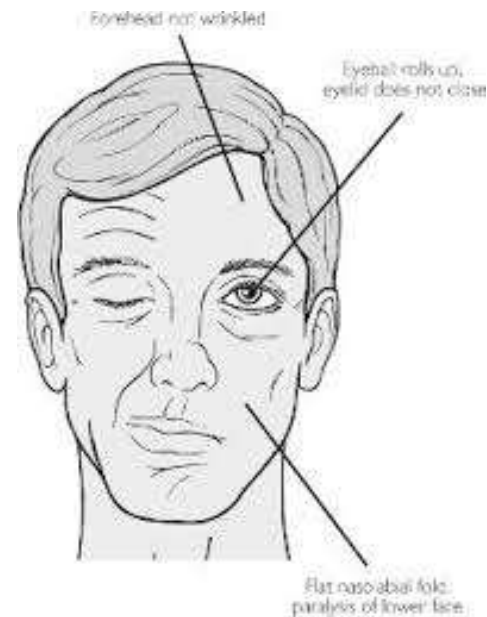
Оштећење периферног моторног нерва -примери-



Парализа n. radialisa



Парализа n. medianusa

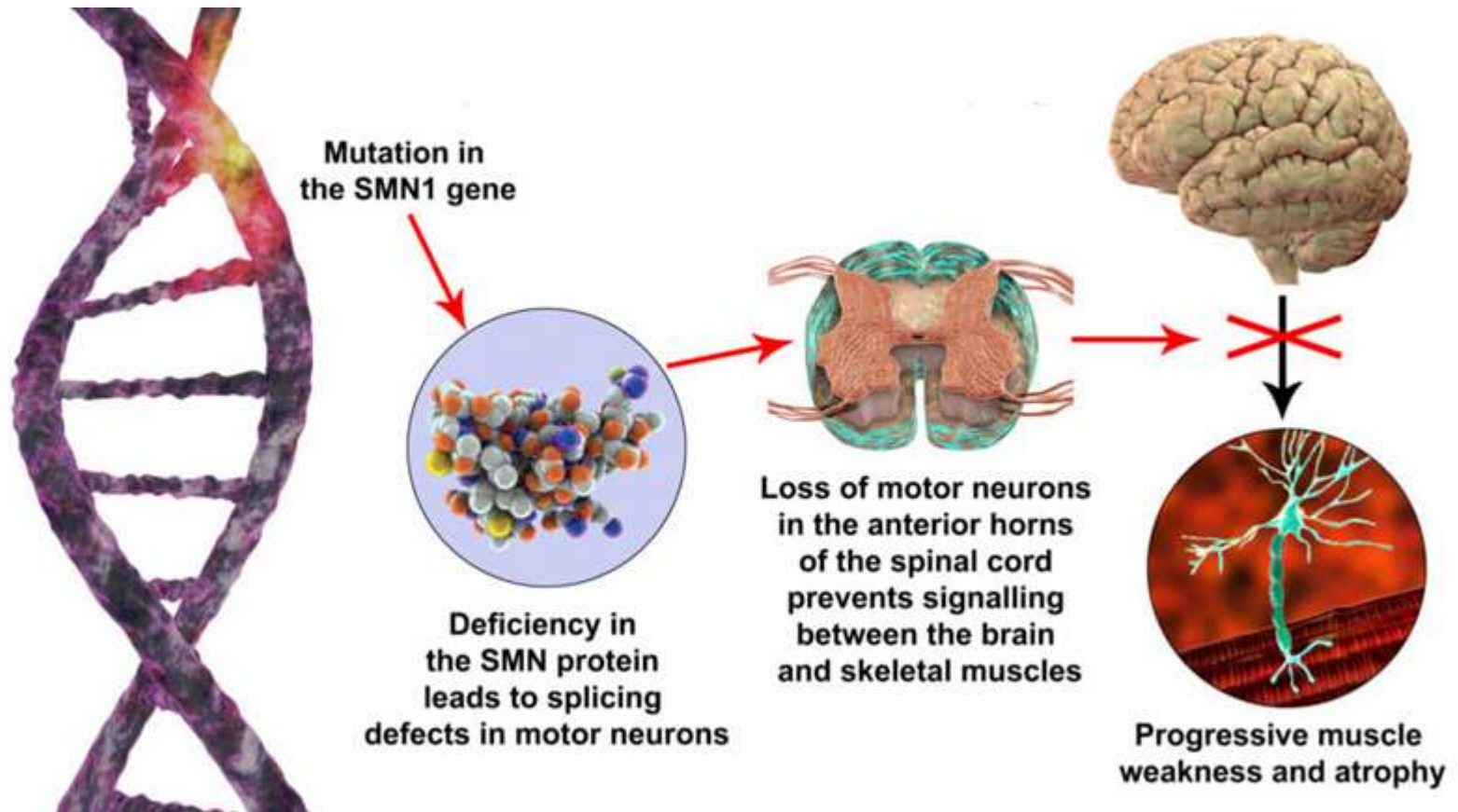


Периферна парализа n. facialis

Спинална мишићна атрофија (СМА)

- СМА - аутозомно-рецесивно обољење
- Најчешћи облик СМА узрокован је мутацијом гена ***SMN1*** (engl. *Survival motor neuron 1*) на 5. 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



Обољења неуромишићне синапсе

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

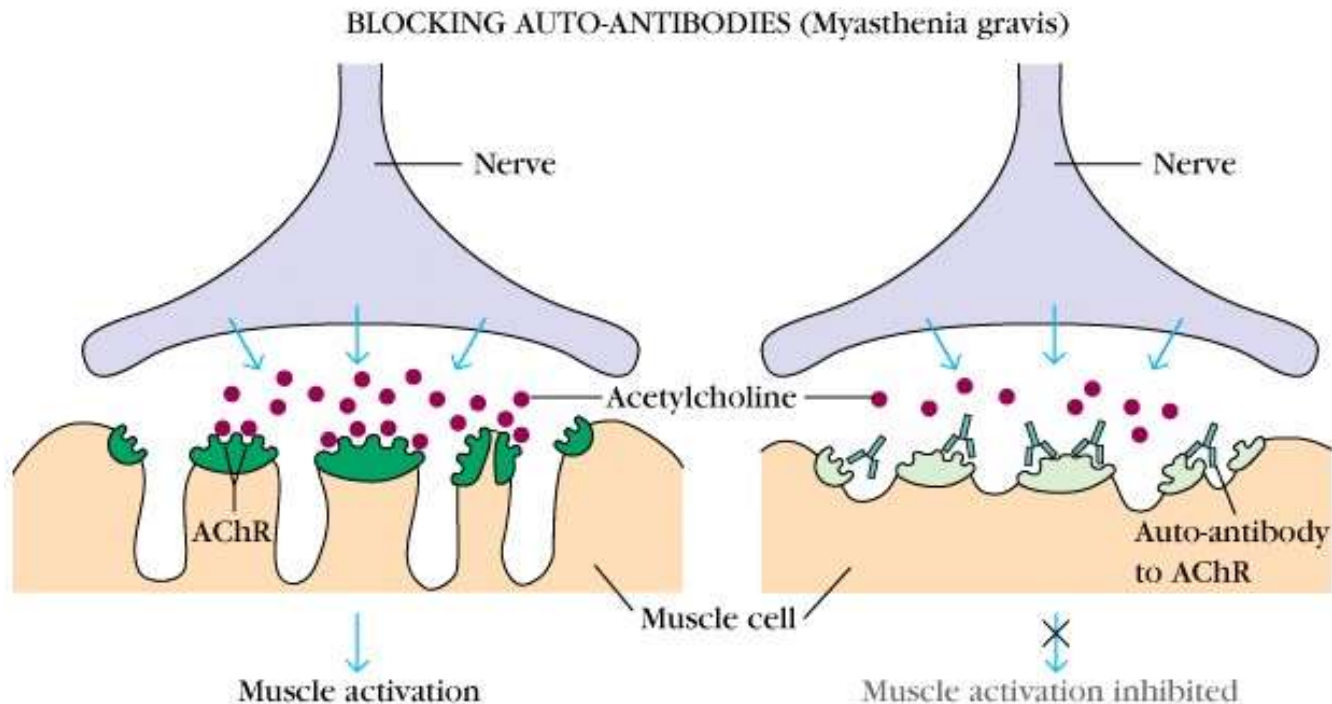
Облици:

- 1. Окуларна мијастенија** (захваћени подизачи капака и спољњи очни мишићи) птоза, двослике
- 2. Генерализована мијастенија**
- 3. Булбарна мијастенија** (IX, X, XI и XII кранијални нерв) - карактеристичан израз лица, промене гласа и говора, тешкоће са гутањем

Етиопатогенеза мијастеније гравис

Антитела на никотинске холинергичке рецепторе на постсинаптичкој мембрани (IgG) → смањење броја рецептора → смањење броја и величине постсинаптичких набора

Вирусне инфекције – најчешћи покретачи аутоимунског процеса

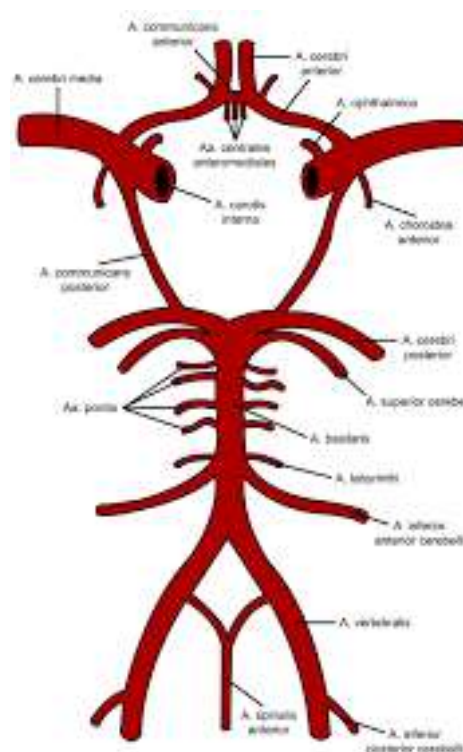
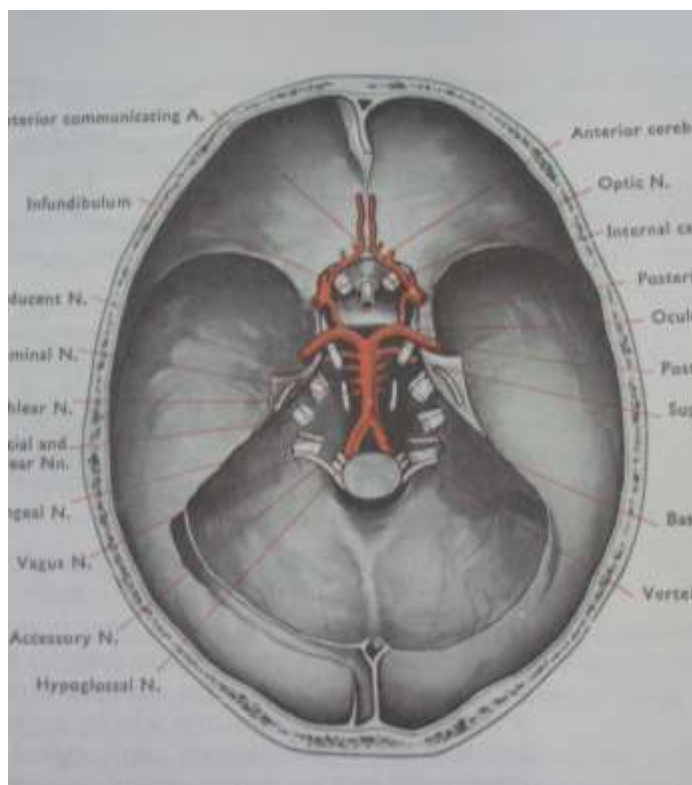


Васкуларне болести мозга

ВАСКУЛАРИЗАЦИЈА МОЗГА

1. A. carotis interna (грана а. carotis communis)
2. A. basilaris (грана а. vertebralis)

Willisov шестоугао



Поремећаји možданог крвотока

- класификација -

1. Ишемија

- Тромбоза
- Емболија

2. Хеморагија

- Субарахноидална
- Интрацеребрална

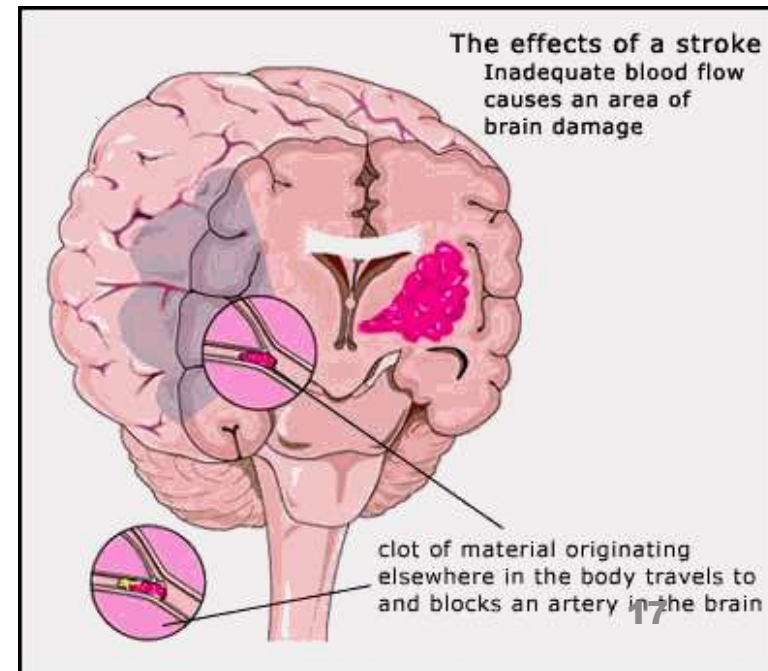
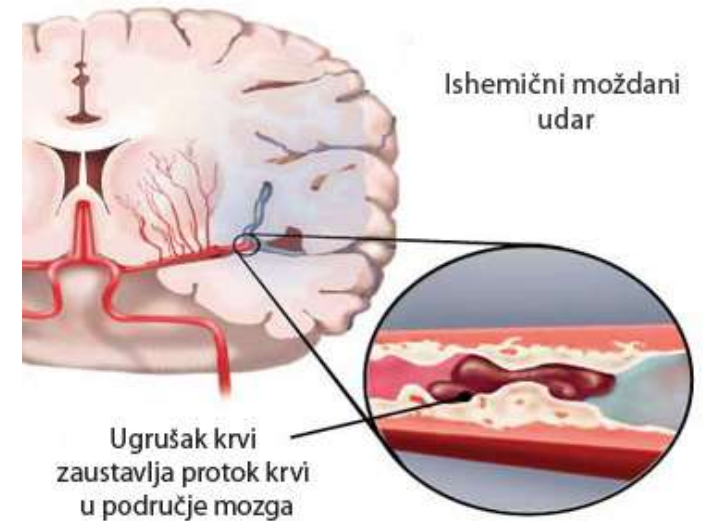
Исхемија

Око 80% ЦВИ

1. Тромбоза: тромб се ствара на обољењима и оштећењима (атеросклероза) церебралних артерија и доводи до опструкције

2. Емболија: тромб из срца (фибрилација преткомора), каротидних и вертебралних артерија

Ређе су емболуси: ваздух, туморско ткиво, масти



Хеморагија

Око 20% ЦВИ

Почетак увек изненадан са тешком главобољом

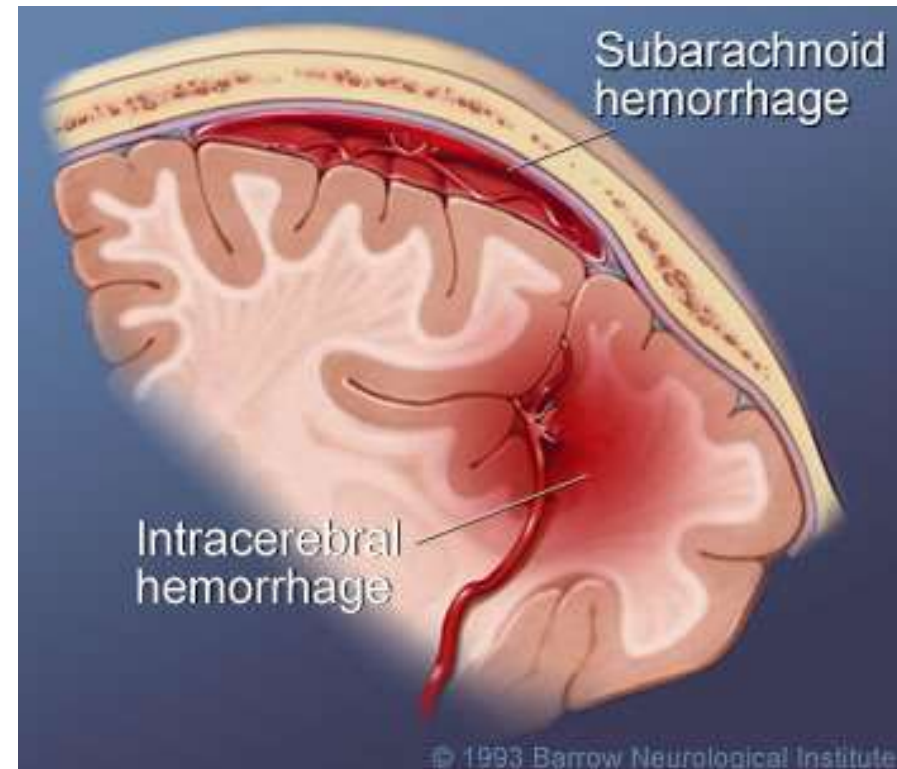
Класификација:

Интрацеребрална хеморагија (у мозгу) – артеријска хипертензија

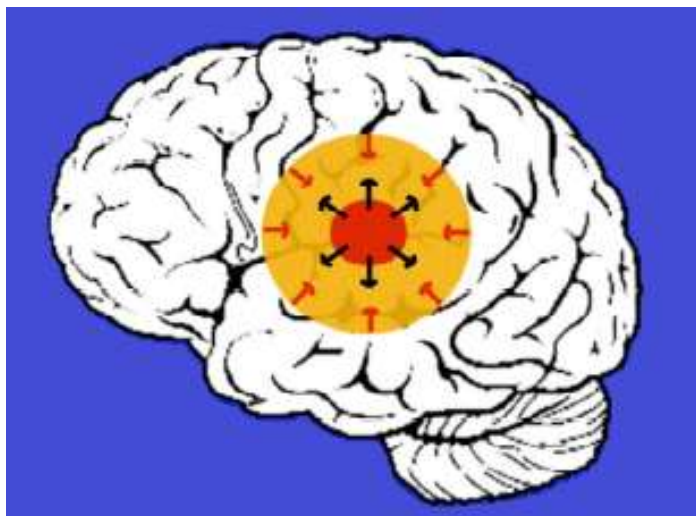
Субарахноидална хеморагија (крварење изван мозга у цереброспиналну течност која испуњава простор између пије матер и арахноидеје)

- Анеуризме (85%)
- Артериовенске малформације (5%)

Крв у субарахноидалном простору може довести до поремећаја дренаже ликвора и повећања интракранијалног притиска



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

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

Оштећење централног моторног неурона

- СИМПТОМИ -

1. Глобална или **дифузна слабост** мишића (хемиплегија)
2. **Рефлексна активност повећана** - рефлексна активност и тонус резултат су активности рефлексног спиналног лука (главна карика је неуромишићно вретено)
3. Мишићни тонус повишен (**спастичност**) - отпор је на почетку пасивног покрета највећи а затим попушта ("феномен перореза")
4. **Патолошки рефлекси** - (рефлекс Бабинског)
5. Атрофија или хипотрофија мишића - не постоје

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

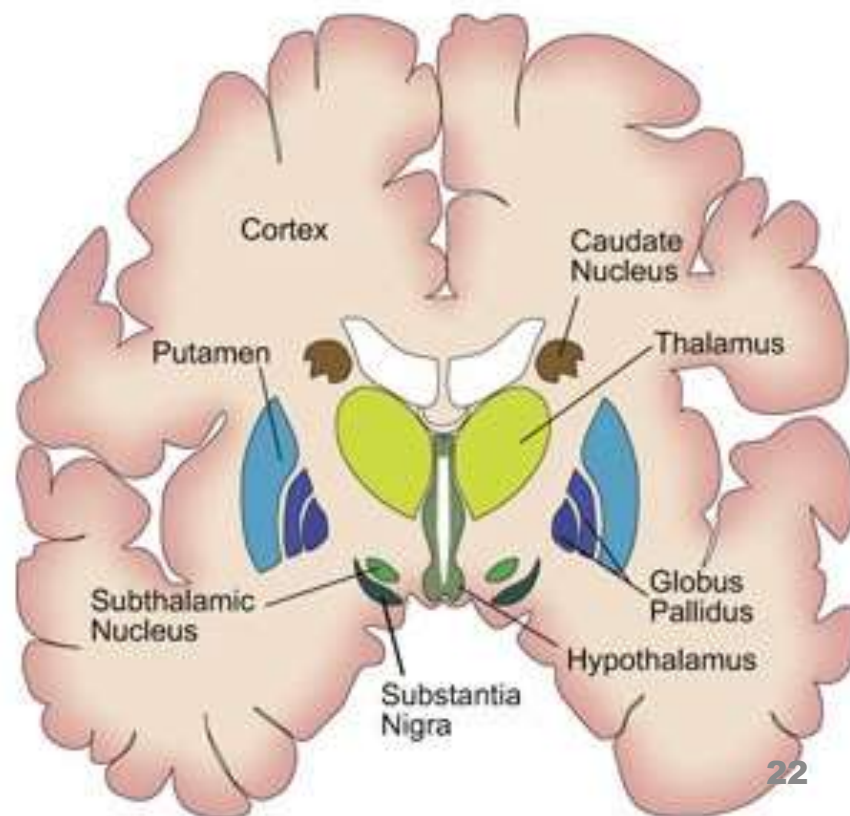
nucleus caudatus

putamen

globus pallidus

subthalamic nucleus

substantia nigra



Патофизиологија базалних ганглија

Акинетско- ригидни синдроми

1. подела:

Идиопатски паркинсонизам (M. Parkinsoni, Paralysis agitans)

Симптоматски паркинсонизам (васкуларни поремећаји, трауме, инфекције, лекови)

2. подела

Спорадична Паркинсонова болест (најчешће); после 60 године

Породична Паркинсонова болест-**генски** условљена

Хиперкинезије

Хореа (Huntington-ова хореа)

Хемибализам

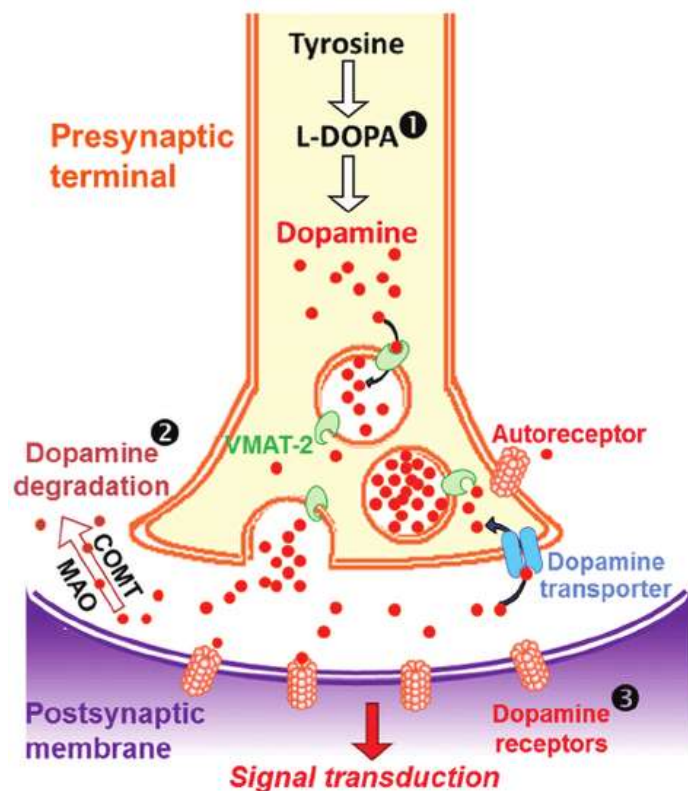
Дистонија

Тикови

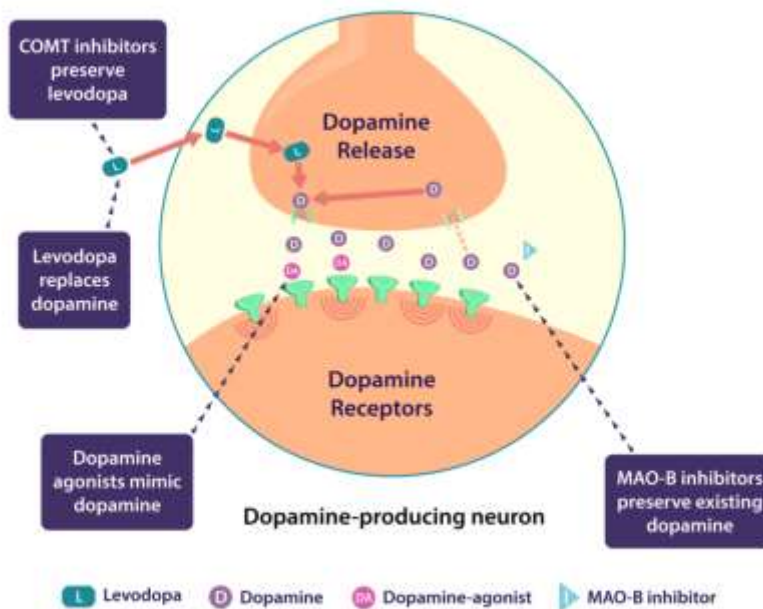
Патогенеза Паркинсонове болести

1. Прогресивна дегенерација допаминергичких неурона у *pars compacta substantie nigre*.
2. Дегенерација других неуротрансмитерских система:
 - норадреналина и серотонина

(a) Dopaminergic synapse



(b) Medications used to treat Parkinson's disease

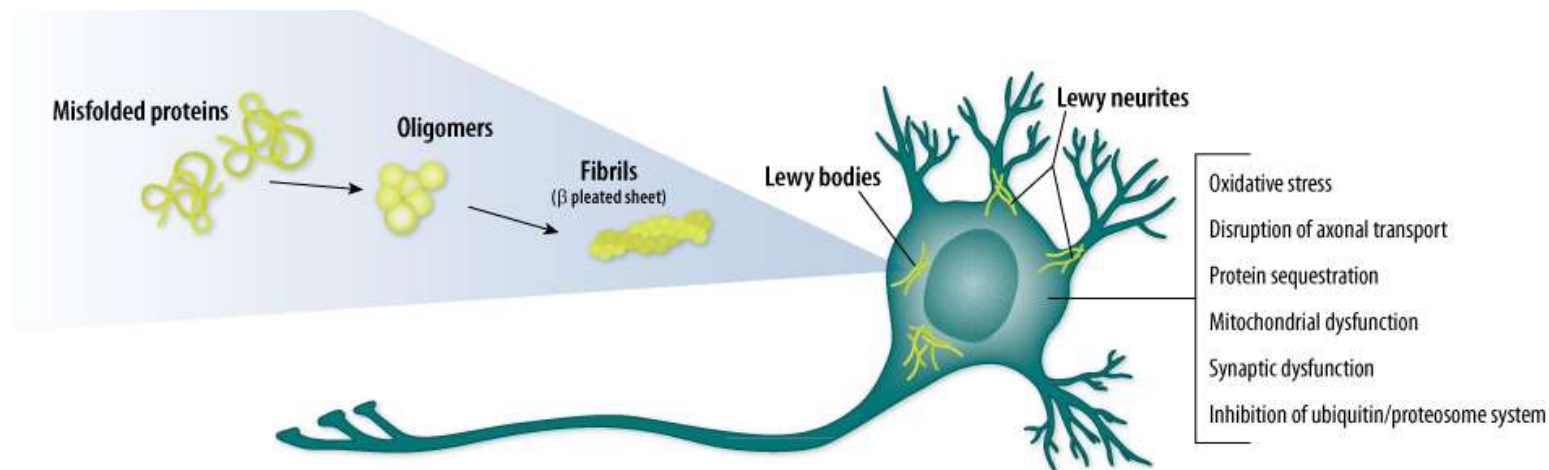


Патогенеза Паркинсонове болести

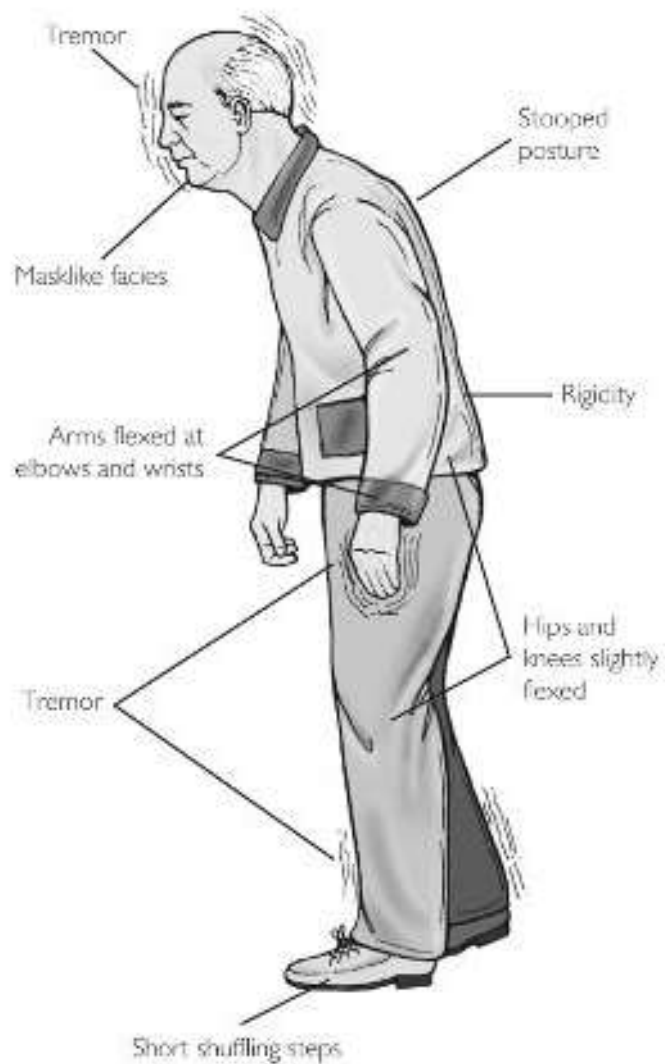
Патохистолошки:

Lewy-јева тела (изграђена од патолошког протеина, **алфа-синуклеина**)

Патолошки протеини и поремећај система за њихово отклањање (убиквитин-протеозомални систем и аутофагија (лизозоми) доводе до оштећања допаминергичких неурона у супстанцији нигри



Клиничка презентација



Демијенизирајућа обољења централног нервног система

Мултипла склероза - Аутоимунско демијенизирајуће обољење централног моторног неурона

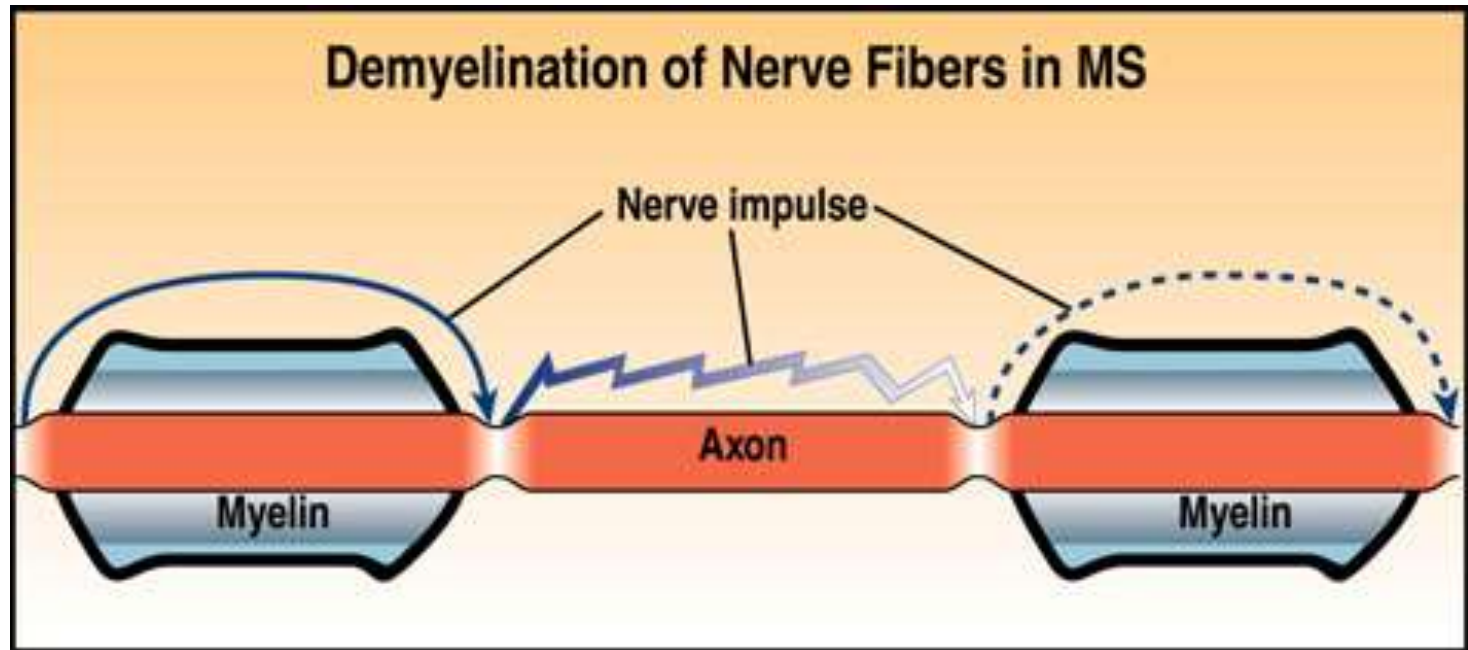
Јавља се између 18-40 године живота (чешће код жена)

Клиничка презентација:

- слабост у виду хемипареза, парапареза, монопареза
- парестезије у појединим деловима тела
- ретробулбарни неуритис
- диплопије
- вертигинозни синдром
- поремећаји расположења

Мијелински омотач омогућава бржу трансмисију нервних импулса

Олигодендроцити



Демијелинизациона жаришта (плакови) - бела маса мозга перивентрикуларно, мождано стабло, мали мозак, кичмена мождина, видни живци.

Мултипла склероза

- етиологија-

- **Генетски фактори (HLA DR2)**
- **Фактори спољашње средине**
- Вирусне инфекције - "молекуларна мимикрија"
хиповитаминоза Д3, трудноћа, емотивни стрес, тежак замор,
физичка повреда, лоше опште стање организма)
- **Комбинација генетских и спољашњих фактора**

Мултипла склероза

- патогенеза -

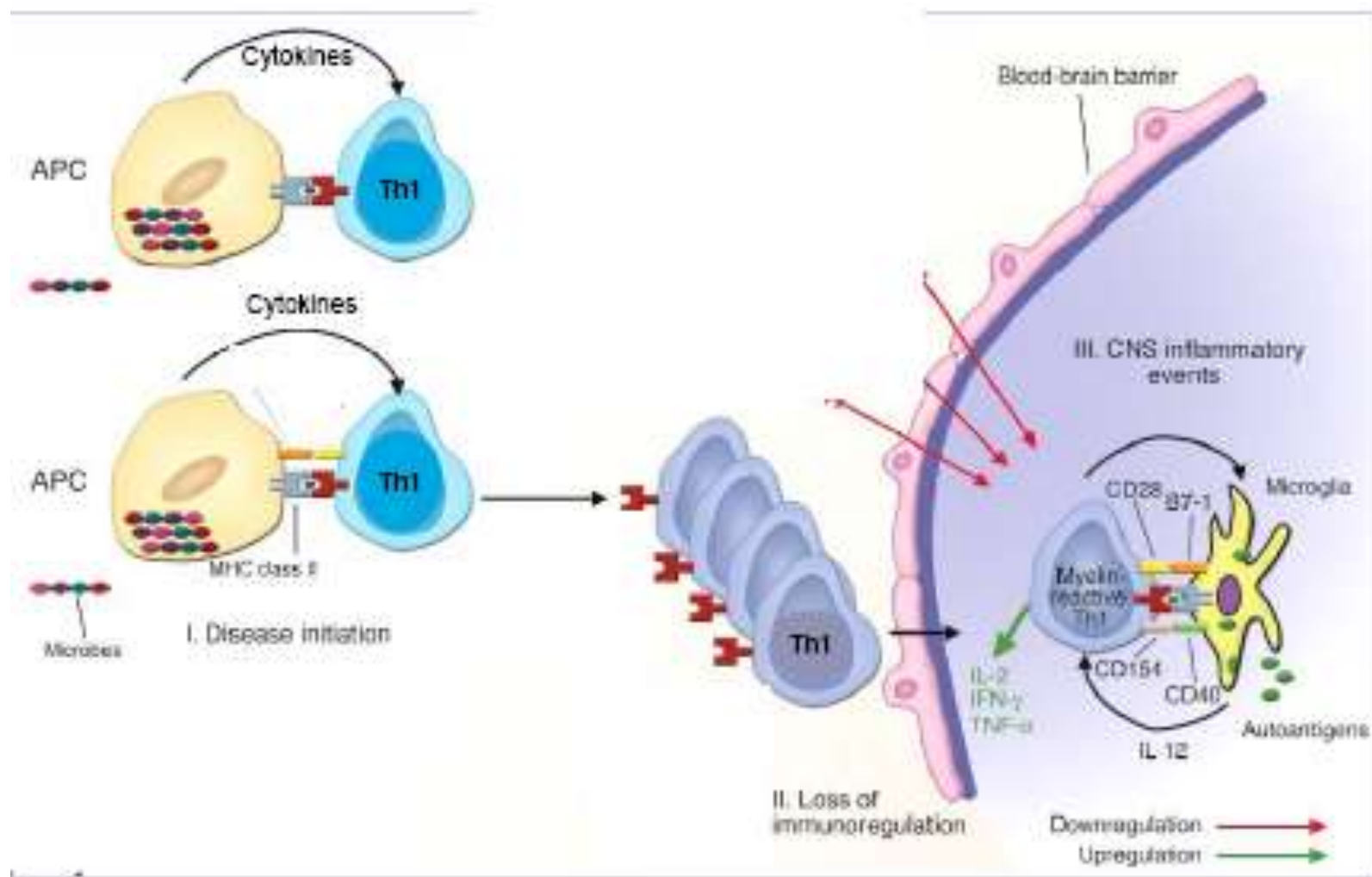
1. Инфекција вирусом (или други страни антиген)
2. Дигестија антигена - макрофаге (Антиген презентујуће ћелије)
3. Антиген експримиран у склопу МНС молекула → Т лимфоцити →
луче протеазе, разграђују крвно-мождану баријеру
4. Th1 лимфоцити у ЦНС се срећу са локалним антиген
презентујућим ћелијама (глијалне ћелије) које реактивирају Т
лимфоците у ЦНС
5. Th1 лимфоцити излучују цитокине:
стимулишу Б лимфоците и производњу антитела
комплемент, макрофаги



Оштећење олигодендроцита, демијелинизација

Мультипла склероза

- патогенеза -



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.

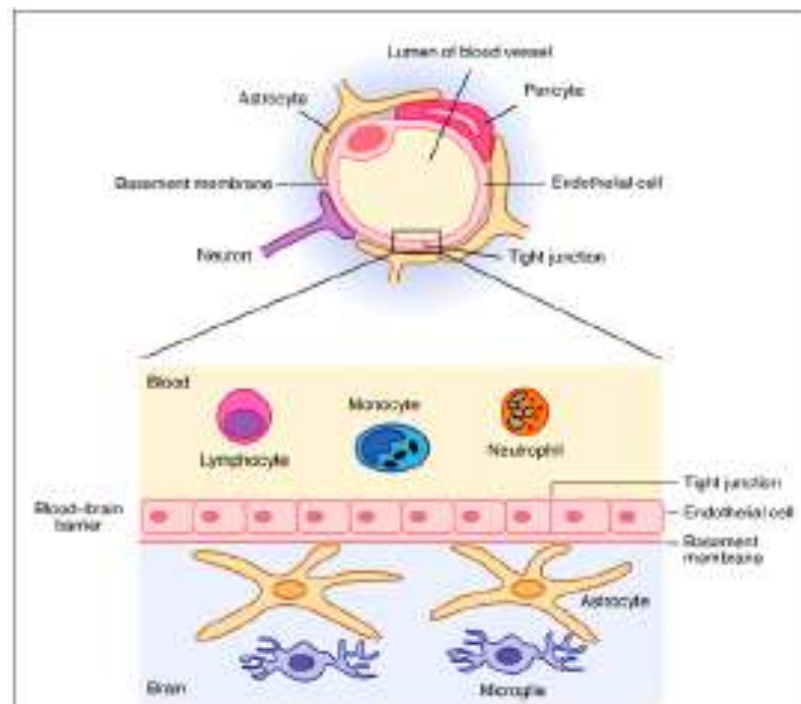
Крвно-мождана баријера

Мозак је заштићен:

- Лобањом
- Цереброспиналном течношћу (ликвор)
- Можданицама (*dura mater, arachnoidea, pia mater*)
- Крвно-можданом баријером

Крвно-мождана баријера:

1. Ендотелне ћелије ("тесни спојеви"-*zonulae occludens*)
2. Базална мембрана (танка)
3. Астроцити







The blood-brain barrier (BBB)

Expert Reviews in Molecular Medicine ©2003 Cambridge University Press

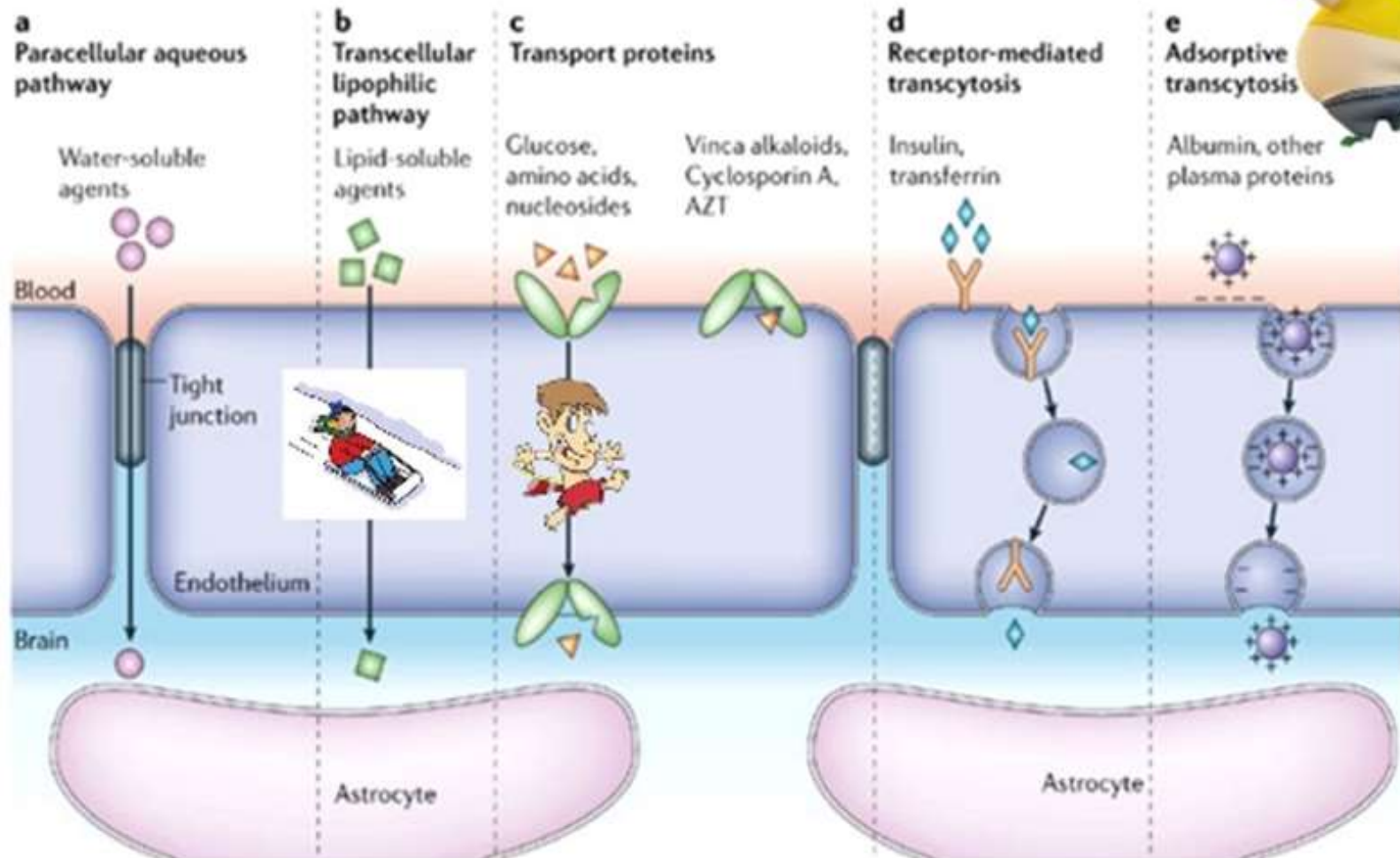
Функција крвно-мождане баријере

- да обезбеди адекватно и контролисано снабдевање нервног ткива супстратима за метаболизам
- да онемогући пролазак супстанци које би могле да утичу на нормалан рад неурона

Састав ликвора

B. CSF Composition			
			
Normal	Leukocytes, proteins	Erythrocytes	Blood pigments, plasma proteins
</			

Механизми проласка кроз крвно-моздану баријеру



Повећана пропустљивост крвно možдане баријере

Етиологија:

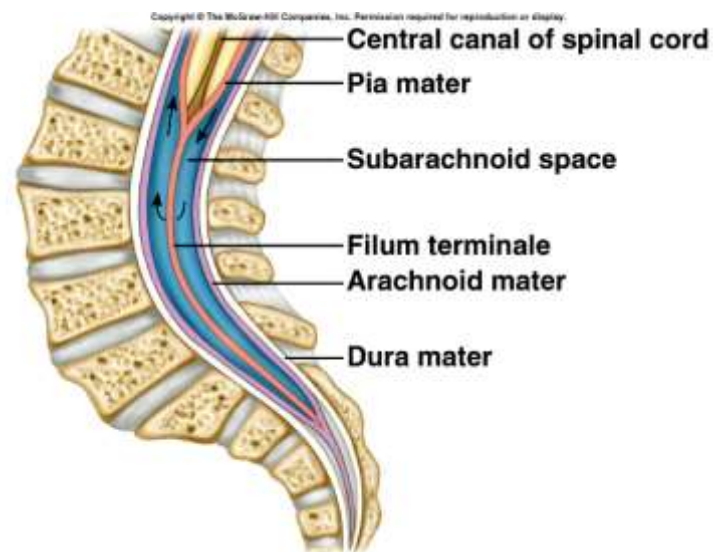
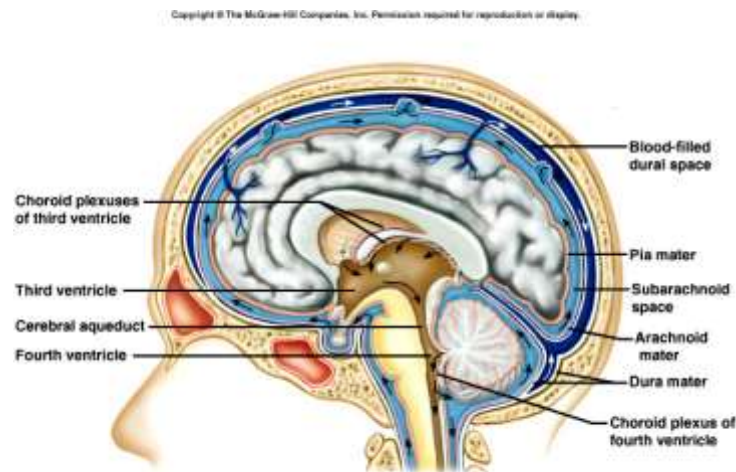
- запаљење (менингитиси, менингоенцефалитиси)
- траума
- исхемија
- компресивни процеси
- конвулзије
- тровања хемијским отровима и CO₂

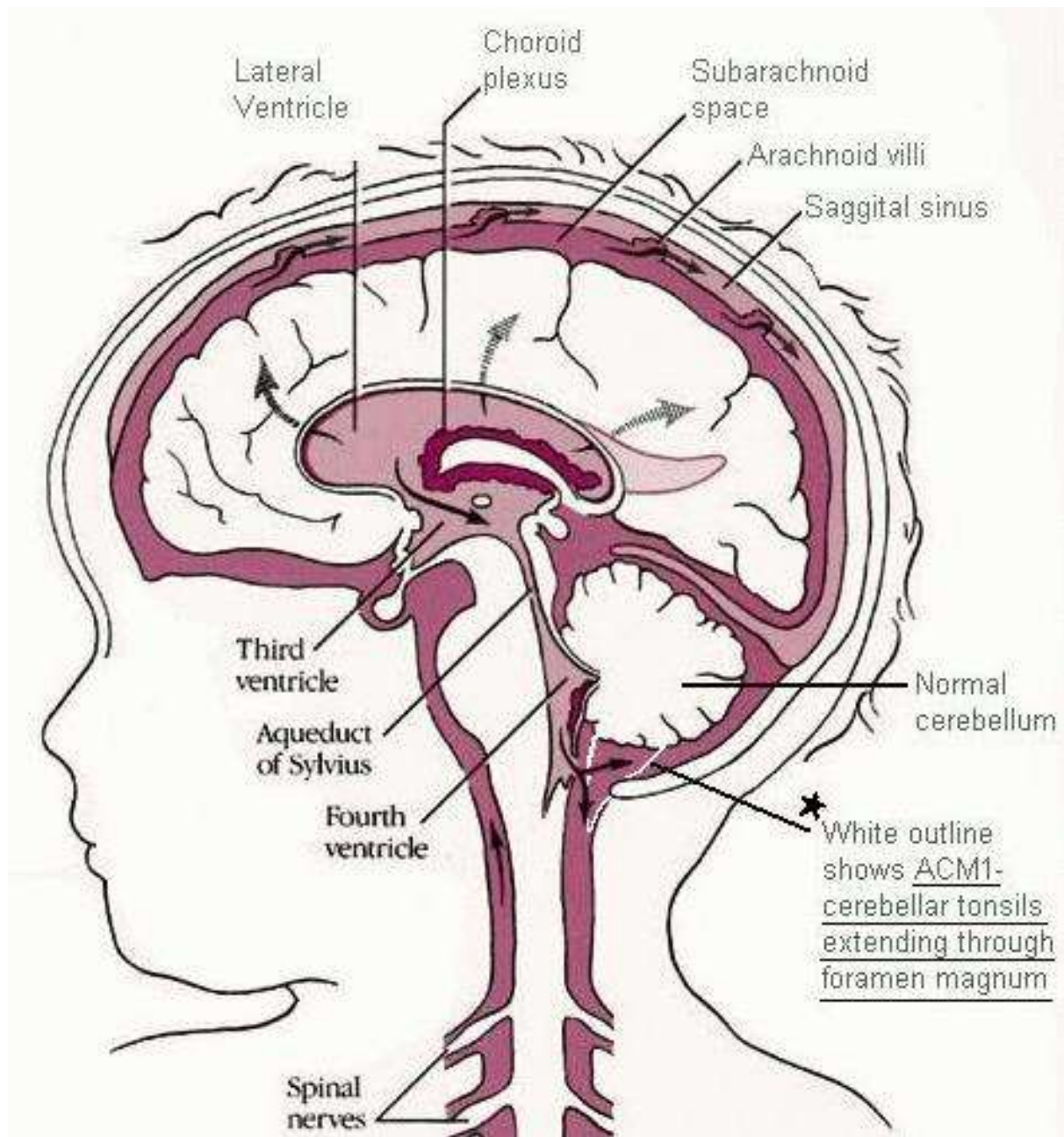
Запаљење и повећана пропустљивост крвно-мождане баријере:

- пролазак протеина (имуноглобулини, комплемент)
- пролазак ћелија (неутрофилни леукоцити, лимфоцити, моноцити, еритроцити)

Цереброспинална течност

- Секреција из хороидног плексуса
- Циркулише у коморама и централном каналу кичмене мождине и субарахноидалном простору
- Потпуно окружује мозак и кичмену мождину (150ml)





Хидроцефалус

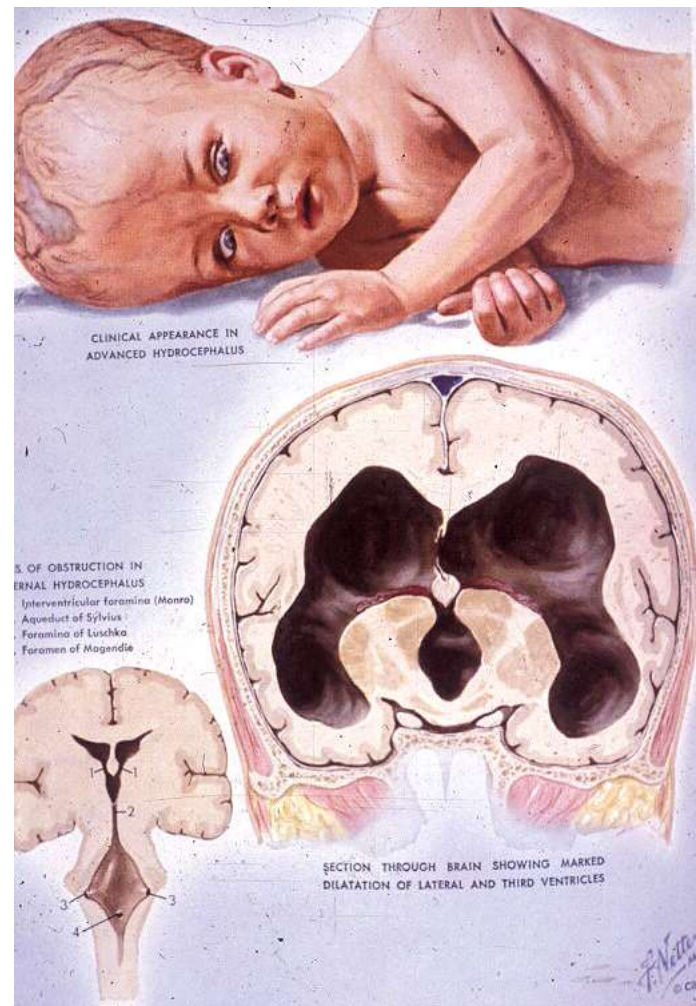
Хидроцефалус се дели на:

1. Конгенитални хидроцефалус

(генетски фактори и спољашњи фактори-инфекције, радијација)

2. Стечени хидроцефалус (најчешће

последица прираслица после субарахноидалног и интравентрикуларног крварења, субдуралног крварења, инфекција и тумора).



Хидроцефалус

1. Опструктивни хидроцефалус (некомуникативни)

Опструкција протока ликвора (углавном у пределу Силвијевог акведукта)

2. Комуникативни хидроцефалус

Смањена реапсорпција (дренажа) ликвора (*vili arahnoidales*)

3. Нормотензивни хидроцефалус (*ex vasco*-атрофија мозга)

Епилепсија

Епилепсија је хронично обољење које се карактерише спонтаним **понављањем** епилептичних напада

Епилептички напади се карактеришу пароксизмалним, ексцесивним, хиперсинхроним, стереотипним пражњењем великог броја неурона у централном нервном систему.

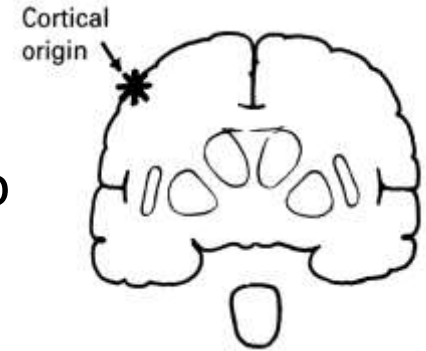
Праћени су променама моторне активности, сензибилитета, понашања, емоција или свесности



Етиологија епилепсије

1. **Идиопатске** – примарно генерализоване
2. **Симптоматске** (епилепсија тарда) – жаришне епилепсије
 - Генски фактори
 - Траума мозга
 - Тумори мозга
 - Васкуларна оштећења
 - Инфекције
 - Алкохол
 - Ендокрини и метаболички фактори
 - Грозница
 - Недостатак сна

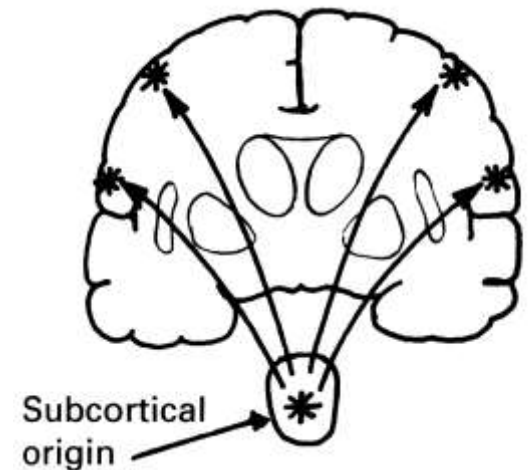
Класификација епилепсија



1. Парцијални напади (напади који почињу локално

2. Генерализовани напади (билатерално симетрични и без локалног почетка)

- Абсанси
- Клонички напади
- Тонички напади
- Тоничко-клонички напади
- Атонички напади



3. Некласификовани напади

Патогенеза епилепсије

- хиперексцитабилност неурона: повећана ексцитација и смањена инхибиција -



глутамат,
аспартат

Ексцитација



Инхибиција



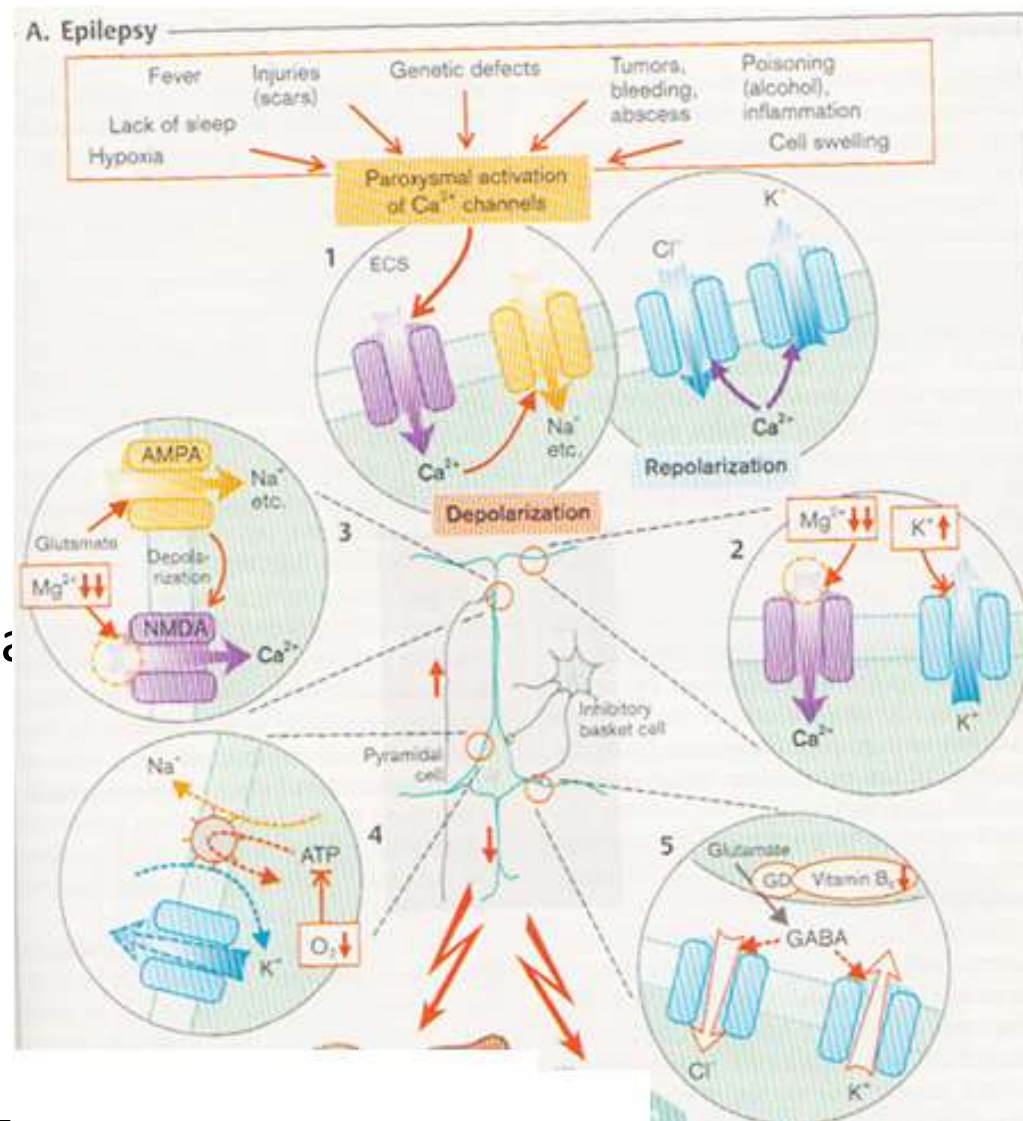
ГАБА

Патогенеза епилепсије

Неуротрансмитерски поремећаји код епилепсије:

1. Смањена инхибиторна трансмисија (**GABA ↓**)
2. Повећана екситаторна трансмисија (**глутамат ↑**)
(отклањање инхибиције Mg^{2+} на NMDA и AMPA рецепторе)
3. Смањена норадренергичка активност (започињање и ширење напада)

Настаје хипоксија и смањен АТП



Антиепилептична терапија

Механизам дејства терапије је:

- Блокада натријумских канала
- Блокада калцијумских канала
- Појачање ГАБА трансмисије
- Антагонисти глутамата

ДЕМЕНЦИЈЕ

Деменције су синдроми глобалног и прогресивног оштећења стечених **КОГНИТИВНИХ** способности, при очуваној свести, у коме су посебно оштећене способности памћења, учења, апстрактног мишљења, оријентације и процене видно-просторних односа.

Подела деменција:

1. Алцхајмерова болест (најчешћи облик)

Наследни (рани облик): редак, јавља пре 65. године живота

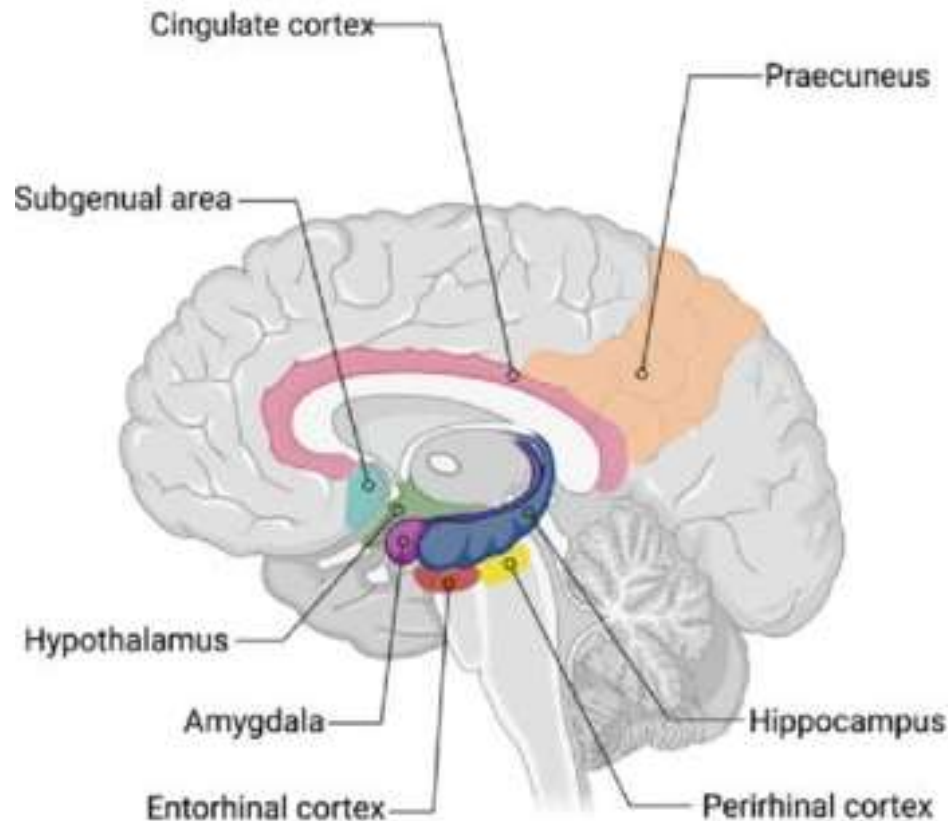
Спорадични (касни облик): јавља се после 65. године. Фактори ризика и генска предиспозиција су значајни

2. Васкуларне деменције

3. Деменције са Левијевим телима

4. Фронтотемпоралне деменције (Pick-ова болест)

Алцхајмерова болест



- У почетку је захваћен **енторинални кортекс**, пролаз за хипокампус, а касније и подручја мождане коре (као што су оне одговорне за језик, расуђивање и друштвено понашање). На крају, многа друга подручја су мозга оштећена.

Две главне теорије Алцхајмерове болести

- **Теорија амилоидне каскаде:**

Неуродегенеративни процес покренут патолошком акумулацијом амилоидних плакова

- **Холинергичка теорија:**

Смањен ниво **ацетилхолина** у префронталној кори → когнитивни поремећаји

Патогенеза Алцхајмерове болести

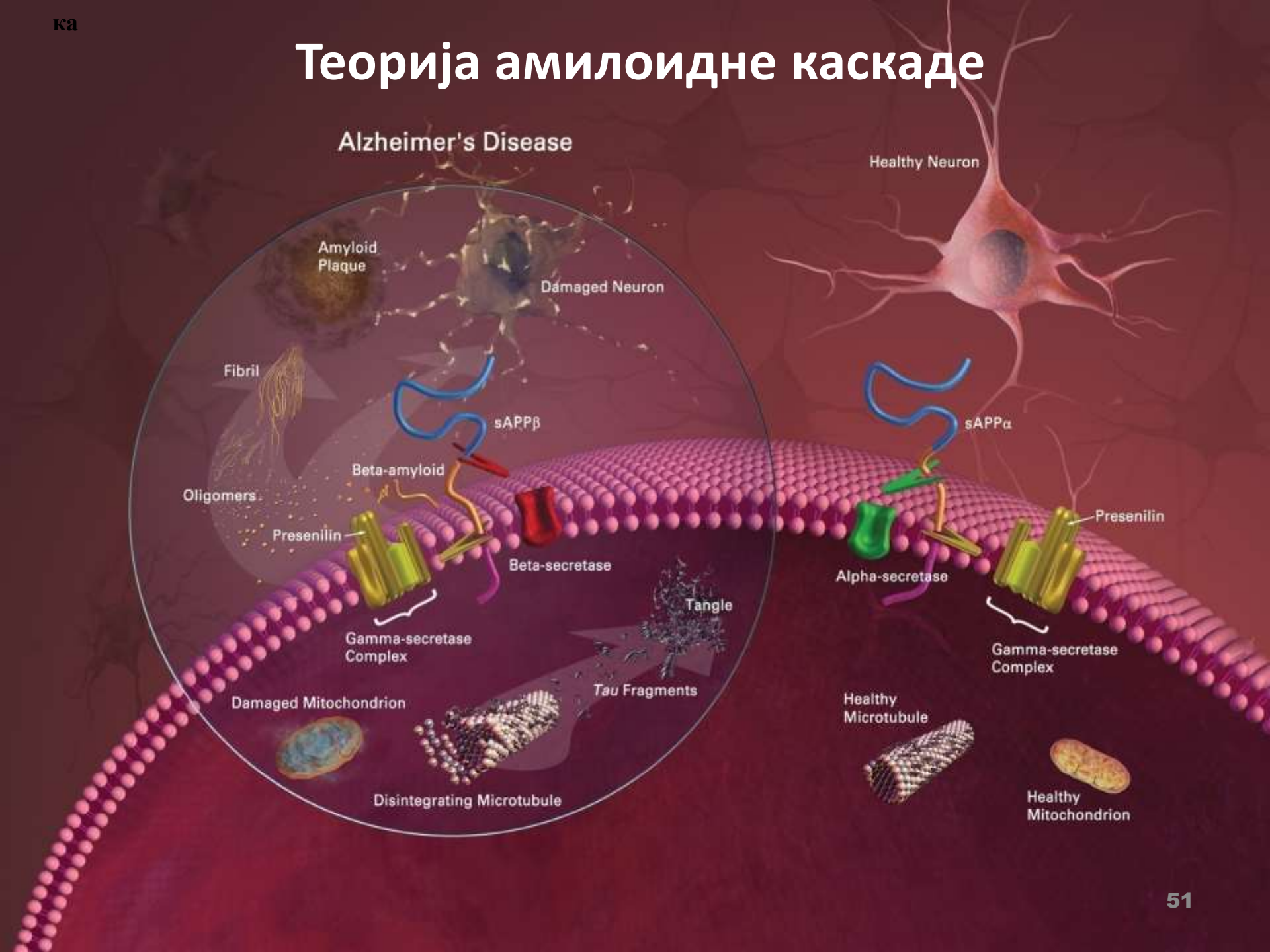
Хипотеза амилоидне каскаде

- Неуродегенеративни процес: патолоша акумулација амилоидних плакова (састоје се од **бета амилоидног пептида**)
- Бета амилоидни пептид - цепањем **амилоидног прекурсорског протеина** ензимима β -секретаза и γ -секретаза
- **Амилоидни прекурсорски протеин** –трансмембрански гликопротеин важан за раст и преживљавање неурона.

Неуропатологија Алцхајмерове болести

1. **Сенилни плакови** - овалне микроскопске лезије у **ванћелијском простору** мозга (са бета амилоидним пептидом у центру).
2. **Неурофибриларни снопови** - локализовани у **неуронима**, састављени од **хиперфосфорилисаног тау протеина** (тау протеин важан за синапсе).

Теорија амилоидне каскаде



Дефиниције бола

БОЛ је непријатна сензација која у мозак директно доноси обавештења о стању организма и његовом односу са околином

БОЛ је индивидуалан и субјективан доживљај модулиран физиолошким, психолошким и другим факторима (претходно искуство, култура, страх).

У ширем смислу „бол је све оно што болесник каже да га боли“.



Подела бола

Према **трајању**: акутни (траје до три месеца) и хронични бол (траје најмање 3 месеца)

Према **локализацији**: **соматски** и **висцерални** бол

Према **патогенези**: **ноцицептивни** (последица активације ноцицептора) и **неуропатски** бол (оштећење или обољење периферног или централног нервног система)

Према **етиологији**: **немалигни** и **малигни** бол

Према **интезитету**: **лак**, **умерен** и **тежак** бол

Неуропатски бол

Периферни неуропатски бол

Дијабетесна неуропатија

Постхерпетична неуропатија

Комплексни регионални болни синдром

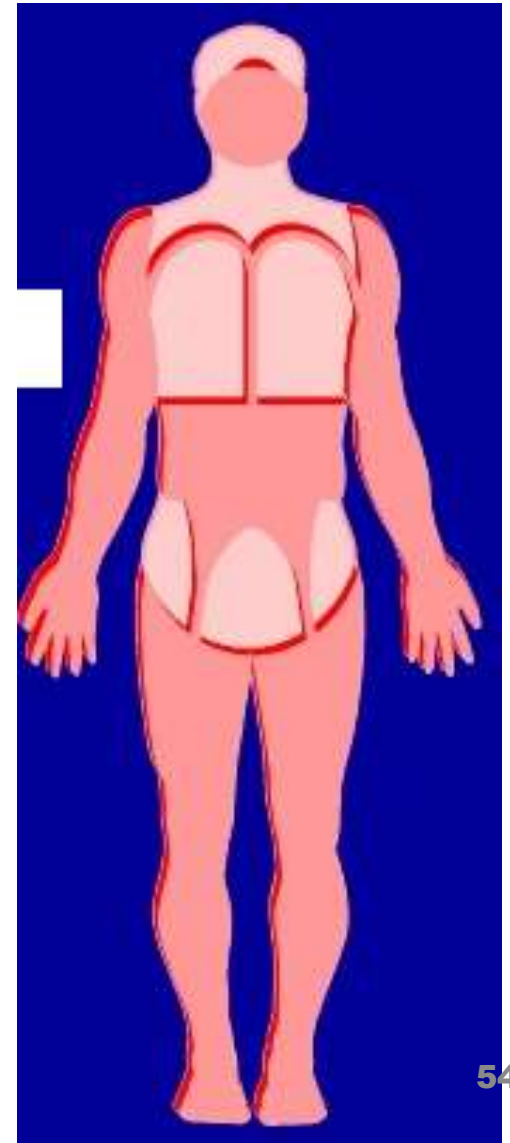
Механичке неуропатије

HIV неуропатије

Фантомски бол

Посттауматске неуропатије

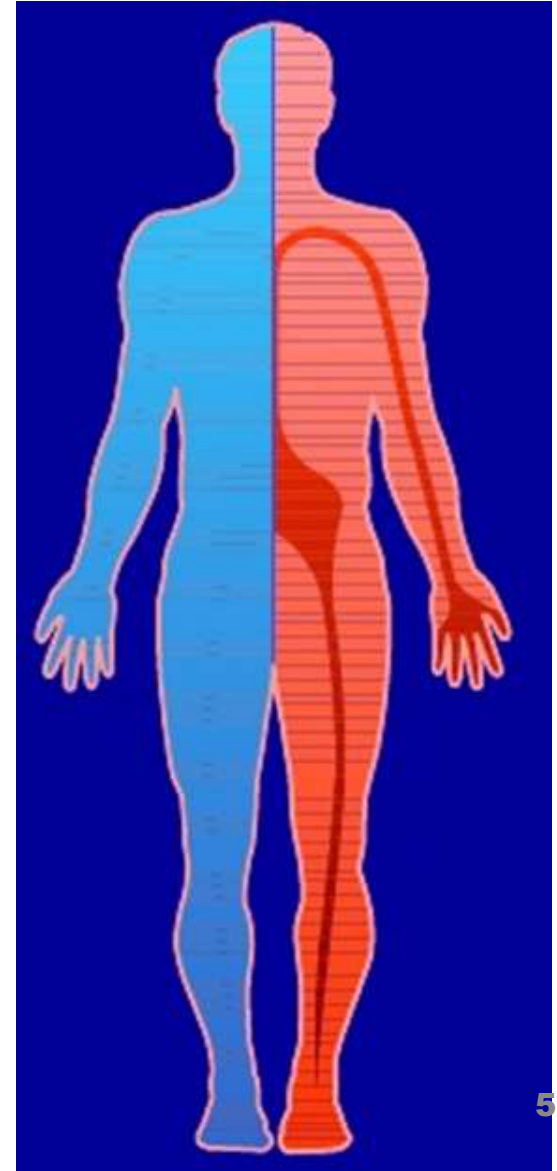
Неуропатије изазване малигним обољењем или хемиотерапијом



Неуропатски бол

Централни неуропатски бол

- Бол након цереброваскуларног инсульта
- Бол код мултипле склерозе и Паркинсонове болести
- Компресивна мијелопатија код спиналне стенозе
- Постисхемичне и пострадијационе мијелопатије



Соматски бол

Соматски бол: кожа, слузокожа, везивно ткиво, мишићи, тетиве, фасције, зглобови, кости.

Соматски бол је оштар, константан, јасно локализован, није праћен ирадијацијом

Висцерални бол

- **Висцерални бол:** порекло у унутрашњим органима
- За разлику од соматских ткива, унутрашњи органи су обично слабо осетљиви на класичне болне стимулансе (механичке, термичке), али су осетљиви на исхемију (angina pectoris), запаљење (appendicitis), итд.
- Бол је туп, слабо локализован, дифузан, неугодан, често растућег интензитета, праћен ирадијацијом у друга места
- Праћен је надражајем симпатикуса и парасимпатикуса

Клинички примери:

Бол у абдомену (апендицитис, панкреатитис)

Бол у грудима (акутни инфаркт миокарда)

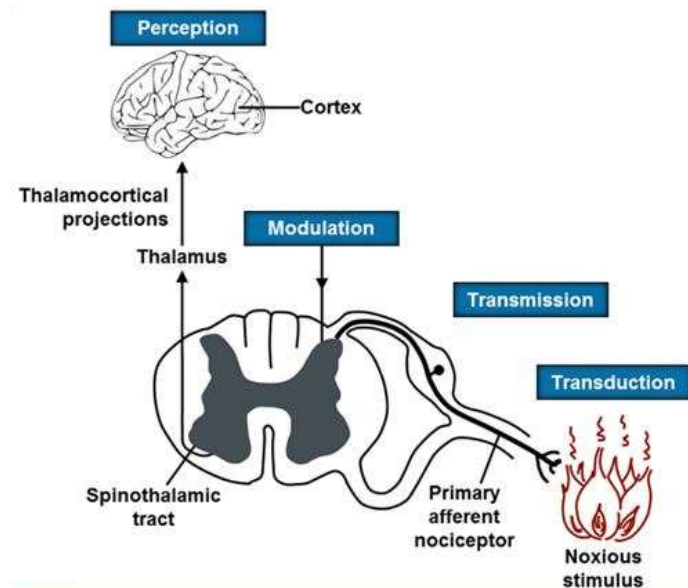
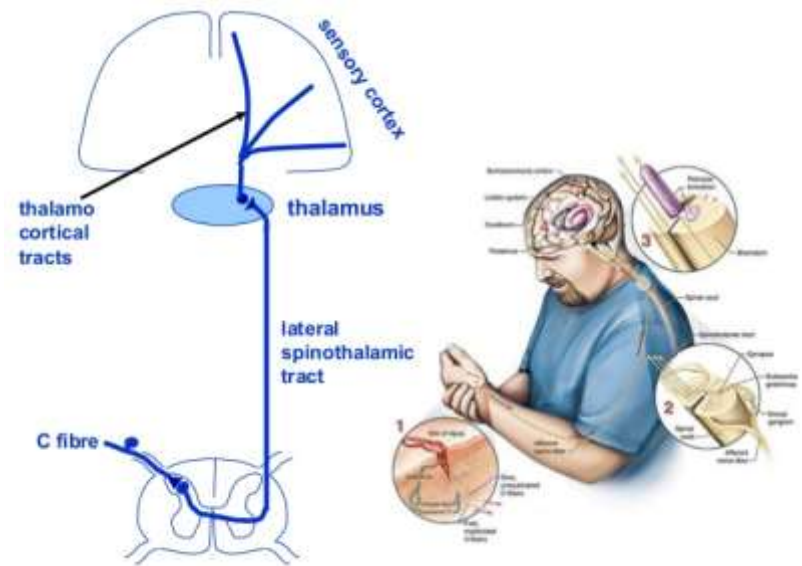
Бубрежне колике

Ноцицепција

Између места деловања ноцицептивног стимулуса и перцепције бола, дешавају се комплексни неурофизиолошки процеси – **НОЦИЦЕПЦИЈА**

НОЦИЦЕПЦИЈА обухвата четири физиолошка процеса:

- Трансдукција
- Трансмисија
- Модулација
- Перцепција



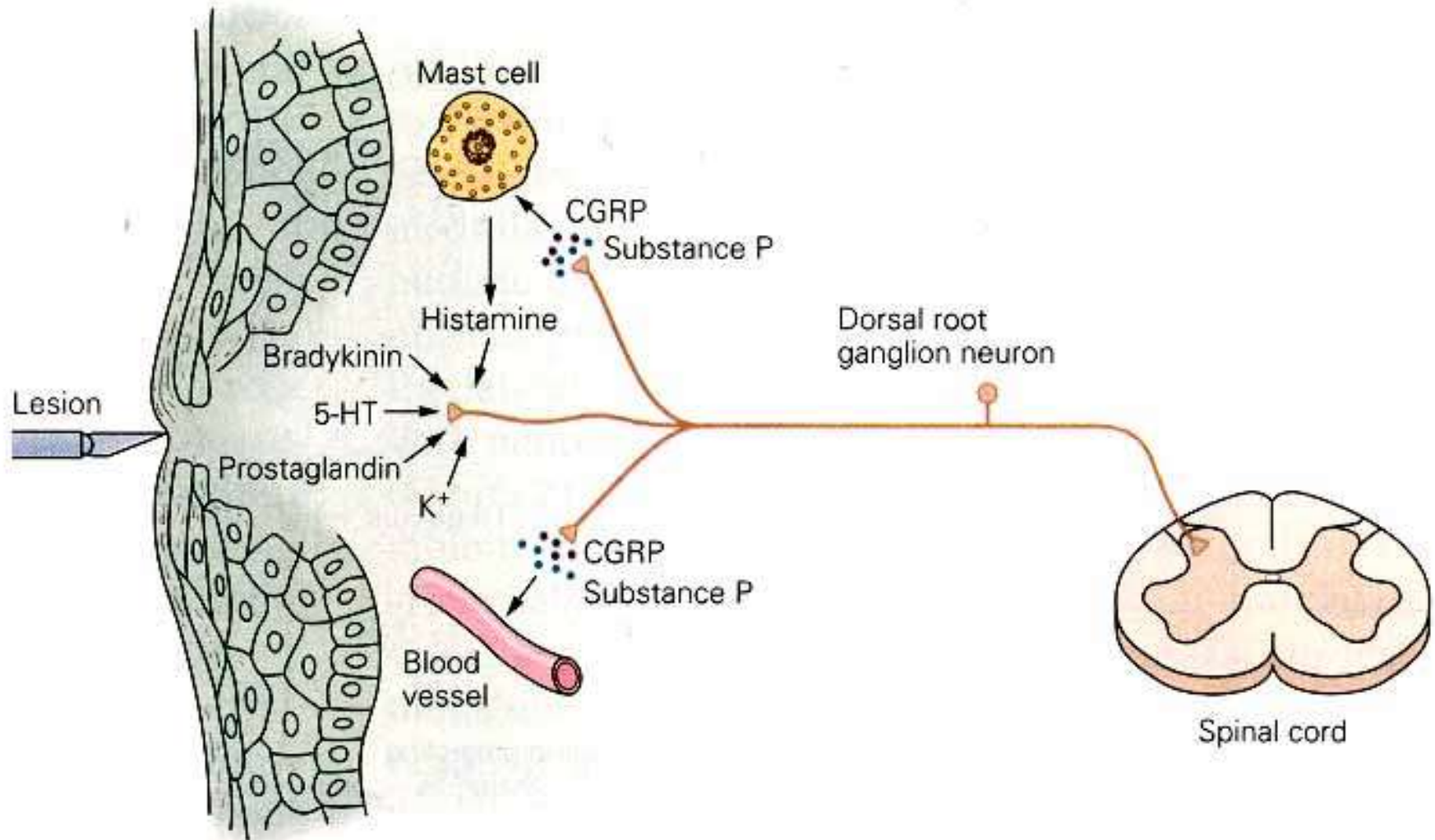
Ноцицепција

- 1. Трансдукција:** ноцицептори конвертују болне стимулусе у ноцицептивне сигнале. Механички, хемијски и термички импулси се претварају у електричне импулсе (акционе потенцијале).
- 2. Трансмисија:** преношења ноцицептивних импулса од ноцицептора до коре великог мозга и субкортикалних структура.
- 3. Модулација** (пластичност)— механизми модулације ноцицептивних сигнала у синапсама ЦНС кроз асцендентне и десцендентне путеве или периферна фацилитација и инхибиција
- 4. Перцепција** - финална интеграција болних импулса у кори великог мозга и субкортикалним структурама односно лимбичком систему.

Рецептори за бол (ноцицептори) и стимулација

- Ноцицептори су **слободни нервни завршеци**
- нема “специјализованих” рецептора” за бол
- ноцицептори одговарају на различите стимулусе: **механичке, термичке и хемијске** (*механосензитивни, хемосензитивни и термосензитивни* рецептори за бол)
- неки рецептори одговарају на поједине облике стимулуса, док други (**полимодални** рецептори) одговарају на сва три облика стимулуса
- **Рецептори се драже:** директно и индиректно
- рецептори се **не адаптирају** (хипералгезија)
- У кожи их има више него у унутрашњим органима

Стимулација рецептора за бол



РЕЗУЛТАТ: смањен праг активације и повећан одговор ноцицептора на стимулусе (периферна сензитизација)

Неуроанатомија бола

- **Аферентни путеви**
- **ЦНС** (ретикуларна формација, таламус, хипоталамус, лимбички систем, кора мозга)
- **Еферентни путеви** (укључени у различите бихевиоралне и психолошке одговоре на бол, одговорни за модулацију осећаја бола)

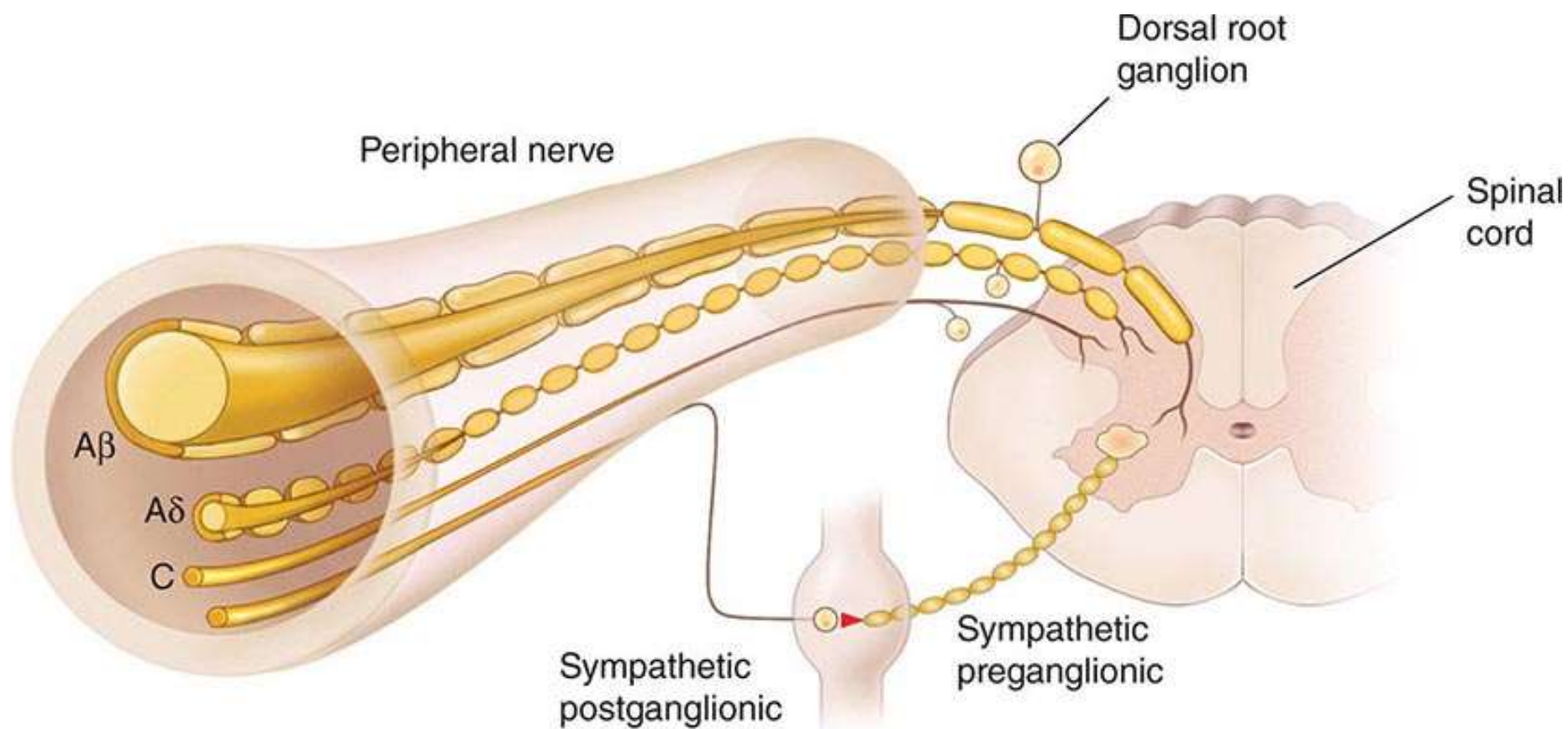
Трансмисија бола

Неурони првог реда (примарни неурони): преносе импулс од ноцицептора до задњих рогова кичмене мождине.

Влакна за бол:

- **А-δ влакна**
Мијелинизирана дебљина 2-5 μm ,
брзина спровођења 12-30 m/sec
Преносе оштар бол
Налазе се у соматским структурама (мање у висцералним органима)
- **С влакна**
Немијелинизирана, дебљина 0.4-1.2 μm ,
брзина спровођења 0.5-2 m/sec
Преносе туп бол
Налазе се у соматским структурама и висцералним органима
- **А-β влакна**
Мијелинизирана влакна великог дијаметра
Имају улогу у GATE CONTROL

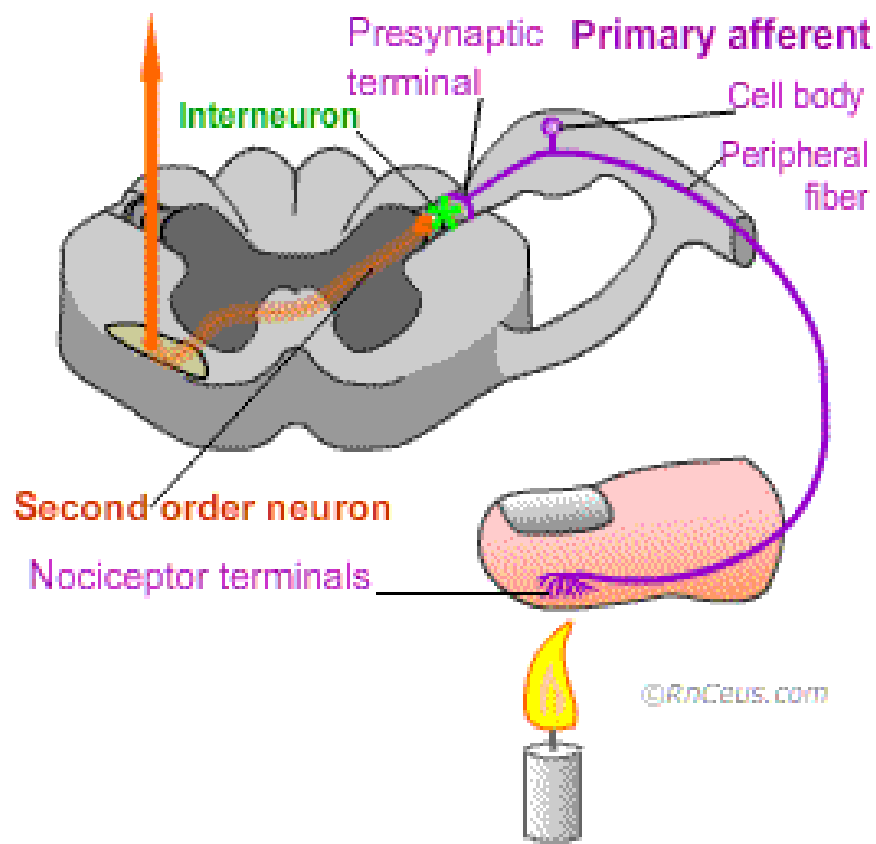
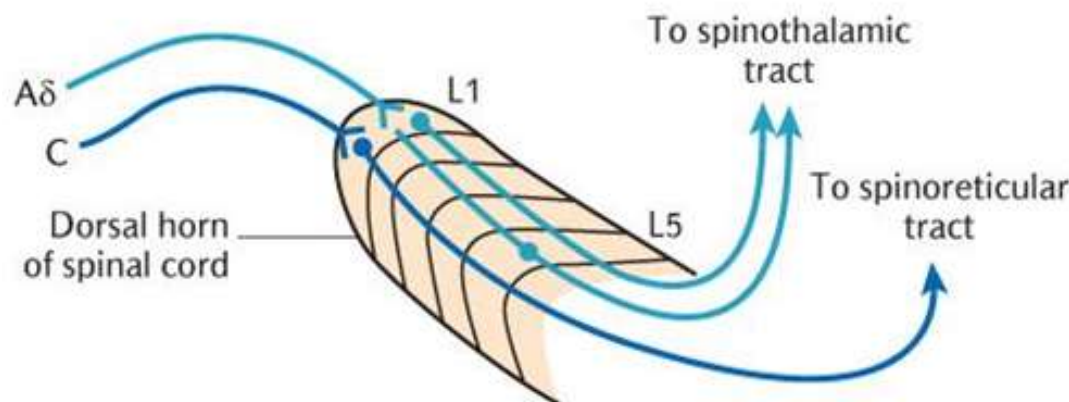
Влакна за бол



Трансмисија бола

А-δ влакна (I и V ламина)
С влакна (I ламина)

Неурони првог реда граде синапсе са **неуронима другог реда** који прелазе на супротну страну кичмене мождине и пројектују се у мозак.

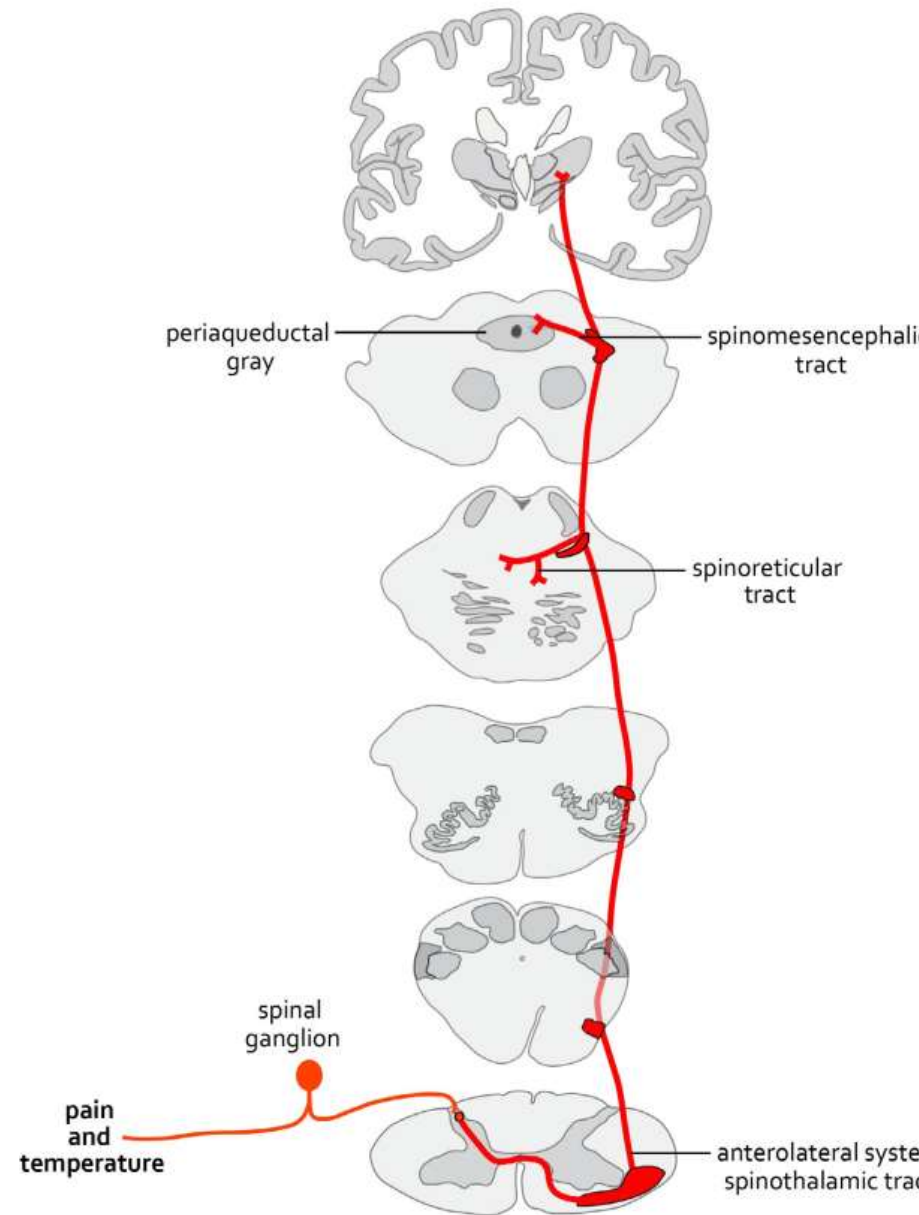


Антеролатерални систем

Спиноталамички пут: од кичмене
мождине до таламуса

Спиноретикуларни пут: од кичмене
мождине до ретикуларне формације

Спиномезенцефалични пут: од кичмене
мождине до периакведукталне сиве масе

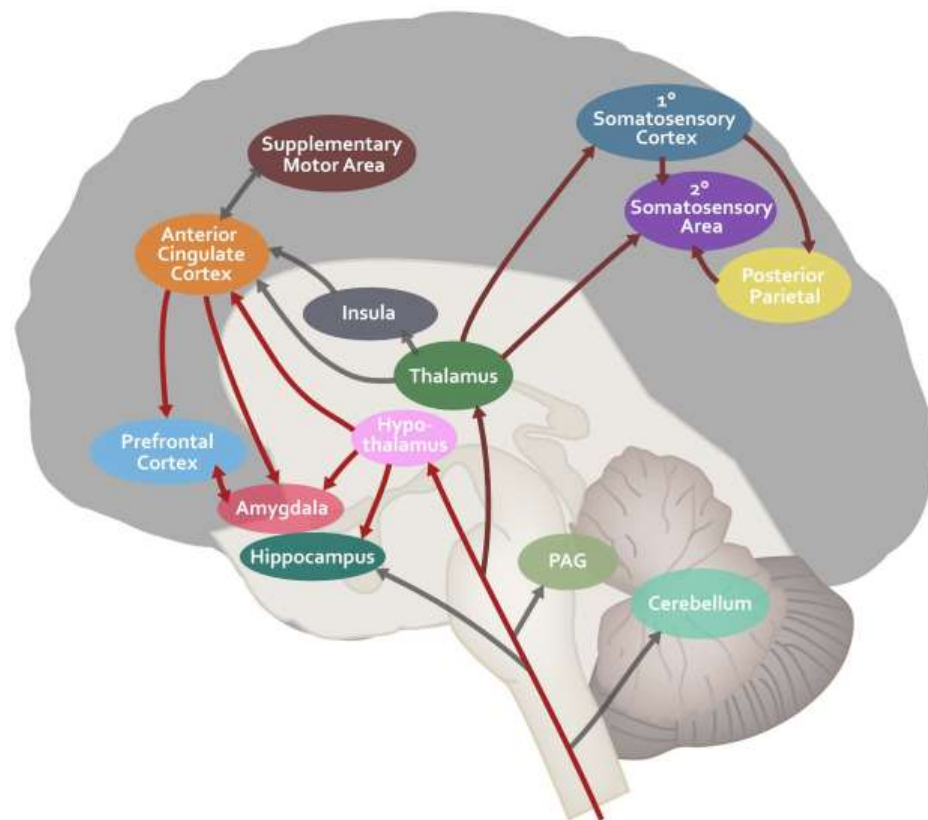


Трансмисија бола

Неурони трећег реда: преносе информације од једара таламуса до коре великог мозга и субкортикалних структура

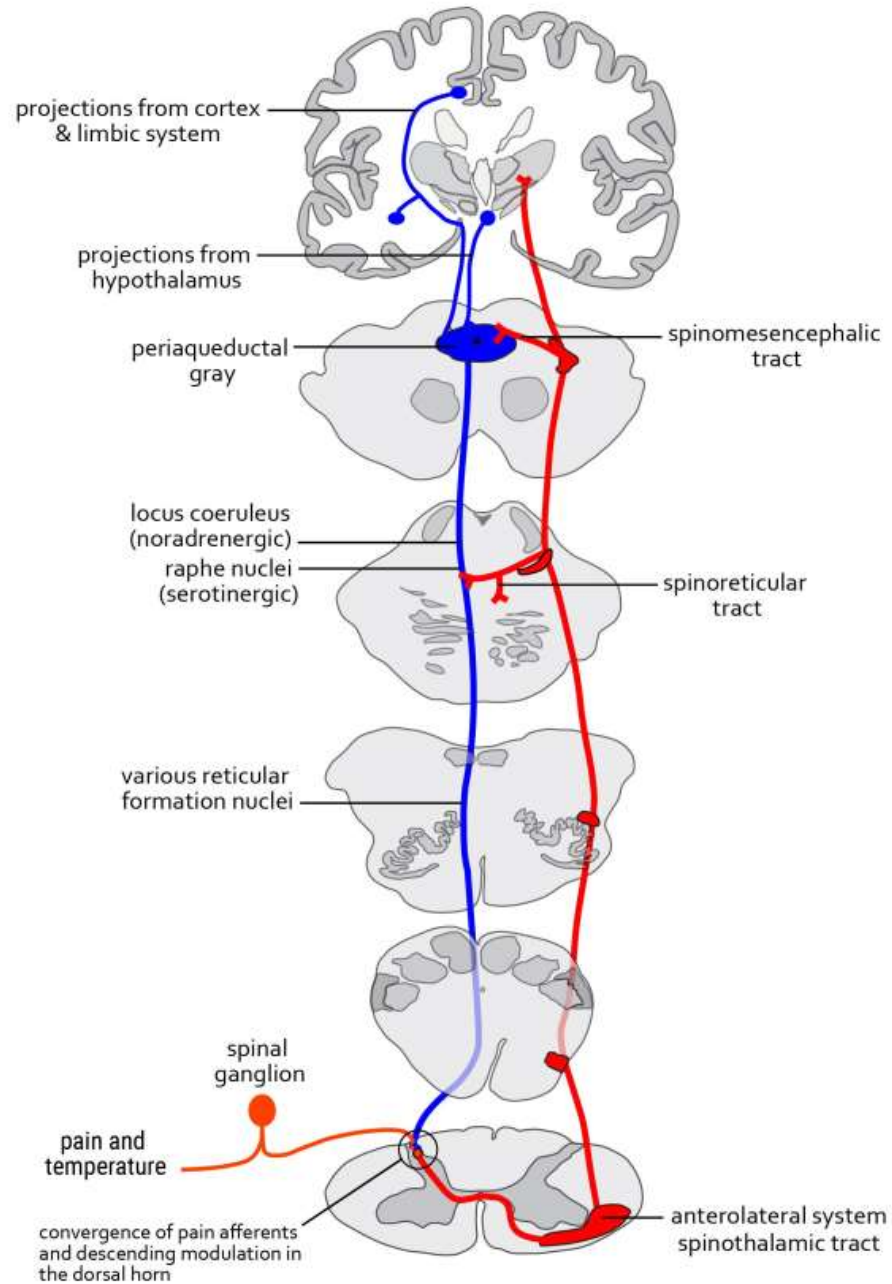
Субкортикалне структуре (пре свега лимбички систем): емоционалне реакције на бол.

Спиноталамични пут и соматосензорна кора: препознавање локализације, интензитета и квалитета бола



Descending Pain Modulation

Ascending Pain Pathway



Модулација бола

Модулација се догађа не свим нивоима преноса бола али је најзначајнија на нивоу задњих рогова кичмене мождине

Интернеурони задњих рогова кичмене мождине (*substantia gelatinosa SG* (ламина II) примају десцендентне инхибиторне импулсе:

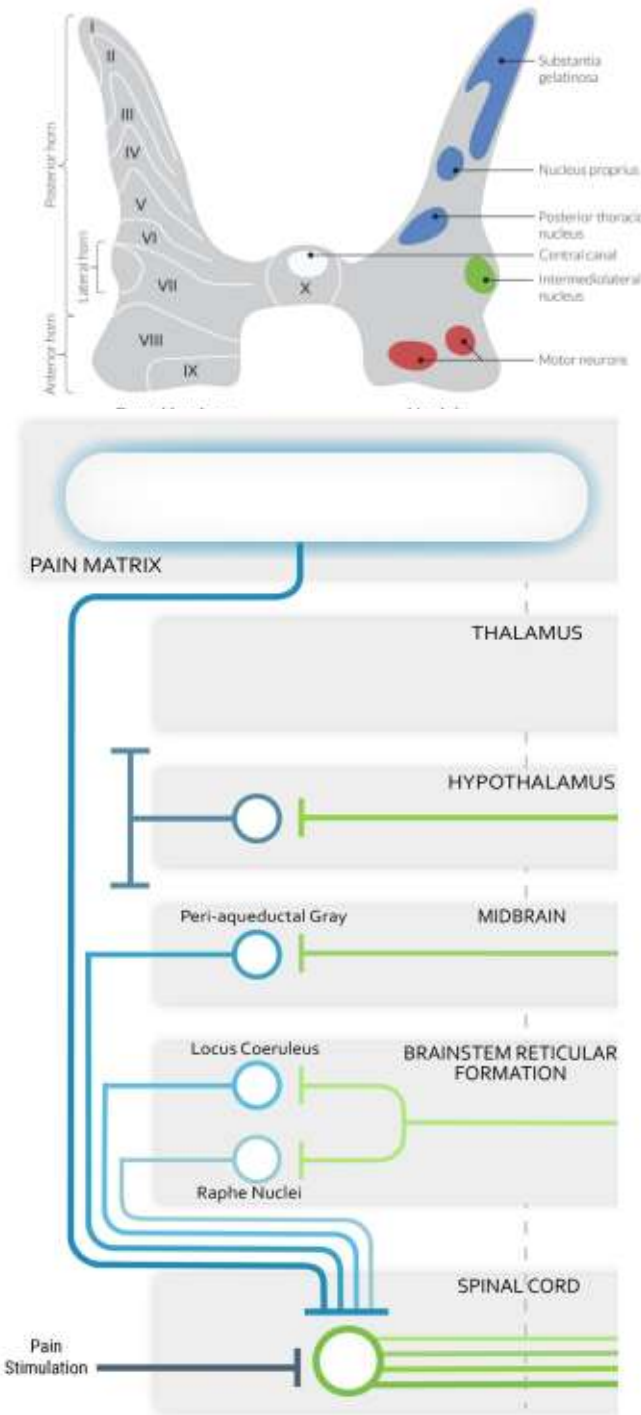
Лимбичког система

Периакведукталне сиве масе (мезенцефалон)-
ендогени аналгетски центар

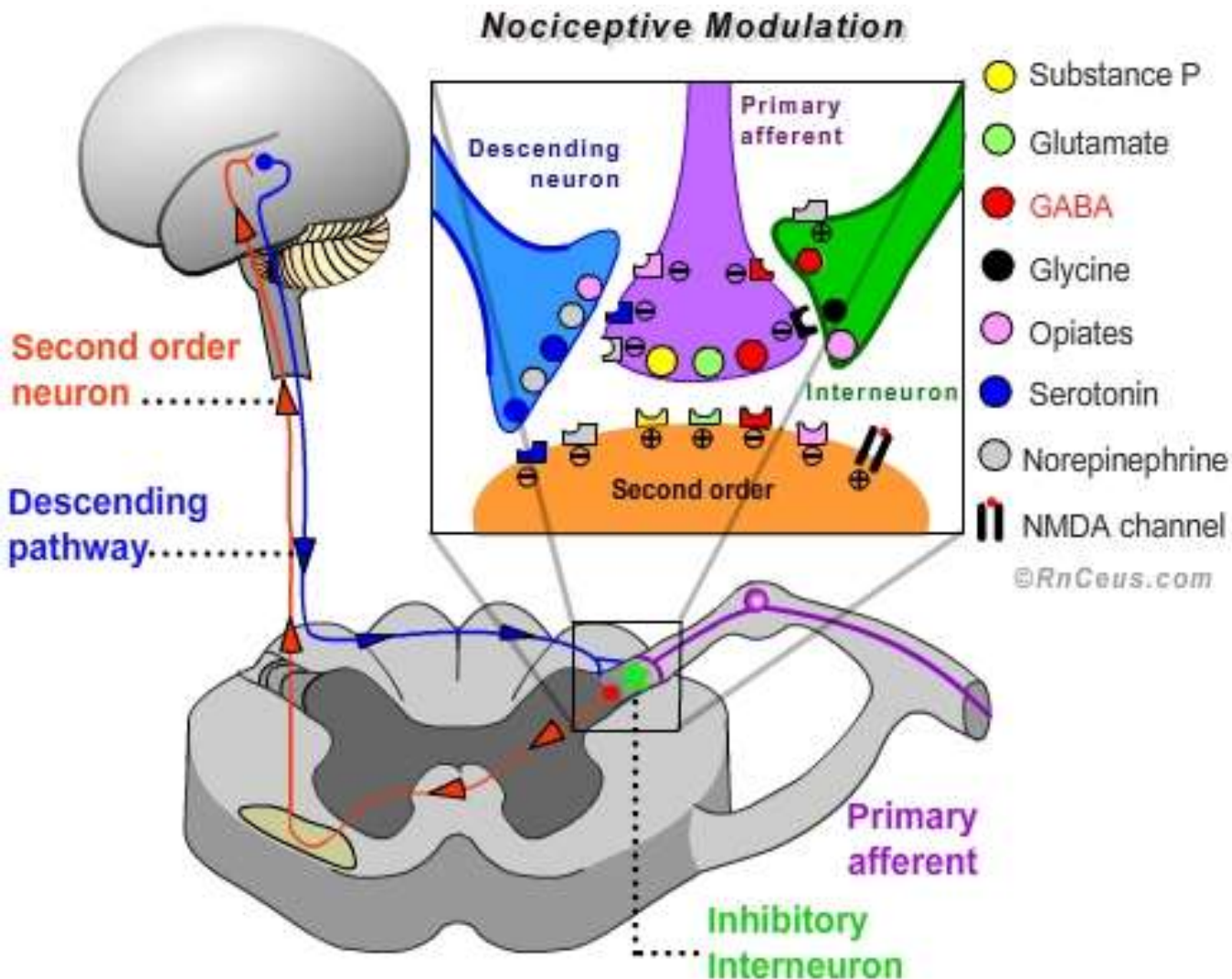
Ретикуларне формације можданог стабла:

Locus ceruleus-понс (норадреналин-инхибиторно преко α_2 рецептора)

Nuclei raphe –продужена мождина(серотонин-инхибиторно или фацитаторно, зависно од рецептора)



Модулација бола-задњи рогови кичмене мождине



Аферентни неурон:

- Супстанца Р
- Глутамат
- GABA

Десцендентни неурон:

- **Опиоиди**
- Серотонин
- Норадреналин

Инхибиторни интернеурони:

- **Опиоиди**
- GABA
- Глицин

Рецептори за опиоидне пепиде

Endogeni opiodi	Облик рецептора
Endorfini	μ
Enkefalini	δ
Dinorfini	κ
Endomorfini (?)	

μ-mi (мозак, кичмена мождина)

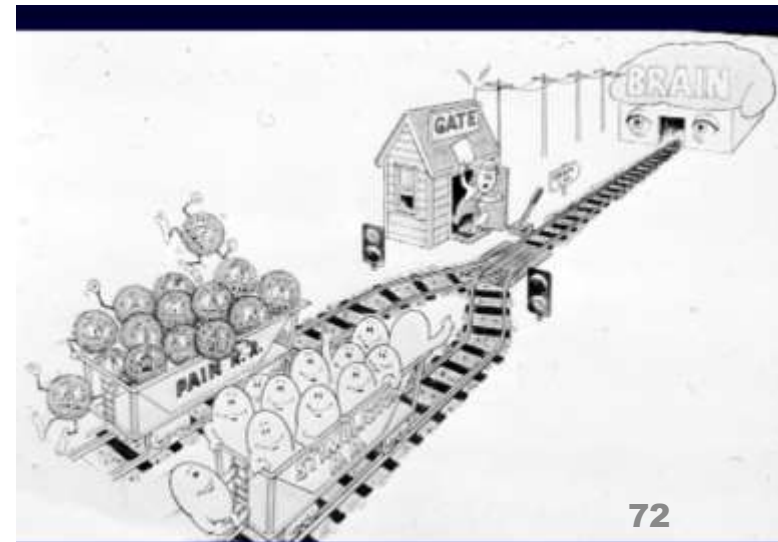
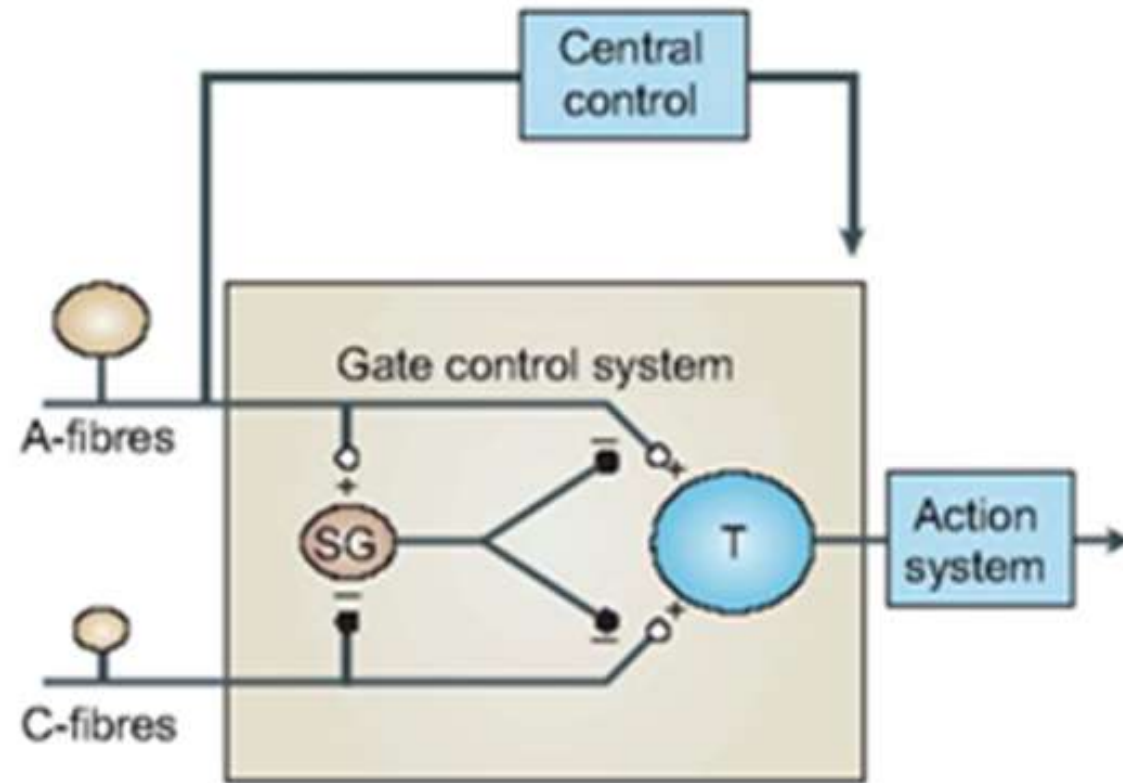
δ-delta (мозак, кичмена мождина)

κ-kappa (мозак)

Опиоидни пептиди се везују за опиоидне рецепторе на аферентним неуронима.

- Резултат: инхибиција ослобађања неуротрансмитера и блокада преноса болних стимулуса

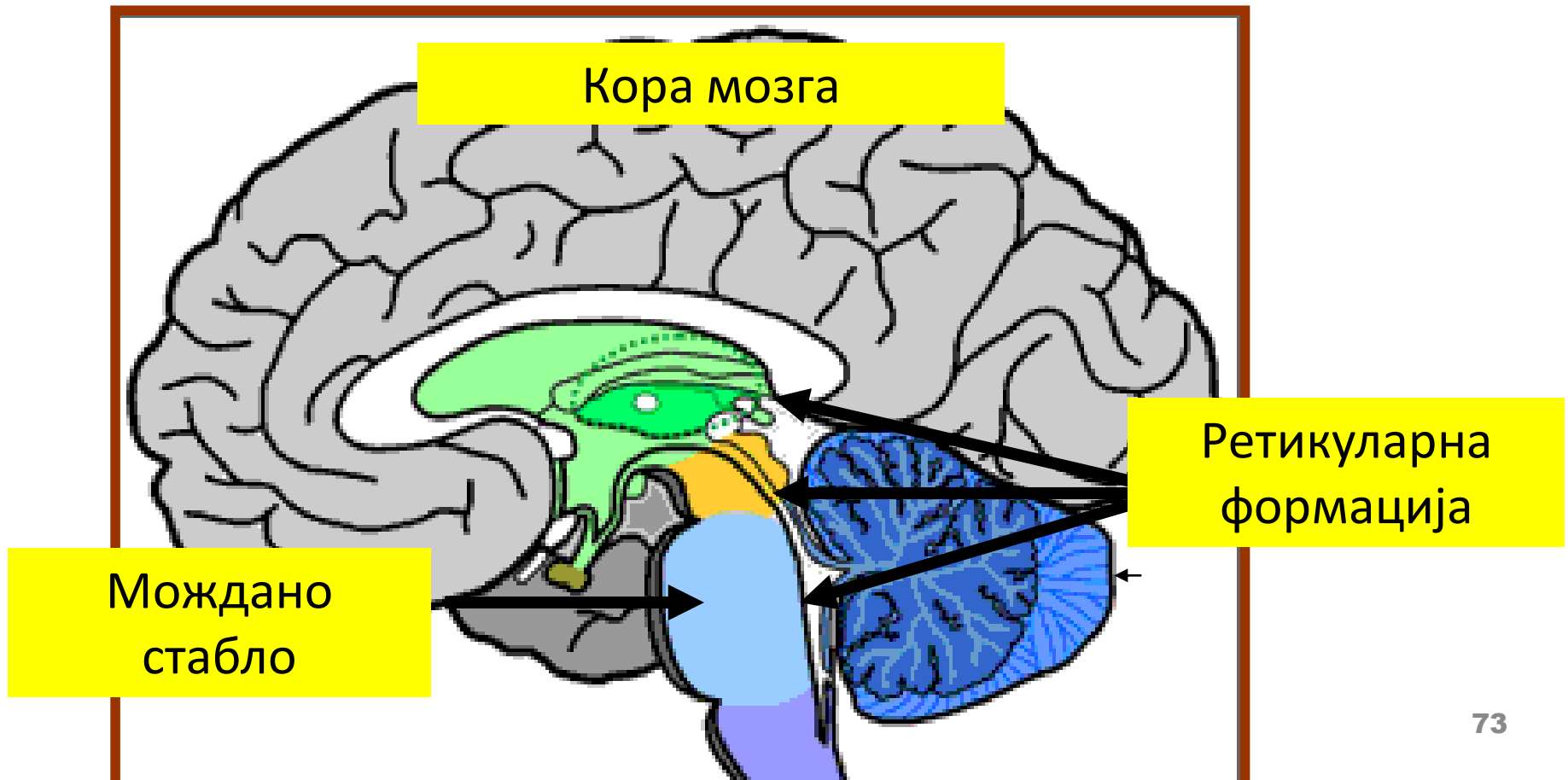
"Gate-control" теорија- теорија контроле улаза болних сигнала



From "Pain Mechanisms: A New Theory" by R. Melzack and P. D. Wall, 1965, Science, 150, p. 975. Copyright 1965 by American Association for the Advancement of Science.

Поремећаји свести

ЗА ОЧУВАЊЕ СВЕСТИ ОД НАЈВЕЋЕГ ЈЕ ЗНАЧАЈА ЈЕ КОРА МОЗГА, А
БУДНОСТИ РЕТИКУЛАРНА ФОРМАЦИЈА МОЖДАНОГ СТАБЛА



Поремећаји свести (квантитативни)

Пролазни поремећаји свести:

- 1. Губитак свести** – краткотрајни потпуни прекид (одсуство) свести: поремећаји кардиоваскуларног система (синкопе) хипоперфузија мозга; неуролошки поремећаји; психијатријски поремећаји; метаболички и токсички узроци
- 2. Криза свести** – нагли (пароксизмални) и пролазни поремећај стања свести без обзира да ли је праћен прекидом свести или не.

Квантитативни поремећаји свести:

- **Сомноленција (поспаност)**
- **Сопор**
- **Кома** – продужено стање без свести у коме је болесник затворених очију, без свести, а у одсуству циклуса спавање-будност

Етиологија поремећаја свести

- 1. Патолошки процеси мозга и овојница** (повреде, поремећаји крвотока, енцефалитиси, менингитиси, експанзивни процеси)
- 2. Метаболичко- токсични узроци** (хипоксија , хипогликемија, хипергликемија)
- 3. Поремећај различитих система** (КВС, плућа, јетра, бубрези, ендокрини систем (нпр. панкреас: кетоацидоза))
- 4. Токсини**
- 5. Поремећаји терморегулације**

Поремећаји свести

- Квалитативни -

1. **Делирантна стања** (акутни психоорганични синдром) стање конфузије са дезоријентацијом, страхом, иритабилношћу, визуелним халуцинацијама

Етиологија :

- интоксикација лековима, дрогама, отровима
- нагли прекид узимања алкохола, лекова, дрога (апстиненција)
- метаболички и ендокрини поремећаји
- запаљења мозга и можданица
- фебрилни делиријум

2. **Сумрачна стања** (стања сужене свести)

- после епилептичног статуса и напада
- код акутног припитог стања

3. **Ментална конфузија**

4. **Фуге** (код епилепсије)

Поремећаји спавања

Спавање је природно, периодично и физиолошки реверзибилно стање умањене будности, које карактерише смањена перцепција и реаговање на спољашње дражи.

Функције сна:

- Ресторативна
- Хомеостатска функција

Дужина спавања је индивидуална

Одрасли једнократно 7-8 сати

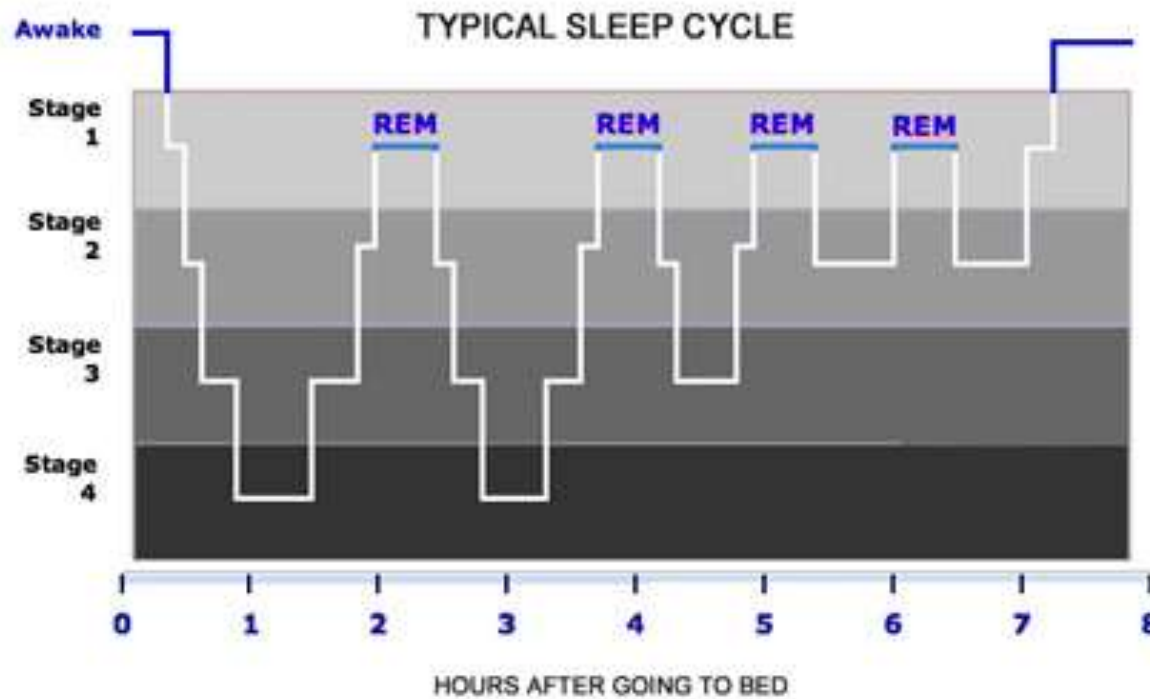
Новорођенчад 20 сати у више наврата

Старе особе 4-6 сати

Циклус спавања

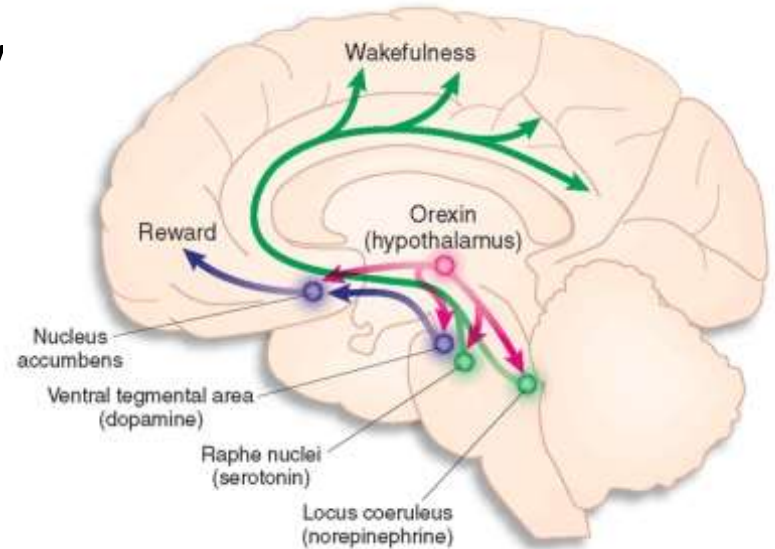
1. **NREM** - 4 стадијума (2 површна и 2 дубока) 75% спавања
2. **REM спавање (парадоксално спавање)** (дубок сан, ЕЕГ нисковолтажна, брза активност, као у будном стању)

Циклус спавања - 90 мин, завршава се REM фазом; 4 циклуса у току ноћи.



Регулација спавања

- **Орексин А и Б (хипокретин 1 и 2)**
(неуропептид латералног хипоталаму)
- **Допамин**
- **Норадреналин**
- **Ацетил холин**
- **Хистамин**
- **Серотонин:**
 - регулише циркадијални ритам
 - мелатонин (хормон спавања) у пинеалној жлезди који регулише биолошки циркадијални ритам спавања)
- Спавање супримирају: **орексин, серотонин, норадреналин, допамин, ацетил холин, хистамин, глутамат**
- Спавање активирају: **мелатонин, ГАБА, аденозин, глицин, глутамат (РЕМ фаза), ацетил холин (РЕМ фаза)**



Неуротрансмитери и сан

Wake-promoting neurotransmitters	NREM	REM
Glutamate	GABA	Acetylcholine
Acetylcholine	Galanin	Glutamate
Dopamine	Adenosine	GABA
Norepinephrine	Melatonin	Glycine (muscle atonia)
Serotonin		
Histamine		
Orexin/hypocretin		

Note: NREM = nonrapid eye movement; REM = rapid eye movement; GABA = gamma-amino-butyric acid.

Болести спавања

1. Диссомније (поремећаји дужине спавања или времена (тајминга) спавања, а некада и квалитета сна):

- Инсомнија
- Хиперсомнија
- Нарколепсија
- Поремећаји спавања повезани са дисањем
- Болести циркадијалног ритма спавања
- Некласификоване диссомније

2. Парасомније (патолошка понашања и патофизиолошки поремећаји у току спавања).

1. Примарне

2. Секундарне (јављају се код других психичких обољења и примене неких лекова и супстанци)

Инсомније

Немогућност уснивања, површно испрекидано спавање, рано буђење.

Према трајању инсомније се деле на:

- Краткотрајне инсомније
- Пролазне инсомније (неколико дана до 3 недеље)
- Хроничне инсомније (дуже од 4 недеље).

Етиологија инсомнија

1. Примарне

2. Секундарне:

- **Органска обољења** (хипертиреидизам, артритиси са болом, хронична обољења плућа и бубрега, срчана инсуфицијенција, епилепсија, Алцхејмерова болест, Паркинсонова болест, главобоља, ЦВИ, тумори, дијабетес, поремећаји менструалног циклуса и менопауза)
- **Психичка обољења** (депресија, анксиозност, стрес, биполарни поремећаји, шизофренија)
- **Примена неких лекова и супстанци** (никотин, кофеин, алкохол, бета блокатори, блокатори калцијумских канала, кортикостероиди, бронходилататори, тиреоидни хормони, антидепресиви).

Етиологија хиперсомнија

1. Примарне хиперсомније:

- нарколепсија
- Kleine-Levin-ов синдром
- идиопатска хиперсомнија

2. Секундарне хиперсомније:

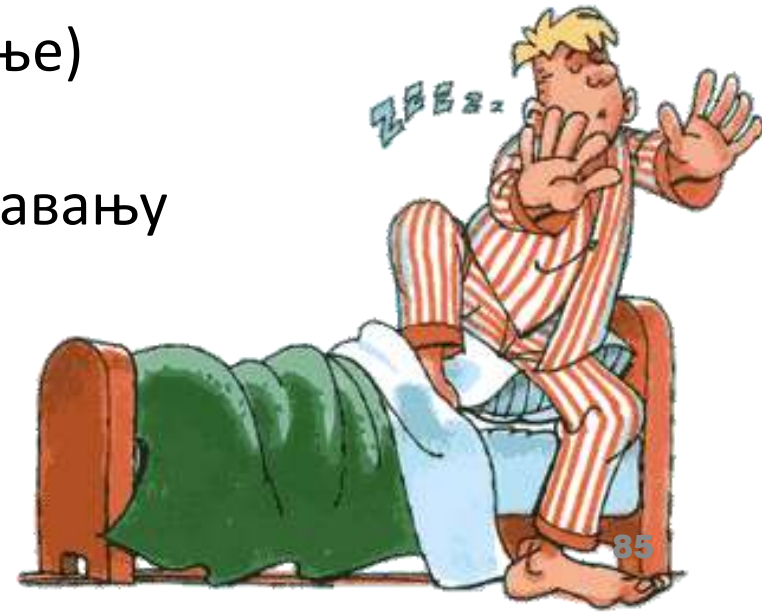
- органска обољења (повреде главе, Паркинсонова болест)
- неки лекови и супстанце
- синдром инсуфицијенције сна (нпр. недовољно спавање у току више ноћи)
- психијатријска обољења

Парасомније

- Патолошка понашања која настају због спавања или се јављају за време спавања (обично у НРЕМ фази).
- Настају симптоми и манифестације активације ЦНС (углавном моторни и аутономни).

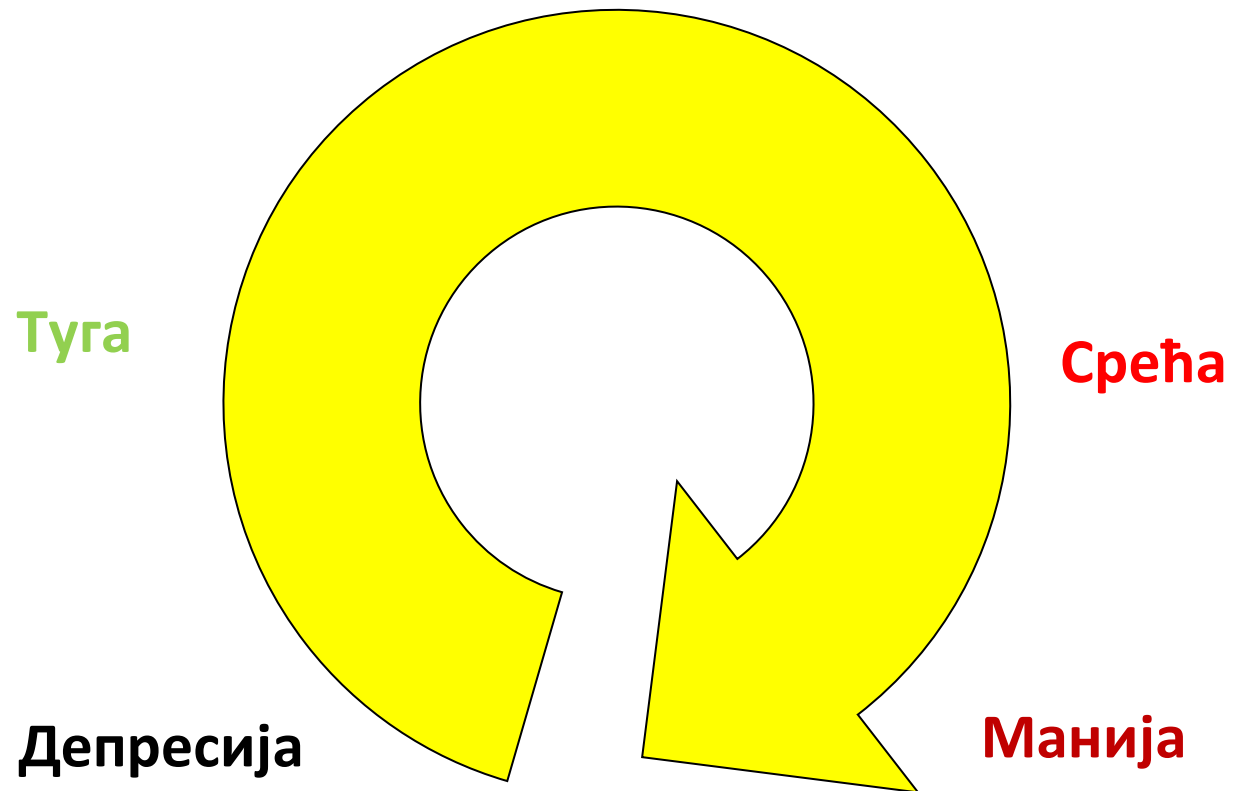
Клиничка испољавања:

- сомнабулизам (месечарење)
- павор ноктурнус (ноћни страхови)
- енуресис ноцтурна (ноћно умокравање)
- бруксизам (шкрипање зубима)
- пароксизмални поремећаји у REM спавању (ноћне море, поремећаји понашања)



Поремећаји расположења

Нормално расположење



Теорије депресије

- Неурохемијска (неуротрансмитерска) теорија
- Биоритам теорија
- Епигенетска теорија
- Неуроендокрина теорија
- Неуроимунска теорија

Неурохемијска (неуротрансмитерска) теорија депресије

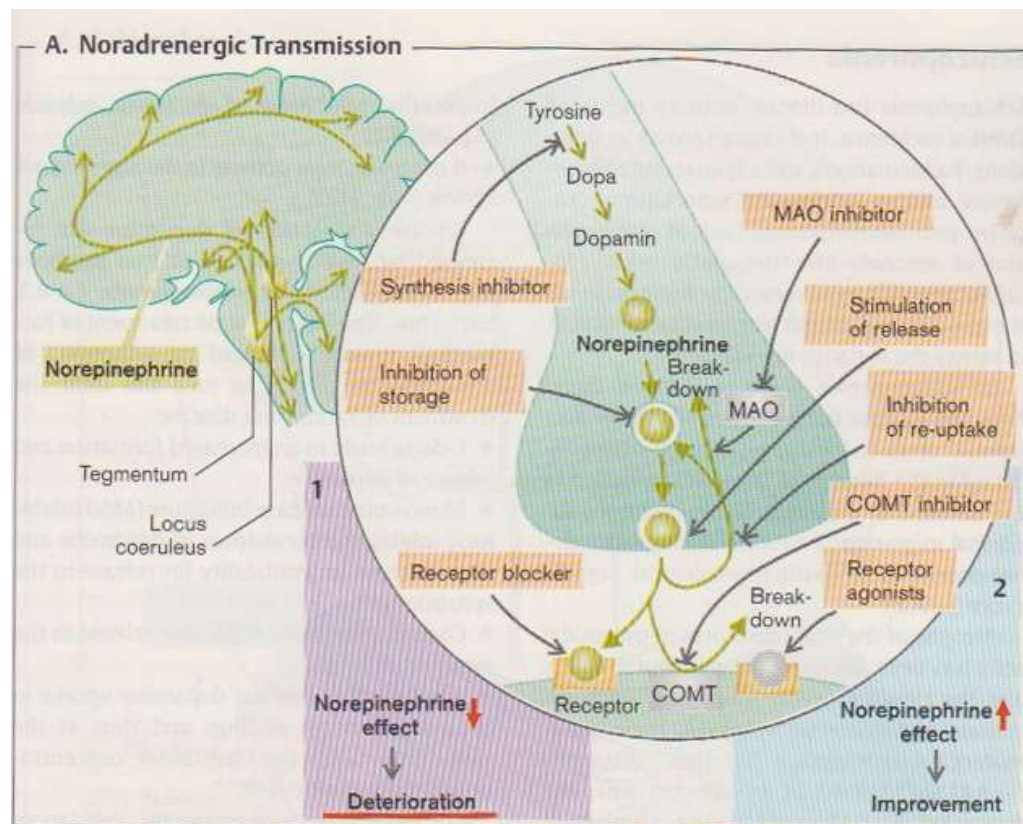
Дефицијенција:

- Серотонина
- Норадреналина
- Допамина

Етиопатогенеза депресије

Функционални недостатак норадреналина

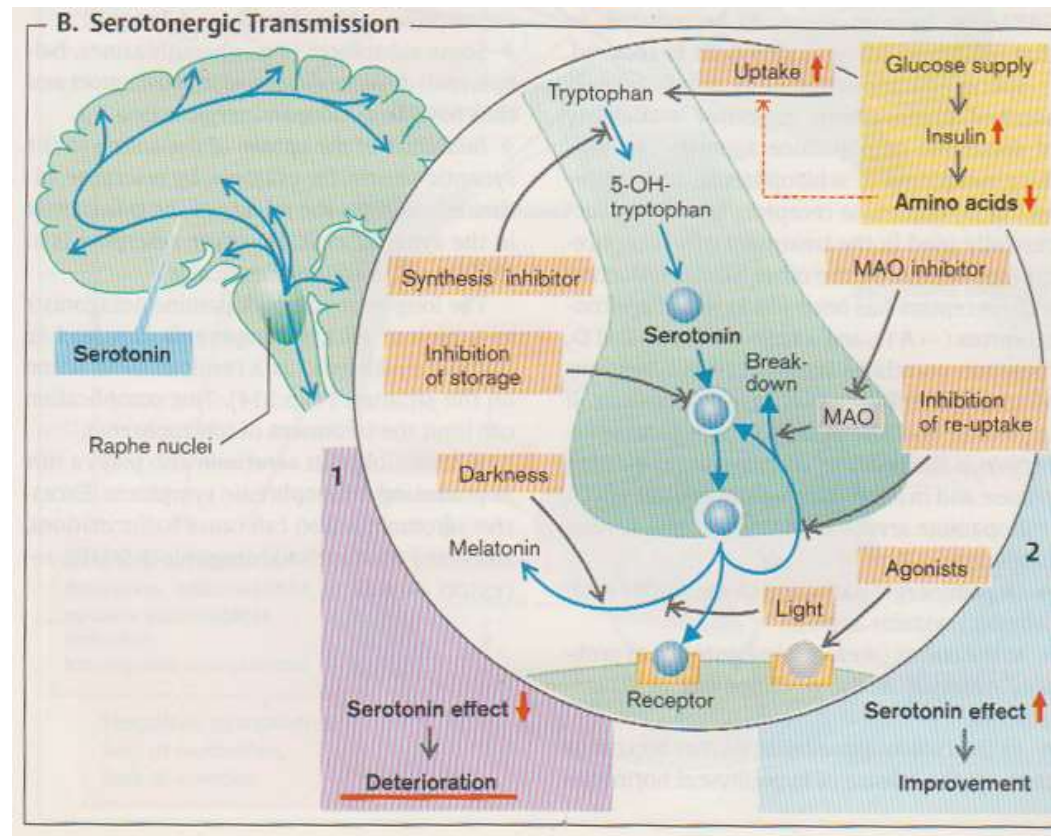
- Редукована **синтеза** норадреналина из тирозина преко ДОПЕ (инхибитори ензима)
- Инхибиција **складиштења**
- Блокада **рецептора**



Етиопатогенеза депресије

Функционални недостатак
серотонина

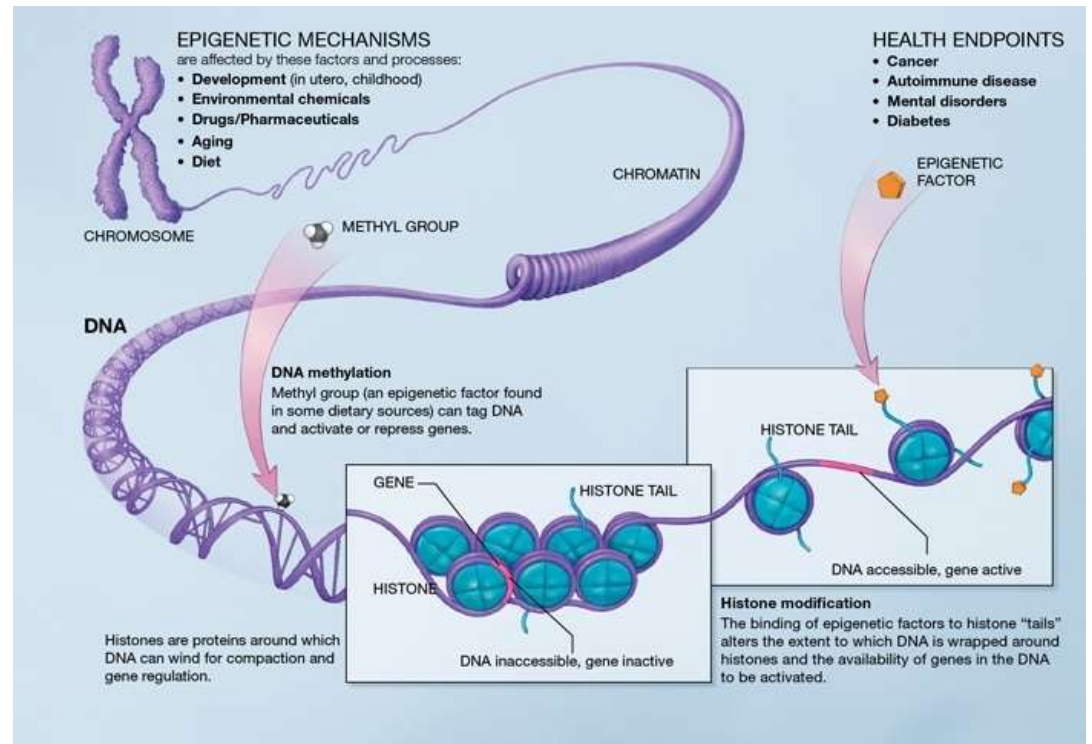
- Инхибиција **синтезе** из триптофана
- Инхибиција **складиштења**
- Повећана **потрошња**, стварање неактивног **мелатонина**



Епигенетички механизми депресије

Епигенетичко наслеђивање представља наследне промене у фенотипу или на гену изазване механизмима различитим од мутација:

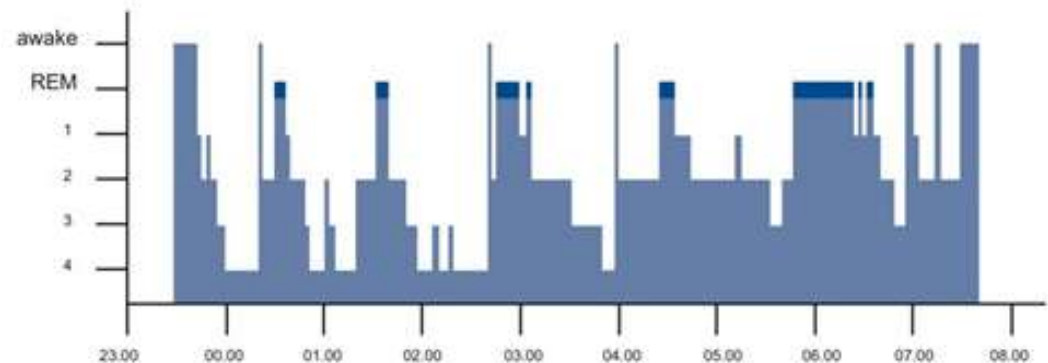
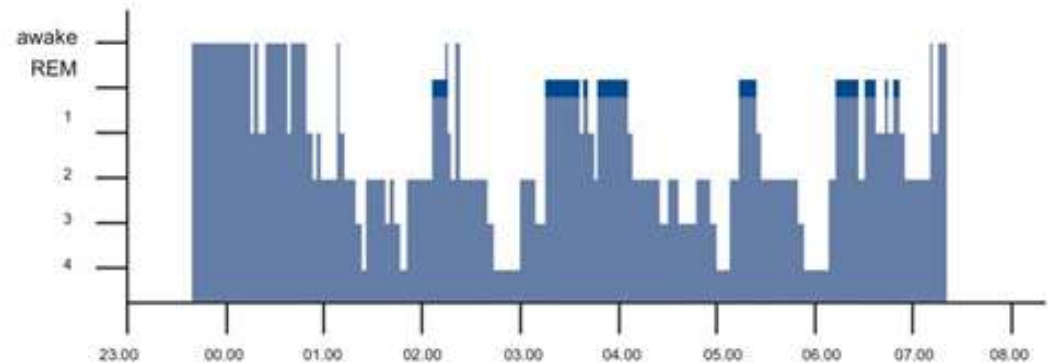
- Метилација ДНК
- Модификација хистона



Биоритам теорија

- Промене организације спавања
- Краћа латенца од уснивања до појаве REM фазе спавања
- Инсомнија у касним ноћним сатима

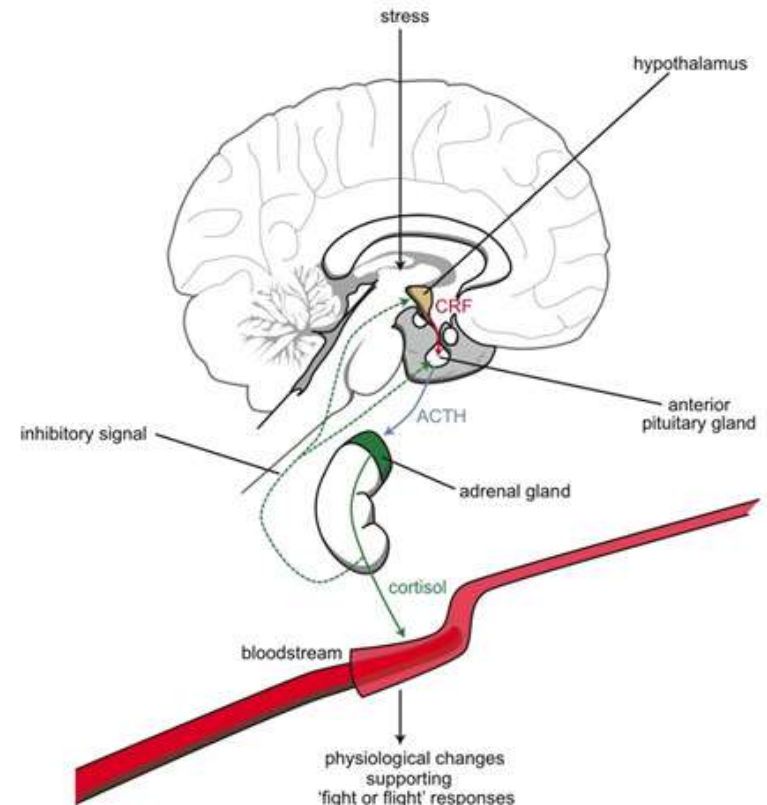
Хипнограм код депресије



Хипнограм после лечења депресије

Неуроендокрина теорија

- Поремећај осовине хипоталамус-хипофиза-надбубрежна жлезда
- Промене циркадијалног ритма
- Повећан кортизол
- Смањен негативни *feedback* (повећан кортизол код депресије не смањује секрецију CRF и ACTH)



Неуроимунска теорија

- Повећани проинфламаторни цитокини
- Смањени антиинфламаторни цитокини
- Смањени репараторни механизми нервног система (неуротрофни фактори раста)
- Повећање ендогених неуротоксина
- Неуродегенерација

Шизофренија

- **Шизофренија (*Shizofrenia*)** је скуп психотичних поремећаја који онемогућавају разликовање реалних од нереалних доживљаја или искустава, ометају логичко размишљање, а праћени су неодговарајућим емоционалним реакцијама.
- **Шизофренија - поремећај *selfa* (свести о себи)**

Шизофренија

-Генетска теорија-

- Ризик од оболевања се повећава са степеном генетске сродности

СРОДСТВО	Родитељи	Брат или сестра	Брат/сестра и један оболели родитељ	Деца једног оболелог родитеља	Деца два оболела родитеља	Рођаци другог степена	Двојајчани близанци	Једнојајчани близанци
шизофренија %	5,6	10,1	16,7	12,8	46,3	2,8	17,0	50,0

Шизофренија

- Неуроанатомска теорија-

- Атрофија префронталног подручја чеоног режња, смањен метаболизам у фронталном кортексу
- Проширене мождане коморе
- Редукована циркулација и искоришћавање глукозе у префронталном кортексу

Шизофренија

-неурохемијска (неуротрансмитерска) теорија-

Допаминаргичка активност – повећана

- повећана синтеза допамина
- повећано ослобађање
- повећан број и осетљивост рецептора
- смањена разградња допамина (↓активност MAO)
- смањено поновно преузимање

