Patofyziologie nervového systému.

Bolest a poruchy motoriky
Poranění CNS a PNS.

Petr Maršálek

Ústav patologické fyziologie 1.LF UK

How the brain works.

Čtyři přednášky o NS ze speciální patologické fyziologie

1 (Úvodní přednáška) Bolest/ poruchy motoriky

2 Základní syndromy NS

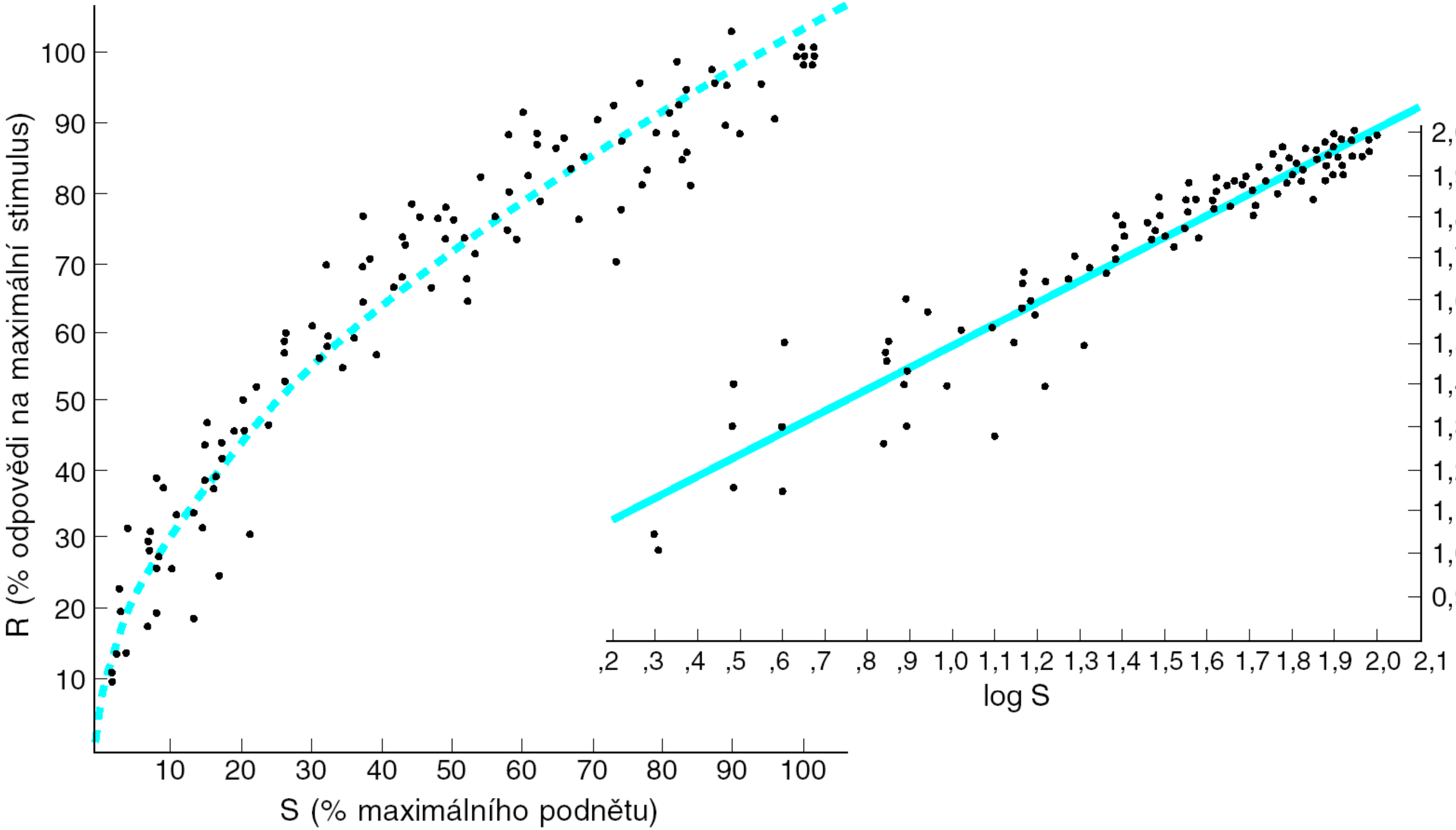
3 Patofyziologie speciálních smyslů

4 Poruchy kognitivních funkcí, poruchy vědomí, mozková smrt

Osnova

- Bolest.
- Poruchy motoriky.
- Poranění CNS.
- Poranění PNS.

Reakce (R) je funkce intenzity stimulu (S), R=f(S)



Obr. 5-5. Vztah mezi intenzitou dotykového podnětu (S) a frekvencí akčních potenciálů v senzorických nervových vláknech (R). Tečky znázorňují jednotlivé hodnoty u koček; jsou vyneseny do souřadnic lineárních **(vlevo)** a logaritmických **(vpravo)**. Rovnice vyjadřuje vypočítaný exponenciální vztah mezi R a S. (Reprodukováno se souhlasem z WERNER, G., MOUNTCASTLE, VB. *Neural activity in mechanoreceptive cutaneous afferents. Stimulus-response relations, Weber functions, and information transmission*. J Neurophysiol, 1965, 28, 359.)

Zlaté časy psychofyziky

(viz: Weber-Fechnerův zákon),
Ernst Heinrich Weber, (1795–1878),

Gustav Theodor Fechner, (1801–1887),
*1801, Polsko,
+1887, Leipzig, Německo,
1850 – došel k náhlému osvícení směrem
k exaktnímu popisu smyslového vnímání
Elemente der Psychophysik (1860),
1878 – definice mediánu (= je to hodnota, dělící distribuční funkci na polovinu)

Extempore (celkem 8 obrázků): Psychofyzika aplikovaná v praxi, aneb o Scovillově stupnici pálivosti papriček

Kdo byl W. Scoville ?

W.S. byli totiž dva: W. L. S. a W. B. S., a pak byl ješte pacient H. M.:

- **Wilbur Lincoln Scoville, americký farmaceut, (1865 – 1942)**
- **William Beecher Scoville, americký neurochirurg, (1906 - 1984)**
- **Brenda Milner, kanadská psycholožka, (1918 – dosud), 2018 jí bylo 100 let (nar. tentýž den jako Vernon Benjamin Mountcastle, 1918-2015)**
- **William Beecher Scoville and Brenda Milner (1957). "Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions". Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 20, (1): 11–21.**
- **Pacient H. M. - Henry Gustav Molaison (1926 – 2008), neboli „Padesátiletá kariéra nechtěného lidského pokusného subjekta s poruchou konsolidace paměti“**

Design pokusu vedoucího ke konstrukci Scovillově stupnice pálivosti papriček

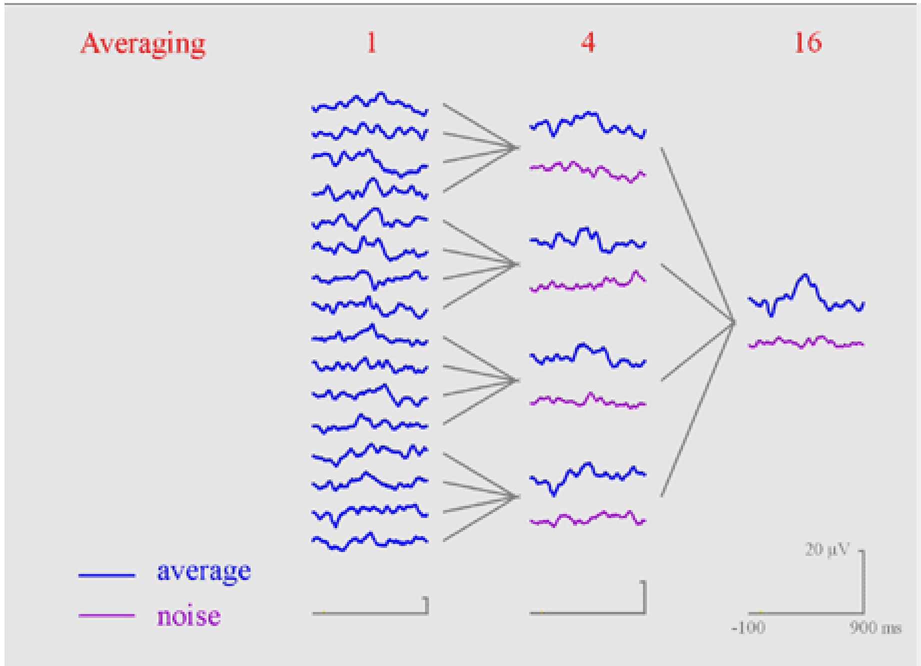
Scovillovy jednotky pálivosti (Scoville heat units)	účinná látka
16,000,000,000	Resiniferatoxin
5,300,000,000	Tinyatoxin
16,000,000	Capsaicin
15,000,000	Dihydrocapsaicin
9,200,000	Nonivamide
9,100,000	Nordihydrocapsaicin
8,600,000	Homocapsaicin
160,000	Shogaol (dehydr. zázv. olej)
100,000	Piperine (pepřový alkaloid)
60,000	Gingerol (zázvorový olej)
16,000	Capsiate

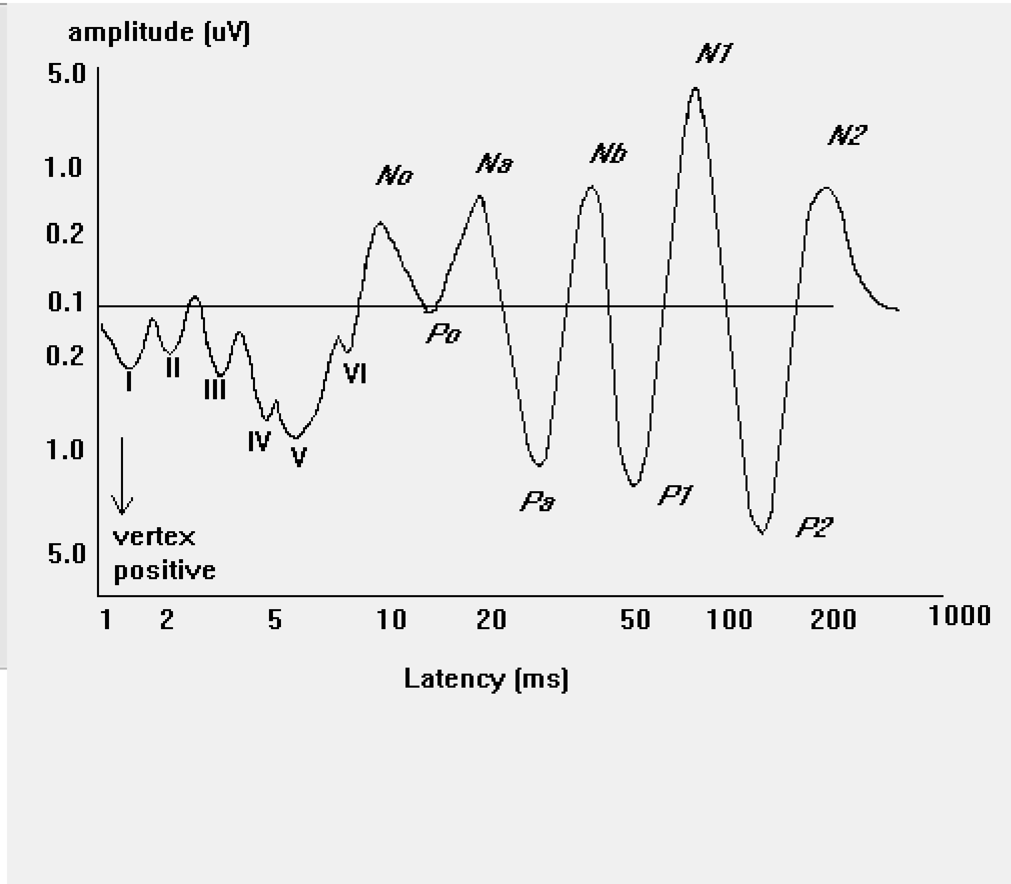
Scovilův žebříček papriček příklady

3 000 000-6 000 000	Pepřový sprej
2 000 000	Trinidad Moruga Scorpion
1 850 000	Chocolate 7-Pot
1 600 000	Dorset Naga
1 450 000	Trinidad Scorpion Butch Taylor
1 200 000	Naga Viper, Trinidad 7 Pot Jonah
1 200 000	Satan's Strain Trinidad Scorpion Moruga
1 100 000	Naga Morich, Infinity Chilli
1 050 000	Bhut Jolokia
850 000	Trinidad 7 Pot CARDI Strain
350 000 – 580 000	Red Savina Habanero
100 000 – 350 000	Habanero
50 000 – 100 000	Paprička Birds Eye, Piri Piri
30 000 – 50 000	Tabasco paprička
5 000 – 23 000	Serrano
5 000 – 10 000	Chipotle
2 500 – 8 000	Jalapeño, Tabasco omáčka
1 000 – 2 000	Poblano
100 – 500	Pimento

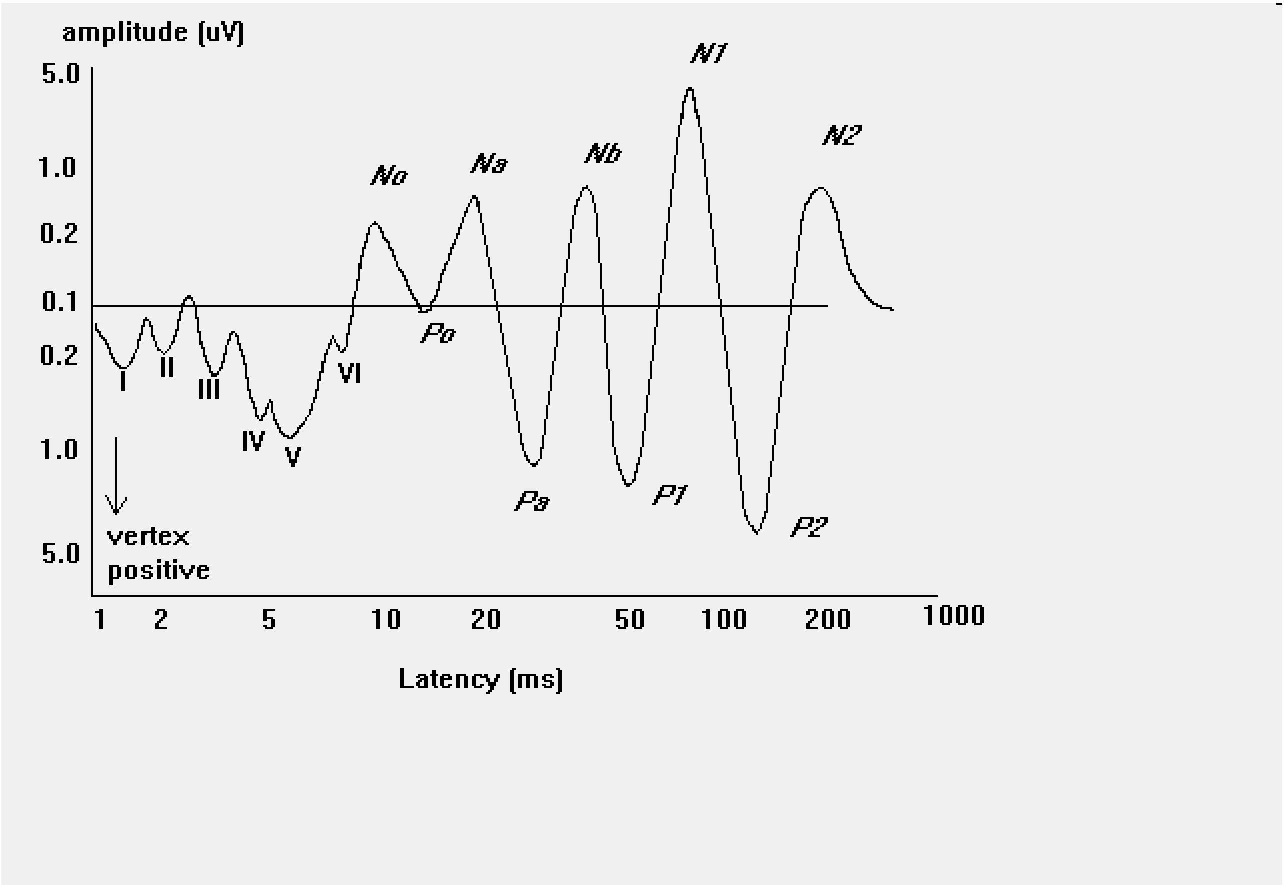
diskutujme dále
... možnosti objektivního vyšetření smyslů, včetně hmatu a bolesti...

Evokované potenciály





Evokované potenciály – sluchové (jako příklad)



Objektivní Audiometrie:
Brainstem/ Cortical Evoked Response Audiometry BERA (CERA)

Somatosenzorické EP(SEP) - stimulace hmatem nebo elektřinou

- délka stimulu 2 - 300 ms, frekvence opakování většinou do 3 Hz
- snímá se z různých míst v závislosti na tom, kterou část těla máme v plánu stimulovat
- běžný průběh

P1	N1	P2	N2	P3	N3
16 ms	20 ms	28 ms	33 ms	43 ms	50 ms

nejčastější využití:

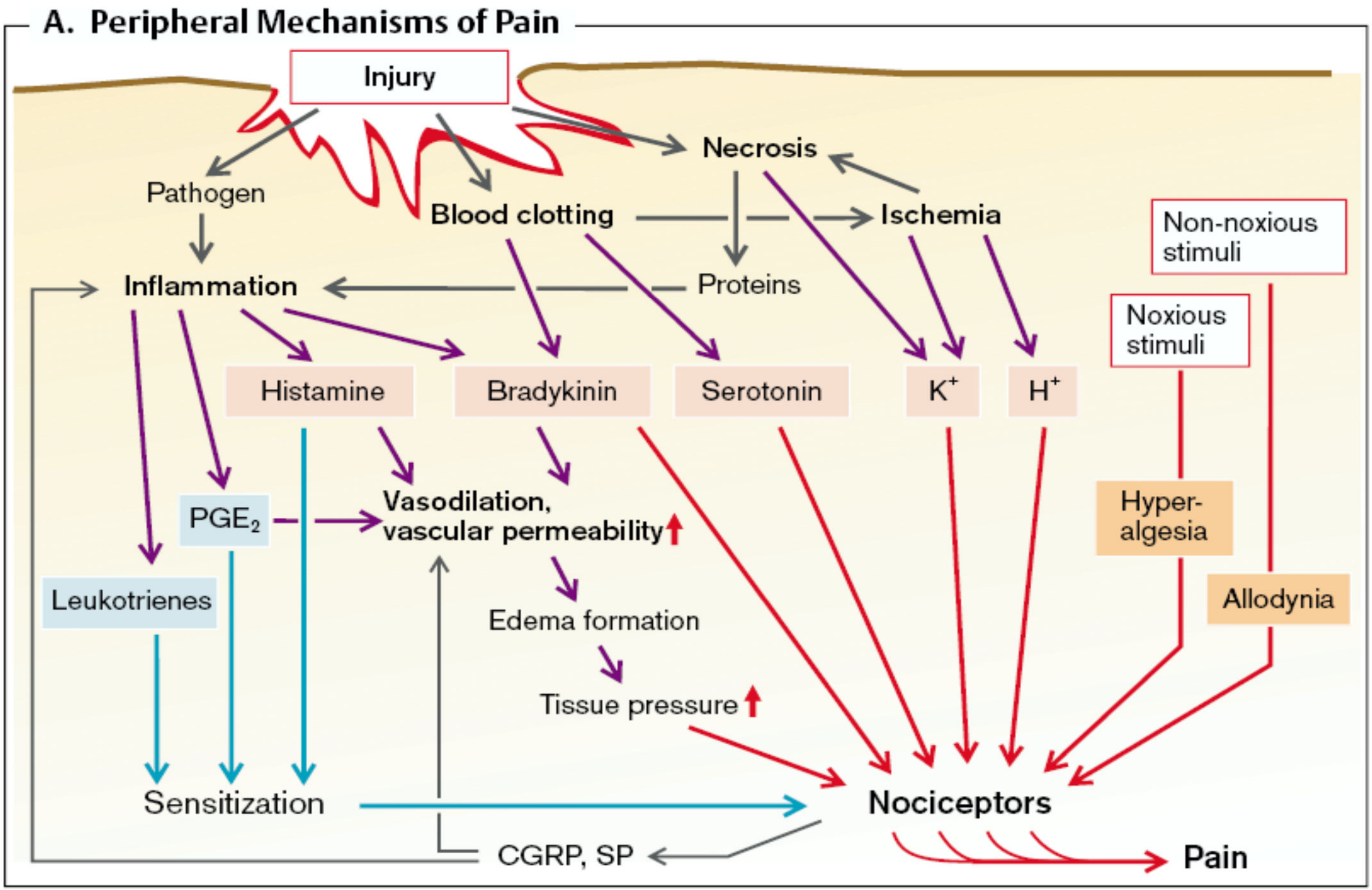
- při operacích: páteře - neustálá kontrola mozku - mapování oblastí mozku k odpovídajícím částem těla
- zpoždění signálu při roztroušené skléróze

fMRI = rozlišení nebolestivého a bolestivého podnětu u hmatu

Jsou to zajímavé a trochu idealizované teorie, v praxi je objektivní vyšetřování smyslů určeno jen pro velmi specializovaná pracoviště

Jak je to tedy s bolestí?...

(1) Bolest



CGRP (Calcitonin-gene related peptide), SP (Peptide substance)

Poškození tkáně většinou vyvolá bolestivou senzaci

Bolest:
1 je varovný signál, varuje před poškozením tkáně
2 může napomoci diagnostice a lokalizaci patologií
3 může být patologická, obtěžuje

Části bolesti
Algothymická složka je emocionální doprovod bolesti
Algognostická složka říká, kde a „co“ a jak nás bolí

Je více druhů bolesti, které již nemají účel varování, postrádají hodnotu signálu, neurologické vyšetření bývá v normě, to jsou **…neuralgie**

Psychofyzikálně: - není vztah mezi intenzitou podnětu a intenzitou vjemu
-je plynulý přechod mezi různým typy hmatové a bolestivé stimulace
šimrání, ostrý dotek, teplo, chlad
svědění, píchnutí, opaření, omrznutí
co svědí, musí se škrábat (?), … [Fenistil – antihistaminikum, antipruriginosum]

Bolest je modifikována

- předchozí zkušeností
- sugescí
- emocemi, speciálně strachem
- současnou aktivací dalších smyslových vstupů
- zaměřením pozornosti

Bolest vyvolá aktivaci

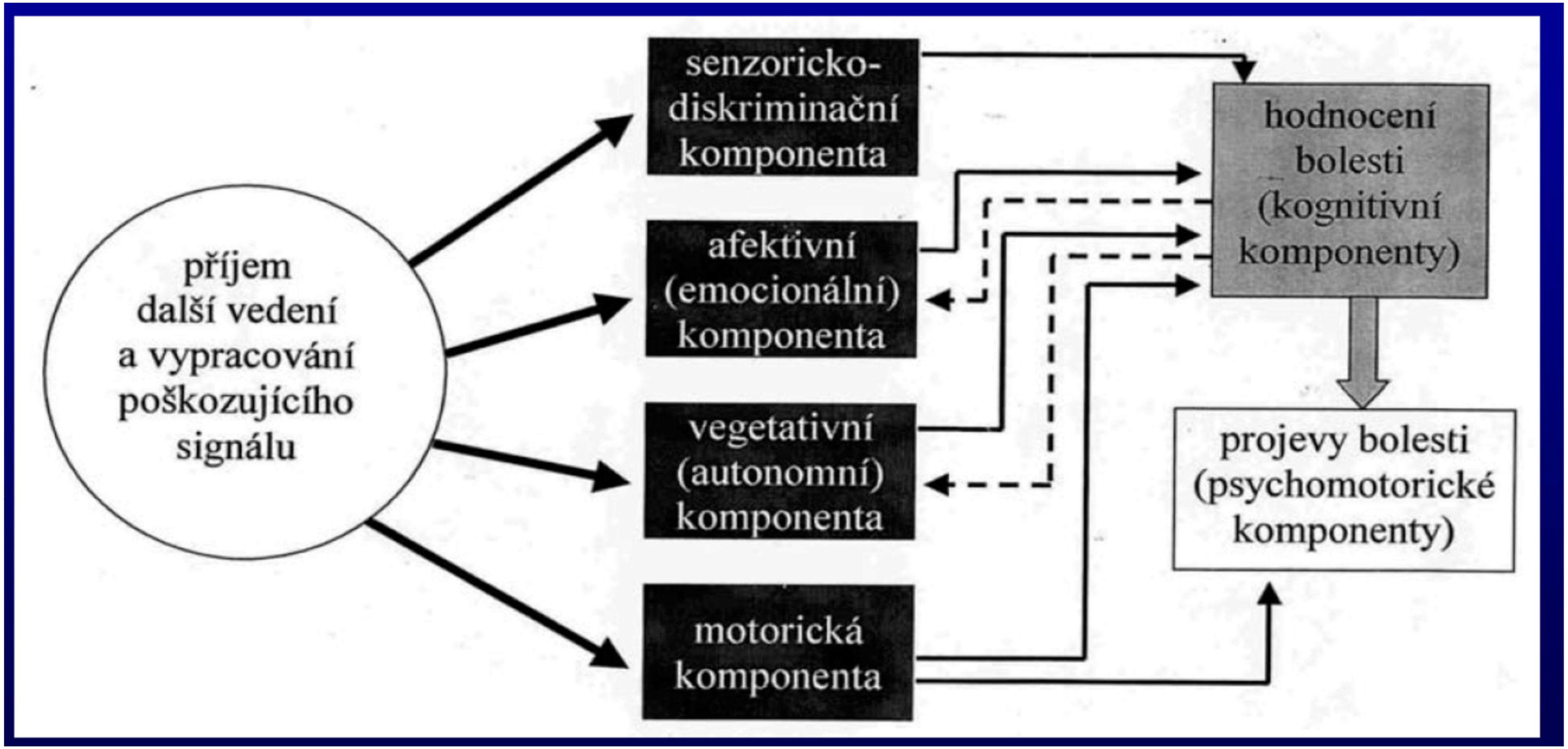
- sympatického nervstva

vazokonstrikce, hypertenze, tachykardie, pocení, zblednutí, husí kůže, mydriáza

- parasympatiku

hypotenze, bradykardie, nausea/ zvracení

- motorickou odpověď
- a alteraci vědomí



Typy bolesti, fenomenologie

Akutní bolest

-je vyvolána identifikovatelnými podněty

-je krátkodobá

-přestává, když je zhojeno poranění tkání, které ji způsobilo

-většinou se neopakuje

Chronická bolest

-trvá déle než 6 měsíců

-příčiny nemusí být vždy identifikovatelné

-intenzita bolesti je vždy vyšší než odpovídá intenzitě stimulace

-způsobuje velké tělesné i duševní utrpení

-zhoršuje kvalitu života

Patofyziologická klasifikace bolesti

•Nociceptorová (nociceptivní)

•Periferní neurogenní (neuropatická)

•Centrální neurogenní

•Bolest dysautonomní – z dysfunkce sympatiku

•Viscerální

•Psychogenní

Nociceptory, bolestivé receptory = dedikované receptory, iontové kanály a volná nervová zakončení

- They are sensitive on the **pH changes** (pH in acute abscess, phlegmona reaches 5,8 = pain, pH in chronic abscess is normal, without pain)

- Nociceptors register the **ratio K^+:Ca^{2+}** (treshold for pain is lower in the lower Ca^{2+} level in ECV)
- evoking inflammation are (permeability of vessel wall, oedema) histamin, bradykinin, serotonin

- direct influence of free-nerve endings: potassium, histamin, bradykinin, serotonin

- sensitisation of nociceptors: prostaglandins, esp. PgE_2, interleukin-1, interleukin-6, cyclooxygenases (COX-1, COX-2)

- From activated free nerve endings P-substance is released. It influences vessel wall (vasodilation, permeability of vessel wall, oedema) and mast cells (release of histamin after degranulation).

Typy vláken vedoucích bolest

- **C-fibres** – without myelin sheets, action potentials are convected slowly, fibres convect deep, nonaccurate localized, diffuse pain
- **Aδ-fibres** – with thin myelin sheet, fibres mediate fast conduction of sharp, accurate localized pain
- **Aα/Aβ-fibres** – large myelinated. Fibres do not convect nociceptive stimuli, they mediate tactile stimuli
- Afferent fibres enter dorsal spinal roots. In this region exist excitatory and inhibitory interneurons. Inhibitory interneurons gate the passage of information into thalamus and cortex.

Podněty vyvolávající bolest

-chemické

-endogenní mediátory zánětu (bradykinin, prostaglandiny, serotonin, histamin, K+, H+, Il-1)

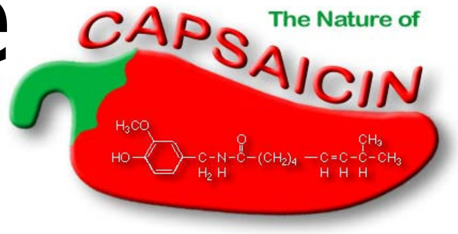
-exogenní látky (kapsaicin, formalin)

-tepelné

-poškozující teplota nad 42°C

-mechanické

Co se děje při bolestivé stimulaci



- aktivují se tetrodotoxin rezistentní (TTX-R) kanály
- uvolňuje se z poškozených buněk ATP a působí jako mediátor bolesti. Receptory ATP jsou purinové receptory (P_2X)
- aktivují se vaniloidové receptory (VR_1), receptory pro kapsaicin, které se aktivují i při poškozující teplotě nad 42°C a pH < 6.5
- aktivují se ASIC kanály - acid sensing ion channels, které se uplatňují zejména při poklesu pH < 6.5
- upregulují se postsynaptické receptory pro excitační transmitery - glutamát (NMDA) a substance P (NK_1)

Vaniloidové receptory a bolest

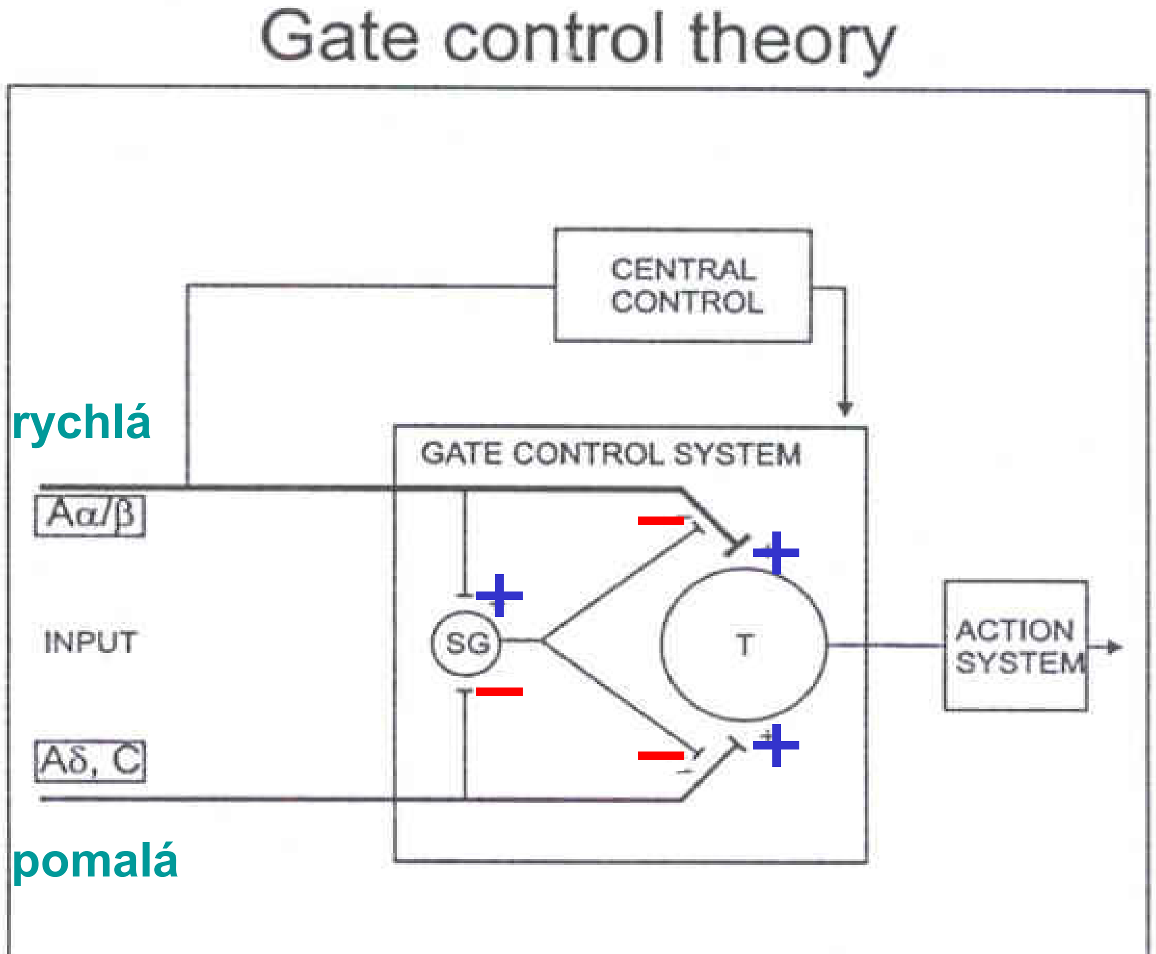
Ptáci versus savci...

(Versus hmyz...)

Konzumace pálivých papriček vede ke zvýšení prahu pro bolest

Náplasti s capsaicinem se používají k úlevě od bolesti u kořenových syndromů u příslušných míšních segmentů

Vrátková teorie bolesti – míšní úroveň



Substantia gelatinosa
II. a III. Rexedova zóna

Opioidní systém

- nigrostriatální a mezolimbický dopaminergní
  - ovlivnění motoriky a systému odměny
- hypotalamo-hypofyzární
  - modulace hormonální sekrece
- ascendentní a descendentní dráhy
  - modulace bolesti
  - ascendentní – mícha, talamus
  - descendentní – PAG, rafeální jádra

Endogenní opioidy

- β-endorfin (31 aminokyselin) - μ
- Endomorfin (4 aminokyseliny) - μ
- Leu-enkefalin (5 aminokyselin) - δ
- Met-enkefalin (5 aminokyselin) - δ
- Dynorfin (A 1-8, B 1-17) - κ
- nociceptin/ orfanin
- nocistatin
- presynaptické receptory
  - inhibice uvolňování neurotransmiterů
  - $\Downarrow$ Ca^{2+}
- postsynaptické receptory
  - $\Uparrow$ K^+ vodivost – hyperpolarizace membrány

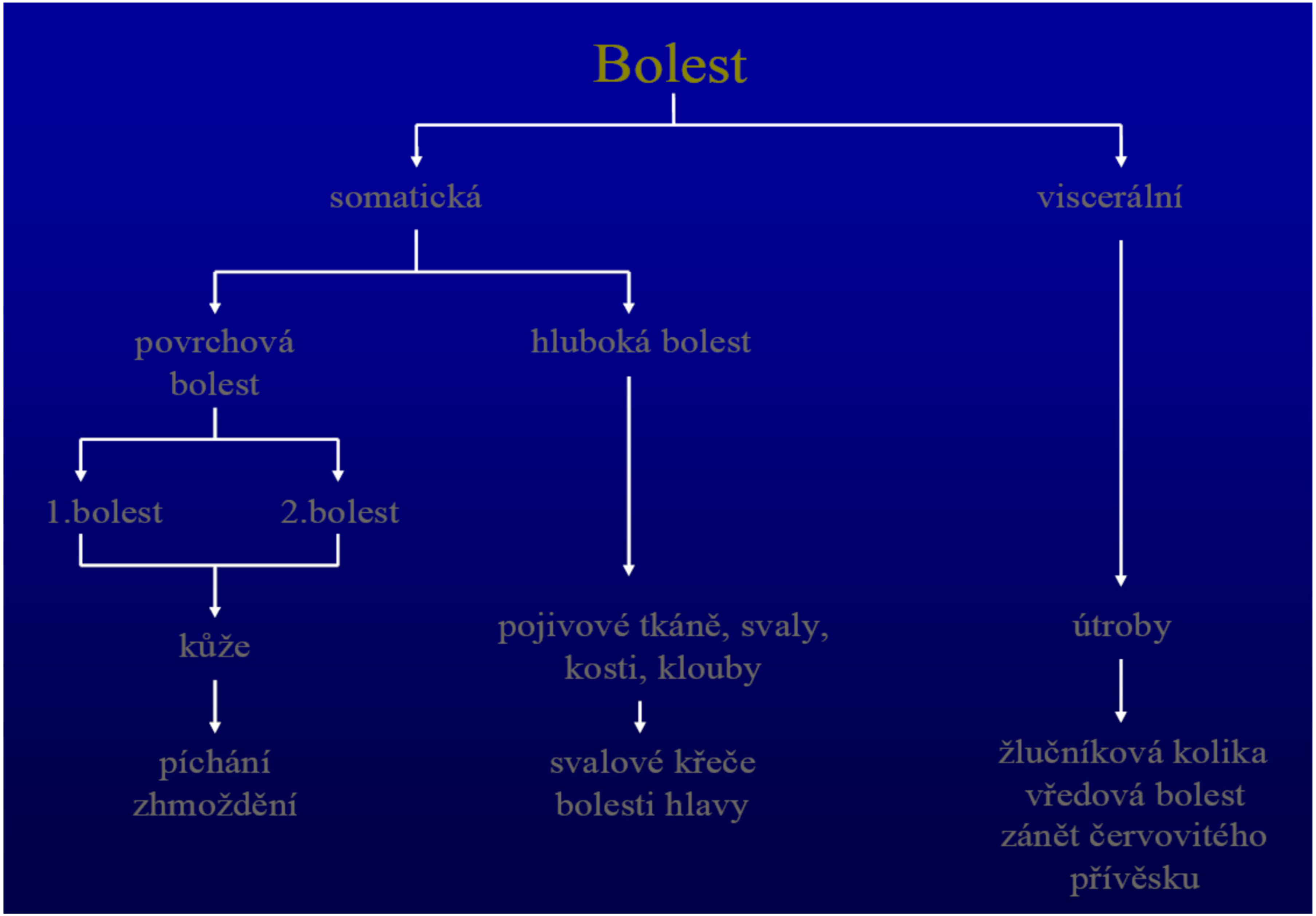
Endogenní kanabinoidy

- amidy a estery mastných kyselin
- anandamid
- palmitoyl-etanolamid PEA
- Receptory CB1 a CB2
- CB1 v PAG a RVM

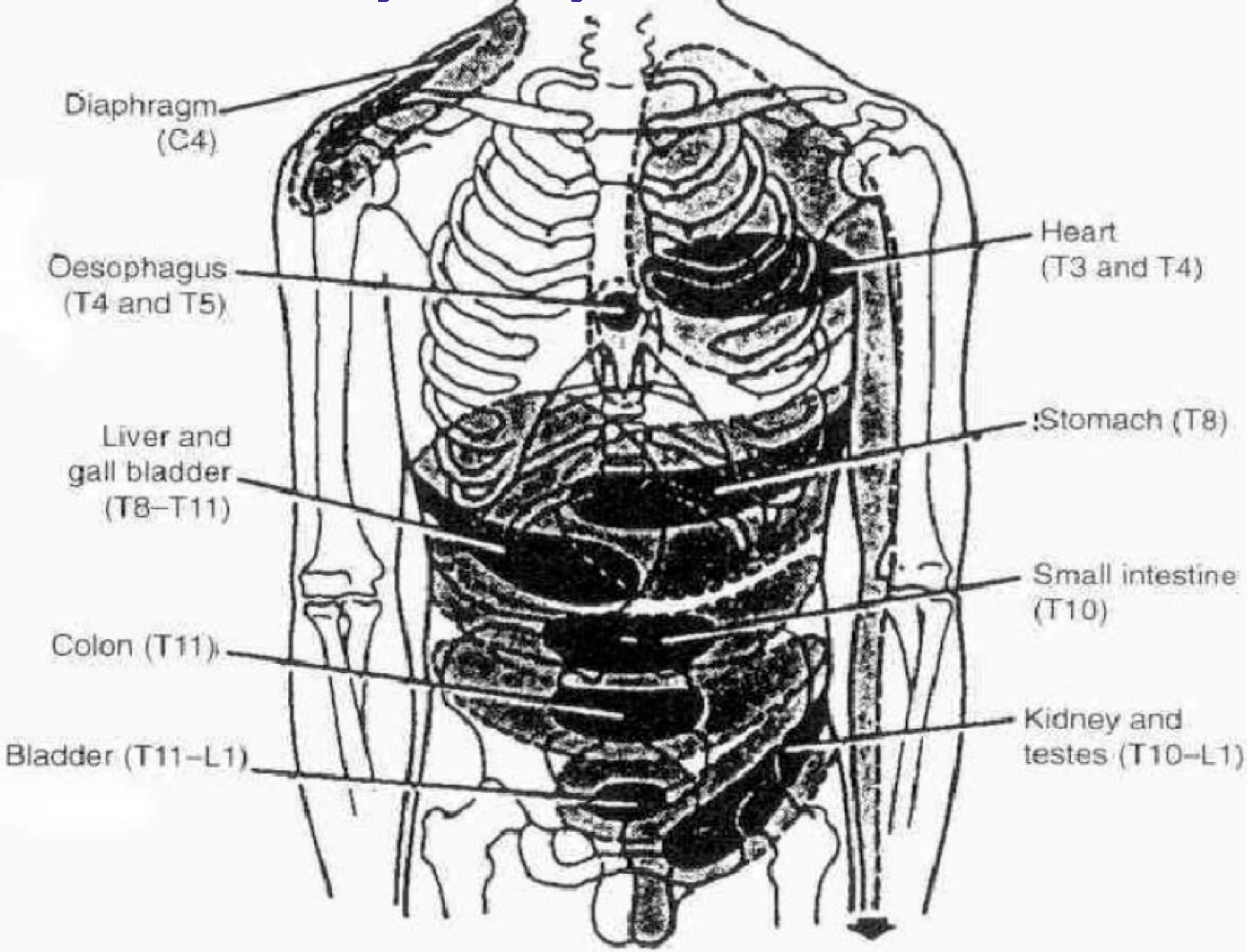
  senzorický neuron
- CB2 ve strukturách

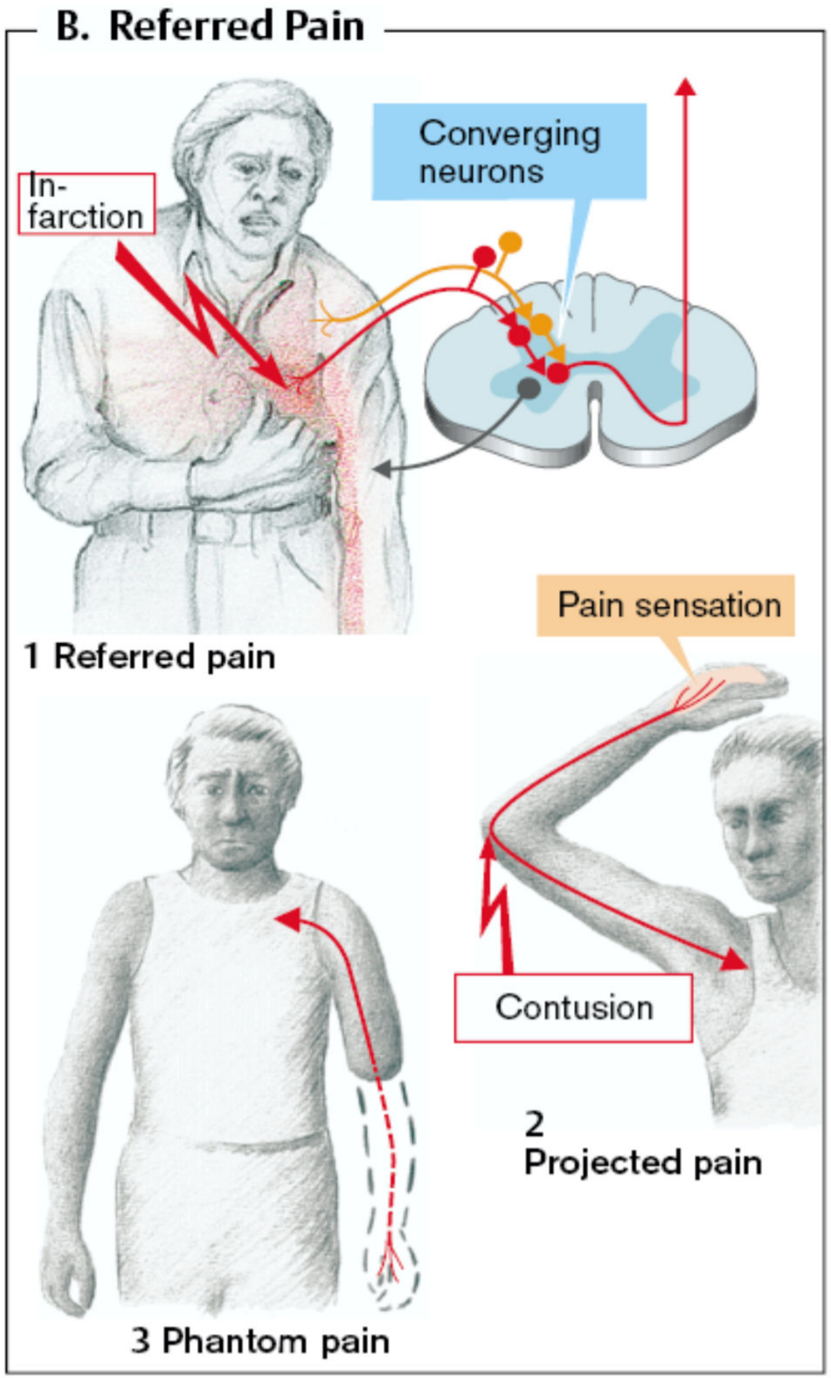
  imunitního systému
- FAAH – hydroláza amidů MK
- uplatňují se také ve vnitřním uchu a ve sluchové dráze

Typy bolesti, fenomenologie lokalizace



Headovy zóny, Přenesená bolest





Přenesená a patologická bolest

Další patologické „senzace“

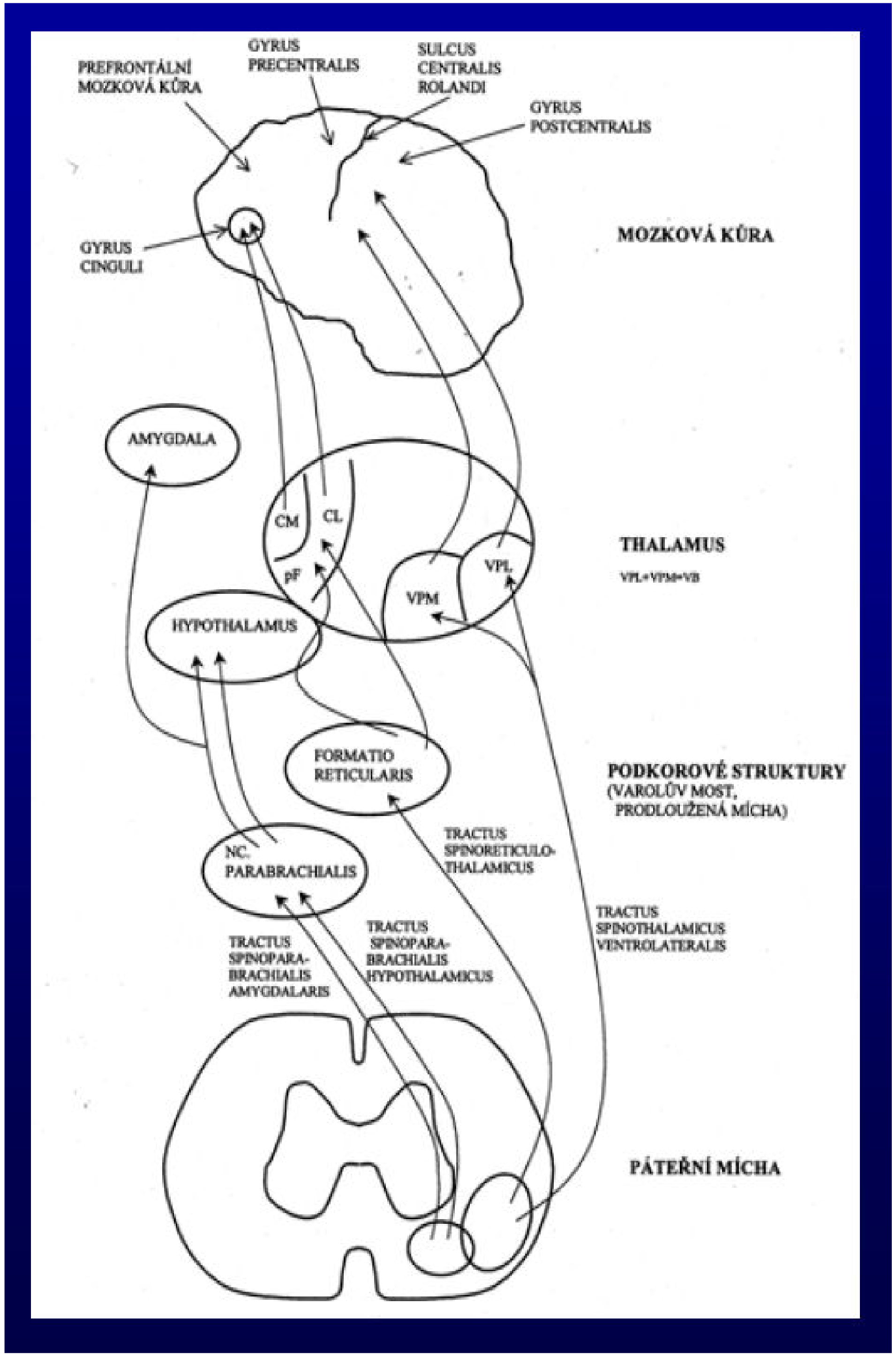
…,

bolesti hlavy,

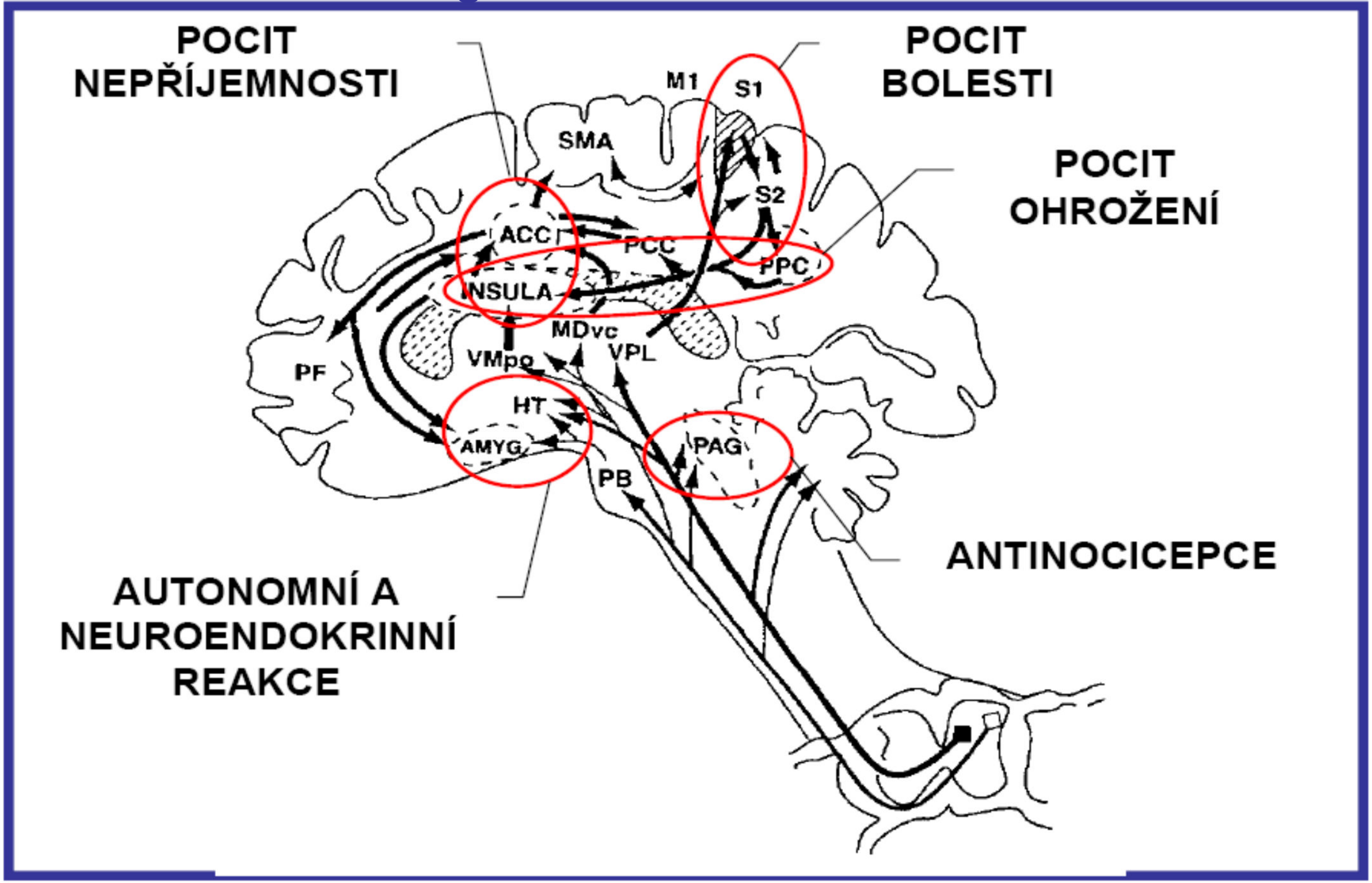
neuralgia n. trigemini,

migréna (bude zmíněna u syndromů jako záchvatovité onemocnění),…

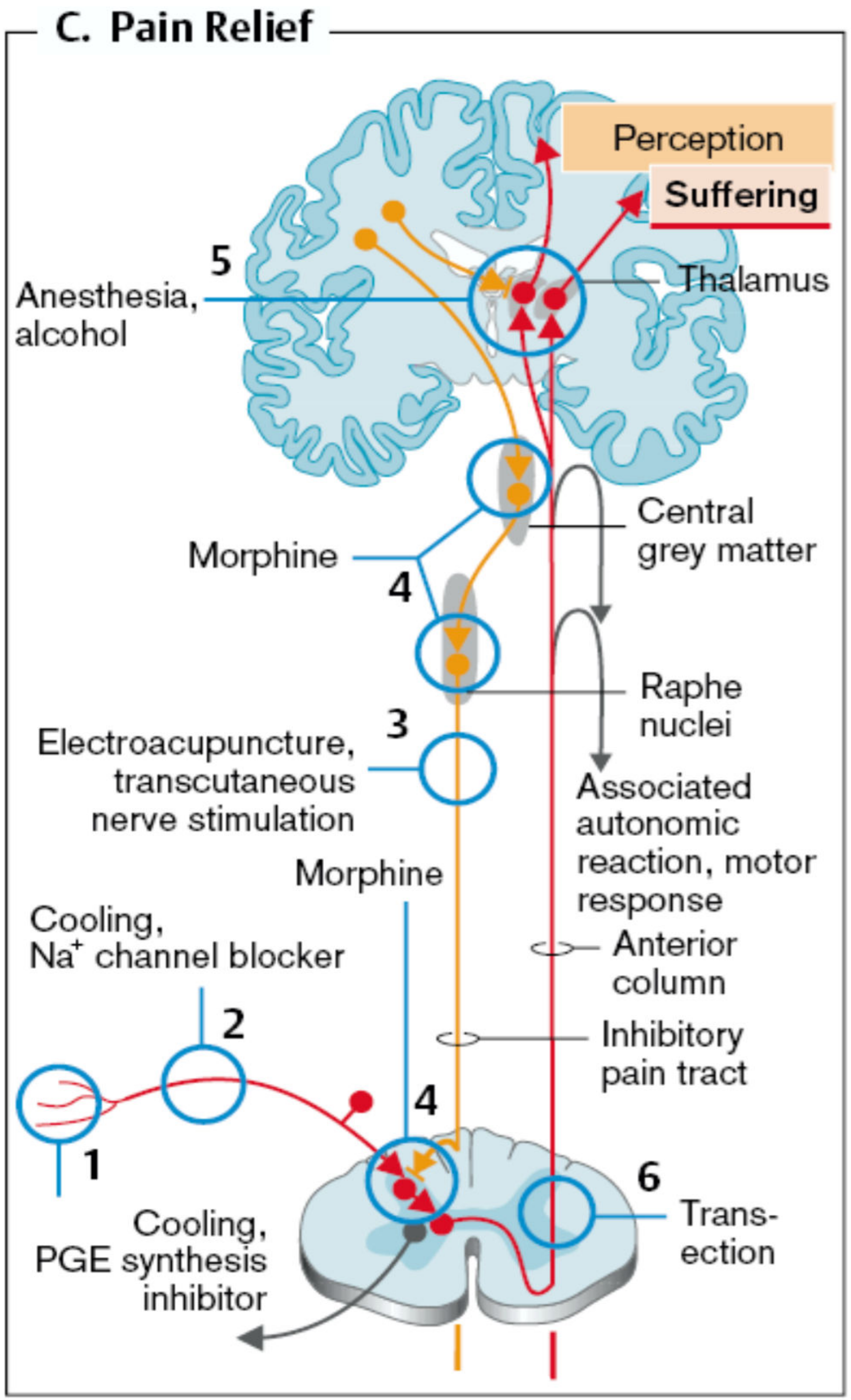
Lokalizace vedení bolesti v rámci drah CNS



Přibližná lokalizace senzorických, afektivních a kognitivních složek bolesti



Možnosti boje proti bolesti

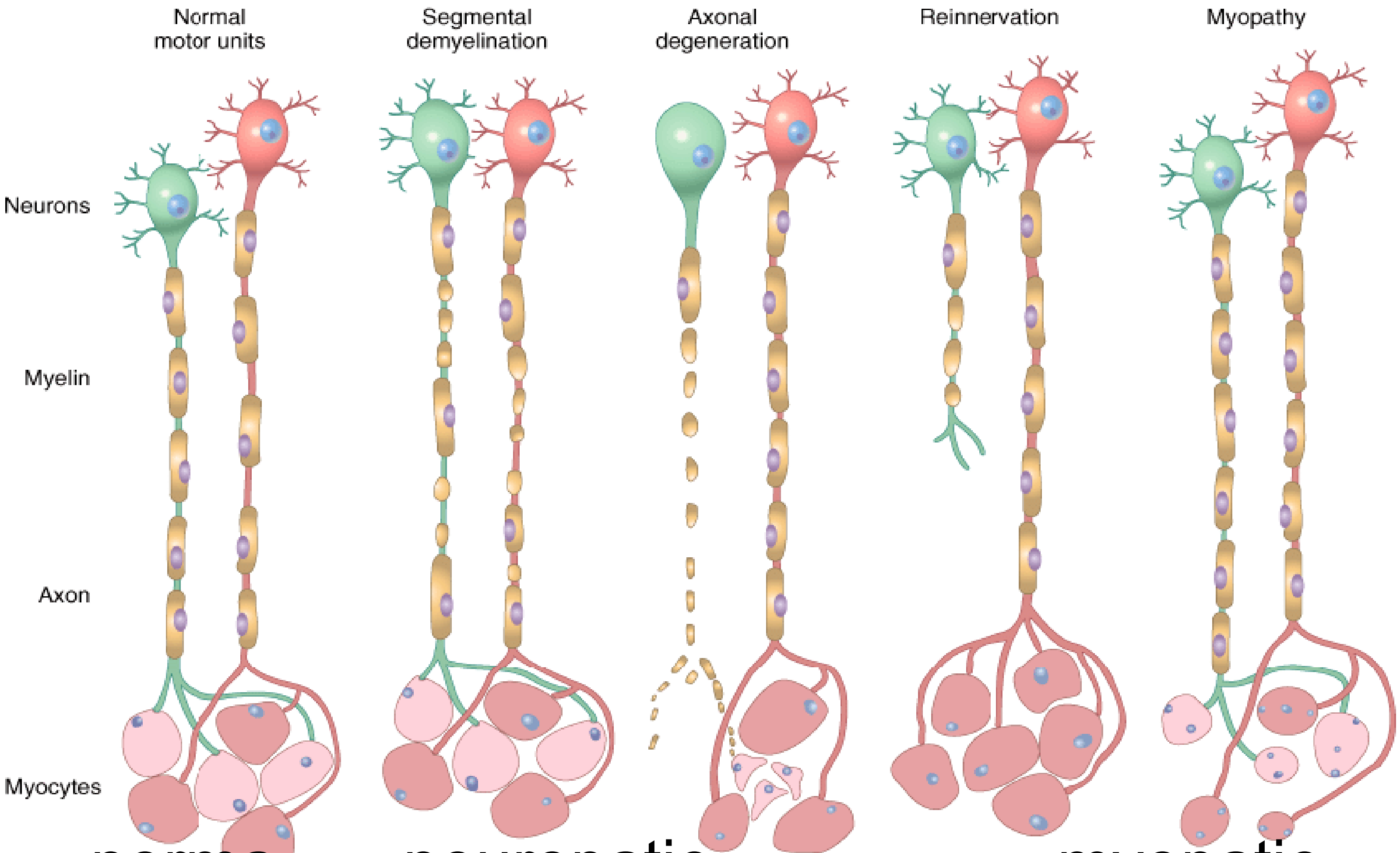


(2) Poruchy hybnosti/ poruchy motoriky

Poruchy pohybu

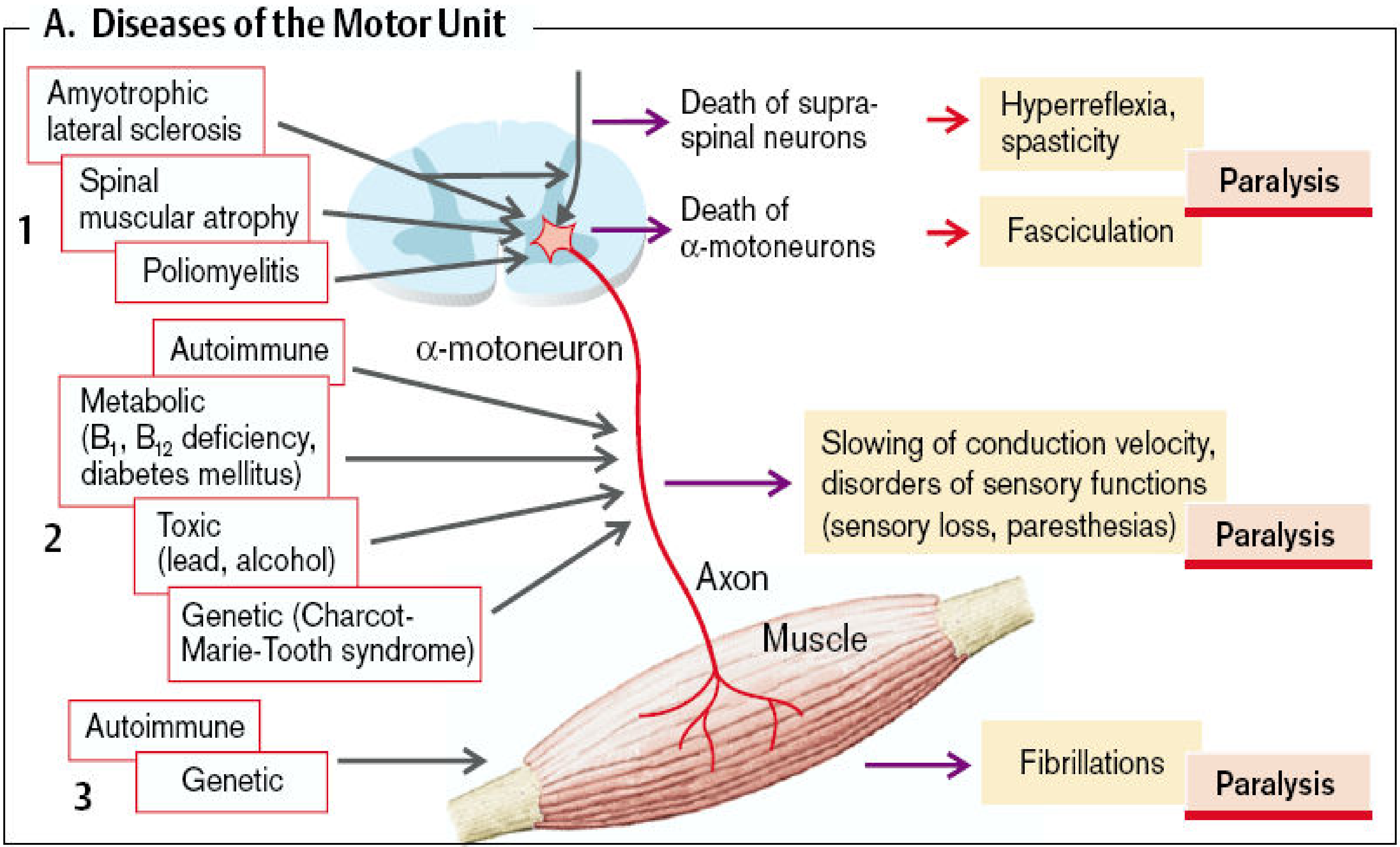
- Poruchy svalů
- Poruchy dolního motoneuronu
- Poruchy horního motoneuronu
- Poruchy bazálních ganglií
- Poruchy mozečku
- Poruchy pasivního hybného aparátu

„Dolní“ motoneuron - (= nervosvalová jednotka; a jeho poruchy schématicky)



norma neuropatie myopatie

Poruchy motorické jednotky



Poruchy neurogenní a myopatie

Klinické nálezy	Neurogenní	Myopatie
Svalová slabost, ochablost	++	++
Ztráta reflexů	+	0
Fascikulace	+	0
Ztráta senzoriky	+	0
Výskyt abnormálních reflexů (Babinský)	+	0

Poruchy dolního motoneuronu

- Poruchy periferního nervu
  - Axonální degenerace; úraz $\rightarrow$ Wallerova degenerace
  - Axonální demyelinizace (Guillain Barre syndrom)

Týká se motoriky i senzoriky (area nervina)

- Poruchy těla α-motoneuronu
  - Zánětlivé změny (např. poliomyelitis)

Poruchy dolního motoneuronu

- Poruchy pouze motoriky
  - Motorická jednotka (fascikulace)
  - Atrofie se týká celých motorických jednotek
  - Po denervaci nastává nejprve fibrilace jednotlivých svalových vláken, pak jejich atrofie

Horní motoneuron

- Pyramidová dráha ?

nebo

- Extrapyramidový systém ?

Porucha horního motoneuronu, příznaky

- Plegie, paréza
- Spasticita
- Příznak sklapovacího nože
- Hyperreflexie
- Klonus
- Abnormální exteroceptivní reflexy (Babinského reflex, vymizení abdom, cremaseter r.)

- (není atrofie, nejsou fascikulace)

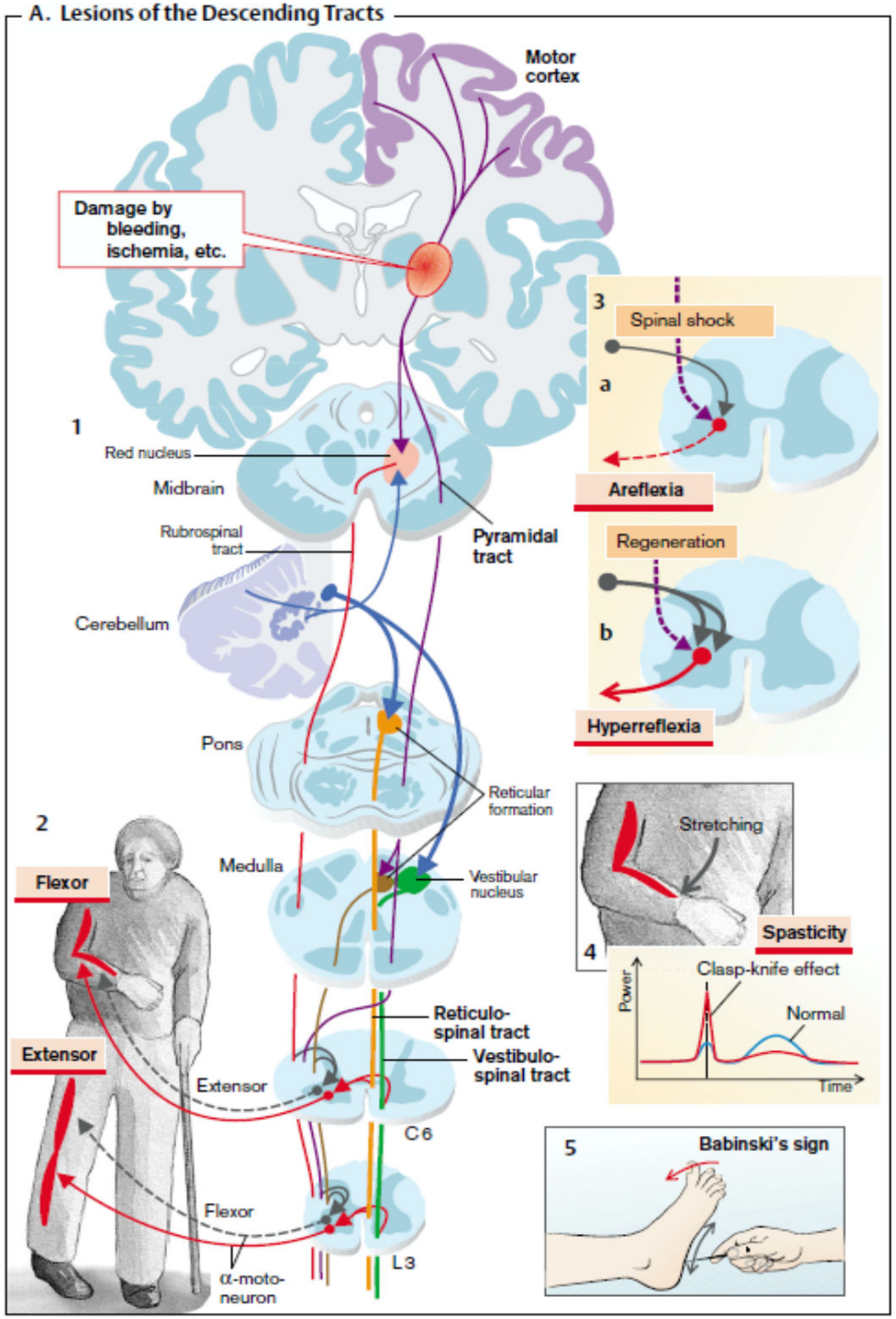
Horní motoneuron: co to tedy je?

Je to klinické označení pro sestupné motorické systémy, nikoli jen pro tr. kortikospinalis

Mozek $\rightarrow$ laterální příznaky, hemiplegie

Mícha $\rightarrow$ segmentální příznaky, paraplegie, quadruplegie

Poruchy horního motoneuronu



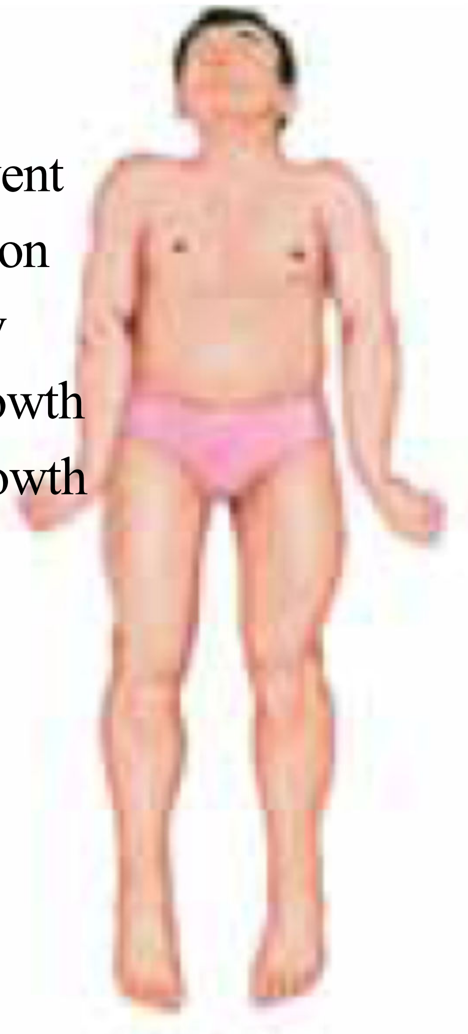
Spasticita

- Zvýšený odpor kladený pasivnímu pohybu, který se zvyšováním rychlosti pohybu zvyšuje (fenomén sklapovacího nože)
- Spojená s hyperreflexivitou
- Centrální spasticita (patol. excitace)
- Spinální spasticita (interneurony)
  – Flexorový reflex
  – Spasmus extenzorů (fragment lokomoce?)
  – Senzoricko-motorické reflexy

Míšní šok u člověka

Phase	Time	Physical exam finding	Underlying physiological event
1	0-1d	Areflexia/Hyporeflexia	Loss of descending facilitation
2	1-3d	Initial reflex return	Denervation supersensitivity
3	1-4w	Hyperreflexia (initial)	Axon-supported synapse growth
4	1-12m	Hyperreflexia, Spasticity	Soma-supported synapse growth

In both
meningeal irritation
and spinal shock
extensor systems
take over
flexor systems



Decerebration

(3) Poranění CNS.

Poranění CNS versus poranění periferního nervu

Progression of CNS injury (Spinal Cord Injury, SCI as a model)

- local swelling at the site of injury which pinches off blood perfusion → ischemia
- Excessive release of glutamate and excitotoxicity of neurons and oligodendrocytes at the site of injury
- Infiltration by immune cells (microglia, neutrophils)
- Free radical toxicity
- Apoptosis/necrosis

Pathophysiology

- **Common Sites**
  - ☺ **C5-6 and T12 ---- L1**
- **higher the injury, the greater the motor/ sensory loss: refer to syllabi/dermatomes**
- **neuro dysfunction depends on the level of the injury**
  - ☺ **T1 or above QUAD (tetraplegia)**
  - ☺ **T2 or below PARA**
  - ☺ **Above C4 Resp. Paralysis**

Pathophysiology (Extent of Injury)

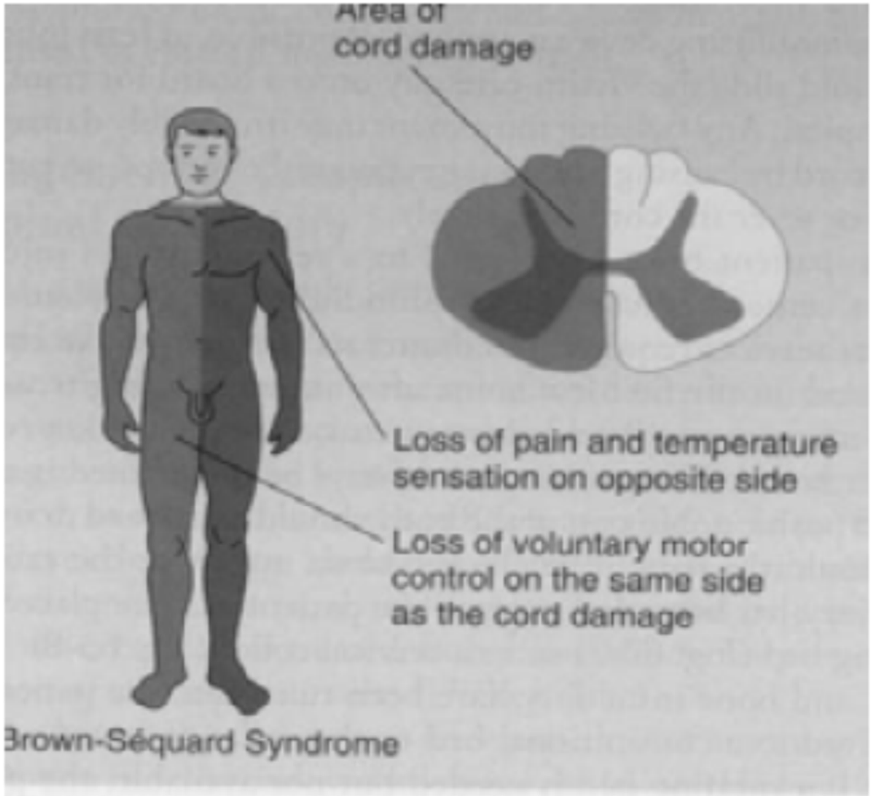
Complete

- Loss of voluntary movement/sensation below the injury
- reflex activity below level of lesion may return after spinal shock resolves
- worse prognosis for recovery--

Incomplete

- (1) Varying degrees of motor/sensory loss below the level of injury & (2) central, lateral, posterior injury
  - Three types
    - Central Cord
    - Brown-Sequard
    - Anterior Cord

Incomplete SCI BROWN-SEQUARD (cord hemi-section)



On same side as injury--
loss of motor, touch, pressure, vibration <u>BUT</u>, pain/temp intact

On opposite side of
injury--loss of pain/temp <u>BUT</u>, motor, touch, sensory vibration intact

Cause: ________________
____

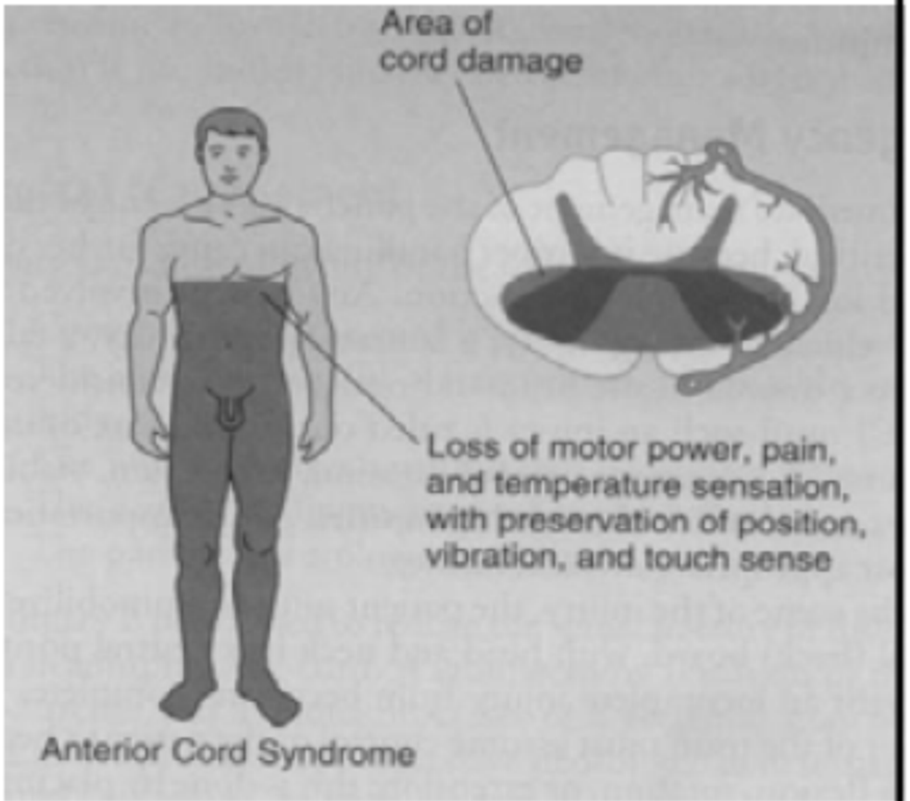
Incomplete SCI ANTERIOR

loss of motor,
pain/temp

mixed sensory loss

touch, proprioception,
vibration remains
intact

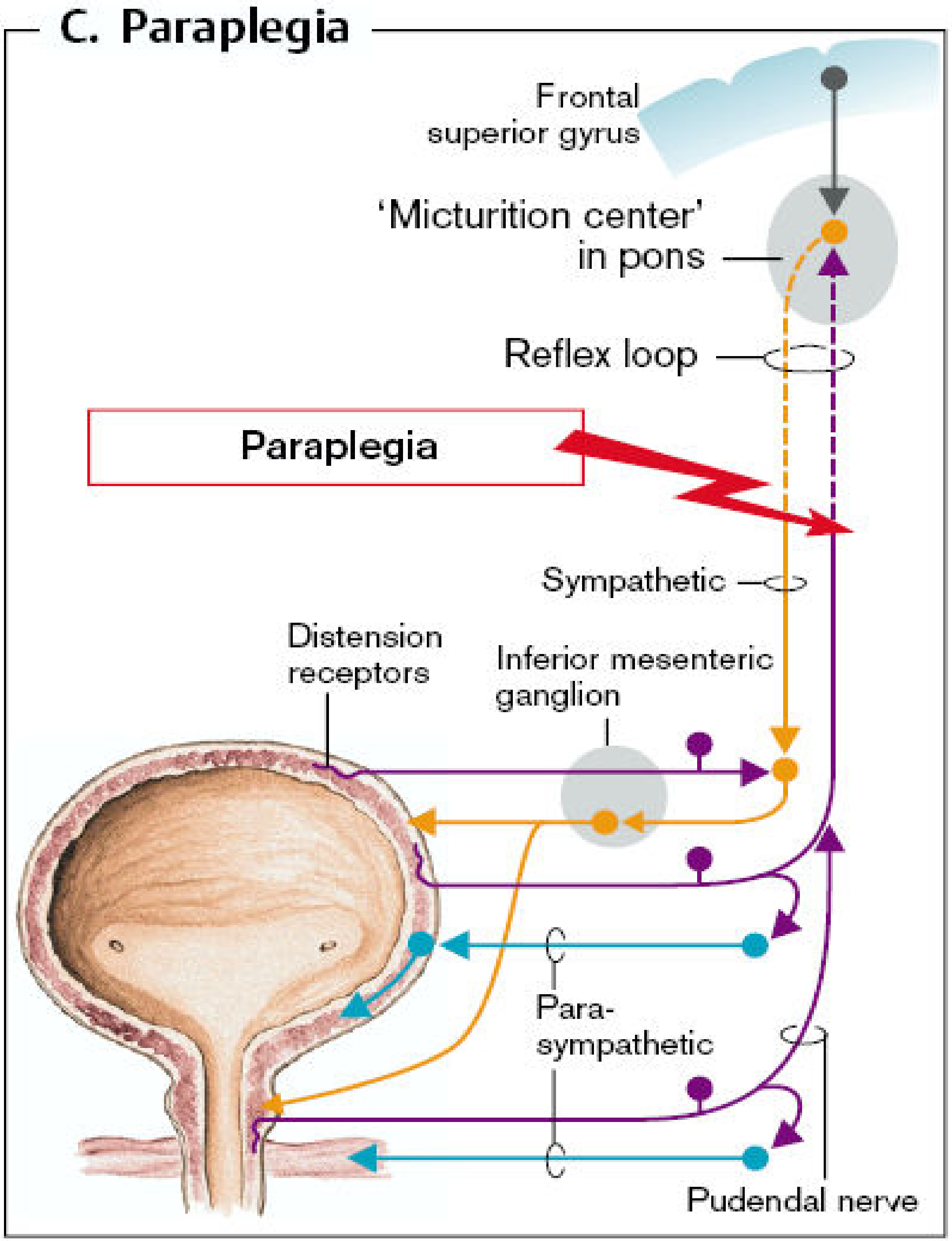
Cause: ________________
____



Incomplete SCI

conus medullaris/cauda equina

- Compression of lumbar-sacral area
  - **Conus T11-L1**
  - **Cauda L2-sacral**
- Better prognosis because injury in “horse tail” area
- Loss of motor is variable
- Sensory unimpaired
- Flaccid bowel and bladder
- Impaired sexual function



Automatické vyprazdňování močového měchýře u paraplegie