

Nervový systém: patofyziológia

Skriptum pre študentov lekárskeho fakult

Boris Mravec

Bratislava 2013

ISBN 978-80-89607-08-2

Mravec B.

Nervový systém: patofyziológia

SAP, Bratislava 2013, 132 strán

Vydanie publikácie finančne podporila
spoločnosť AbbVie

Publikácia vznikla aj na podklade riešenia grantových projektov

Agentúry na podporu výskumu a vývoja (APVV-0007-10)

Európskeho fondu regionálneho rozvoja v rámci Operačného programu Výskum a vývoj pre projekt „Vybudovanie centra excelentnosti pre náhle cievne mozgové príhody na Lekárskej fakulte UK v Bratislave (ITMS 26240120023)“, spolufinancovaného zo zdrojov Európskeho fondu regionálneho rozvoja

Publikácia je nepredajná, je voľne dostupná v pdf formáte.



Jazyková úprava MUDr. Dagmar Maasová, CSc.

Tlač FABER 2013

© Boris Mravec 2013

Všetky práva v zmysle platného „autorského zákona“ patria autorovi.

ISBN 978-80-89607-08-2

Nervový systém: patofyziológia

Autor

doc. MUDr. Boris Mravec, PhD.

Ústav patologickej fyziológie Lekárskej fakulty Univerzity Komenského, Bratislava

Ústav experimentálnej endokrinológie Slovenskej akadémie vied, Bratislava

boris.mravec@fmed.uniba.sk

Recenzenti

prof. MUDr. Peter Kukumberg, CSc.

II. neurologická klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Univerzitnej nemocnice, Bratislava

prof. MUDr. Daniela Ostatníková, CSc.

Fyziologický ústav Lekárskej fakulty Univerzity Komenského, Bratislava

doc. MUDr. Ján Pečeňák, CSc.

Psychiatrická klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Univerzitnej nemocnice, Bratislava

Predhovor

Vysokoškolský učebný text „Patofyziológia chorôb nervového systému“, ktorý je určený predovšetkým pre študentov lekárskeho fakult, má za cieľ priblížiť etiopatogenetické mechanizmy, ktoré sa podieľajú na vzniku chorôb nervového systému. Text preto neobsahuje podrobný popis klinických príznakov, nezaobrá sa diferenciálnou diagnostikou, ani terapiou neurologických chorôb a psychických porúch, nakoľko tieto sú doménou klinických disciplín, neurológie a psychiatrie.

Jednou zo zásadných otázok pri príprave skriptu bola otázka jeho členenia. Rôznorodosť patologických procesov podmieňujúcich vznik neurologických chorôb a psychických porúch zapríčiňuje, že v odbornej literatúre sú uvádzané často navzájom sa líšiace klasifikačné schémy. Príkladom je delenie na:

- choroby akútne (napr. trauma hlavy) a chronické (napr. hydrocefalus);
- choroby postihujúce tkanivá nervového systému primárne (napr. glioblastóm) a sekundárne (napr. encefalopatia v dôsledku zlyhania pečene);
- choroby podmienené primárne geneticky (Downov syndróm), epigeneticky (napr. psychické poruchy) a choroby získané (napr. meningitída);
- poruchy funkcií senzitívnych (napr. neuropatická bolesť), senzorických (napr. tinitus), motorických (napr. amyotrofická laterálna skleróza) a kognitívnych (napr. Alzheimerova choroba);
- neurologické choroby (napr. iktus) a psychické poruchy (napr. schizofrénia).

Ďalším príkladom je Medzinárodná klasifikácia chorôb (MKCH 10), ktorá rozlišuje jedenásť základných kategórií chorôb nervového systému.

Každá z vyššie uvedených klasifikácií je ale arbitrárna, nakoľko sa etiopatogenetické faktory často prelínajú. Príkladom je depresia, na etiopatogenéze ktorej sa podieľajú genetické (predispozičné) a epigenetické faktory, zápal, ako aj faktory vonkajšieho prostredia (pôsobenie stresorov). Podobne je to aj s členením na organické a funkčné choroby. Používanie stále sofistikovanejších výskumných metód totiž umožňuje preukázať „organické“, respektíve štrukturálne zmeny na úrovni signálnych molekúl, receptorov, organel, neurónov a nervových okruhov aj pri tých chorobách, pri ktorých sa predpokladalo, že narušenie neuronálnych procesov nie je podmienené morfológickým substrátom.

Členenie a koncepcia etiopatogenetických mechanizmov chorôb nervového systému uvedené v týchto skriptách vychádza prevažne z učebnice *Pathophysiology* editorov Copstead a Banasik.

B. M.

Obsah

Akútne poruchy nervových funkcií	1
1. Ischémia a hypoxia	3
Zlyhanie bunkových energetických procesov	3
Pôsobenie excitačných aminokyselín	6
Reperfúzne poškodenie	8
Abnormálna autoregulácia	8
2. Zvýšený intrakraniálny tlak	11
Edém mozgu	12
Hydrocefalus	13
Iné príčiny	13
Prejavy zvýšenia intrakraniálneho tlaku	14
3. Traumatické poranenia mozgu	15
Primárne poranenie	15
Sekundárne poranenie	17
4. Intrakraniálne krvácania a hematómy	19
Epidurálny hematóm	19
Subdurálny hematóm	20
Subarachnoidálne krvácanie	20
Intracerebrálne krvácanie	21
5. Cerebrovaskulárne choroby	23
Ischemický iktus	23
Tranzitórny ischemický atak	25
Hemoragický iktus	25
Poruchy nervových funkcií spôsobené iktom	26
Poruchy predného mozgu	26
Poruchy mozgového kmeňa a mozočka	26
Aneuryzmy a artériovenózne malformácie mozgových ciev	29
Aneuryzmy	29
Artériovenózne malformácie	29
6. Infekcie centrálneho nervového systému	31
Meningitídy	31
Mozgový absces	32
Encefalitídy	32
 Chronické poruchy nervových funkcií	35
7. Záchvatové choroby	37
Epilepsia	37
Migréna	40

8. Neurodegeneratívne choroby	43
Alzheimerova choroba	44
Parkinsonova choroba	47
Huntingtonova choroba	50
Prionózy	51
Amyotrofická laterálna skleróza	52
Spoločné črty neurodegeneratívnych chorôb	53
9. Demyelinizačné choroby	55
Sclerosis multiplex	55
Guillain-Barrého syndróm	57
10. Hydrocefalus	59
11. Choroby mozoka	61
12. Choroby miechy	63
Traumatické poškodenie miechy	63
13. Choroby periférnych nervov	69
Metabolicky a toxicky podmienené neuropatie	69
Autonómne neuropatie	69
Bellova obrna	69
14. Nervovosvalové choroby	71
Myasthenia gravis	71
Lambert-Eatonov syndróm	72
15. Vývinové poruchy nervového systému	73
Defekty nervovej trubice	73
Poruchy regionalizácie	74
Poruchy vývinu mozgovej kôry	74
16. Mozgová obrna	75
17. Nádory nervového systému	77
Nádory mozgu a miechy	77
Nádory periférnych nervov	78
18. Geneticky podmienené choroby	79
Poruchy metabolizmu	79
Poruchy metabolizmu aminokyselín	79
Poruchy metabolizmu lipidov	80
Poruchy metabolizmu sacharidov	81
Iné geneticky podmienené choroby	82
Huntingtonova choroba	82
Wilsonova choroba	82
Friedreichova ataxia	83
Spinocerebelárna ataxia	83
Chromozomálne aberácie	83
Downov syndróm	83

Psychické poruchy	85
19. Schizofrénia	87
20. Depresia	91
21. Bipolárna afektívna porucha	95
22. Úzkostné poruchy	97
Posttraumatická stresová choroba	97
Panická porucha	98
Sociálna fóbia a špecifické fóbie	98
Obsedantno-kompulzívna porucha	98
Generalizovaná úzkostná porucha	98
23. Látková závislosť	99
 Appendix	 103
A. Reparačné procesy prebiehajúce v nervovom systéme	105
Neurogenéza v dospelom mozgu	106
B. Úloha glie v etiopatogenéze chorôb nervového systému	107
Účasť astrocytov v patologických procesoch	108
Narušenie excitačnej signalizácie	108
Nádory mozgu	108
Alzheimerova choroba	108
Amyotrofická laterálna skleróza	109
C. Neurozápal	111
Periférny zápal ako induktor neurozápalu	111
Neurozápal a vybrané neurologické choroby a psychické poruchy	112
D. Epigenetika a choroby nervového systému	113
E. Poruchy nervového systému a somatické choroby	117
Hypertenzia	117
Neurozápal a poruchy metabolizmu	117
Neurozápal a nádorová kachexia	118
F. Prípadová štúdia	119
G. Prehľad vybraných fyziologických parametrov nervového systému	121
H. Stručný výkladový slovník	123
Literatúra	125
Zoznam skratiek	131

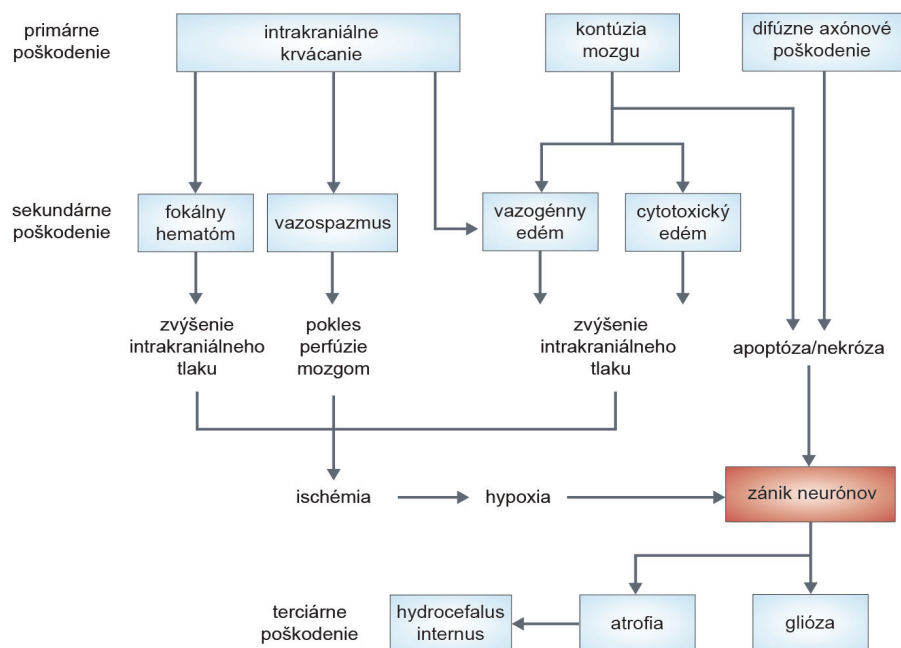
Nervový systém: patofyziológia

Akútne poruchy nervových funkcií

Akútne poruchy mozgových funkcií sú spôsobené patologickými procesmi, ktoré postihujú mozog primárne, sekundárne, alebo terciárne. Tieto poruchy sa označujú ako akútne, pretože majú vo všeobecnosti náhly začiatok a rýchlo progredujú. Rýchla diagnostika a okamžité zahájenie terapie môžu zamedziť úmrtiu pacienta a minimalizovať následky v motorickej i psychickej oblasti. Keďže u väčšiny pacientov, ktorí prežijú akútne poškodenie mozgových štruktúr, pretrváva určitý stupeň trvalého poškodenia a s tým súvisiaci neurologický deficit, je delenie porúch mozgových funkcií na akútne a chronické skôr teoretické.

Medzi najčastejšie príčiny akútnych porúch mozgových funkcií patrí trauma hlavy a mozgového tkaniva, cerebrovaskulárne choroby, mozgové krvácanie a infekcie centrálného nervového systému. Akútne poruchy mozgových funkcií môžu byť aj dôsledkom komplikácií chorôb, ktoré primárne postihujú iné orgány. Príkladom je hypoglykémia, renálne zlyhanie, zlyhanie pečene, poruchy homeostázy telesných tekutín a iónov, predávkovanie liekmi alebo návykovými látkami.

Aj napriek tomu, že akútne poruchy mozgových funkcií môžu byť spôsobené rôznymi procesmi, existujú určité etiopatogenetické mechanizmy, ktoré sú pre ne spoločné. Patria medzi ne mechanické poškodenie nervového tkaniva, poruchy cievneho zásobenia, ischemia, zlyhanie energetického metabolizmu buniek, reperfúzne poškodenie, excitotoxicky pôsobiace látky, edém a apoptóza indukovaná poškodením buniek. Uvedené faktory môžu podmieňovať tri základné kategórie poškodení, a to primárne, sekundárne a terciárne (obr. 1). Primárne poškodenie mozgového tkaniva vzniká ihneď, už počas pôsobenia etiologického faktora, pričom dochádza k procesom, ktoré sú často ireverzibilné (napr. nekroza nervového tkaniva po mechanickej traume hlavy). Sekundárne poškodenie vzniká až po určitom časovom úseku po primárnom poškodení mozgu (v horizonte niekoľkých hodín), môže progredovať dni alebo týždne a je často sprevádzané zánikom buniek prevažne apoptózou. Terciárne poškodenie sa vyvíja a perzistuje mesiace až roky, pričom zahŕňa dlhodobu pretrvávajúci zápal, epigenetické zmeny (napr. narušenie maturácie oligodendrocytov, alterovaná synaptogenéza) a gliózu. Podobne dochádza k primárnemu, sekundárnemu a terciárnemu poškodeniu nervového tkaniva aj pri léziách postihujúcich miechu.



Obrázok 1. Schematické znázornenie mechanizmov podieľajúcich sa na primárnom, sekundárnom a terciárnom poškodení centrálneho nervového systému. Patologické procesy spôsobujúce primárne poškodenie nervového tkaniva podmieňujú priamo, alebo prostredníctvom sekundárneho poškodenia zánik neurónov. Pokles počtu neurónov a reaktívna glióza podmieňujú vznik terciárneho poškodenia (upravené podľa Ramachandran, 2002; Fleiss a Gressens, 2012; North a spol., 2012).

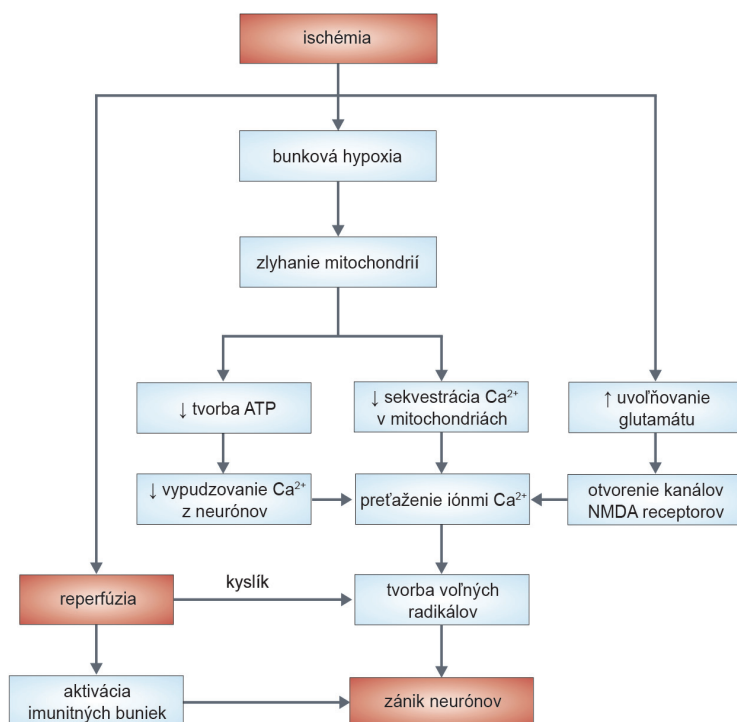
Ischémia a hypoxia

Ischémia vzniká v dôsledku poklesu perfúzie na úroveň, ktorá už nedokáže zabezpečiť metabolické požiadavky tkaniva mozgu. Ischémia je faktor, ktorý sprevádza väčšinu patologických procesov podmieňujúcich vznik akútnych porúch mozgových funkcií. Predstavuje buď primárny faktor (napr. iktus) alebo je súčasťou sekundárnych reakcií na poškodenie (napr. vazospazmus, kompresia ciev, abnormálna autoregulácia). Ischémia môže byť fokálna (napr. ischemický iktus) alebo globálna (napr. zástava činnosti srdca).

Hypoxia je stav, pri ktorom je nedostatok kyslíka na bunkovej úrovni. Môže byť dôsledkom poklesu krvného prietoku (ischémia) alebo zníženej oxygenácie krvi (hypoxémia). Ischémia a hypoxia sa zvyčajne vyskytujú súčasne, predstavujú však odlišné deje. Zatiaľ čo pre hypoxiu je charakteristický pokles dodávky kyslíka k bunkám, ischémia podmieňuje nielen zníženie dodávok kyslíka, ale aj glukózy a je sprevádzaná aj zníženým odstraňovaním produktov metabolizmu. Ischémia vedie k rýchlemu narušeniu mozgových funkcií, pretože spôsobuje v neurónoch zastavenie tvorby adenosíntrifosfátu (ATP), ktorý je nevyhnutný pre intracelulárne procesy závislé od dodávky energie (obr. 2). Ischémia okrem toho vytvára podmienky pre sekundárne poškodenie mozgových funkcií a to v dôsledku nadmerného uvoľnenia excitačných aminokyselín, pôsobenia voľných kyslíkových radikálov a aktivácie zápalových procesov.

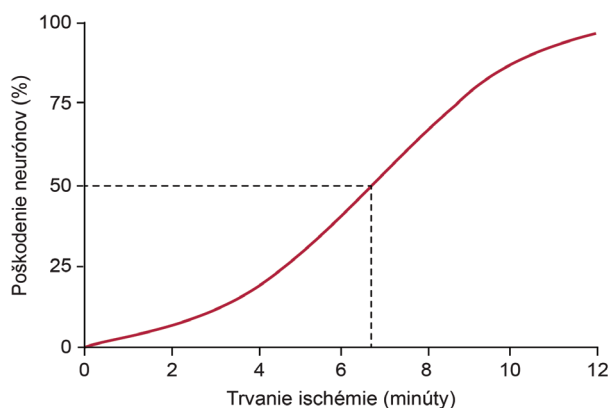
Zlyhanie bunkových energetických procesov

Nervové tkanivo je veľmi citlivé na nedostatok kyslíka. Je to podmienené tým, že na jednej strane vykazuje veľkú spotrebu ATP a na druhej strane má počas ischémie veľmi obmedzenú schopnosť anaeróbneho metabolizmu. Za fyziologických podmienok je podiel perfúzie mozgom približne 15% celkového srdcového výdaja. Mozog za pokojových podmienok spotrebuje asi 20% kyslíka (750 ml/min) a to aj napriek tomu, že jeho hmotnosť (1500 g) predstavuje v priemere iba 2% telesnej hmotnosti. Tvorba ATP v neurónoch je závislá na prísune glukózy, pričom jej zásoba vo forme glykogénu v neurónoch je malá. Počas situácií spojených s poklesom prísunu kyslíka preto nedochádza iba k narušeniu oxidatívnej fosforylácie. Dochádza aj k obmedzeniu anaeróbnej tvorby ATP, nakoľko zásoba glukózy v neurónoch nie je dostatočná pre dlhodobjší priebeh anaeróbnej glykolýzy.



Obrázok 2. Schematické znázornenie mechanizmov podieľajúcich sa na zániku neurónov v dôsledku ischémie nervového tkaniva. Ischémia nervového tkaniva podmieňuje zlyhanie tvorby energie v mitochondriách. Dôsledkom je zníženie množstva adenosíntrifosfátu (ATP), ktorý je zdrojom energie pre činnosť iónových púmp a transportérov glutamátu. Zlyhanie iónových púmp spôsobuje spontánnu depolarizáciu a následné uvoľnenie glutamátu z presynaptických nervových zakončení. Nadmerná a dlhodobá aktivácia iónotropných receptorov pre glutamát (NMDA) spôsobuje preťaženie neurónov iónmi Ca^{2+} , čo vedie k zániku neurónov. Zánik neurónov podmieňuje aj reperfúzia ischemizovaného nervového tkaniva, ktorá spôsobuje tvorbu voľných radikálov a vedie k aktivácii imunitných buniek (upravené podľa Copstead a Banasik, 2009).

Neuróny sú schopné tolerovať nedostatok ATP iba po dobu niekoľkých minút (obr. 3). U ľudí preto už po 5–10 minútach kompletnej oklúzie ciev mozgu dochádza v tkanive, ktoré okludovaná cieva zásobuje krvou, k ireverzibilnému poškodeniu neurónov. Úplné prerušenie krvného prietoku v cievach mozgu je zriedkavé, ale aj čiastočná oklúzia, ak trvá dostatočne dlho, môže spôsobiť ireverzibilné poškodenie tkaniva mozgu. V prípade, že dôjde k poklesu krvného prietoku, dochádza k zániku neurónov, na ktorom sa podieľajú dva základné procesy, a to negatívne dôsledky aktivácie anaeróbného metabolizmu a narušenie iónových gradientov. Citlivosť neurónov na poškodenie vyvolané ischémiou sa medzi jednotlivými oblasťami mozgu odlišuje. Výrazné rozdiely boli zistené napríklad medzi hipokampom, striatom a neokortexom, pričom hipokampálne neuróny vykazujú najvyššiu citlivosť, zatiaľ čo neuróny neokortexu sú z uvedených štruktúr najodolnejšie. Je to pravdepodobne podmienené rozdielmi v zastúpení receptorov pre neurotransmitery glutamát a kyselinu γ -aminomaslovú



Obrázok 3. Vzťah medzi trvaním ischémie a množstvom poškodených neurónov v mozgu gerbil. Gerbily sú hlodavce, ktoré sa používajú v modeloch mozgovej ischémie, pretože majú nedostatočne vyvinuté arteriae communicantes posteriores, ktoré sú súčasťou circulus arteriosus cerebri (Willisi). Preto aj unilaterálne podviazanie arteria carotis communis vedie k vzniku rozsiahlej nekrózy mozgového tkaniva (upravené podľa Taninishi a spol., 2009).

(GABA), v zastúpení cytoskeletárnych proteínov ako aj fylogenetickými odlišnosťami.

Zásadný poškodzujúci faktor, ktorý sa uplatňuje pri akútnej ischémii mozgu, predstavuje dysfunkcia mitochondrií spôsobená nedostatkom kyslíka v bunkách, keďže sa kyslík podieľa na akceptovaní elektrónov z elektrónového transportného reťazca mitochondrií. V prípade, že je množstvo kyslíka v bunke nedostatočné, zostávajú transportné proteíny a cytochrómy v redukovanej forme a nie sú schopné akceptovať ďalšie elektróny pochádzajúce z Krebsovho cyklu. V ischemizovanom tkanive preto dochádza k aktivácii anaeróbnych glykolytických dráh, čo predstavuje mechanizmus, ktorý má kompenzovať nedostatok kyslíka a poskytnúť zdroj energie pre neuróny. Glykolýza ale môže prebiehať efektívne iba krátky čas, pričom dochádza k tvorbe pyruvátu, ktorý je následne premieňaný na laktát. Počas tejto premeny dochádza k uvoľňovaniu H^+ , čo spôsobuje acidózu vnútorného prostredia neurónov (poškodzujúci vedľajší produkt glykolýzy). Zvýšená koncentrácia iónov H^+ následne spôsobuje stratu štrukturálnej integrity neurónov.

Väčšina ATP sa v neurónoch využíva na udržiavanie iónových gradientov na bunkovej membráne. V typickom neuróne spotrebúva Na^+/K^+ pumpa asi 75% vytvoreného ATP. Nedostatočná dodávka energie preto spôsobuje narušenie iónových gradientov. Počas anoxie tak dochádza k „spontánnej“ depolarizácii, ktorá spôsobuje uvoľnenie draslíkových iónov z neurónu a vstup sodíkových, chloridových a vápnikových iónov do neurónu. Energetické zdroje sú potrebné aj na udržiavanie rovnováhy vápnikových iónov (ktoré slúžia ako signálna molekula) a na reguláciu syntézy a spätného vychytávania neurotransmiterov. Nedostatok energetických zdrojov preto vedie k dysfunkcii neurónov, ich poškodeniu a ak je nedostatok energie výrazný, prípadne ak pretrváva dlhšiu dobu, vedie k zániku neurónov nekrotickou. Predpokladá sa, že ischémia môže indukovať aj zánik neurónov apoptózou.

Ischemické neuróny sú náchylné na preťaženie vápnikom, nakoľko iónové pumpy, ktoré premiestňujú vápnikové ióny z bunky, sú závislé na dodávke energie. Vápnikové

ióny vykazujú na bunkovej membráne výrazný elektrochemický gradient smerujúci do bunky a preto počas ischémie prechádzajú ióny vápnika do neurónov, kde sa akumulujú. Intracelulárne pôsobia ióny vápnika ako významný signál, ktorý modifikuje činnosť vnútrobunkových signalizačných a enzymatických kaskád. Preťaženie neurónov vápnikom je teda kritickým faktorom, ktorý vedie k aktivácii enzymatických kaskád, ktoré narúšajú bunkové funkcie a spôsobujú napríklad ireverzibilné poškodenie bunkových membrán v dôsledku peroxidácie lipidov.

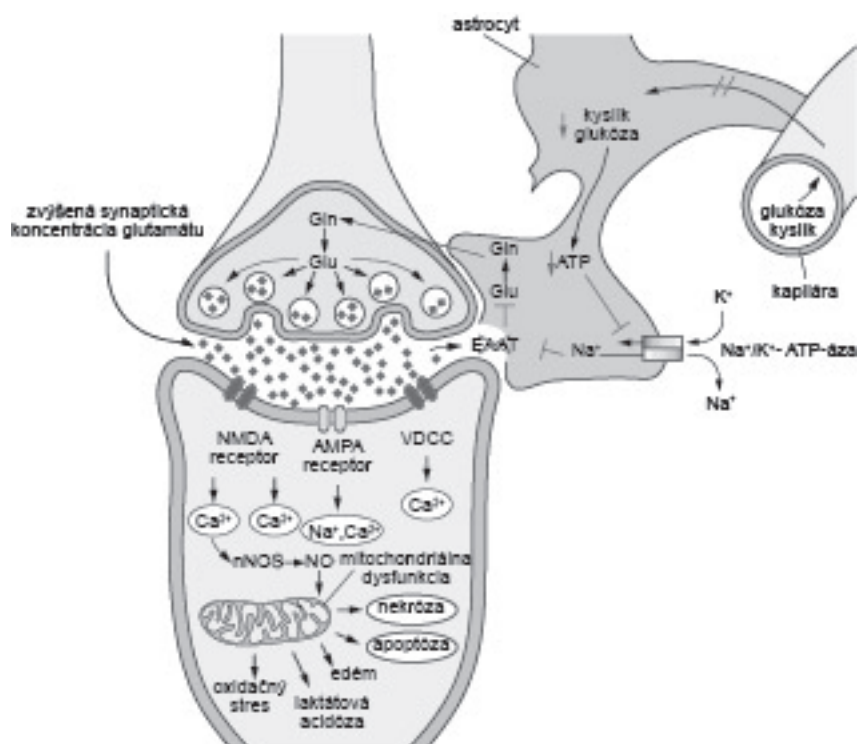
Na regulácii vnútrobunkovej homeostázy vápnika sa významnou mierou podieľajú mitochondrie, ktorých membrána obsahuje transportéry zabezpečujúce presun vápnikových iónov do mitochondrií. Mitochondrie sa takto podieľajú na izolácii iónov vápnika v situáciách, keď sú ich hladiny v cytoplazme zvýšené. Zlyhanie energetických procesov má za následok narušenie uskladnenia iónov vápnika v mitochondriách. Počas hypoxie dochádza preto k preťaženiu mitochondrií vápnikovými iónmi, čo spôsobuje aktiváciu viacerých enzýmov (napr. fosfolipáz), ktoré poškodzujú štruktúry mitochondriálnych membrán.

Pôsobenie excitačných aminokyselín

Hlavným excitačným neurotransmitterom centrálného nervového systému je aminokyselina glutamát. Približne 80–90% synáps v mozgu je glutamatergických a glutamát zabezpečuje asi 75% excitačného synaptického prenosu. Procesy spojené s glutamatergickou neurotransmisíou (repolarizácia depolarizovaných glutamatergických nervových zakončení) sa preto môžu podieľať až na 80% z celkovej energetickej spotreby mozgu. Veľká časť spotreby kyslíka a glukózy tkanivom mozgu je teda spojená s glutamatergickou neurotransmisíou.

Procesy, ktoré prebiehajú na glutamatergických synapsách sú precízne regulované, pretože nadmerná stimulácia neurónov glutamátom spôsobuje ich poškodenie, ktoré sa označuje ako excitotoxicita glutamátu. Množstvo glutamátu v synaptickej štrbine je za fyziologických podmienok regulované procesmi, ktoré zodpovedajú za uvoľňovanie a spätné vychytávanie tohto excitačného neurotransmitera. V dôsledku ischémie dochádza k nadmernému uvoľneniu glutamátu, ktoré je vyvolané narušením integrity bunkových membrán, ako aj „pasívnou“ depolarizáciou. Pasívna depolarizácia je dôsledkom nedostatku ATP, zdroja energie, ktorý zabezpečuje fungovanie iónových púmp zodpovedných za udržiavanie pokojového membránového potenciálu. Počas ischémie teda dochádza k pasívnej depolarizácii, vstupu vápnikových iónov do presynaptického zakončenia a tým k uvoľneniu vezikúl obsahujúcich neurotransmitery do synaptickej štrbiny. Keďže veľká časť neurónov mozgu obsahuje ako primárny neurotransmitter glutamát, dochádza počas ischémie prednostne k nadmernému uvoľneniu tejto excitačnej aminokyseliny. Okrem toho vedie ischémia k zlyhaniu mechanizmov zabezpečujúcich spätné vychytávanie glutamátu, nakoľko aj tento proces je energeticky závislý (obr. 4).

Neurotoxické pôsobenie glutamátu je sprostredkované jeho väzbou na iónotropné NMDA a AMPA receptory, ktoré sú funkčne iónovými kanálmi. Aktivácia AMPA receptorov spôsobuje otvorenie Na^+ kanálov v postsynaptickej membráne neurónu, čo vedie k jej depolarizácii. Depolarizácia následne ovplyvňuje NMDA kanály a to tým, že spôsobuje uvoľnenie Mg^{2+} iónov, ktoré boli na tieto kanály naviazané a tým ich blokovali. Následná väzba glutamátu na odblokovanie NMDA receptory vedie k otvoreniu ich iónových kanálov, cez ktoré prenikajú do neurónu ióny vápnika. Presun iónov sodíka a vápnika do neurónov nasledujú aj molekuly chlóru a vody, čo vedie k výraznému



Obrázok 4. Schematické znázornenie mechanizmov excitotoxického pôsobenia glutamátu. Zlyhanie tvorby energie podmieňuje spontánnu depolarizáciu a uvoľnenie glutamátu do synaptickej štrbiny. Nedostatok energie neumožňuje odstrániť glutamát jeho vychytaním bunkami glie. Nadmerné a dlhodobé pôsobenie glutamátu na glutamatergické receptory podmieňuje vznik oxidačného stresu, acidózy a edému, v dôsledku čoho dochádza k zániku neurónov. ATP – adenosíntrifosfát; AMPA receptor – iónotropný typ receptora pre glutamát; EAAT – transportér excitačných aminokyselín; Gln – glutamín; Glu – glutamát; NMDA receptor – iónotropný typ receptora pre glutamát; nNOS – neuronálna syntáza oxidu dusnatého; NO – oxid dusnatý; VDCC – napäťovo riadený kanál pre ióny vápnika (upravené podľa Johnston a spol., 2011).

zväčšeniu objemu neurónov a tým k vzniku cytotoxického edému. Na cytotoxické pôsobenie glutamátu sú obzvlášť citlivé malé neuróny v mozgovej kôre a hipokampe, čo môže počas ischémie podmieňovať selektívne poškodenie práve týchto mozgových oblastí.

Nadmerná aktivácia NMDA receptorov v dôsledku ischémie vedie okrem preťaženia buniek iónmi vápnika aj k stimulácii tvorby oxidu dusnatého (NO) v neurónoch. Za fyziologických podmienok má NO aj funkciu neurotransmitera, avšak v prípade, že je jeho syntéza nadmerná, môže dôjsť k tvorbe reaktívnych foriem dusíka, ktoré pôsobia ako radikály a poškadzujú štruktúry neurónov.

Výrazný vzostup intracytoplazmatických koncentrácií iónov vápnika spôsobuje aj depolarizáciu a zväčšenie objemu mitochondrií. Výsledkom je tvorba pórov vo vonkajšej mitochondriálnej membráne, ktorými unikajú do cytoplazmy cytochróm c a pro-

kaspázy. V cytoplazme cytochróm c aktivuje kaspázovú kaskádu, čo vedie k zániku neurónov procesom apoptózy.

K zániku neurónov podmienenom excitotoxickým pôsobením glutamátu dochádza nielen v dôsledku ischemického iktu, ale aj v dôsledku hypoglykémie, traumy a epileptického záchvatu. Excitotoxické pôsobenie glutamátu sa uplatňuje taktiež v etiopatogenéze neurodegeneratívnych chorôb.

Reperfúzne poškodenie

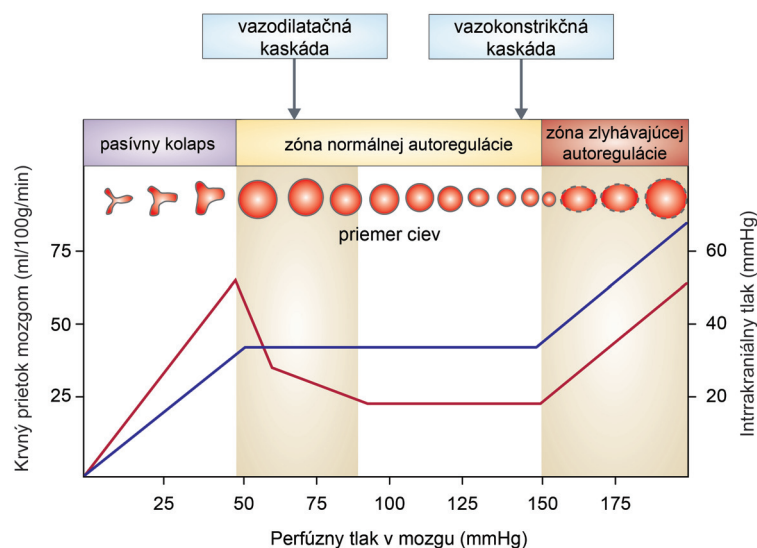
Čím je hypoxia výraznejšia a dlhšie trvajúca, tým je rozsah nekrózy ischemizovaného tkaniva mozgu väčší. Obnovenie perfúzie preto výraznou mierou prispieva k obmedzeniu zániku neurónov a tým k zmierneniu narušenia mozgových funkcií. Avšak neuróny, ktoré boli vystavené ischemii, sú počas obnovenia krvného prietoku paradoxne vystavené pôsobeniu ďalších negatívnych faktorov, ktoré môžu spôsobiť ich zánik. Obnovenie prívodu kyslíka vytvára podklad pre tvorbu voľných kyslíkových radikálov. Obnovenie krvného prietoku umožňuje prestup imunitných buniek do poškodenej oblasti. To spôsobuje sekundárne, tzv. reperfúzne (resp. ischemicko-reperfúzne) poškodenie.

Počas obdobia ischemie dochádza v bunkách mozgu k hromadeniu substrátov oxidatívnej fosforylácie, medzi ktoré patria metabolity adenosínmonofosfátu tvoriace voľné radikály, konkrétne xantín a hypoxantín. Keď sa obnoví dodávka kyslíka do buniek, narušený prenos elektrónov na atómy kyslíka vedie k tvorbe viacerých reaktívnych foriem kyslíka (hydroxylový radikál, superoxid, peroxid), ktoré majú vlastnosti voľných radikálov. V dôsledku pôsobenia voľných radikálov dochádza k peroxidácii lipidov bunkových membrán s následnou tvorbou kyseliny arachidónovej. Kaskáda kyseliny arachidónovej následne vedie k tvorbe ďalších voľných kyslíkových radikálov ako aj mediátorov zápalu a tým k poškodeniu štruktúry a funkcií neurónov.

Okrem molekúl kyslíka sa na reperfúznom poškodení mozgu podieľajú aj imunitné bunky. Ischemia spôsobuje narušenie endoteliálnych buniek kapilár a tým aj hematoencefalickej bariéry, čo uľahčuje prestup imunitných buniek z cirkulácie do tkaniva mozgu. Počas ischemie sa zvyšuje koncentrácia prozápalových cytokínov IL-1 β , IL-6 a TNF- α v mozgovom tkanive, pričom tieto molekuly pôsobia ako chemoatraktanty pre neutrofile a tým podmieňujú vznik zápalu v mozgu (neurozápal). Neutrofile, ktoré vycestovali do tkaniva mozgu, sa môžu podieľať na tvorbe voľných kyslíkových radikálov a na obštrukcii ciev v dôsledku agregácie neutrofilov v ich lúmene. Trauma a neurozápal taktiež podporujú agregáciu trombocytov v cievach mozgu, čo vedie k následnému poklesu perfúzie a zvýrazneniu ischemie.

Abnormálna autoregulácia

Za fyziologických podmienok je krvný prietok tkanivami mozgu regulovaný primárne autoregulačnými mechanizmami. Ciev mozgu reagujú na metabolické faktory, ako sú pH, koncentrácia oxidu uhličitého a kyslíka. Krvný prietok v mozgu takto promptne reaguje na metabolické požiadavky nervového tkaniva, pričom je udržiavaný na relatívne konštantnej úrovni v relatívne širokom rozsahu hodnôt stredného arteriálneho tlaku približne od 50 do 150 mmHg (6,6 – 19,9 kPa). V prípade, že krvný tlak dosahuje hodnoty mimo uvedeného rozsahu, dochádza k zlyhaniu autoregulácie prietoku krvi



Obrázok 5. Vzťah medzi prietokom krvi mozgom a intrakraniálnym tlakom za fyziologických podmienok (modrá krivka) a počas situácií spojených so znížením poddajnosti intrakraniálnych kompartmentov (červená krivka). Na autoregulácii prietoku krvi mozgom sa podieľajú vazodilatačné a vazokonstrikčné reakcie (upravené podľa Wartenberg a spol., 2007).

mozgom (obr. 5). Zatiaľ čo hypotenzia je predispozičným faktorom mozgovej ischémie, závažná hypertenzia môže viesť k poškodeniu ciev a edému mozgu.

Primeraná autoregulácia je nevyhnutná na zabezpečenie stabilnej dodávky kyslíka a živín k neurónom a pre odstraňovanie odpadových látok. Pri poklese krvného tlaku, alebo v situácii keď sa zvýši metabolizmus neurónov, dochádza k dilatácii krvných ciev mozgu. Faktory, ktoré obmedzujú schopnosť ciev dilatovať sa, môžu spôsobiť ischémiu. Vazodilatačné autoregulačné mechanizmy môžu byť narušené trombom, embolom, vazospazmom, agregáciou neutrofilov a tkanivovým edémom. Naopak, poškodenie ciev môže narušiť vazokonstrikčné mechanizmy a spôsobiť hyperperfúziu a následný vznik edému mozgu. V závislosti od vyvolávajúcej príčiny môže byť autoregulácia narušená na lokálnej úrovni (napr. v oblasti postihnutej trombózou) alebo na globálnej úrovni (napr. pri generalizovanom mozgovom edéme).

Autoregulácia prietoku krvným riečiskom mozgu je ovplyvňovaná parciálnym tlakom oxidu uhličitého ($p_a\text{CO}_2$) a kyslíka ($p_a\text{O}_2$) v arteriálnej krvi. Reakcia na zmeny $p_a\text{CO}_2$ je veľmi rýchla. V prípade, že dôjde k poklesu $p_a\text{CO}_2$, dochádza ku kontrakcii ciev mozgu a naopak, ak sa $p_a\text{CO}_2$ zvýši, dochádza k ich vazodilatácii. Vzostup $p_a\text{CO}_2$ teda môže výrazne zvýšiť krvný prietok mozgom. Reakcie na zmeny $p_a\text{O}_2$ sú menej výrazné.

Autoregulačná reakcia na zmeny $p_a\text{CO}_2$ je výrazná (výnimkou môžu byť pacienti so závažným poškodením mozgu), pričom u pacientov s hyperkapniou vyvolanou napríklad zlyhaním respirácie môže dokonca spôsobiť až poškodzujúce zvýšenie krvného prietoku mozgom. Nadmerné zvýšenie objemu cirkulujúcej krvi v mozgu môže zhoršovať edém mozgu. Naopak, hyperventilácia, ktorá vedie k zníženiu $p_a\text{CO}_2$ vedie k rýchlej vazokonstrikcii a často aj k poklesu intrakraniálneho tlaku.

V prípade zlyhania autoregulácie dochádza k nepomeru medzi dodávkou kyslíka a metabolickými potrebami neurónov. Požiadavky nervového tkaniva na dodávku kyslíka závisia od stupňa aktivity neurónov a môžu sa výrazne líšiť medzi rôznymi oblasťami mozgu. Nadmerné uvoľnenie excitačných aminokyselín alebo katecholamínov môže viesť k výraznému zvýšeniu metabolizmu mozgu. V prípade, že je krvný prietok mozgom narušený, môžu sa tieto neurotransmitery podieľať na vzniku ischémie v dôsledku zvýšenia požiadaviek tkaniva mozgu na dodávku kyslíka. Podobne je tomu aj počas epileptického záchvatu, kedy sa výrazne zvýši metabolizmus neurónov, čo môže pri nedostatočnej autoregulačnej reakcii ciev podmieňovať vznik ischémie.

Zvýšený intrakraniálny tlak

Intrakraniálny tlak je tlak, ktorým pôsobia tkanivá nachádzajúce sa v lebke na kranium. Za fyziologických okolností sa jeho hodnoty pohybujú od 0 do 15 mmHg. K zvýšeniu intrakraniálneho tlaku môže dôjsť pri väčšine typov akútneho poškodenia mozgu (napr. intrakraniálna hemorágia). Dôsledkom je narušenie činnosti mozgu zapríčinené kompresiou jeho štruktúr.

Lebka predstavuje rigidný, uzavretý systém s konštantným objemom a preto pri celkovom zväčšení objemu intrakraniálnych tkanív, ktoré sú nestlačiteľné, dochádza aj ku zvýšeniu intrakraniálneho tlaku (obr. 6). Úplne to ale neplatí pre včasné vývinové štádiá, kedy ešte nie sú uzavreté sutúry kostí lebky a preto je možné prispôbenie objemu krania zmenám objemu intrakraniálnych tkanív.

Intrakraniálny objem je možné rozdeliť na tri kompartmenty:

- tkanivo mozgu;
- cerebrospinálnu tekutinu;
- krv.

Vzťah, známy ako Monrova-Kellieho hypotéza, popisuje kompenzačné zmeny, ku ktorým dochádza v reakcii na zmeny v ktoromkoľvek z troch kompartmentov krania. Mierny vzostup objemu jedného z týchto kompartmentov môže byť kompenzovaný znížením objemu ostávajúcich dvoch kompartmentov. Tak napríklad zväčšenie objemu tkaniva mozgu v dôsledku edému môže byť kompenzované znížením objemu cerebrospinálnej tekutiny a objemu krvi v mozgových cievach. Jednotlivé zložky, vyplňajúce intrakraniálny priestor, ale vykazujú rozdielnu schopnosť kompenzovať zmeny v objeme ostatných zložiek. Napríklad krvné cievy mozgu môžu znížiť svoj objem vazokonstrikciou. Kompartiment vyplnený cerebrospinálnou tekutinou je schopný výrazne redukovať svoj objem prostredníctvom presmerovania cerebrospinálnej tekutiny do miechy alebo prostredníctvom villi arachnoidales do venózneho systému. Avšak v prípade, že dôjde k zvýšeniu objemu krvi alebo cerebrospinálnej tekutiny, je schopnosť tkaniva mozgu zmenšiť svoj objem obmedzená.

Zatiaľ čo malé zväčšenie intrakraniálneho objemu môže byť kompenzované, väčší vzostup objemu už vedie aj k výraznému vzostupu intrakraniálneho tlaku. V mladšom detskom veku môže viesť zvýšený intrakraniálny tlak k zväčšeniu obvodu hlavy, pretože kosti lebky ešte nie sú pevne zrastené a preto sa objem krania môže zväčšiť a tým

zamedziť výraznému zvýšeniu intrakraniálneho tlaku.

U zdravých jedincov je prechodné zvýšenie intrakraniálneho tlaku bežné a dobre tolerované. Príkladom je kýchnutie, kašeľ a poloha hlavou nadol, kedy dochádza ku krátkodobému zvýšeniu intrakraniálneho tlaku, avšak bez negatívnych dôsledkov, nakoľko sa intrakraniálny tlak rýchlo vracia k fyziologickým hodnotám. Avšak u jedincov s poškodením mozgu môže mať aj prechodné zvýšenie intrakraniálneho tlaku závažné negatívne dôsledky.

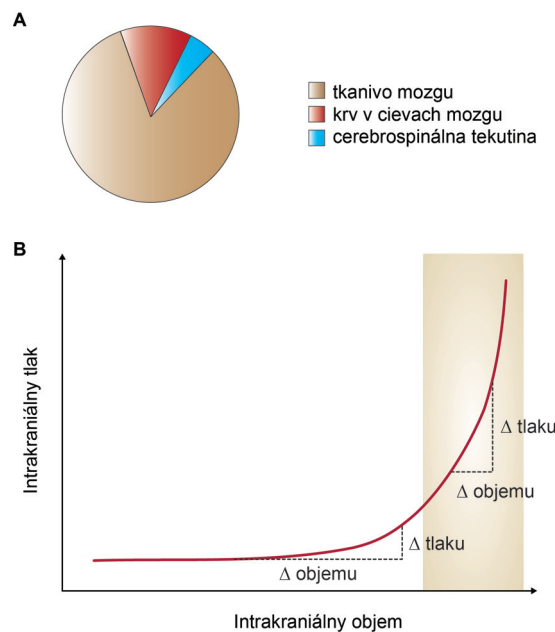
Medzi najčastejšie príčiny zvýšeného intrakraniálneho tlaku patrí iktus, mechanické poškodenie tkaniva mozgu a nádory. Okrem toho sa na zvýšení intrakraniálneho tlaku môžu podieľať aj ďalšie patologické faktory, ktoré spôsobujú poškodenie mozgu primárne alebo sekundárne. Spoločným znakom týchto patologických stavov je fakt, že dochádza k zväčšeniu objemu krvi, cerebrospinálnej tekutiny alebo tkaniva mozgu. K zväčšeniu objemu tkaniva mozgu spravidla dochádza vtedy, ak sa vyvíja edém mozgu, ktorý je dôsledkom hromadenia tekutiny v intersticiálnom alebo intracelulárnom priestore mozgu.

Edém mozgu

Intersticiálny (vazogénny) edém zvyčajne vzniká sekundárne, v dôsledku zvýšeného kapilárneho tlaku, v dôsledku poškodenia endotelu kapilár chemickými látkami alebo pri náhlom zvýšení tlaku krvi nad hodnoty prekračujúce autoregulačný rozsah ciev mozgu. Na vzniku vazogénneho edému sa podieľa presun elektrolytov, proteínov a tekutín z cievneho riečiska do medzibunkového priestoru mozgu. Vazogénny edém je dôsledkom ischémie, iktu a závažnej arteriálnej hypertenzie, vzniká tiež v okolí nádorov mozgu. Edém je zväčša lokalizovaný v tej oblasti mozgu, kde došlo k narušeniu hemato-encefalickej bariéry a teda môže vznikať unilaterálne v jednej z mozgových hemisfér. Kompenzačné reakcie intrakraniálnych štruktúr na unilaterálny edém sú často nedostatočné, pretože stredové štruktúry mozgu sú vystavené kompresii, čo môže viesť k posunom nervového tkaniva alebo až k herniácii mozgu.

Intracelulárny (cytotoxický) edém vzniká v dôsledku ischémie a následného zlyhania energetického metabolizmu neurónov. Nedostatok ATP totiž vedie k akumulácii iónov Na^+ , Ca^{2+} a Cl^- v bunkách a k následnému presunu molekúl vody v smere osmotických síl, t.j. do intracelulárneho priestoru. Cytotoxický edém prevažuje v prípade globálnej ischémie, pri ktorej je narušená dodávka kyslíka do mozgu ako celku, k čomu dochádza napríklad pri zástave srdca alebo závažnej hypoxémii. Generalizovaný mozgový edém vedie k splošteniu mozgových závitov a zmenšeniu priestoru medzi závitmi.

Pri veľkej časti akútnych poškodení mozgu sa vyskytujú vazogénny a cytotoxický edém spoločne. V prípade, že je mozgový edém rozsiahly, môže spustiť circulus vitiosus, ktorý potencuje ďalšiu progresiu edému a tým aj ďalšie zvýšenie intrakraniálneho tlaku. Akumuláciou tekutín v edematózných tkanivách mozgu dochádza ku kompresii lokálnych ciev, čím sa znižuje dodávka krvi a tým aj kyslíka k bunkám. Dôsledkom je ischémia, ktorá následne iniciuje vazodilatáciu a zvyšuje tlak v kapilárach, čím sa zvyšuje prestup tekutín do poškodeného tkaniva a tým sa rozsah edému zväčšuje. Vazogénny edém zväčša predstavuje postupný proces, ktorý vzniká sekundárne v dôsledku poškodenia mozgu, a ktorý sa postupne zhoršuje počas prvých dní po poškodení mozgu primárnym inzultom. K úprave v mozgovom tkanive postihnutom edémom dochádza primárne prestupom tekutín z edematózneho tkaniva do cerebrospinálnej tekutiny.



Obrázok 6. Koláčový graf vyjadruje zastúpenie jednotlivých intrakraniálnych kompartmentov (A). Závislosť zmien intrakraniálneho tlaku od zmien objemu intrakraniálnych kompartmentov (B). Tieňovaná zóna vyznačuje oblasť, v ktorej už kompenzačné mechanizmy nie sú účinné a preto aj relatívne malé zvýšenie intrakraniálneho objemu spôsobuje výrazné zvýšenie intrakraniálneho tlaku. Symbol „ Δ “ vyjadruje zmenu (upravené podľa Huttner a Schwab, 2009).

Hydrocefalus

Jednou z významných príčin zvýšenia intrakraniálneho tlaku je nadmerné nahromadenie cerebrospinálnej tekutiny (hydrocefalus). Zvýšený objem cerebrospinálnej tekutiny vedie k zväčšeniu mozgových komôr a k zvýšeniu tlaku na mozgové štruktúry. Rozlišuje sa hydrocefalus, ktorý vzniká ako primárna porucha, alebo môže byť sekundárnym dôsledkom obštrukcie, ktorá sa nachádza ešte pred granulationes arachnoideae (obštrukčný, nekomunikujúci hydrocefalus), alebo na úrovni granulationes arachnoideae (neobštrukčný, komunikujúci hydrocefalus). Obštrukčný hydrocefalus zvyčajne vzniká vtedy, keď patologický proces bráni prietoku cerebrospinálnej tekutiny z mozgových komôr, zatiaľ čo neobštrukčný hydrocefalus je zvyčajne dôsledkom subarachnoidálneho krvácania, kedy pozostatky koagulovanej krvi obliterujú villi arachnoideales a tým bránia reabsorpcii cerebrospinálnej tekutiny.

Iné príčiny

Okrem mozgového edému sa na zvýšení intrakraniálneho objemu a tým aj intrakraniálneho tlaku môže podieľať viacero patologických procesov, ako sú nádory, hematómy a abscesy mozgu. Tieto lézie sú zvyčajne lokalizované unilaterálne a preto môžu viesť k závažným kompresiám štruktúr mozgu, ktoré regulujú vitálne funkcie.

Adaptačné reakcie mozgového tkaniva vedú k zmenšeniu objemu mozgových komôr, dochádza aj k posunu stredových štruktúr mozgu smerom k neporušenej hemisfére.

Prejavy zvýšenia intrakraniálneho tlaku

Medzi klinické prejavy zvýšeného intrakraniálneho tlaku patria bolesť hlavy, vracanie a poruchy vedomia. Môžu sa tiež vyskytnúť poruchy zraku ako dôsledok edému papily optického nervu. So zvyšujúcim sa intrakraniálnym tlakom dochádza k progresívnemu narušeniu vedomia a narušeniu reakcií zreníc na svetlo. Môže tiež dôjsť k narušeniu rytmu dýchania. Pretrvávajúce zvýšenie intrakraniálneho tlaku spôsobuje poškodenie štruktúr mozgu v dôsledku kompresie krvných ciev a následnej hypoxie.

Traumatické poranenia mozgu

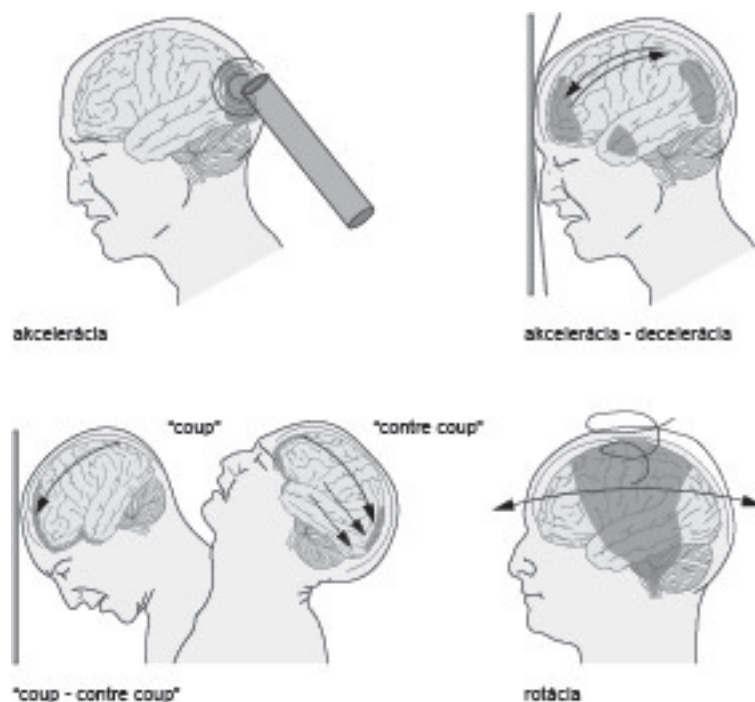
Ako traumatické poranenia mozgu sa označujú poranenia tkaniva mozgu, ktoré sú dôsledkom mechanickej traumy. Aj keď sa uvedený termín často používa ako synonymum pre poranenia hlavy, mechanická trauma hlavy nemusí vždy viesť k poškodeniu mozgu. Medzi najčastejšie príčiny traumatického poranenia mozgu patria dopravné nehody, ako aj pády a úrazy pri športe. Pôsobenie mechanických síl na tkanivo mozgu môže podmieniť vznik komócie alebo kontúzie. Zatiaľ čo komócia je charakterizovaná dočasným funkčným deficitom, pri kontúzii už dochádza aj k štrukturálnemu poškodeniu mozgového tkaniva.

Primárne poranenie

Primárne traumatické poranenie mozgu je priamym dôsledkom mechanickej traumy, resp. pôsobenia mechanickej sily na tkanivo mozgu. Môže dôjsť k fokálnemu, polárnemu alebo difúznemu poškodeniu mozgu. Mechanické poranenie mozgu je ale zväčša kombináciou uvedených typov poškodení (obr. 7).

Ako fokálne poškodenie mozgu sa označuje poškodenie, ktoré sa nachádza v mieste, kde na lebku pôsobili mechanické sily, pričom rozsah poškodenia môže variovať. Môže dôjsť k poškodeniu povrchových alebo aj hlbokých štruktúr mozgu. Fokálne poškodenie mozgu môže spôsobovať špecifické neurologické prejavy, ktoré závisia od miesta poškodenia. Napríklad poranenie motorickej kôry sa môže prejavíť kontralaterálnou parézou svalov tváre a horných končatín, zatiaľ čo poranenie frontálnej kôry môže zapríčiniť afáziu, apraxiu, impulzívne správanie a narušiť rozhodovanie a úsudok. V prípade, že lokálne krvácanie alebo progredujúci edém dosahujú veľký objem a tým vedú k zvýšeniu intrakraniálneho tlaku, môžu spôsobiť posuny mozgového tkaniva a herniácie, alteráciu vedomia, dysfunkciu hlavových nervov a kontralaterálnu paralýzu.

Polárne poškodenie („contre coup“) vzniká ako dôsledok rýchlych akceleračno-deceleračných posunov tkaniva mozgu v intrakraniálnom priestore, čo vedie k poraneniu tkaniva mozgu ako na mieste, kde priamo pôsobila mechanická trauma, tak aj na opačnom póle mozgu. K tomuto typu poranenia dochádza často v dôsledku automobilovej nehody, kedy je pohyb hlavy (ktorá sa pohybuje rovnakou rýchlosťou ako samotný automobil) náhle prerušený (napr. prekážkou, ktorú tvorí čelné sklo automobilu).



Obrázok 7. Typické mechanizmy poranenia hlavy, ktoré vedú aj k poškodeniu mozgového tkaniva. Úder predmetu do hlavy spôsobuje akceleračné poškodenie tkaniva mozgu v mieste pôsobenia mechanickej sily. Náraz hlavy na pevnú prekážku podmieňuje akceleračno-deceleračné poškodenie mozgu v polárnych oblastiach. Pri prudkých pohyboch hlavy po náraze na prekážku v smere prekážky a smerom od prekážky dochádza k tzv. „coup - contre coup“ poškodeniu, ktoré postihuje mozgové tkanivo v oblasti nárazu na prekážku ako aj v protilahlej oblasti mozgu. Pri pôsobení rotačných síl môže dôjsť k poškodeniu rozsiahlych oblastí mozgu (upravené podľa Morton a Fontaine, 2008).

Dôsledkom je poškodenie ako frontálnych, tak aj temporálnych pólov ich nárazom na kosti prednej a strednej jamy lebečnej. Poškodenie môže viesť k pomliaždeniu alebo ku krvácaniu a v kombinácii s edémom spôsobuje poškodenie rozsiahlych oblastí mozgu. Väčšina mechanických síl pôsobiacich na hlavu má pritom bočnú rotačnú zložku, čo spôsobuje, že jedna strana mozgu je poškodená výraznejšie, ako tá druhá.

Difúzne poranenie vzniká vtedy, keď pohyb mozgu v lebečnej dutine spôsobuje rozsiahle poškodenie mozgového tkaniva. Mozog je pri tomto type poranenia často vystavený pôsobeniu mechanických síl, ktoré spôsobujú jeho posuny a rotáciu. Takáto kombinácia mechanických síl má za následok natiahnutie, rotáciu až pretrhnutie axónov v bielej mozgovej hmote, čo vedie k difúznemu axonálnemu poškodeniu. Jediní so závažným difúznym axonálnym poškodením sú často komatózni ihneď po pôsobení traumy, pričom kóma vzniká v dôsledku axonálneho poškodenia v mozgovej kôre alebo retikulárnom aktivačnom systéme mozgového kmeňa a môže pretrvávajúť dlhšie obdobie.

Sekundárne poranenie

Mechanizmy sekundárneho poškodenia súvisia s primárnym traumatickým poškodením mozgu, pričom vedú k ischémii, zvýšeniu intrakraniálneho tlaku a narušeniu autoregulácie ciev mozgu. Príkladom je zväčšenie objemu mozgového tkaniva v dôsledku cytotoxického a vazogénneho edému, ku ktorému môže dôjsť 48 až 72 hodín po poranení. Môže sa obnoviť krvácanie z pretrhnutých ciev alebo môže dôjsť k ich vazospazmu, prípadne dochádza k obmedzeniu prietoku cerebrospinálnej tekutiny krvnými koagulami. Otvorené zlomeniny lebky predisponujú pre vznik infekcie v centrálnom nervovom systéme. Taktiež sa môžu vyskytnúť záchvatové stavy a horúčka, ktoré výrazne zvyšujú metabolizmus mozgu a tým potencujú vznik ischémie nervového tkaniva. Zápal a voľné radikály môžu spôsobiť pretrvávajúce poškodenie buniek mozgu, a to aj vtedy, keď sa už dodávka kyslíka v nervovom tkanive po období ischémie vrátila do normálu.

Intrakraniálne krvácania a hematómy

Intrakraniálne krvácania a hematómy vznikajú v dôsledku ruptúry ciev, ktorá spôsobuje krvácanie v intrakraniálnom priestore. Na základe anatomickej lokalizácie poškodených ciev môže dôjsť ku krvácaniu v ktoromkoľvek z intrakraniálnych priestorov. V dôsledku traumy hlavy môžu vzniknúť tri typy krvácaní, respektíve hematómov:

- epidurálne (extradurálne);
- subdurálne;
- subarachnoidálne (obr. 8).

Okrem toho môže pôsobenie mechanických síl spôsobiť aj intracerebrálne krvácanie. Rozsah hematómu sa môže zväčšovať pomaly ale aj rýchlo, pričom dochádza k progresívnemu útlaku mozgových štruktúr a k vzostupu intrakraniálneho tlaku.

Epidurálny hematóm

Epidurálny hematóm vzniká hromadením krvi v epidurálnom priestore, ktorý sa nachádza medzi vnútorným povrchom lebky a dura mater. Ciev, ktoré sa nachádzajú v dura mater, sú náchylné na poranenie v tých prípadoch, keď došlo k fraktúre kostí lebky. Fraktúra spánkovej kosti obvykle vedie k ruptúre arteria meningea media, čo má za následok vznik akútneho epidurálneho krvácania. Epidurálne krvácanie je častejšie u mladších jedincov, nakoľko v porovnaní so staršími jedincami je u nich dura mater menej pevne pripojená k vnútornému povrchu kostí lebečnej dutiny a preto môže ľahšie dôjsť k jej posunutiu a tým aj k vzniku hematómu. Pretože zdrojom krvácania pri väčšine epidurálnych hematómov sú artérie, hematóm sa rýchlo zväčšuje, čím spôsobuje akútnu poruchu mozgových funkcií. Často je rozsah primárneho poškodenia malý a preto môže u jedinca dôjsť iba ku krátkodobému narušeniu vedomia (primárna strata vedomia), ktoré je spôsobené komóciou. Nasleduje obdobie bez porúch kognitívnych funkcií (tzv. lucídny interval). Ale postupne, tak ako sa hematóm zväčšuje a spôsobuje útlak mozgových štruktúr, dochádza k rozvoju intrakraniálnej hypertenzie, ktorá môže podmieniť až vznik kómy (sekundárna strata vedomia).

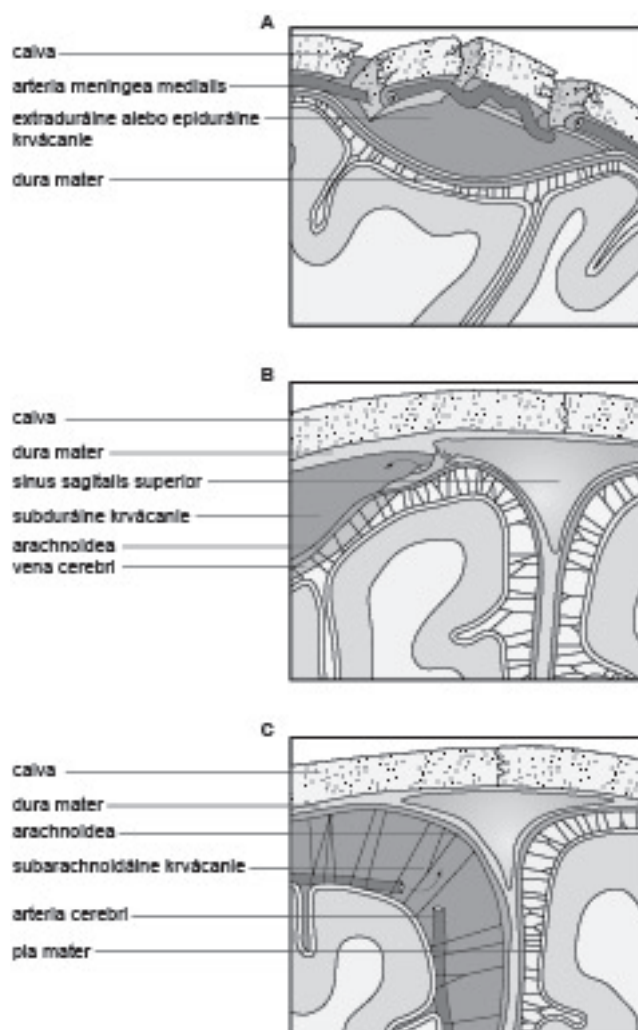
Subdurálny hematóm

Subdurálny hematóm vzniká v dôsledku hromadenia krvi v priestore medzi dura mater a vonkajším povrchom arachnoidea. Cievy, ktoré sa v tomto priestore nachádzajú, sa označujú ako premostujúce vény. Tieto vény odvádzajú venóznú krv z povrchu mozgu, prechádzajú cez arachnoidálny a subdurálny priestor a vstupujú do venózných sínusov. Venózne sínusy sú relatívne dobre upevnené v dura mater a nie sú pohyblivé, zatiaľ čo mozog, ktorého okolie vyplňa cerebrospinálna tekutina, má v lebečnej dutine možnosť malých pohybov. V prípade, že dôjde k náhlej zmene rýchlosti pohybu hlavy (napr. v dôsledku pádu alebo automobilovej nehody), mozog sa vzhľadom na vnútrolebečnú dutinu pohybuje, zatiaľ čo venózne sínusy sú nepohyblivé. V dôsledku toho sú premostujúce cievy, ktoré spájajú mozog a venózne sínusy, vystavené trakcii a môže dôjsť k ich ruptúre.

Pretože vo venóznom riečisku mozgu je relatívne nízky tlak, rýchlosť progresie subdurálneho hematómu je v porovnaní s epidurálnym krvácaním zvyčajne nižšia. Na základe časového intervalu, od pôsobenia inzultu po objavenie sa symptómov, sa rozlišuje akútne, subakútne a chronické subdurálne hematómy. Neurologická symptomatológia sa pri akútnom subdurálnom hematóme prejavuje zvyčajne v priebehu 24 hodín po úraze. K akútnym poruchám neurologických funkcií a vedomia dochádza pri subdurálnom krvácaní zväčša vtedy, keď bola mechanická trauma veľkej intenzity. Venózne krvácanie zvyčajne spontánne ustane, avšak môže tiež pomaly progredovať a viesť k symptómom zvýšeného intrakraniálneho tlaku, ktoré sa začnú prejavovať 2 až 10 dní po primárnej traume. Symptomatológia subakútneho subdurálneho hematómu sa preto môže vyskytnúť až po tak dlhom čase po mechanickej traume, že ju pacient nespája so situáciou, ktorá viedla k poraneniu hlavy. Ak je subdurálny hematóm prítomný určitú dobu, prechádza do chronického štádia, kedy oblasť hematómu infiltrujú fibroblasty a dochádza k tvorbe granulózneho tkaniva. Takýto chronický hematóm je náchylný na opakované krvácanie, ku ktorému dochádza z tenkostenných kapilár nachádzajúcich sa v novovzniknutom granulóznom tkanive hematómu.

Subarachnoidálne krvácanie

Subarachnoidálny priestor sa nachádza medzi vnútornou plochou arachnoidea a pia mater, ktorá je pevne spojená s povrchom mozgu. Subarachnoidálny priestor je vyplnený cerebrospinálnou tekutinou. Príčinou krvácania do subarachnoidálneho priestoru, ku ktorému dochádza v dôsledku pôsobenia mechanickej traumy, je ruptúra premostujúcich vén, ktoré prechádzajú subarachnoidálnym priestorom, pričom mechanizmus je podobný ako pri subdurálnom krvácaní. Aj keď subarachnoidálne krvácanie môže spôsobiť mechanická trauma, častejšou príčinou je ruptúra aneuryziem mozgových ciev alebo artériovenózných malformácií. V tomto prípade ide o arteriálne krvácanie. Krv sa môže prostredníctvom cerebrospinálnej tekutiny šíriť do ďalších subarachnoidálnych oblastí, pričom nemusí vzniknúť ohraničený hematóm. Prítomnosť krvi v cerebrospinálnej tekutine vedie k iritácii meningov, výrazným bolestiam hlavy a sekundárne predisponuje k vazospazmom, ischémií a obturácii prietoku cerebrospinálnej tekutiny v mozgových komorách, čo môže spôsobiť vznik hydrocefalu.



Obrázok 8. Schematické znázornenie lokalizácie epidurálneho (A), subdurálneho (B) a subarachnoidálneho (C) krvácania. Epidurálne krvácanie najčastejšie vzniká v dôsledku mechanickej traumy hlavy, pri ktorej dôjde k ruptúre steny artérie. Keďže ide o arteriálne krvácanie, objem krvi v epidurálnom priestore sa relatívne rýchlo zväčšuje. Subdurálne krvácanie vzniká v dôsledku pohybu mozgu v kraniiu, čo spôsobí ruptúru premostujúcich vén. Častou príčinou subarachnoidálneho krvácania je ruptúra steny aneuryzmy alebo artériovenózných malformácií (upravené podľa Moore a spol., 2009).

Intracerebrálne krvácanie

Traumatické intracerebrálne krvácanie môže byť ohraničené na jednu cievu, alebo môže byť mnohopočetné. Krvácanie vyvolané pôsobením mechanických síl môže vzniknúť v ktoromkoľvek laloku, avšak najčastejšie sú postihnuté frontálny a temporálny lalok. Dochádza k nemu v dôsledku výrazného pohybu mozgu v intrakraniálnom

priestore počas situácií, ktoré vedú k poraneniu hlavy. Intracerebrálne krvácanie môže byť aj dôsledkom pomliaždenia tkaniva mozgu. Intracerebrálne krvácanie spôsobené traumou je častejšie u starších jedincov a u alkoholikov, a to v dôsledku zvýšenej fragility ich mozgových ciev.

Symptómy traumatického intracerebrálneho krvácania závisia od jeho lokalizácie a rozsahu. V prípade, že je hematóm rozsiahly, dochádza k zvýšeniu intrakraniálneho tlaku. Hematóm lokalizovaný v temporálnom laloku môže spôsobovať laterálnu herniáciu.

Cerebrovaskulárne choroby

Cerebrovaskulárne choroby zahŕňajú viacero chorôb postihujúcich cievy mozgu. Patria medzi ne:

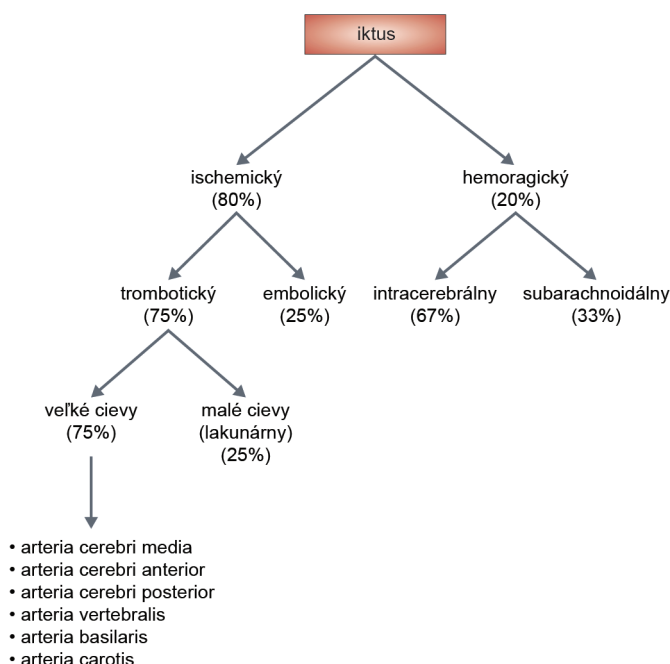
- iktus;
- tranzitórny ischemický atak;
- aneuryzmálne subarachnoidálne krvácanie;
- artériovenózne malformácie.

Iktus (mozgová mŕtvica, cievna mozgová príhoda) je náhle postihnutie mozgových funkcií, ktoré vzniká v dôsledku obturácie mozgovej cievy (ischemický iktus) alebo v dôsledku ruptúry mozgovej cievy (hemoragický iktus; obr. 9, 10).

Ischemický iktus

Ischemický iktus je výsledkom náhlej oklúzie mozgovej cievy, ktorá vzniká v dôsledku tvorby trombu alebo embolizácie. Trombotický iktus je spojený s aterosklerózou a hyperkoagulačnými stavmi. K embolizácii dochádza zvyčajne zo srdca, avšak môže sa na nej podieľať aj ruptúra aterosklerotického plaku arteria carotis. Tromby pochádzajúce zo srdca vznikajú v dutinách srdca (napr. pri predsieňovej fibrilácii). Okrem toho môžu tromby, respektíve vegetácie, z ktorých sa uvoľňuje embolizujúci materiál, vznikáť aj na srdcových chlopniach. Medzi ďalšie faktory podmieňujúce pokles krvného prietoku mozgom patria náhla oklúzia malých penetrujúcich artérií a arteriol, izolovaná alebo mnohopočetná stenóza artérií veľkého rozsahu s nedostatočným prietokom krvi kolaterálnymi cievami, arteritída, oklúzia vény a výrazná anémia alebo výrazne zvýšená viskozita krvi (obr. 10).

Náhle prerušenie krvného prietoku cievou mozgu spôsobené trombom alebo embolom vedie k akútnej ischémii v oblasti, ktorú daná artéria zásobuje. Dôsledkom nedostatočnej dodávky kyslíka je okamžité narušenie mozgových funkcií. Molekulárne deje aktivované akútnou fokálnou ischémiou predstavujú časovo závislú kaskádu zmien, charakterizovanú poklesom tvorby energie, nadmernou stimuláciou glutamatergických receptorov nachádzajúcich sa na postsynaptickej membráne neurónov (excitotoxicita), nadmernou intraneuronálnou akumuláciou vápnikových, sodíkových a chloridových iónov a vody, ako aj poškodením mitochondrií. S určitou latenciou dochádza aj k akti-

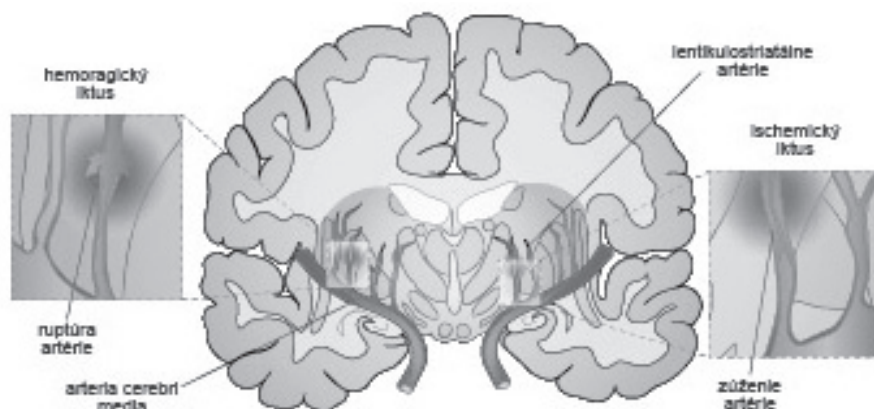


Obrázok 9. Schematický diagram príčin cerebrovaskulárnych chorôb s uvedením priemerného percentuálneho zastúpenia jednotlivých typov iktu (upravené podľa Morton a Fontaine, 2008).

vácii zápalovej reakcie (obr. 11). Uvedené procesy vedú k bunkovej smrti. Neurologický deficit sa pri nedostatočnom prívode kyslíka do mozgu prejavuje už po 1 minúte. V prípade, že nedostatok kyslíka trvá niekoľko minút, dochádza k ireverzibilným zmenám v bunkách, pričom naďalej pretrvávajúca ischemia vedie k nekrotickým zmenám (infarkt).

V okolí ložiska infarktu sa nachádza oveľa väčšia oblasť tkaniva (tzv. penumbra), ktorej bunky sú vystavené ischemii (resp. minimálnej perfúzii), ale zatiaľ u nich nedošlo k nekróze. Penumbra je čiastočne zásobená krvou z okolitých oblastí kolaterálami. Neuróny v penumbre majú narušenú metabolickú aktivitu, avšak aj keď dochádza k zlyhaniu ich elektrických vlastností, štrukturálna integrita neurónov nie je porušená. To, či neuróny v oblasti penumbry zaniknú alebo nie, závisí od toho, ako rýchlo je zabezpečená ich reperfúzia, od množstva toxických látok uvoľnených zo zanikajúcich neurónov z centra ischemie, od rozsahu mozgového edému a od alterácií lokálneho krvného prietoku. V prípade, že uvedené faktory spôsobia zánik neurónov v penumbre, ložisko zanikajúcich neurónov sa zväčšuje a taktiež sa zväčšuje objem okolitého ischemizovaného tkaniva.

Prejavy ischemického iktu závisia od toho, v ktorej cieve mozgu dochádza k obturácii a aká veľká je oblasť, ktorú daná cieva zásobuje krvou. Najčastejšie dochádza k oklúzii v arteria cerebri media, čo vedie k poruchám funkcií laterálnych štruktúr hemisféry, ktorú artéria zásobuje krvou. Zvyčajne dochádza k vzniku kontralaterálnej hemiplegie, hemisenzorickým poruchám a výpadkom v kontralaterálnej časti zrakového poľa. V prípade, že je ischemickým iktom postihnutá ľavá hemisféra, môže vzniknúť



Obrázok 10. Schematické znázornenie hemoragického (vľavo) a ischemického (vpravo) iktu. Hemoragický iktus vzniká v dôsledku ruptúry mozgových artérií nachádzajúcich sa v parenchýme mozgu. Ischemický iktus vzniká pri obmedzení prietoku krvi mozgovými artériami, napríklad v dôsledku embolizácie alebo trombotizácie mozgovej artérie (upravené podľa Soros a spol., 2013).

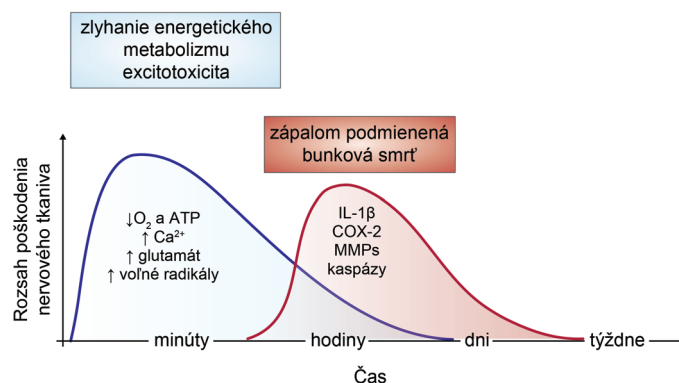
globálna afázia. Oklúzie menších vetiev arteria cerebri media spôsobujú viac ohraničené neurologické príznaky. Obturácia lúmenu malých penetrujúcich artérií môže spôsobovať lézie označované ako lakunárne infarkty. Najčastejšie sa tento typ lézií vyskytuje v bazálnych gangliách, moste, mozočku a v capsula interna. Neurologické príznaky spôsobené lakunárnymi infarktmi sú ohraničené, často narúšajúce výhradne motorické alebo senzorické funkcie.

Tranzitórny ischemický atak

Tranzitórny ischemický atak (TIA) je charakterizovaný fokálnou ischémiou mozgového tkaniva a zodpovedajúcim neurologickým deficitom, ktorý pretrváva menej ako 24 hodín (zvyčajne menej ako 1–2 hodiny). Tranzitórny ischemický atak vzniká v dôsledku dočasného fokálneho narušenia krvného prietoku mozgom, pričom úprava perfúzie nastáva skôr, ako dôjde k infarktu tkaniva mozgu. Úprava perfúzie je výsledkom účinného odstránenia obturácie endogénnym fibrinolytickým systémom a to dostatočne rýchlo na to, aby nevzniklo permanentné poškodenie nervového tkaniva. V dôsledku tranzitórneho ischemického ataku sa teda vyvíja iba penumbra, bez centrálného nekrotického ložiska. Príčiny vzniku tranzitórneho ischemického ataku sú rovnaké ako príčiny ischemického iktu. Tranzitórny ischemický atak preto môže predchádzať vzniku ischemického iktu.

Hemoragický iktus

Hemoragický iktus predstavuje krvácanie v parenchýme mozgu, pričom k nemu dochádza zvyčajne v dôsledku závažnej a dlhodobej hypertenzie (obr. 10). Ďalšími príčinami krvácania môžu byť ruptúra aneuryzmy, mechanická trauma, rozrušenie ciev rastúcim nádorom, artériovenózne malformácie, poruchy koagulácie, vaskulitídy a far-



Obrázok 11. Schematické znázornenie postupnosti patologických mechanizmov aktivovaných ischemiou mozgového tkaniva. V prvej fáze ischemie dochádza v dôsledku poklesu dodávky kyslíka k neurónom k zníženiu tvorby adenosíntrifosfátu (ATP). V dôsledku nedostatku energie dochádza k spontánnej depolarizácii nervových zakončení excitačných neurónov a tým k uvoľneniu glutamátu. Nadmerná stimulácia glutamatergických receptorov podmieňuje procesy spojené s glutamátovou excitotoxicitou. V ďalšej fáze dochádza k aktivácii imunitných mechanizmov, intraneuronálne sú aktivované kaspázy. Výsledkom ischemizácie mozgového tkaniva je zánik neurónov. COX-2 – cyklooxygenáza 2; IL-1 β – interleukín 1 β ; MMPs – matrixové metaloproteinázy (upravené podľa Gutierrez a spol., 2009).

maká. K intracerebrálnemu krvácaniu dochádza najčastejšie v bazálnych gangliách alebo talame. Ak je hemorágia rozsiahla, môže sa výrazne zvýšiť intrakraniálny tlak, dôsledkom čoho môže dôjsť k herniáciám a následne k úmrtiu pacienta. Významným faktorom je lokalizácia a rozsah krvácania, ako aj rýchlosť, s akou dochádza k útlaku a posunu tkaniva mozgu. Okrem krvácania môže pri hemoragickom iktu dôjsť aj k spazmu okolitých artérií. Rozsah sekundárneho poškodenia je pri hemoragickom iktu výraznejší ako pri ischemickom. Na rozdiel od ischemického iktu vzniká hemoragický iktus zväčša v období, keď je jedinec práve fyzicky aktívny.

Poruchy nervových funkcií spôsobené iktom

Symptomatológia porúch nervových funkcií spôsobených iktom závisí od rozsahu a lokalizácie poškodenia. Dôsledkom môžu byť poruchy motorických, senzitivných, senzorických a kognitívnych funkcií.

Poruchy predného mozgu

Predný mozog zahŕňa medzimozog a koncový mozog. V dôsledku iktu dochádza k vzniku motorických, senzitivných a senzorických neurologických deficitov (tab. 1).

Poruchy mozgového kmeňa a mozočka

Mozgový kmeň zahŕňa stredný mozog, most a predĺženú miechu. Prechádzajú ním viaceré ascendentné a descendentné dráhy, obsahuje jadrá hlavových nervov a významnou mierou sa podieľa na regulácii viacerých vitálnych funkcií. Mozgový kmeň

Artéria	Oblasť perfúzie	Symptómy
arteria cerebri anterior	mediálne časti frontálnych lalokov	kontralaterálna hemiparéza, kontralaterálna strata senzitívnych vnemov, narušenie kognitívnych procesov a rozhodovania, afázia (iktus naľavo), inkontinencia
arteria cerebri media	prevažná časť laterálnych oblastí hemisfér, capsula interna, bazálne gangliá	kontralaterálna hemiplégia, kontralaterálna strata senzitívnych vnemov, afázia (iktus naľavo), homonymná hemianopsia, alterácia vedomia, syndróm opomínania
arteria cerebri posterior	okcipitálne laloky a mediálna oblasť temporálnych lalokov	vizuálne defekty zahŕňajúce homonymnú centrálnu stratu zrakových vnemov a stratu vnímania farieb, narušenie pamäťových procesov
arteria basilaris et arteria vertebralis	talamus (mozoček a mozgový kmeň viď tab. 2)	strata senzitívnych vnemov, mierna hemiparéza

Tabuľka 1. Prehľad vybraných symptómov vznikajúcich v dôsledku iktu v oblasti predného mozgu (upravené podľa Copstead a Banasik, 2009).

obsahuje dolné motoneuróny pre svaly hlavy a krku a podieľa sa aj na spracovaní signálov vedených z týchto oblastí. Retikulárna formácia tvorí centrálnu časť mozgového kmeňa a podieľa sa na širokom spektre funkcií, zahŕňajúcich kontrolu pohybu, moduláciu prenosu nociceptívnych signálov, autonómne reflexy, procesy nabudenia a procesy súvisiace s vedomím. Mozoček sa podieľa prevažne na regulácii pohybu. Cievne zásobenie štruktúr mozgového kmeňa a mozočka zabezpečuje prevažne arteria cerebri posterior a vertebrobasilárny systém ciev. Vo všeobecnosti malé artérie, ktoré prenikajú do tkaniva mozgového kmeňa a zásobujú ho krvou, odstupujú priamo z väčších artérií. Keďže v oblasti mozgového kmeňa je len málo vzájomných prepojení medzi povrchovými cievami, ktoré umožňujú kolaterálnu cirkuláciu, je táto oblasť náchylná na vznik ischemického iktu. Príkladom je Wellenbergov syndróm, ktorý vzniká najčastejšie v dôsledku oklúzie arteria cerebelli posterior inferior.

Klinická symptomatológia ischemického poškodenia mozgového kmeňa a mozočka vychádza z príznakov postihnutia troch základných funkčných jednotiek:

- jadier hlavových nervov;
- pigmentovaných jadier (substantia nigra, locus coeruleus);
- nervových dráh (napr. tractus corticospinalis, spinothalamicus, spinocerebellaris).

V dôsledku ischemie mozgového kmeňa sa zvyčajne prejaví postihnutie dvoch z vyššie uvedených funkčných jednotiek (tab. 2). Léziu je možné približne lokalizovať na základe kombinácie symptómov:

- súvisiacich s hlavovými nervami (ukazovateľ rostro-kaudálnej lokalizácie);
- súvisiacich s dlhými nervovými dráhami (ukazovateľ medio-laterálnej lokalizácie).

Ako alterujúce hemiplégie sa označujú stavy, keď dochádza k homolaterálnemu postihnutiu jadier hlavových nervov a kontralaterálnemu postihnutiu hybnosti a cit-

Syndróm	Symptómy
Stredný mozog	
Weberov syndróm	plégia n. III (ipsilaterálne); paréza a porucha vertikálnych očných pohybov (kontralaterálne)
Claudeov syndróm	plégia n. III (ipsilaterálne); ataxia, tremor a porucha vertikálnych očných pohybov (kontralaterálne)
Benediktov syndróm	plégia n. III (ipsilaterálne); ataxia, tremor a paréza (kontralaterálne)
Nothnagelov syndróm	plégia n. III (ipsilaterálne); ataxia a porucha vertikálnych očných pohybov (kontralaterálne)
Parinaudov syndróm	paralýza očných pohybov nahor, konvergenčno-retrakčný nystagmus, retrakcia viečka a disociácia reakcie na svetlo
Most	
Raymondov-Cestanov syndróm	internukleárna oftalmoplégia (ipsilaterálne); ataxia a paréza (kontralaterálne)
Raymondov syndróm	plégia n. VI (ipsilaterálne); paréza (kontralaterálne)
ataxická hemiparéza	paréza a ataxia (kontralaterálne)
Millardov-Gublerov, resp. Gublerov syndróm	plégia n. VI a n. VII (ipsilaterálne); paréza (kontralaterálne)
Fovilleho syndróm	plégia n. VI, niekedy aj n. VII (ipsilaterálne); plégia a strata citlivosti (kontralaterálne)
Predĺžená miecha	
Wallenbergov syndróm	ataxia, strata vnímania bolesti a tepla v oblasti tváre, paréza v oblasti mäkkého podnebia, laryngu a faryngu, Hornerov syndróm (ipsilaterálne); strata vnímania bolesti a tepla z oblasti trupu a končatín (kontralaterálne)
Babinského-Nageotteov syndróm	ataxia, strata vnímania bolesti a tepla v oblasti tváre, paréza v oblasti mäkkého podnebia, laryngu a faryngu, Hornerov syndróm (ipsilaterálne); paréza a strata vnímania bolesti a tepla z oblasti trupu a končatín (kontralaterálne)
Cestanov-Cheniasov syndróm	strata vnímania bolesti a tepla v oblasti tváre, paréza v oblasti mäkkého podnebia, laryngu a faryngu, Hornerov syndróm (ipsilaterálne); paréza a strata vnímania bolesti a tepla z oblasti trupu a končatín (kontralaterálne)
Reinholdov syndróm	ataxia, strata vnímania bolesti a tepla v oblasti tváre, paréza v oblasti mäkkého podnebia, laryngu, faryngu a jazyka, Hornerov syndróm (ipsilaterálne); paréza a strata vnímania bolesti a tepla z oblasti trupu a končatín (kontralaterálne)
Avellisov syndróm	paréza v oblasti mäkkého podnebia, laryngu, faryngu a jazyka, Hornerov syndróm (ipsilaterálne); paréza a strata vnímania dotyku z oblasti trupu a končatín (kontralaterálne)
Vernerov syndróm	paréza v oblasti mäkkého podnebia, plégia n. XI, zníženie vnímania chuti z posteriórnej oblasti jazyka (ipsilaterálne); paréza (kontralaterálne)
Jacksonov syndróm	plégia n. XII, paréza v oblasti mäkkého podnebia, laryngu a faryngu (ipsilaterálne); paréza (kontralaterálne)
Dejerineho syndróm	plégia n. XII (ipsilaterálne); hemiplégia a niekedy aj strata vnímania polohy a vibrácií (kontralaterálne)

Tabuľka 2. Prehľad vybraných syndrómov mozgového kmeňa (upravené podľa Hurley a spol., 2010).

livosti. Medzi najčastejšie sa vyskytujúce kmeňové syndrómy patria Weberov, Millardov-Gublerov a Jacksonov.

Aneuryzmy a artériovenózne malformácie mozgových ciev

Štrukturálne abnormality artérií mozgu predstavujú predisponujúci faktor pre intrakraniálne krvácanie a hemoragický iktus. Aneuryzmy mozgových ciev a artériovenózne malformácie sú najčastejšími príčinami subarachnoidálneho krvácania.

Aneuryzmy

Aneuryzma predstavuje defekt steny artérie, ktorý vedie k dilatácii a vyklenutiu postihnutej úseku cievy. Najčastejšie sa vyskytujú sakulárne (vakovité) aneuryzmy, pri ktorých je vak aneuryzmy tvorený zhrubnutou intimou a adventíciou, pričom média náhle končí na okraji vaku. Aj keď nie je etiopatogenéza vzniku aneuryziem úplne objasnená, predpokladá sa, že sakulárne aneuryzmy sú dôsledkom kongenitálnych defektov v medii steny artérie. Takéto štrukturálne oslabenie tkaniva vedie v dôsledku niekoľkoročného pôsobenia krvného tlaku k postupnému rozširovaniu cievy. Medzi ďalšie príčiny vzniku aneuryziem mozgových ciev patria ateroskleróza, hypertenzia a bakteriálne infekcie.

K ruptúre aneuryziem dochádza zvyčajne v klenbe vakovitého rozšírenia alebo na okraji ateromického plaku. Zvyčajným miestom výskytu sakulárnych aneuryziem sú bifurkácie artérií, kde turbulentný krvný tok výraznejšie pôsobí na oslabenú cievnu stenu. Preto je až 95% mozgových aneuryziem lokalizovaných práve v circulus arteriosus Willisii.

Po ruptúre aneuryziem dochádza k prieniku krvi do subarachnoidálneho priestoru, čo spôsobuje zvýšenie intrakraniálneho tlaku a útlak intrakraniálnych štruktúr. Krv sa môže šíriť aj na relatívne veľké vzdialenosti od miesta ruptúry, môže prechádzať do bazálnej cisterny, mozgových komôr a subarachnoidálneho priestoru miechy. V priebehu nasledujúcich 4 až 14 dní dochádza k sekundárnemu vazospazmu ciev mozgu v okolí poškodenej cievy, čo výrazne znižuje krvný prietok mozgom a zväčšňuje ischemiu buniek a môže viesť až k infarktu mozgového tkaniva. Vazospazmus vzniká v dôsledku prítomnosti krvi v cerebrospinálnej tekutine. V prípade, že krvné koaguló obturujú prietok cerebrospinálnej tekutiny komorovým systémom, môže vzniknúť hydrocefalus.

Artériovenózne malformácie

Artériovenózne malformácie sú druhou najčastejšou príčinou spontánneho subarachnoidálneho krvácania, môžu ale spôsobovať aj intracerebrálne krvácanie. Artériovenózne malformácie predstavujú defekt ciev, pričom sa predpokladá, že majú kongenitálny pôvod.

V normálnom cievnom systéme sa medzi arteriolami a venulami nachádzajú kapiláry. Pri artériovenózných malformáciách sa kapilárny systém nevyvíja správne a preto je arteriálna krv presmerovaná priamo do venózneho systému prostredníctvom fistúl. Vystavenie vysokokapacitného venózneho systému vysokému arteriálnemu krvnému tlaku spôsobuje progresívne zväčšenie ciev, ktoré zásobujú a odvádzajú krv z oblasti postihnutej malformáciou. Artériovenózne malformácie môžu vytvárať preplnenú spleť ciev.

Artériovenózne malformácie vykazujú dva základné negatívne hemodynamické účinky. Nakoľko vykazujú abnormálne štrukturálne usporiadanie a na ich stenu pôsobí vysoký krvný tlak, sú náchylné na vznik krvácania. Okrem toho, abnormálne presmerovanie krvi, ku ktorému v artériovenózných malformáciách dochádza (tzv. cievny zlodejský fenomén), narušuje perfúziu tkaniva mozgu, čo sa klinicky prejavuje ako progredujúci neurologický deficit. Medzi základné klinické prejavy artériovenózných malformácií patria intracerebrálne a subarachnoidálne krvácanie, záchvatové stavy a bolesť hlavy. Fokálne symptómy u jedincov s artériovenóznymi malformáciami ciev mozgu závisia od ich lokalizácie a zahŕňajú poruchy zraku (napr. diplopia, hemianopsia), hemiparézu, poruchy mentálneho stavu a poruchy reči.

Infekcie centrálneho nervového systému

Infekcie centrálneho nervového systému možno klasifikovať na základe postihnutých štruktúr a to na meningitídy (meningy), encefalitídy (tkanivo mozgu), myelitídy (tkanivo miechy) a encefalomyelitídy (tkanivo mozgu a miechy).

Infekcie môžu spôsobovať baktérie, vírusy, jednobunkové mikroorganizmy, patogénne huby a mnohobunkové parazity. Špecifickú formu infekcií predstavujú infekcie priónovými proteínmi, ktoré sa ale klinicky prejavujú zväčša až po niekoľkých rokoch od infikovania (podrobnejšie viď kapitola 8. *Neurodegeneratívne choroby*).

Medzi vstupné cesty, ktorými patogénne mikroorganizmy prenikajú do centrálneho nervového systému, patria krvné riečisko (napr. prienik zo sínusov), periférne a hlavové nervy, fraktúry a perforácie kostí lebečnej dutiny a čuchová sliznica. Medzi faktory, ktoré predisponujú pre vznik infekcií v centrálnom nervovom systéme patria narušenie imunitných funkcií, nedostatočná výživa, radiačná terapia, aplikácia steroidných látok a kontakt s prenášačmi. Zatiaľ čo pôvodcom meningitíd a mozgových abscesov sú najčastejšie baktérie, encefalitídy sú zvyčajne dôsledkom vírusových infekcií.

Meningitídy

Meningitída je zápal v pia mater, arachnoidea a subarachnoidálnom priestore vyplnenom cerebrospinálnou tekutinou. Pretože cerebrospinálna tekutina cirkuluje okolo mozgu a miechy, zápal sa rýchlo šíri. Meningitídy sú najčastejším dôsledkom prieniku mikrobiálnych patogénov do centrálneho nervového systému. V prevažnej miere sú meningitídy vyvolané baktériami, ale môžu ich spôsobiť aj vírusy a huby. Z baktérií je najfrekvencovanejšou príčinou vzniku meningitíd u dospelých *Streptococcus pneumoniae* a *Neisseria meningitidis*, u detí *Haemophilus influenzae* typu B. Baktérie spôsobujúce meningitídu prenikajú do centrálneho nervového systému zvyčajne z krvného riečiska alebo sa šíria zo štruktúr lebky, ako sú prínosové dutiny alebo zvukovod. Niektoré z mikroorganizmov vyvolávajúcich meningitídy sa nachádzajú za normálnych podmienok v nazofaryngu. Patogény môžu do centrálneho nervového systému preniknúť aj cez narušené bariérové systémy, napríklad pri penetrujúcich poraneniach hlavy alebo fraktúrach lebky, prípadne v dôsledku neurochirurgického výkonu spojeného s penetráciou dura mater.

Bakteriálna meningitída predstavuje pyogénnu infekciu, ktorá preniká do leptomeningov a subarachnoidálneho priestoru. Prienik do subarachnoidálneho priestoru pritom umožňuje šírenie infekcie po povrchu mozgu a miechy. Môže sa vyvinúť aj tromboflebitída premostujúcich vén a sínusov dura mater, ktorá následne spôsobuje kongesciu krvi a vznik infarktov v okolitých tkanivách. Častým dôsledkom bakteriálnych infekcií je vznik obštrukčného hydrocefalu v dôsledku zablokovania reabsorpcie cerebrospinálnej tekutiny vo villi arachnoidales baktériami, lymfocytmi a fragmentmi buniek. Hromadenie zápalového exsudátu často vedie k jeho prieniku do periarteriálnych priestorov krvných ciev a perineuronálnych priestorov spinálnych a kraniálnych nervov. Medzi faktory, ktoré ovplyvňujú závažnosť meningitíd, patria virulencia patogénov a faktory týkajúce sa jedinca (prítomnosť iných chorôb, činnosť imunitného systému, farmakoterapia).

Medzi prejavy meningitídy patrí bolesť hlavy, horúčka, stuhnutá šija (prejav meningeálneho syndrómu, t.j. dráždenia mozgových obalov) a prejavy narušenia mozgových funkcií (zmätenosť, delírium). Porucha vedomia má progresívny charakter a často postupuje rýchlo. Až u tretiny pacientov sú prítomné záchvatové stavy. Časté je aj postihnutie kraniálnych nervov, ktoré sa môže prejavovať paralýzou očných svalov, parézou svalov tváre, poruchami sluchu a závratmi.

Mozgový absces

Mozgový absces predstavuje ohraničené nahromadenie hnisu v mozgovom parenchýme. Pyogénne patogénny môžu do tkaniva mozgu prestúpiť viacerými cestami, napríklad penetrujúcimi ranami, priamym šírením sa alebo retrográdnou tromboflebitídou z okolitých štruktúr (napr. mastoitída, sínusitída) alebo hematogénnou dissemináciou zo vzdialených orgánov a tkanív (napr. pľúca). Väčšina mozgových abscesov má bakteriálny pôvod, pričom medzi najčastejšie patogény, ktoré sa podieľajú na ich vzniku, patria streptokoky, stafylokoky a anaeróbne baktérie.

Mozgový absces má centrálné infikované jadro, ktoré obsahuje veľké množstvo neutrofilov a tkanivový debris (hnis). Periférna časť abscesu pozostáva zo zápalového granulomatózneho tkaniva. V okolí abscesu je prítomný perifokálny edém, v ktorom dochádza k proliferácii astrocytov, ktoré nepodľahli bunkovej smrti. V chronickom štádiu je centrum abscesu kolikvované a jeho periférna časť vytvára kolagénnu kapsulu, ktorá je obklopená zónou fibróznej gliózy.

Encefalitídy

Encefalitída, generalizovaný zápal tkaniva mozgu, môže byť vyvolaná rovnakými infekčnými agensmi ako meningitídy, avšak na jej vzniku sa podieľajú prevažne vírusy (tab. 3). Najčastejšie sú to vírusy prenášané kliešťami alebo komármi. Okrem toho sa na vzniku encefalitídy podieľa vírus herpes simplex typu I, a to ako dôsledok primárnej alebo sekundárnej infekcie, prípadne v rámci reaktívácie latentnej infekcie. Po inkubačnej dobe sa infekcia môže prejavovať horúčkou, bolesťami hlavy, nauzeou a vracaním, celkovým dyskomfortom, svalovou bolesťou, vyrážkou a poruchami vedomia. Vírus besnoty je prenášaný cicavcami, pričom nákaza sa na človeka prenáša slinami besných zvierat pri pohryznutí alebo poškrikaní poranenej kože. Vírus sa šíri z miesta poranenia retrográdnym axónovým transportom do centrálneho nervového systému. Okrem všeobecných príznakov encefalitíd sa vyskytuje nadmerná precitlivosť, kedy

Vírus	Cesta prenosu	Neurologický deficit
cytomegalovírus	sprostredkovaná bunkami prestup cez hematoencefalickú bariéru	hluchota vývinové defekty mozgu encefalitída epilepsia Guillan-Barrého syndróm retinitída
vírus herpes simplex	nervus trigeminus nervus olfactorius	encefalitída herpetická neuralgia meningitída myelitída
vírus besnoty	retrográdny axónový transport	syndróm podobný Guillan-Barrého syndrómu progresívna encefalopatia paralýza
vírus ľudskej imunodeficiencie (HIV)	sprostredkovaná bunkami prestup cez hematoencefalickú bariéru	demencia encefalitída myelitída neuropatia
vírus poliomyelitídy	retrográdny axónový transport prestup cez hematoencefalickú bariéru	paralýza respiračná zástava
vírus západonílskej horúčky	priamy prestup cez hematoencefalickú bariéru	encefalitída meningitída myopatia
vírus lymfocytovej choriomeningitídy	prestup cez hematoencefalickú bariéru	vývinové defekty mozgu encefalitída hydrocefalus meningitída

Tabuľka 3. Prehľad vybraných vírusov vyvolávajúcich zápal v mozgu s uvedením ciest prenosu a charakteristických neurologických deficitov, ktoré vyvolávajú (upravené podľa van den Pol, 2006).

napríklad aj bežné fúknutie na šiju vyvolá prudké bolesti (aerofóbia). Sú prítomné aj záchvaty bolestivých kŕčov hltacieho, laryngeálneho a faryngeálneho svalstva pri pokuse o prehĺtanie. Dôsledkom je aj hydrofóbia, t.j. záchvat spazmov laryngeálneho svalstva nasledovaný dusením vyvolaný už len pohľadom na vodu alebo zvukom tečúcej vody.

Z patologického hľadiska encefalitída zahŕňa lokálnu nekrotizujúcu hemorágiu, ktorá sa následne môže šíriť, pričom dochádza k vzniku rozsiahleho edému. Na bunkovej úrovni dochádza k progresívnej degenerácii tiel neurónov.

Podobne ako pri meningitídach, aj u pacientov s encefalitídou je prítomná horúčka, bolesť hlavy a rigidita šije, avšak častejšie dochádza k rozvoju neurologických porúch ako sú letargia, dezorientácia, k záchvatovým stavom, fokálnej paralýze, delíriu a k vzniku kómy.

Chronické poruchy nervových funkcií

Chronické poruchy nervových funkcií zahŕňajú široké spektrum chorôb, pričom pre viaceré z nich je charakteristická genetická predispozícia. Patologický proces postupne progreduje a neurologický deficit často perzistuje. Príkladom chronických porúch nervových funkcií je skupina neurodegeneratívnych chorôb. Pre neurodegeneratívne choroby je charakteristický progresívny priebeh, podmienený akcelerovaným zánikom neurónov. Na etiopatogenéze týchto chorôb sa podieľajú genetické faktory, ako aj faktory vonkajšieho a vnútorného prostredia. Podobne je to aj pri vývinových defektoch nervového systému. Naproti tomu viaceré metabolické poruchy, podmieňujúce poškodenie nervových funkcií, patria medzi monogénové choroby.

Záchvatové choroby

Záchvatové stavy sú paroxyzmálne motorické, senzitivne, senzorické alebo kognitívne prejavy podmienené spontánnymi, abnormálnymi a synchronizovanými elektrickými výbojmi zoskupení neurónov v mozgovej kôre. Ich prejavy závisia od lokalizácie mozgovej oblasti, v ktorej výboje vznikajú. Ako konvulzie sa označujú tie záchvatové stavy, ktoré sa prejavujú motorickými záchvatmi postihujúcimi svalstvo celého tela. Príčinou záchvatov v dospelom veku sú najčastejšie štrukturálne zmeny mozgu, trauma, nádor alebo iktus.

Epilepsia

Pre epilepsiu sú charakteristické prechodné záchvatové stavy, vznikajúce v dôsledku abnormálnej alebo nadmernej aktivity kôrových oblastí mozgu, čo sa môže prejavovať narušením funkcií kostrových svalov, vnímania, autonómnych viscerálnych funkcií, správania alebo vedomia. Symptómy nie sú nepretržite prítomné a dĺžka období medzi epileptickými záchvatmi je veľmi variabilná. Aj u zdravého jedinca sa môže vyskytnúť počas života záchvatový stav, tento sa ale viac neopakuje. Naopak, u jedincov s epilepsiou sa záchvatové stavy vyskytujú opakovane, pričom u daného pacienta sú záchvaty buď rovnakého typu, ale môžu byť aj rôznych typov. Vzniku epileptického záchvatu môže predchádzať aura.

Epilepsia predstavuje syndróm, podmienený organickou léziou mozgu, ktorá sa ale nedá vždy preukázať. Epilepsia preto môže mať rôzne príčiny. Môže byť dôsledkom poranenia mozgu alebo iných patologických procesov, zahŕňajúcich štrukturálne lézie ako sú nádory, krvné koagulá alebo infekcie (obr. 12). Medzi ďalšie príčiny patria metabolické choroby a poruchy výživy, ktoré zahŕňajú elektrolytovú a vodnú nerovnováhu, hypoxiu, acidózu, deficienciu pyridoxínu, akútnu fázu abstinencie u alkoholikov, predávkovanie liekmi a vedľajšie účinky niektorých farmák. V prípade, že abnormálne elektrické výboje vznikajú v dôsledku štrukturálnych zmien (napr. poranenie hlavy, iktus), nie je možné presne predpokladať, kedy sa záchvat vyskytne. V určitých prípadoch sa záchvat nemusí vyskytnúť ani mesiace alebo roky po tom, ako došlo k štrukturálnym zmenám. Aj preto nie je možné v niektorých prípadoch určiť príčinu záchvatov. Takéto záchvatové stavy sa potom označujú ako idiopatické.

Vznik záchvatu je často zahájený určitým podnetom, zvyčajne špecifickým pre daného jedinca. Medzi fyzikálne spúšťajúce podnety patria špecifické senzorické podnety,

ako sú záblesky svetla, hlasný hluk a rytmická hudba. Záchvatový stav môžu vyvolať aj horúčka, fyzické vyčerpanie, neadekvátne výživa, menštruácia, hyperventilácia, poranenie a lieky. Medzi psychosociálne vyvolávajúce faktory patria emočný stres, prípadne psychotrauma.

Neuropatologický proces prebiehajúci v mozgu, ktorý podmieňuje vznik epileptického záchvatu, sa označuje ako epileptický výboj. Epileptický výboj má dve, navzájom prepojené zložky, biochemickú a elektrickú. Tento výboj vzniká v dôsledku alterácie v membránových potenciáloch, čím sa určité neuróny stávajú abnormálne hyperaktívne a hypersenzitívne na zmeny v ich okolí. Tieto z fyziologického pohľadu abnormálne neuróny vytvárajú epileptogénne ložisko, t.j. oblasť mozgu, z ktorej sa šíria vlny hyperaktivity. Epileptogénne ložisko funguje ako autonómna štruktúra, ktorá vysiela nadmerné množstvo paroxysmálnych elektrických výbojov. Neuróny v tejto oblasti môžu aktivovať a tým zapájať do aberantnej elektrickej aktivácie ďalšie neuróny v susedných oblastiach ako aj neuróny vo vzdialených oblastiach mozgu, s ktorými vytvárajú synaptické kontakty. Tým sa výrazne zvyšuje počet neurónov podieľajúcich sa na záchvatovej aktivite. Takto môžu byť do záchvatovej aktivity zapojené aj neuróny v opačnej hemisfére mozgu.

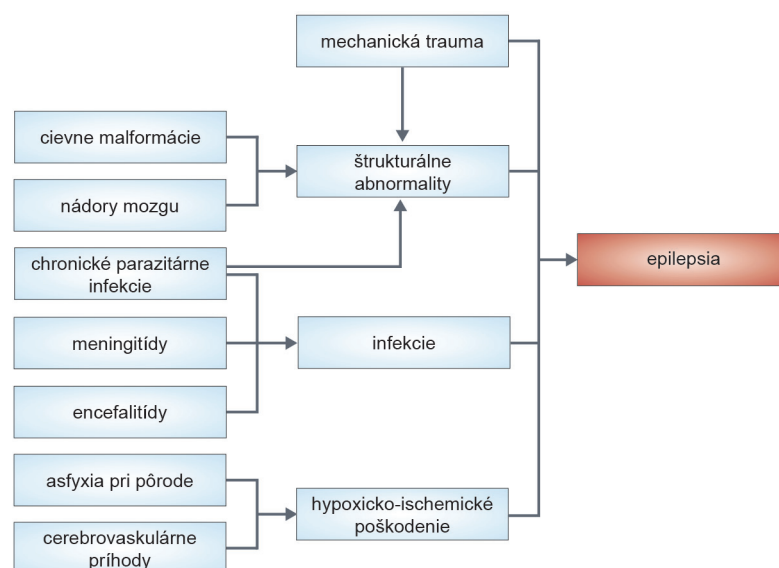
Predpokladá sa, že pri vzniku epileptických výbojov zohrávajú primárnu úlohu alterácie na úrovni glutamatergickej a GABA-ergickej neurotransmisie. V oblasti epileptogénneho ložiska je zvýšená aktivita glutamatergického (excitačného) systému, čo podmieňuje zvýšenú priepustnosť postsynaptických membrán pre ióny sodíka a tým depolarizáciu membrán. Zároveň je v oblasti epileptogénneho ložiska pravdepodobne znížená aktivita GABA-ergického systému, ktorý zabezpečuje inhibíciu neuronálnej aktivity. Poukazuje na to aj nález zníženého počtu GABA-ergických neurónov (tzv. lustrovitých buniek) v mozgovej kôre u jedincov s epilepsiou. Na vzniku epileptického výboja sa ale pravdepodobne podieľa aj alterácia v činnosti ďalších neurotransmiterových systémov. Neurotransmitterové a biochemické abnormality podmieňujú to, že neuróny v epileptogénnom ložisku sú schopné vytvárať akčné potenciály vo vyššej frekvencii, v porovnaní s fyziologickými podmienkami. Akčný potenciál pritom môže vzniknúť aj na dendritickom úseku membrány neurónov. Dochádza tiež k paroxysmálnemu depolarizačnému posunu, pre ktorý je charakteristické zníženie potenciálového rozdielu medzi vnútorným a vonkajším povrchom „epileptického“ neurónu. Tento proces podmieňuje znížený prah dráždivosti, ktorý vedie k zvýšeniu záchvatovej pohotovosti.

Klinické prejavy (epileptický záchvat) sa dostavia vtedy, keď je hyperaktívny dostatočný počet neurónov. Záchvaty sa klasifikujú na základe klinickej symptomatológie a elektroencefalografických charakteristík. Klinická manifestácia závisí od lokalizácie hyperaktivovanej oblasti mozgu, taktiež od oblasti, kde sa patologický proces hyperaktivácie neurónov začal ako aj od oblastí, do ktorých sa hyperaktivita šíri. Záchvaty sa delia na:

- parciálne, pri ktorých je postihnutá iba časť povrchu mozgu (fokálne);
- generalizované, pri ktorých abnormálna hyperexcitácia postihuje celý povrch mozgu.

Pri parciálnych záchvatoch je hyperaktivita obmedzená na jednu mozgovú hemisféru. Tieto záchvaty sa ďalej delia na jednoduché parciálne, komplexné parciálne a parciálne záchvaty sekundárne generalizované.

Pri jednoduchých parciálnych záchvatoch nedochádza u jedinca k zmenám vedomia. Môžu byť prítomné motorické, senzorické, autonómne alebo kombinované symptómy.



Obrázok 12. Schematické znázornenie negenetických etiopatogenetických faktorov podieľajúcich sa na vzniku epilepsie. Väčšina foriem epilepsie predstavuje syndróm podmienený organickými léziami mozgového tkaniva (upravené podľa Bate a Gardiner, 1999).

Motorické symptómy môžu byť obmedzené na jednu časť tela. Senzorické záchvaty sa môžu prejavovať pocitom mravčenia alebo znecitlivením, ktoré sa šíria alebo prechádzajú do rôznych častí končatín alebo trupu (v závislosti od lokalizácie štruktúr mozgu postihnutých záchvatovou aktivitou). Môžu byť postihované aj zmyslové vnemy, čo vedie k zvukovým (vnem bzučivého zvuku), čuchovým alebo zrakovým (vnem zábleskov v zornom poli) prejavom. Autonómne prejavy môžu zahŕňať zmeny priemeru zrenice (dilatácia), kožné zmeny (potenie, začervenanie) alebo zmeny dýchania.

Komplexné parciálne záchvaty vykazujú rozličné kombinácie kognitívnych, afektívnych a psychomotorických symptómov. Môžu byť sprevádzané alteráciou alebo stratou vedomia, po záchvate sa jedinec môže cítiť ospalý alebo dezorientovaný. Počas obdobia záchvatu, keď došlo k narušeniu vedomia, sa u jedinca často vyskytujú automatizmy. Taktiež sa môže vyskytovať agresívne správanie, obzvlášť ak je jedinec obmedzený v pohybe. Komplexné parciálne záchvaty často pretrvávajú niekoľko minút a môžu byť nasledované symptomatológiou, ktorá sa vyskytuje aj po ikte.

Parciálne záchvaty, ktoré sú sekundárne generalizované, zahŕňajú stavy, ktoré začínajú ako jednoduché parciálne záchvaty progredujúce do stavu spojeného so šírením hyperaktivity na obidve mozgové hemisféry. Akonáhle dôjde ku generalizácii, sú tieto záchvaty klinicky takmer zhodné s primárne generalizovanými záchvatmi.

Generalizované záchvaty sú stavy, pri ktorých sa od ich začiatku abnormálna hyperaktivita šíri po oboch mozgových hemisférach. Postihnutie talamu a retikulárneho aktivačného systému vedie k strate vedomia. Generalizované záchvaty najčastejšie vznikajú v dôsledku pôsobenia metabolických alebo toxických faktorov. Tento typ záchvatov sa delí na absencie (petit mal), atypické absencie, myoklonické, atonické (záchvat spojený s pádom) a tonicko-klonické (grand mal) záchvaty.

Absencie sa zvyčajne vyskytujú len u detí a odznejú po 20. roku života. Záchvaty trvajú veľmi krátko (2 až 10 sekúnd) a epizódy sú charakterizované upreným pohľadom, ktorý trvá iba niekoľko sekúnd. Začiatok a ukončenie záchvatu sú náhle. Pri krátkotrvajúcich záchvatoch sa ich môžu vyskytovať aj desiatky za sebou. Počas záchvatu jedinec nevníma svoje okolie a je zväčša nehybný, avšak niekedy môže pokračovať v chôdzi alebo vykonávať bežné motorické činnosti. Ak sa záchvat vyskytne počas konverzácie, u jedinca môže dôjsť k prerušeniu reči, prípadne v rečovom prejave vynechá niekoľko slov.

Atypické absencie sú sprevádzané myoklonickými záškľbmi a automatizmami. Elektroencefalografické vzorce aktivity sú špecifické pre jednotlivé syndrómy. Myoklonické záchvaty sú extrémne rýchle a sú charakterizované jedným alebo mnohopočetnými záškľbmi jednej alebo viacerých svalových skupín. Atonické záchvaty sú charakterizované náhlou a úplnou stratou svalového tonusu a preto sú pri tomto type záchvatov bežné pády a poranenia. Myoklonické epizódy môžu byť spojené s atonickými záchvatmi.

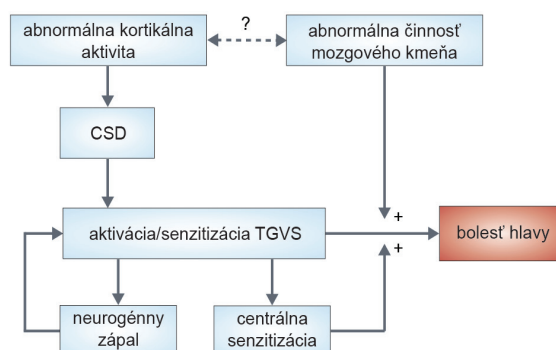
Tonicko-klonické záchvaty sú charakterizované náhlou stratou vedomia, nasledovanou zvýšeným tonusom svalov (tonická fáza). Jedinec spadne a počiatočné motorické prejavy zahŕňajú otvorenie úst a očí, extenziu dolných končatín a addukciu horných končatín. Môže dôjsť k pohryzeniu jazyka a intenzívnemu výkriku v dôsledku spazmu svalov, ktoré spôsobia forsírovaný výdych vzduchu z pľúc cez uzavreté hlasivky. Môže dôjsť k zástave dýchania a rozvoju cyanózy. Zvyčajne tiež dochádza k inkontinencii. Tonická fáza môže trvať 10 až 15 sekúnd, pričom po nej nasleduje klonická aktivita. Často sú prítomné prudké rytmické svalové kontrakcie. Počas tejto fázy sú oči rotované nahor, na tvári sú prítomné grimasy a srdcová frekvencia stúpa. Zvyšuje sa tvorba slín a jedinec je spotený. Tonická fáza zvyčajne trvá 1 až 2 minúty, pričom postupne dochádza k poklesu rozsahu klonických záškľbov. Jedinec ostáva apnoický až do skončenia klonickej fázy, pričom jej koniec je sprevádzaný hlbokým vdychom.

Počas koncovej, respektíve postiktálnej fázy môže jedinec nadobudnúť vedomie, alebo sa vyskytujú rozličné formy porúch vedomia. Častá je dezorientácia a zmätenosť. Jedinec môže prejsť do spánku, ktorý trvá niekoľko hodín. Medzi ďalšie príznaky patrí bolesť hlavy, ospalosť, nauzea, bolestivosť svalov. V dôsledku retrográdnej amnézie si jedinec zvyčajne na záchvat nespomína. Počas záchvatu hrozí poranenie v dôsledku pádu, ku ktorému dochádza na začiatku, ako aj v dôsledku svalových kontrakcií počas klonickej fázy.

U jedincov so záchvatmi sa môže vyskytnúť život ohrozujúci stav, označovaný ako status epilepticus. Najčastejšie vzniká v dôsledku nedisciplinovanosti pacienta, ktorý buď vynechá príjem liekov, alebo užije alkohol. Tento stav predstavuje pretrvávajúcu sériu záchvatov bez prerušenia. Aj keď sa status epilepticus môže vyskytnúť pri každom type záchvatov, najčastejšie vzniká u jedincov s tonicko-klonickými záchvatmi. V dôsledku pretrvávajúceho záchvatu a kontrakcie dýchacích svalov môže dôjsť k ireverzibilnému poškodeniu mozgu až k úmrtiu jedinca a to v dôsledku hypoxie, srdcovej arytmie alebo laktátovej acidózy. Na ischemickom poškodení tkaniva mozgu počas status epilepticus sa môže podieľať aj výrazne zvýšená metabolická aktivita neurónov.

Migréna

Pre migrénu je charakteristická pulzujúca, unilaterálna bolesť hlavy, ktorá zvyčajne trvá 1 až 2 dni. Bolesť hlavy je sprevádzaná nauzeou, vracaním a zvýšenou citlivosťou



Obrázok 13. Schematické znázornenie etiopatogenetických mechanizmov, podieľajúcich sa na vzniku migrenózne bolesti hlavy. Zvýšená aktivita štruktúr mozgového kmeňa a predného mozgu podmieňuje abnormálnu kortikálnu aktivitu, prejavujúcu sa šírením vln depresie po mozgovej kôre. To spoločne so vznikom neurozápalu a centrálnou senzitivizáciou prispieva k vzniku migrenózných bolestí hlavy. CSD – šíriaca sa kortikálna depresia; TGVS – trigeminovaskulárny systém (upravené podľa Pietrobon a Striessnig, 2003).

na svetlo a hluk. Často sú prítomné rôzne vizuálne fenomény (napr. vnem zábleskov v zornom poli). Migréna s aurou má podobnú symptomatológiu, navyše sú ale prítomné vizuálne alebo neurologické symptómy, ktoré predchádzajú vzniku bolesti hlavy.

Predpokladá sa, že migrenózne záchvaty sú primárne neurogénny paroxysmálny proces, ktorý vzniká u jedincov s genetickou predispozíciou. Na začiatku záchvatu dochádza v dôsledku pôsobenia určitých vonkajších (napr. stresory, emócie, príjem potravín) a vnútorných (napr. hormonálne zmeny počas menštruácie) faktorov k aktivácii štruktúr mozgového kmeňa a hypotalamu, ktoré sa považujú za tzv. generátor migrenózneho záchvatu (napr. nuclei raphe, locus coeruleus, periaqueductálna šedá hmota). Následne dochádza k hyperexcitácii neurónov mozgu, ktorá spôsobuje v mozgovej kôre tvorbu a šírenie vln depolarizácie. Pravdepodobnou príčinou hyperexcitability je dysfunkcia iónových kanálov neurónov v jadrách mozgového kmeňa a diencefala, ktoré modulujú prenos senzitivných a senzorických signálov a uplatňujú svoj vplyv na krvné cievy mozgu. Vlny depolarizácie spôsobujú zvýšenie extracelulárnej koncentrácie draslíka, ktorý aktivuje, respektíve senzitivizuje senzitivné zakončenia nervu trigeminus, ktoré obklopujú artérie v pia mater (tzv. trigeminovaskulárny systém). Trigeminovaskulárny systém pritom zabezpečuje prenos nociceptívnych signálov z intrakraniálnej oblasti, prevažne z krvných ciev meningov, ktoré sú husto inervované nociceptívnymi senzitivnými aferentnými vláknami oftalmickej vetvy nervu trigeminus. Aktivácia senzitivných vlákien nervu trigeminus, ku ktorej dochádza v dôsledku vzniku vln depolarizácie, podmieňuje vznik migrenózne bolesti. Okrem toho aktiváciou senzitivných zakončení nervu trigeminus dochádza prostredníctvom axónového reflexu k uvoľneniu neuropeptidov (napr. kalcitonínu génovo príbuzný peptid, substancia P a neurokinín K) zo senzitivných nervových zakončení, ktoré inervujú cievy mozgu. Uvoľnené neuropeptidy spôsobujú sterilný neurozápal v cievach meningov, charakterizovaný prestupom plazmatických proteínov z ciev, vazodilatáciou, degranuláciou mastocytov a agregáciou trombocytov. Trombocyty následne uvoľňujú ďalšie biologicky aktívne látky (napr. sérotonín, histamín a bradykinín), ktoré ďalej potencujú proces

dilatácie ciev. V cievach dochádza aj k zvýšenej tvorbe NO, ktorý vyvoláva relaxáciu hladkého svalstva ciev a tým vazodilatáciu. Dilatácia ciev spôsobená sterilným neurogenným zápalom podmieňuje pretrvávanie migrenózneho bolesti (obr. 13).

Z uvedených biologicky aktívnych látok zohráva pri vzniku migrenózneho záchvatu kľúčovú úlohu sérotonín, konkrétne jeho väzba na jednotlivé podtypy receptorov nachádzajúcich sa na bunkách endotelu meningeálnych ciev. Sérotonín zodpovedá aj za vznik sprievodných vegetatívnych symptómov migrenózneho záchvatu.

Neurodegeneratívne choroby

Neurodegeneratívne choroby predstavujú heterogénnu skupinu komplexných multifaktoriálnych chorôb, pričom sa rozlišujú vrodené, sporadické a prenosné formy. Pre neurodegeneratívne choroby je charakteristický progresívny zánik neurónov v motorických, senzorických a kognitívnych systémoch mozgu. Predpokladá sa, že k samotnému zániku neurónov v neurodegeneratívnom procese dochádza až po určitom čase. Predchádzajú mu skoršie funkčné zmeny (napr. elektrofyziologické deficity a aktivácia bunkových stresových dráh) a mikroanatomické defekty (napr. retrakcia neuritov a zánik synáps).

Na zániku neurónov u jedincov s neurodegeneratívnymi chorobami sa významnou mierou podieľa akumulácia aberantných proteínov rezistentných voči pôsobeniu proteáz, čo podmieňuje tvorbu agregátov týchto proteínov v neurónoch, bunkách glie a v extracelulárnom priestore mozgu. Pri väčšine neurodegeneratívnych chorôb sú prítomné abnormality troch proteínov, amyloidového proteínu, proteínu tau a α -synukleínu, čo sa premieňa aj do klasifikácie. Zatiaľ čo sa v minulosti neurodegeneratívne choroby delili na základe symptomatológie na kognitívne, motorické a kombinované, v súčasnosti sa neurodegeneratívne choroby klasifikujú na základe prítomnosti abnormálnych proteínov v tkanive mozgu.

Charakteristickou črtou veľkej časti neurodegeneratívnych chorôb je prítomnosť demencie. Demencia je všeobecný pojem používaný na označenie chronického progresívneho postihnutia mozgu, pre ktorý je charakteristická strata kognitívnych a emočných schopností. Dôsledkom je porucha intelektu a správania, ktorá je takého rozsahu, že znemožňuje vykonávať každodenné činnosti. Demencia sa prejavuje narušením pamäti, používania reči, vnímania, motorických zručností a môže narušiť schopnosť učiť sa potrebným zručnostiam, riešiť problémy, naruša abstraktné myslenie a schopnosť vytvárať primeraný úsudok. Demencia môže byť zapríčinená akýmkoľvek chorobným procesom, ktorý natrvalo poškodí veľké oblasti asociačnej mozgovej kôry hemisfér alebo subkortikálnych oblastí podieľajúcich sa na pamäťových procesoch a učení (tab. 4). U väčšiny pacientov sú prítomné charakteristické kognitívne, senzorické a motorické abnormality, ktoré poukazujú na to, že demencia je súčasťou progresívnych neurodegeneratívnych chorôb.

Klasifikácia demencií
Alzheimerova choroba
demencie s Lewyho telieskami
demencia pri Parkinsonovej chorobe
multisystémová atrofia
frontotemporálna demencia
Huntingtonova choroba
prionózy
symptomatické demencie
demencie infekčnej etiológie
demencia na podklade AIDS
demencia na podklade neurosyfilisu
progresívna multifokálna leukoencefalopatia
limbická encefalitída
metabolické demencie
geneticky podmienené poruchy metabolizmu
získané poruchy metabolizmu
demencie pri hypovitaminózach
endokrinné podmienené demencie
tyreopatie
poruchy funkcie nadobličiek
poruchy funkcie prištítnych teliesok
hypoglykémie
demencie toxické etiológie
alkoholová demencia
priemyselné intoxikácie
farmakogénna demencia
demencie spôsobené traumou mozgu
demencie na podklade normotenzného hydrocefalu
demencie nádorovej a paraneoplastickej etiológie

Tabuľka 4. Prehľad jednotlivých skupín demencií (upravené podľa Jiráka a Koukolík, 2004).

Alzheimerova choroba

Alzheimerova choroba je najčastejšie sa vyskytujúca neurodegeneratívna choroba mozgu. Je charakterizovaná progresívnym poklesom kognitívnych funkcií vedúcim k vzniku demencie, pričom motorické a senzorické funkcie zostávajú relatívne dlho neporušené. Charakteristickými symptómami sú strata krátkodobej pamäti a celkové narušenie a pokles pamäťových funkcií, dezorientácia, narušené abstraktné myslenie, apraxia, zmeny osobnosti a narušenie emočných prejavov. Pri Alzheimerovej chorobe sa rozlišujú tri stupne demencie, pričom každý z nich je charakterizovaný progresívnymi degeneratívnymi zmenami. Prvý stupeň, ktorý môže trvať 2 až 4 roky je charakterizovaný stratou krátkodobej pamäti, ktorá je často ťažko odlíšiteľná od normálneho zabúdania, ktoré sa vyskytuje u starších ľudí, a zvyčajne ju uvádzajú tí, ktorí sa o pacienta starajú, aj keď pacient si túto poruchu neuvedomuje. Aj keď má väčšina starších ľudí problémy s výbavnosťou nepodstatných informácií a správnych mien, pacienti

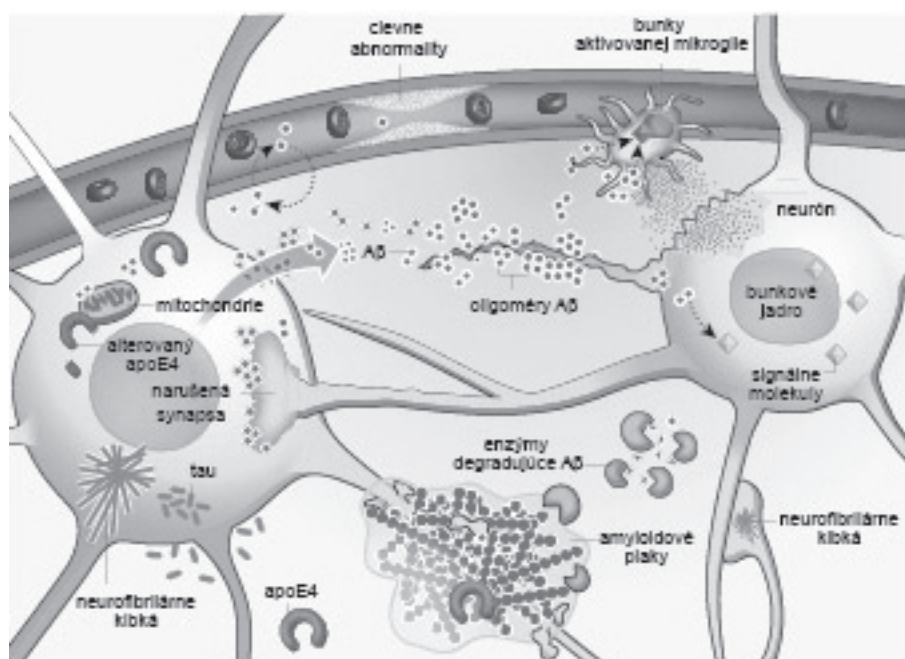
s Alzheimerovou chorobou zabúdajú nielen nevýznamné, ale aj dôležité detaily. Zabúdajú, kde sa nachádzajú predmety, ľahko ich strácajú, majú problém s pamätaním si dohovorených stretnutí a uskutočňovaním nových úloh. V tomto štádiu sa vyskytujú aj jemné osobnostné zmeny, ako je strata spontánnosti a strata predchádzajúceho zmyslu pre humor. Postupne môže dôjsť aj k sociálnej izolácii jedinca. Ako choroba progreduje, jedinec s Alzheimerovou chorobou prechádza do druhého, tzv. „zmäteneho“ štádia demencie. Toto štádium môže pretrvávať niekoľko rokov a je charakterizované výraznejším narušením kognitívnych funkcií. Počas tohto štádia dochádza k zmenám v komplexných kortikálnych funkciách nevyhnutných pre rečový prejav, priestorovú orientáciu a riešenie problémov. U jedincov, ktorí si tieto poruchy uvedomujú, sa môže vyskytovať depresia. Je prítomná extrémna zmätenosť, dezorientácia, strata náhľadu a neschopnosť vykonávať každodenné aktivity. Dochádza k zanedbaniu osobnej hygieny, reč býva narušená v dôsledku ťažkostí so vstiepivotou aj výbavnosťou pamäti. Tretie štádium je konečným štádiom. Zvyčajne je relatívne krátke (1 až 2 roky) v porovnaní s ostatnými štádiami, ale môže trvať aj 10 rokov. Jedinec sa stáva inkontinentným, apatickým a neschopným rozpoznávať členov rodiny a priateľov.

U pacientov s Alzheimerovou chorobou je prítomná kortikálna atrofia, pričom dochádza k poklesu počtu neurónov hlavne v temporálnych a parietálnych lalokoch. Významnou mierou je postihnutá entorhinálna kôra a hipokampus. V dôsledku signifikantnej atrofie mozgového tkaniva dochádza aj k zväčšeniu mozgových komôr (relatívny hydrocefalus). Hlavnou neuropatologickou črtou Alzheimerovej choroby je prítomnosť neurofibrilárnych klbká a senilných plakov obsahujúcich β -amyloid (obr. 14).

Neurofibrilárne klbká, vznikajúce v cytoplazme postihnutých neurónov, pozostávajú z vláknitých tau proteínov, ktoré sa navzájom špirálovito prepleťajú. Tieto klbká sú odolné voči chemickému aj enzymatickému pôsobeniu a pretrvávajú v mozgovom tkanive aj potom, čo neurón, v ktorom vznikli, odumrel a bol odstránený. Fyziologickou funkciou tau proteínu je stabilizácia mikrotubulov v axónoch neurónov, čím sa podieľa na procesoch spojených s axonálnym transportom. U jedincov s Alzheimerovou chorobou sú prítomné patologické formy tau proteínu, ktoré sú charakteristické hyperfosforyláciou a tým, že sú ich reťazce aminokyselín skrátené.

Senilné plaky sú malé a ploché oblasti tvorené degenerovanými nervovými zakončeniami usporiadanými okolo centrálného jadra tvoreného proteínom, ktorý sa označuje ako β -amyloid. Tieto plaky sa nachádzajú v oblastiach mozgovej kôry, ktoré sa spájajú s kognitívnymi funkciami. β -amyloid je fragmentom oveľa väčšieho, membránu premostujúceho amyloidového prekursorového proteínu (APP). Fyziologická funkcia APP nie je presne známa. Amyloidový prekursorový proteín je štiepený prostredníctvom α , β a γ -sekretáz, pričom vzniká fragment obsahujúci 36–43 aminokyselín. V prípade, že prevažuje štiepenie prostredníctvom β a γ -sekretáz, dochádza vo zvýšenej miere k tvorbe β -amyloidu, ktorý obsahuje 42 aminokyselín. Táto forma β -amyloidu vykazuje zvýšenú agregabilitu a odolnosť voči pôsobeniu proteáz.

Novšie nálezy naznačujú, že Alzheimerova choroba je primárne spojená s alteráciami na úrovni génov, ktoré regulujú procesy súvisiace s prežívaním neurónov a neuroplasticitou (viď aj *D. Epigenetika a choroby nervového systému*). Zdá sa, že počas starnutia sú výraznejšie aktivované gény zabezpečujúce prežívanie neurónov a zároveň sa znižuje aktivácia tých génov, ktoré zodpovedajú za neuronálnu plasticitu. Neuronálna plasticita pritom súvisí s činnosťou synáps a pamäťovými procesmi. U jedincov s Alzheimerovou chorobou dochádza k narušeniu činnosti synáps v hipokampe, pričom synapsy v iných oblastiach mozgu môžu vykazovať kompenzačné zväčšenie.



Obrázok 14. Schematické znázornenie kľúčových procesov, ktoré sú prítomné v mozgu pacientov s Alzheimerovou chorobou. Medzi základné histopatologické nálezy patrí prítomnosť amyloidových plakov a neurofibrilárnych kľbiek. Amyloidové plaky sa nachádzajú extraneuronálne a sú tvorené prevažne β -amyloidom ($A\beta$). Naproti tomu neurofibrilárne kľbká sa nachádzajú intraneuronálne a sú tvorené aberantnými formami proteínu tau. apoE4 – apolipoproteín E4 (upravené podľa Mucke, 2009).

S progresiou choroby postupne dochádza vzhľadom na neuróny k disproporčnému zániku synáps. V dôsledku endocytózy NMDA receptorov je narušený prenos signálov v glutamatergických synapsách. Dochádza tiež k deplécii acetylcholínu (degenerácia neurónov nucleus basalis Meynerti), pravdepodobne v dôsledku nedostatočného pôsobenia neurotrofných faktorov na cholinergické neuróny mozgu.

Je pravdepodobné, že Alzheimerova choroba je výsledkom pôsobenia viacerých faktorov, ktoré navzájom interagujú rozlične u rôznych jedincov. Pri formách Alzheimerovej choroby, ktoré sa začínajú klinicky manifestovať v skoršom veku, sa preukázala súvislosť s mutáciou najmenej troch génov (APP génu na chromozóme 21, génu pre presenilín 1 (PS1) na chromozóme 14 a génu pre presenilín 2 (PS2) na chromozóme 1). Gén pre APP je spojený s autozomálne dominantnou formou Alzheimerovej choroby so skorým začiatkom. Príkladom sú klinické pozorovania u pacientov s Downovým syndrómom. U jedincov s Downovým syndrómom (trizómiou 21 chromozómu) dochádza už v relatívne skorom veku ku klinickým prejavom spôsobeným úbytkom kognitívnych funkcií, čo je podmienené patologickými zmenami podobnými, aké sú pozorované pri Alzheimerovej chorobe. Prakticky u všetkých jedincov s Downovým syndrómom, ktorí sa dožijú 50 rokov veku, sa objavia rozvinuté patologické črty demencie. Pretože gén APP je lokalizovaný na 21 chromozóme, predpokladá sa, že nadmerné množstvo génových produktov pri trizómii 21 chromozómu predisponuje k akumulácii β -amyloidu.

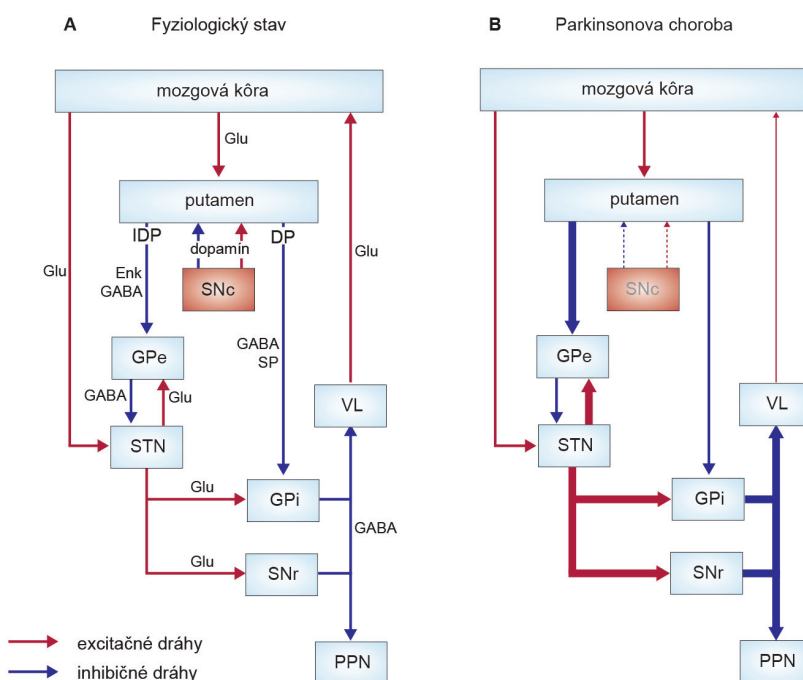
Presenilín 1 a 2 sú súčasťou presenilínového komplexu, ktorý sa podieľa na proteolýze sprostredkovej viacerými proteínmi, medzi ktoré patrí aj γ -sekretáza. Predpokladá sa, že mutované proteíny PS1 a PS2 menia spracovanie APP. Štvrtý gén, respektíve alela génu pre apolipoproteín E (apoE ϵ 4), bol identifikovaný ako rizikový faktor pre vznik Alzheimerovej choroby s neskorým začiatkom. Medzi ďalšie faktory, podieľajúce sa na zániku neurónov u jedincov s Alzheimerovou chorobou, patria dysfunkcie mitochondrií, neurozápal, narušenie centrálnych signalizačných dráh inzulínu a vaskulárne faktory.

Parkinsonova choroba

Parkinsonova choroba je druhou najčastejšie sa vyskytujúcou neurodegeneratívnou chorobou mozgu. U väčšiny pacientov s Parkinsonovou chorobou sú prítomné motorické prejavy, ktoré zahŕňajú bradykinézu, pokojový tremor, rigiditu a posturálnu nestabilitu. Časť pacientov vykazuje taktiež narušenie autonómnych a kognitívnych funkcií. Parkinsonova choroba je charakterizovaná progresívnym zánikom špecifických, ale heterogénnych populácií neurónov. Primárne symptómy Parkinsonovej choroby sú dôsledkom zániku dopaminergických neurónov v substantia nigra, pars compacta. Okrem toho zanikajú neuróny v monoaminergických jadrách mozgového kmeňa (katecholaminergické a sérotoninergické), cholinergické neuróny nucleus basalis Meynerti, hypotalamické neuróny, malé neuróny v mozgovej kôre (konkrétne v cingulárnej a entorhinálnej kôre), ako aj neuróny v bulbus olfactorius, sympatikových gangliách a parasympatikové neuróny v tráviacom trakte. Zánik dopaminergických neurónov substantia nigra vedie k poklesu množstva dopamínu v striate, obzvlášť v dorzálnnej a stredovej oblasti putamen, čo sa podieľa na vzniku akinézy a rigidity. Výrazný zánik neurónov v mediálnej časti substantia nigra, obzvlášť tých, ktoré projikujú do nucleus caudatus, sa môže podieľať na narušení kognitívnych funkcií. Medzi ďalšie štruktúry, ktorých dysfunkcia sa podieľa na kognitívnych poruchách u pacientov s Parkinsonovou chorobou, patria nucleus basalis Meynerti, locus coeruleus a kôrové oblasti, obzvlášť entorhinálny kortex. Neurodegeneratívne procesy v bulbus olfactorius podmieňujú anosmiu. Degenerácia neurónov v intermediolaterálnom stĺpci miechy, sympatikových a parasympatikových gangliách (pravdepodobne aj nucleus centralis amygdalae) spôsobuje autonómnu dysfunkciu, zatiaľ čo degenerácia sérotoninergických a noradrenergických jadier mozgového kmeňa a pravdepodobne aj amygdaly, spôsobuje poruchy správania, zahŕňajúce depresiu. Vo vulnerabilných neurónoch sa nachádzajú Lewyho telieska, tvorené eozinofilnými hyalínovými inklúziami.

Predpokladá sa, že zánik dopaminergických neurónov substantia nigra je dôsledkom pôsobenia oxidačného stresu, mitochondriálnych dysfunkcií, excitotoxicity, nedostatku neurotrofných rastových faktorov a imunitných mechanizmov. Špecifický zánik práve dopaminergických neurónov môže byť podmienený ich schopnosťou vychytávať ako endogénne, tak exogénne toxické látky, prostredníctvom špecifických transportných mechanizmov, akým je napríklad transportér pre dopamín. Ďalšími faktormi môžu byť zvýšený metabolický stres, vysoká miera oxidácie proteínov, selektívna tvorba potenciálnych toxínov alebo zlyhanie detoxikačných mechanizmov a potreba pôsobenia špecifických rastových faktorov.

S vrodenou formou Parkinsonovej choroby sú spojené prinaajmenšom tri gény, kódujúce proteíny α -synukleín, parkin a ubikvitín C-terminálnu esterázu L1 (UCH-L1). Proteín α -synukleín je členom skupiny proteínov, ktoré sú syntetizované preferenčne



Obrázok 15. Schematické znázornenie okruhov bazálnych ganglií za fyziologických podmienok (A) a u pacientov s Parkinsonovou chorobou (B). U pacientov s Parkinsonovou chorobou dochádza k zániku dopaminergických neurónov substantia nigra, pars compacta (SNc). Dôsledkom je znížené uvoľňovanie dopamínu v putamene, ktoré následne spôsobuje zníženie aktivity priamej dráhy (DP) inervujúcej globus pallidus internus (GPi). Naopak, aktivita nepriamej dráhy (IDP) je zvýšená, čo spôsobuje zvýšenú inhibíciu neurónov globus pallidus externus (GPe). Nedostatočná inhibícia nucleus subthalamicus Luisy (STN) vedie k nadmernej stimulácii GPi a substantia nigra, pars reticulata (SNr). Výsledkom je nadmerná inhibícia ventrolaterálneho jadra talamu (VL), čo podmieňuje zníženie aktivácie motorických kôrových oblastí. Enk – enkefalin; GABA – kyselina γ -aminomaslová; Glu – glutamát; PPN – nucleus pedunculopontinus; SP – substantia P (upravené podľa Rodriguez-Oroz a spol., 2009).

neurónmi substantia nigra. Podieľa sa na procesoch spojených so synaptickou plasticitou a na regulácii uvoľňovania vezikúl s dopamínom. Uvažuje sa aj o zapojení α -synukleínu v transporte mastných kyselín v cytoplazme neurónov. Tento proteín tvorí hlavnú zložku Lewyho teliesok. V Lewyho telieskach nadobúda α -synukleín fibrilárnu konformáciu β -skladaného listu a viaže ďalšie proteíny ako sú synafilín-1, parkin a antiapoptotický šaperón 14-3-3. Fibrilárna forma α -synukleínu vedie k apoptóze neurónov. Proteín α -synukleín preto predstavuje významný modulátor bunkovej smrti dopaminergických neurónov substantia nigra.

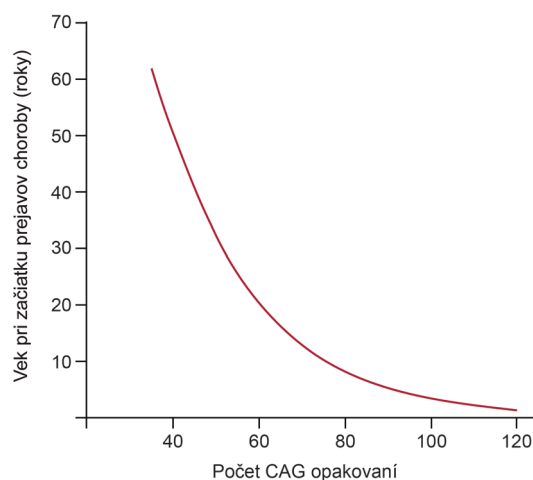
Zánik dopaminergických neurónov substantia nigra spôsobuje narušenie činnosti okruhov bazálnych ganglií, charakterizované nerovnováhou medzi excitačnými a inhibičnými procesmi (obr. 15). Okrem narušenia dopaminergickej transmisie dochádza aj k poruchám týkajúcim sa ďalších neurotransmiterov, ako sú noradrenalin, sérotonín, acetylcholin a viacerých neuropeptidov. Poklesom dopaminergickej transmisie dochádza

dza k relatívnej prevahe cholinergického synaptického prenosu. V dôsledku zániku dopaminergických neurónov dochádza aj k zvýšenej syntéze opioidných peptidov neurónmi striata a zvýšenej kanabinoidnej transmisii v striate. Zánik dopaminergických neurónov substantia nigra, pars compacta vedie k poklesu uvoľňovania dopamínu v striate. Následne dochádza k zvýšeniu aktivity inhibičných GABA-ergických neurónov vo výstupných jadrách bazálnych ganglií, vo vnútornom segmente globus pallidus a v substantia nigra, pars reticulata. Zvýšenie činnosti neurónov v uvedených dvoch oblastiach je dôsledkom prínajmenšom dvoch mechanizmov: redukovanej inhibície prostredníctvom „priameho“ GABA-ergického spojenia zo striata (nucleus caudatus a putamen) a excesívnej excitácie prostredníctvom „nepriamej“ dráhy, ktorá obsahuje dve inhibičné neuronálne spojenia, prvé zo striata k externému segmentu globus pallidus a druhé z tohto segmentu k nucleus subthalamicus. Nucleus subthalamicus aktivuje vnútorný segment globus pallidus a substantia nigra, pars reticulata prostredníctvom neurotransmitera glutamátu. GABA-ergické neuróny striata, ktoré vysielajú axóny priamo do vnútorného segmentu globus pallidus a substantia nigra, pars reticulata, obsahujú hlavne D_1 dopaminergické receptory, zatiaľ čo D_2 receptory sa nachádzajú v prevahe na neurónoch vysielajúcich axóny do vonkajšej časti globus pallidus. Dopamín vyvoláva rozdielne reakcie po aktivácii D_1 a D_2 receptorov a tým aj rozdielne reakcie subpopulácií neurónov striata. Obsadenie D_1 receptorov (začiatok priamej striatopallidálnej dráhy) vedie k excitácii neurónov, zatiaľ čo aktivácia D_2 receptorov (začiatok nepriamej striatopallidálnej dráhy) vedie k ich inhibícii. Deficit dopamínu má preto za následok nadmernú aktivitu nepriamej dráhy. Jej výsledkom je excesívne uvoľňovanie glutamátu vo vnútornom segmente globus pallidus a pars reticulata substantia nigra a redukcia aktivity inhibičnej GABA-ergickej priamej dráhy, čo vedie k ďalšej dezinhibícii aktivity vnútorného segmentu globus pallidus a pars reticulata substantia nigra. Pretože tieto štruktúry využívajú inhibičný neurotransmitter (GABA), zvýšená aktivita projekčných neurónov bazálnych ganglií vedie k nadmernej inhibícii jadier talamu a mozgového kmeňa, ktoré sú týmito štruktúrami inervované. Nadmerná inhibícia talamu vedie k supresii aktivity kôrového motorického systému, čo sa pravdepodobne podieľa na vzniku rigidity, bradykinézy a tremoru, zatiaľ čo inhibičné descendентné projekcie k lokomotorickým oblastiam mozgového kmeňa sa môžu podieľať na abnormalitách chôdze a postoja.

Schopnosť iniciovať pohyby, obzvlášť tie, ktoré sú vytvárané vnútorne alebo sú sekvenčne štruktúrované, je funkciou premotorických kôrových oblastí v mediálnej časti frontálneho laloka, zahŕňajúceho suplementárnu motorickú oblasť (SMA). SMA je ovplyvňovaná limbickou a prefrontálnou kôrou a vysielá veľké množstvo axónov k motorickej kôre. U pacientov s Parkinsonovou chorobou je aktivácia SMA narušená. Okruhový model rigidity pri Parkinsonovej chorobe predpokladá, že dochádza k nedostatočnej talamokortikálnej facilitácii. To je následne spojené s excesívnou inhibičnou aktivitou vnútorného segmentu globus pallidus, vyplývajúcej z nevyváženej kontroly priamymi a nepriamymi striatofugálnymi dráhami na základe deficitu dopamínu v striate.

Bradykinéza, spomalenie pohybu pri Parkinsonovej chorobe je sekundárne vzhľadom na zníženie amplitúdy rozsahu a rýchlosti pohybov končatín. Predpokladá sa, že je výsledkom zvýšenej aktivity excitačných striatopallidálnych synaptických zakončení v dôsledku nigrostriatálnej dopaminergickej denervácie.

Na vzniku tremoru pri Parkinsonovej chorobe sa podieľa viacero mechanizmov, pričom pravdepodobne existujú viaceré anatomické koreláty pre rôzne typy tremoru.



Obrázok 16. Závislosť medzi počtom CAG opakovaní v géne pre proteín huntingtín a vekom, v ktorom sa začnú prejavovať klinické symptómy Huntingtonovej choroby. Čím je počet CAG opakovaní v géne kódujúcom huntingtín vyšší, tým skôr sa Huntingtonova choroba u daného jedinca klinicky manifestuje (upravené podľa Gusella a MacDonald, 2000).

Pokoiový (3–5 Hz) a posturálny (4–8 Hz) tremor môže vzniknúť nezávisle od ostatných symptómov Parkinsonovej choroby, čo naznačuje, že tremor môže predstavovať špecifický fenotyp. Predpokladá sa, že vznik tremoru pri Parkinsonovej chorobe je spojený so špecifickými zmenami v okruhoch kôra-bazálne gangliá-talamus.

Pri Parkinsonovej chorobe môže byť narušená činnosť ako centrálnej, tak aj periférnej zložky autonómneho nervového systému. Lewyho telieska sa môžu nachádzať v autonómnych regulačných oblastiach ako sú hypotalamus, sympatikový systém (intermediolaterálne jadrá thorakolumbálnej miechy a sympatikové gangliá) a parasympatikový systém (nucleus dorsalis nervi vagi, sakrálne parasympatikové jadrá). Lewyho telieska boli detegované aj v dreni nadobličiek, nervových plexoch inervujúcich tráviaci trakt, srdce a orgány panvy. Neinvazívne zobrazovacie metódy (PET) preukázali, že u pacientov s Parkinsonovou chorobou dochádza k sympatikovej denervácii srdca.

Demencia postihuje asi 40% pacientov s Parkinsonovou chorobou. Nemusí sa týkať syntetickej činnosti a mentálneho výkonu. Predpokladá sa, že na jej vzniku sa podieľa zánik centrálnej cholinergickej, dopaminergickej a noradrenergickej inervácie. Demencia je pravdepodobne spojená s rozšírením patologických zmien na ďalšie podkôrové jadrá, limbický systém a mozgovú kôru. Hlavný patologický podklad pravdepodobne tvorí degenerácia typu Lewyho teliesok spojená so zánikom neurónov a synáps v kôrových a limbických štruktúrach.

Huntingtonova choroba

Huntingtonova choroba je dedičná, autozomálne dominantná neurodegeneratívna choroba charakterizovaná abnormálnymi mimovôľovými pohybmi (chorea), narušením intelektu a selektívnym zánikom neurónov. Expanzia opakujúcich sa trinukleotidov (sekvencia CAG, ktorá kóduje glutamín) nad 40 opakovaní v exóne I génu, ktorý kó-

Choroba	Etiopatogenetické mechanizmy
Creutzfeld-Jakobova choroba	
familárna forma	mutácia PrP génu v zárodočných bunkách
sporadická forma	somatická mutácia alebo spontánna konverzia PrP ^C na PrP ^{Sc} ?
nový variant	infekcia priónmi z hovädzieho dobytká
iatrogénna forma	infekcia priónmi pochádzajúcimi z kontaminovaného ľudského rastového hormónu, štepov dura mater alebo rohovky
Kuru	infekcia prostredníctvom rituálneho kanibalizmu (domorodci kmeňa Fore z Novej Guiney)
Gerstmann-Sträussler-Scheinkeroва choroba	mutácia PrP génu v zárodočných bunkách
fatálna familiárna insomniá	mutácia PrP génu v zárodočných bunkách
sporadická fatálna insomniá	somatická mutácia alebo spontánna konverzia PrP ^C na PrP ^{Sc} ?

Tabuľka 5. Prehľad jednotlivých typov prionóz. PrP – priónový proteín; PrP^C – fyziologická forma priónového proteínu; PrP^{Sc} – patologická forma priónového proteínu (upravené podľa Prusiner, 2001).

duje proteín huntingtín, koreluje so začiatkom klinických prejavov choroby (obr. 16).

Aberantný proteín huntingtín, ktorý obsahuje nadmerné množstvo glutamínových zvyškov, sa viaže práve prostredníctvom polyglutamínového reťazca na určité transkripčné faktory, alebo proteíny, ktoré interagujú s transkripčnými faktormi. Príkladom je väzba na cAMP responzívny element viažuci sa proteín (CREB proteín), čím ovplyvňuje expresiu génov regulovaných týmto transkripčným faktorom. Aberantný huntingtín teda ovplyvňuje zastúpenie proteínov syntetizovaných v neurónoch tak, že dochádza k potenciácii procesov vedúcich k neurodegenerácii (apoptóza, excitotoxicita, dysfunkcia mitochondrií).

Medzi neuróny, ktoré sú najviac postihnuté pri Huntingtonovej chorobe patria projikujúce neuróny, ktoré vysielajú axóny do rôznych oblastí mozgu. V striate sú postihnuté GABA-ergické neuróny, ktoré tvoria asi 95% neurónov striata. V mozgovej kôre sú postihnuté hlavne neuróny v VI. vrstve, ktoré projikujú primárne do talamu, clastra ako aj do ďalších kôrových oblastí. Predpokladá sa, že na zániku GABA-ergických neurónov striata sa podieľa excitotoxické pôsobenie glutamátu, nakoľko sú tieto neuróny bohato inervované práve glutamatergickými neurónmi.

Prionózy

Prionózy patria medzi neurodegeneratívne choroby, ktoré sú spôsobené patologickými formami priónových proteínov. Pre prionózy je charakteristické široké spektrum klinických prejavov, ktoré zahŕňajú demenciu, ataxiu, insomniu, paraplégiu, parestéziu a abnormálne správanie (tab. 5). Medzi neuropatologické nálezy patria atrofia mozgu, vakuolizácia alebo spongioformný vzhľad tkaniva mozgu a reaktívna astrocytárna glióza.

Patologické formy priónových proteínov, PrP^{Sc} (Sc – scrapie, svrbivka), vznikajú premenou normálnych, bunkových priónových proteínov, PrP^C (C – cellular, bunkový). Polypeptidové reťazce PrP^C a PrP^{Sc} sú identické, čo sa týka primárnej štruktúry danej poradím aminokyselín, avšak líšia sa ich priestorovým usporiadaním. Zatiaľ čo v PrP^C prevažuje usporiadanie molekuly do α -helixov (špirálovité usporiadanie amino-

kyselín), v PrP^{Sc} prevažuje štruktúra β -skladaného listu. Zmena priestorového usporiadania priónového proteínu je zásadným faktorom, podmieňujúcim vznik prionóz.

Prionózy vykazujú viaceré špecifiká:

- PrP^{Sc} vykazujú vlastnosti infekčných agensov. Sú však jedinými známymi infekčnými patogénmi, ktoré neobsahujú nukleové kyseliny.
- Prionózy sa môžu manifestovať ako infekčné, genetické alebo sporadické choroby. Žiadna ďalšia choroba spôsobená jednou špecifickou príčinou nevykazuje takéto široké spektrum klinickej manifestácie.
- Prionózy sú spôsobené akumuláciou patologických foriem priónových proteínov, ktoré sa od fyziologickej, celulárnej formy zásadne líšia iba priestorovým usporiadaním.

Patologické formy priónových proteínov môžu nadobúdať rôzne konformácie, pričom každá z nich je pravdepodobne spojená so vznikom špecifickej choroby. Faktory, ktoré podmieňujú preferenčnú akumuláciu určitých foriem PrP^{Sc} v špecifických štruktúrach mozgu nie sú známe.

Fyziologická funkcia PrP^C stále nie je presne známa. Na základe lokalizácie tohto proteínu na bunkovej membráne sa predpokladá, že slúži ako bunkový adhezívny proteín a podieľa sa na viacerých procesoch súvisiacich s interakciami medzi bunkami, ako sú vyrastanie axónov, prežívanie neurónov a ich diferenciácia. PrP^C sa môže podieľať aj na regulácii funkcií iónových kanálov a tým na modulácii excitability neurónov. Ako významné sa javí neuroprotektívne pôsobenie tohto proteínu. Zníženie množstva PrP^C v dôsledku konverzie na PrP^{Sc} tak môže podmieňovať zánik neurónov.

Pri infekčných formách prionóz môžu byť patologické formy priónových proteínov transportované do mozgu viacerými cestami. PrP^{Sc} sa akumulujú v lymfatických orgánoch, ktoré sú inervované autonómnym nervovým systémom. Po príjme potravy, ktorá obsahuje PrP^{Sc} sú tieto fagocytované dendritickými bunkami, ktoré následne migrujú do lymfatických tkanív. Následne sú PrP^{Sc} prenášané do mozgu retrográdnym transportom prostredníctvom nervov autonómneho nervového systému.

Amyotrofická laterálna skleróza

Amyotrofická laterálna skleróza je progresívna neurodegeneratívna choroba charakterizovaná zánikom motoneurónov miechy, mozgového kmeňa a mozgovej kôry. Etiopatogenéza tejto choroby sa spája s mutáciou génu pre Cu⁺/Zn⁺-závislú superoxiddizmutázu 1 (SOD-1), ktorá sa vyskytuje u približne 2% všetkých pacientov s amyotrofickou laterálnou sklerózou a až u 20% pacientov s autozomálne dominantnou formou tejto choroby. SOD-1 je mitochondriálny enzým, ktorý premieňa vysoko reaktívne a deštruktívne pôsobiace superoxidové anióny, vytvárané jedoelektrónovou redukciou O₂ v metabolických reakciách, na peroxid vodíka a O₂. Táto mutácia môže spôsobovať zánik neurónov v dôsledku akumulácie reaktívnych foriem kyslíka ako aj v dôsledku akumulácie proteínu SOD-1 s abnormálnou konformáciou, pričom agregáty tohto aberantného proteínu vykazujú cytotoxický účinok práve na motoneuróny.

Choroba	Protein	Patologické nálezy
Alzheimerova choroba	amyloid β (A β)	amyloidové plaky
	tau	párové helikálne vlákna tvoriace neurofibrilárne kľbká
Parkinsonova choroba	α -synukleín	Lewyho telieska
Huntingtonova chorea	huntingtín	nukleárne inklúzie
amyotrofická laterálna skleróza	neurofilamenty/SOD	neuronálne agregáty
prionózy	PrP ^{Sc}	amyloidové plaky tvorené PrP ^{Sc}
frontotemporálna demencia	tau	rovné vlákna a párové helikálne vlákna
Pickova choroba	Pickove telieska	tau
progresívna supranukleárna obrna	tau	rovné vlákna v neurofibrilárnych kľbkách
spinocerebelárna ataxia		
typ 1	ataxín 1	nukleárne inklúzie
typ 2	ataxín 2	cytoplazmatické inklúzie
Machado-Josefova choroba	ataxín 3	nukleárne inklúzie

Tabuľka 6. Prehľad proteínov, ktorých agregáty sú prítomné pri jednotlivých typoch neurodegeneratívnych chorôb. PrP – priónový proteín; PrP^{Sc} – patologická forma priónového proteínu; SOD – superoxiddismutáza (upravené podľa Prusiner, 2001).

Spoločné črty neurodegeneratívnych chorôb

Pri neurodegeneratívnych chorobách boli preukázané abnormality na všetkých úrovniach nervového systému, od molekulárnej, cez synaptickú, neuronálnu, až po abnormality v činnosti neuronálnych okruhov a komplexných neuronálnych sietí. Aj keď je možné jednotlivé neurodegeneratívne choroby odlišiť na základe patologických abnormalít, zdieľajú tieto choroby viaceré spoločné črty.

Pre Alzheimerovu chorobu, Parkinsonovu chorobu, amyotrofickú laterálnu sklerózu, Huntingtonovu chorobu a ďalšie neurodegeneratívne choroby je charakteristická prítomnosť cytopatologických abnormalít, medzi ktoré patria intracelulárne a extracelulárne lokalizované agregáty proteínov v mozgu postihnutých jedincov (tab. 6). Preto sa pre tieto choroby používa aj označenie proteinopatie. Ide o dôležitý faktor, ktorý sa buď priamo podieľa na etiopatogenéze neurodegeneratívnych chorôb, alebo je dôsledkom patologických procesov. Zmeny konformácie proteínov vedú k tvorbe oligomérov a iných toxických agregátov (β -amyloidu, α -synukleínu, superoxiddismutázy, alebo proteínu huntingtínu). Agregáty proteínov môžu byť lokalizované prevažne v cytoplazme (napr. pri Parkinsonovej a Huntingtonovej chorobe), intranukleárne (spinocerebelárna ataxia typu 1), v endoplazmatickom retikule (familiárna encefalopatia s neuroserpínovými inklúznymi telieskami) alebo extracelulárne (napr. pri Alzheimerovej chorobe). Akumulácia agregátov proteínov môže byť aj dôsledkom dysfunkcie ubiquitínového-proteázomového systému a autofagocytárnych procesov, ktoré zodpovedajú za degradáciu aberantných bunkových proteínov.

Ďalšou spoločnou črtou neurodegeneratívnych chorôb je prítomnosť mitochondriálnych abnormalít. Abnormality mitochondriálnej DNA a oxidačného respiračného systému mitochondrií boli identifikované pri viacerých neurodegeneratívnych chorobách. Mitochondrie sú pritom kritickými regulátormi bunkovej smrti. Nie je však jasné,

či mitochondriálna dysfunkcia predstavuje primárnu abnormalitu alebo ide o defekt, ktorý má vzťah k iným faktorom, ktoré nie sú priamo spojené s patogenézou neurodegeneratívnych chorôb. Pri mnohých neurodegeneratívnych chorobách však nálezy naznačujú, že mitochondriálne dysfunkcie sa zjavujú relatívne skoro a preto môžu pôsobiť ako kauzálny faktor. Veľké množstvo špecifických proteínov interaguje práve s činnosťou mitochondrií.

Ďalšou spoločnou črtou neurodegeneratívnych chorôb je relatívne selektívny zánik neurónov určitého fenotypu. Napríklad pri Parkinsonovej chorobe sú to dopaminergické neuróny v oblasti substantia nigra, pri Alzheimerovej chorobe cholinergické neuróny predného mozgu a pri amyotrofickej laterálnej skleróze sú to motoneuróny predných rohov miechy. Predpokladá sa, že určitá genetická predispozícia vedie k zvýšenej vulnerabilite vymedzenej skupiny neurónov. V dôsledku pôsobenia vonkajších a vnútorných nepriaznivých faktorov (toxické látky, stresory) potom tieto neuróny prednostne zanikajú a ich strata sa podieľa na symptomatológii špecifickej pre danú neurodegeneratívnu chorobu.

Významná úloha pri zániku neurónov, pozorovanom pri neurodegeneratívnych chorobách, sa pripisuje excitotoxickému pôsobeniu glutamátu. Za fyziologických okolností je neurotoxický potenciál excitačných aminokyselín obmedzený mechanizmami spojenými s vychytávaním neurotransmitera, ktoré odstraňujú extracelulárne sa nachádzajúce excitačné aminokyseliny. Neurotoxita excitačných aminokyselín vykazuje známky bunkovej selektívnosti a je sprostredkovaná prevažne glutamatergickými receptormi. Na základe časových a iónových charakteristík možno rozlišovať dva typy poškodzujúcich procesov. Prvý zahŕňa akútny edém tela neurónu a dendritov v dôsledku otvorenia membránových katiónových kanálov, vyvolávajúcich depolarizáciu. Vstup Na^+ iónov a pasívny vstup Cl^- iónov a molekúl vody vedie k expanzii objemu neurónov. Edém vzniká v priebehu niekoľkých minút po pôsobení glutamátu a je významne závislý od extracelulárnej koncentrácie iónov Na^+ a Cl^- . Druhý, pomaly sa vyvíjajúci proces je charakterizovaný oneskorenou neuronálnou degeneráciou. Akumulácia Ca^{2+} iónov tesne koreluje s degeneratívnymi procesmi. Predpokladá sa, že toxicita je sprostredkovaná prestupom Ca^{2+} iónov do neurónov prostredníctvom NMDA receptorov. Glutamatergické NMDA receptory vykazujú vyššiu permeabilitu pre Ca^{2+} ióny ako AMPA a kainátové glutamatergické receptory, a preto nadmerná aktivácia NMDA receptorov prednostne spôsobuje preťaženie neurónov iónmi Ca^{2+} a zahájenie degeneratívnych kaskád. Mechanizmy excitotoxicity sa uplatňujú nielen pri neurodegeneratívnych chorobách, ale aj pri ďalších patologických procesoch v centrálnom nervovom systéme ako sú ischemia, trauma a epilepsia.

Aj keď je progresívny zánik neurónov charakteristickým znakom neurodegeneratívnych chorôb, niektoré neurologické defekty môžu odrážať skôr dysfunkciu ako zánik neurónov. Predpokladá sa, že zhluky aberantných proteínov spúšťajú celú kaskádu dejov, medzi ktoré patria alterovaná neuronálna aktivita a kompenzačné zmeny neurotransmitterových receptorov a s nimi súvisiacich signálnych dráh, čo vedie k synaptickým deficitom, dezintegrácii neuronálnych sietí a nakoniec k zlyhaniu neuronálnych funkcií. Takáto etiopatogenetická predstava môže vysvetliť značné výkyvy neurologických funkcií, často pozorované u pacientov s neurodegeneratívnou chorobou, ku ktorým môže dôjsť aj v rámci jedného dňa. Tieto výkyvy nemôžu byť dôsledkom náhlej straty alebo vzniku nových neurónov, ale skôr môžu odrážať kolísanie aktivity neuronálnych sietí a možno chronickú „intoxikáciu“ abnormálnymi proteínmi, ktorú môže mozog dočasne kompenzovať.

Demyelinizačné choroby

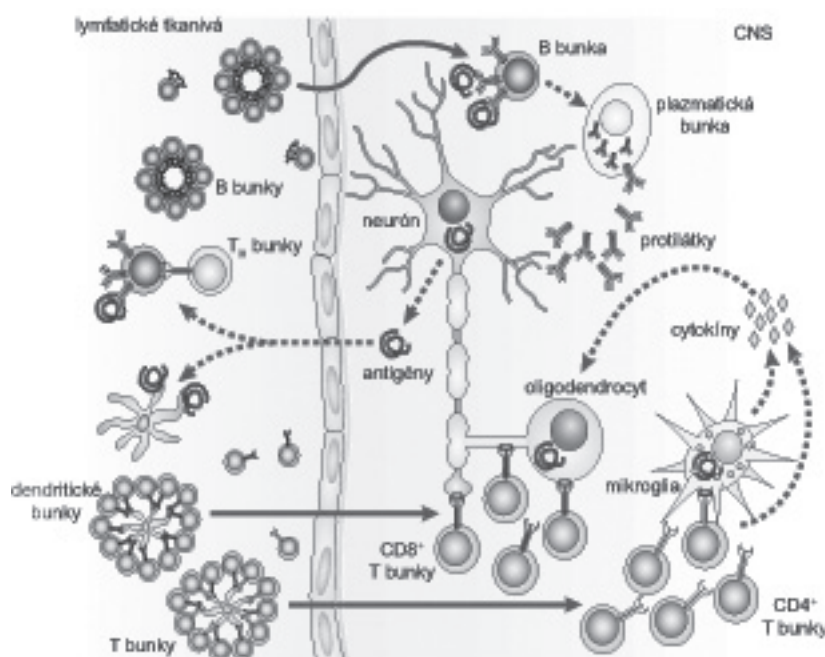
Demyelinizačné choroby charakterizuje deštrukcia myelínu, v dôsledku čoho dochádza k narušeniu prenosu signálov axónmi. Samotné axóny ale môžu ostať relatívne neporušené. Demyelinizačné choroby postihujúce dospelých sú spôsobené imunitnými mechanizmami. Medzi ďalšie vyvolávajúce faktory patria vírusy, toxíny a choroby krvných ciev. Choroby narúšajúce myelinizáciu u detí sú geneticky podmienené, pričom sa označujú ako dysmyelinizačné choroby (napr. metachromatická leukodystrofia, Krabbeho choroba).

Myelín je v centrálnom nervovom systéme tvorený oligodendrocytmi, v periférnom nervovom systéme sa na jeho tvorbe podieľajú Schwannove bunky. To podmieňuje, že chemické zloženie myelínu v centrálnom a periférnom nervovom systéme vykazuje rozdiely. Deštrukcia myelínu môže preto prebiehať preferenčne v centrálnom nervovom systéme (napr. sclerosis multiplex) alebo periférnom nervovom systéme (napr. Guillain-Barrého syndróm). Môže ale dochádzať aj k postihnutiu myelínu v oboch oddieloch nervového systému.

Sclerosis multiplex

Skleróza multiplex je chronická zápalová a demyelinizačná choroba centrálného nervového systému, ktorá postihuje prevažne jedincov v mladšom dospelom veku. Predpokladá sa, že je podmienená autoimunitnými mechanizmami, ktoré sa uplatňujú u geneticky predisponovaných jedincov. Je pre ňu charakteristická tvorba jazvovitého tkaniva („sclerosis“) v rôznych oblastiach centrálného nervového systému („multiplex“).

Typickým patologickým nálezom sú demyelinizačné plakety, ktoré pozostávajú z dobre ohraničenej hypocelulárnej oblasti, pre ktorú je charakteristická strata myelínu, relatívne zachované axóny a tvorba astrocytárnej jazvy. K demyelinizácii dochádza kdekoľvek v centrálnom nervovom systéme, pričom sa zdá, že neexistujú žiadne vzorce týkajúce sa časového a priestorového postihnutia nervových štruktúr. Napriek tomu sú najčastejšie postihnuté štruktúry v okolí mozgových komôr, optické nervy, okulomotorické nervy, kortikospinálne a cerebelárne dráhy ako aj dráhy zadných povrazcov miechy. Pretože myelín zvyšuje prenosovú rýchlosť vzruchov axónmi, zápal a jazvovatenie u jedincov so sclerosis multiplex znižuje až zastavuje prenos nervových vzruchov. Faktory, spúšťajúce tento patologický proces nie sú známe. Predpokladá sa,



Obrázok 17. Schematické znázornenie imunitných reakcií, ktoré podmieňujú demyelinizáciu axónov pri sclerosis multiplex. Antigén uvoľnený z centrálneho nervového systému (CNS) alebo skrížene reagujúci antigén aktivuje B a T bunky v periférnych lymfatických tkanivách. Po klonálnej expanzii B a T lymfocyty infiltrujú tkanivá centrálneho nervového systému. Zvýšená tvorba prozápalových cytokínov atrahuje ďalšie imunitné bunky (napr. makrofágy), ktoré sa podieľajú na zápale uvoľňovaním poškodzujúcich mediátorov ako aj priamym fagocytárnym pôsobením na myelínové obaly (upravené podľa Hemmer a spol., 2002).

že k autoimunitnému ataku dochádza u geneticky predisponovaných jedincov, vystavených vírusovej infekcii alebo toxínom nachádzajúcim sa vo vonkajšom prostredí. Autoimunitná reakcia je pravdepodobne nasmerovaná proti myelínovému základnému proteínu a proteolipidovému proteínu. Na demyelinizácii sa pravdepodobne podieľajú ako humorálne, tak aj celulórne zložky imunitného systému (obr. 17). Na infiltrácii nervového tkaniva sa podieľajú prevažne T lymfocyty a makrofágy, v menšej miere B lymfocyty a plazmatické bunky. V sére a cerebrospinálnej tekutine jedincov so sclerosis multiplex sa nachádzajú špecifické proteíny myelínu.

Symptómy sclerosis multiplex sú rôznorodé a závisia od miesta, kde došlo k poškodeniu myelínu. Zahŕňajú narušenie zrakovej ostrosti, diplopiu, zníženie citlivosti, mravčenie, slabosť, extrémne vyčerpanie, poruchy rovnováhy a pohybov, spasticitu, problémy s koordináciou a chôdzou, poruchy vo vyprázdňovaní močového mechúra a konečníka, závrat, bolesť a parestézie. Neurobehaviorálne symptómy môžu zahŕňať depresiu, emočnú labilitu, sexuálne dysfunkcie ako aj narušenie pamäti a kognitívnych procesov. V pokročilejších štádiách choroby sa môže vyvinúť spastická paralýza dolných končatín v dôsledku poškodenia horných motoneurónov. K exacerbácii symptómov prispieva teplo, infekcia, trauma a pôsobenie ďalších stresorov. K relapsu dochádza aj u žien v popôrodnom období.

Na základe klinických charakteristík sclerosis multiplex sa rozlišujú štyri hlavné kategórie priebehu choroby:

- relapsujúco-remitujúca;
- primárne progredujúca;
- sekundárne progredujúca;
- progresívne-relapsujúca.

Uvedené klinické kategórie sú podmienené tým, či dochádza k progresívnej demyelinizácii, alebo sa demyelinizácia strieda so štádiami remyelinizácie.

Guillain-Barrého syndróm

Guillain-Barrého syndróm, respektíve akútna idiopatická polyneuropatia alebo polyradikuloneuropatia, je zápalová demyelinizačná choroba postihujúca periférny nervový systém alebo dolné motoneuróny. Choroba vzniká často niekoľko týždňov po prekonaní infekcie, očkovaní alebo chirurgickom zákroku. Do súvisu so vznikom syndrómu sa dáva aj enteritída spôsobená *Campylobacter jejuni*. Aj keď príčina Guillain-Barrého syndrómu nie je úplne známa, predpokladá sa, že je dôsledkom imunopatologických mechanizmov. Je prítomná mnohopočetná fokálna bunková infiltrácia v štruktúrach periférneho nervového systému, pričom distribúcia zápalových ložísk korešponduje s neurologickými deficitmi. Na segmentálnej demyelinizácii sa pravdepodobne podieľajú T a B lymfocyty. Zhluky lymfocytov sú prítomné v mieste lézie. V dôsledku demyelinizácie dochádza k spomaleniu až zastaveniu prenosu vzruchov axónmi. Aj keď sú postihnuté hlavne motorické neuróny, demyelinizácia môže postihovať aj senzitívne nervy.

Na základe patologických nálezov sa rozlišujú viaceré podtypy akútnej periférnej neuropatie, ktoré zahŕňajú:

- akútnu zápalovú demyelinizačnú polyradikuloneuropatiu;
- akútnu motorickú a senzorickú axonálnu neuropatiu;
- akútnu motorickú axonálnu neuropatiu;
- akútnu senzorickú neuropatiu;
- akútnu pandysautonomiu;
- zmiešané formy.

Pacienti s Guillain-Barrého syndrómom vykazujú progresívnu ascendentne postupujúcu svalovú slabosť alebo paralýzu. Zvyčajne začína na nohách, pričom sa často šíri na ruky a tvár. Môže dôjsť aj k postihnutiu dýchacích svalov. Závažnosť a rozsah neurologického deficitu sa môže medzi pacientmi výrazne líšiť. U väčšiny pacientov dosiahne symptomatológia vrchol na 10. až 14. deň. Môžu byť postihnuté aj senzitívne nervy, ale v menšej miere ako nervy motorické. Pacienti môžu pociťovať parestézie alebo dyzestézie, môže byť prítomná aj neuropatická bolesť. Počas tohto obdobia môže dôjsť aj k narušeniu autonómnych regulácií, čo sa prejavuje zmenami hodnôt krvného tlaku a srdcovej frekvencie, pričom si tieto zmeny môžu vyžadovať až intenzívnu kardiopulmonálnu podporu.

U väčšiny pacientov dochádza k spontánnemu uzdraveniu, avšak 10–20% pacientov vykazuje pretrvávajúce mierne neurologické deficity. Výrazná únava pretrváva asi u 80% pacientov, pričom nezávisí od veku, trvania alebo závažnosti choroby. Neurologické funkcie sa postupne upravujú, zvyčajne v descendentnom smere, kedy sa upravia funkcie najskôr na horných končatinách a neskôr na dolných končatinách.

10

Hydrocefalus

Hydrocefalus je stav, ktorý je spôsobený nadmerným nahromadením cerebrospinálnej tekutiny v mozgových komorách. Hydrocefalus môže byť dôsledkom kongenitálnych defektov, zvyčajne v dôsledku abnormálneho vývinu neuronálnej trubice. Predpokladá sa, že kongenitálna forma hydrocefalu je dôsledkom vírusovej infekcie alebo pôsobenia neurotoxických látok počas tehotenstva. V menšej miere môže hydrocefalus vzniknúť aj v dospelom veku alebo u starších jedincov a to v dôsledku lézie tkaniva mozgu spôsobenej traumou, hemorágiou alebo infekciou (napr. meningitída). Rozlišujú sa tri typy hydrocefalu:

- normotenzný hydrocefalus;
- obštrukčný hydrocefalus;
- komunikujúci hydrocefalus.

Raritným typom je hydrocefalus spôsobený nadprodukciou cerebrospinálnej tekutiny v dôsledku nádorového rastu v plexus chorioideus.

Normotenzný hydrocefalus je stav, ktorý vzniká v dôsledku nárastu objemu cerebrospinálnej tekutiny bez zmien intrakraniálneho tlaku, pretože došlo k zmenšeniu objemu mozgového tkaniva. Predpokladá sa, že tento typ hydrocefalu je spôsobený abnormalitami v absorpcii cerebrospinálnej tekutiny. Mozgové komory sa dilatujú a spôsobujú útlak mozgového tkaniva a ciev. Nedochádza ale k transformácii týchto zmien do zmien intrakraniálneho tlaku. Jedinci s hydrocefalom s normálnym tlakom vykazujú triádu symptómov, zahŕňajúcich nestabilnú chôdzu, inkontinenciu moču a demenciu.

Pri obštrukčnom hydrocefale dochádza k obštrukcii buď na úrovni ventrikulárneho alebo extraventrikulárneho kompartmentu, ktorým prúdi cerebrospinálna tekutina. Medzi najčastejšie príčiny obštrukčného hydrocefalu patria kongenitálne abnormality, ako je stenóza aqueductus Silvii, stenóza otvorov vo štvrtej mozgovej komore (napr. foramen Magendie) alebo spina bifida cystica. Stenóza aqueductus Silvii je spôsobená predčasným uzavretím tejto spojnice medzi treťou a štvrtou mozgovou komorou a to často ešte prenatálne. Medzi ďalšie príčiny stenózy aquaduktu patria kompresia okolitým periaquaduktálnym tkanivom, v ktorom došlo ku glióze, alebo útlak abnormálnym tkanivom, prípadne zväčšením objemu okolitého tkaniva. Pretože sa cerebrospinálna tekutina tvorí v dvoch bočných a tretej mozgovej komore, objem týchto komôr sa pri

atrézii aqueductus Silvii výrazne zväčšuje a tým dochádza k útlaku tkaniva mozgu. Veľkosť štvrtej mozgovej komory sa pritom nemení (preto aj označenie triventrikulárny hydrocefalus). Ako Dandyho-Walkerova malformácia sa označuje atrézia foramina Luschka a Magendie, prítomná je aj agenéza vermis cerebelli. U novorodencov spôsobuje zvýšený intrakraniálny tlak zväčšenie objemu hlavy, nakoľko ešte nedošlo k zraseniu kostí lebky. Medzi ďalšie etiologické faktory obštrukčného hydrocefalu patria intraventrikulárna hemorágia, ktorá je častou komplikáciou u predčasne narodených detí. U dospelých jedincov sa na vzniku obštrukčného hydrocefalu podieľajú nádory a cysty v okolí komunikácií medzi komorami mozgu. Meningitídy môžu spôsobiť fibrózu bazálnych cisterien, čo podmieňuje obštrukciu prietoku cerebrospinálnej tekutiny v oblasti mozgového kmeňa.

Komunikujúci hydrocefalus je spôsobený narušením schopnosti absorbovať tekutinu zo subarachnoidálneho priestoru v dôsledku prerušenia prietoku cerebrospinálnej tekutiny v subarachnoidálnom priestore, alebo bloádou samotných villi arachnoideales. Nedochádza pritom k obštrukcii prietoku cerebrospinálnej tekutiny medzi mozgovými komorami. Tekutina sa hromadí ako v komorovom systéme, tak aj v okolí mozgu. Ak sa komunikujúci hydrocefalus vyskytne u detí vo veku, keď ešte nezrástli kosti lebky, môže sa objem hlavy výrazne zväčšiť. Medzi etiologické faktory sa zaraďujú infekcie, trauma, subarachnoidálne krvácanie a nádory mozgu.

Ako hydrocefalus „*e vacuo*“ sa označuje stav, keď úbytok tkaniva mozgu (napr. pri atrofii mozgového tkaniva) vedie k zväčšeniu objemu likvoru, ktorý pasívne nahrádza tkanivo mozgu.

Choroby mozočka

Choroby mozočka môžu byť spôsobené širokým spektrom príčin, medzi ktoré patria nešpecifické príčiny spôsobujúce aj poškodenie iných štruktúr mozgu (napr. abscesy, hemorágie, nádory, trauma, vírusová infekcia a chronický alkoholizmus) a príčiny, ktoré spôsobujú choroby špecifické pre mozoček (tab. 7).

Ak je poškodený mozoček alebo jeho spoje, prejavuje sa to charakteristickým súborom symptómov. Motorické deficity spôsobené poškodením mozočka sú zväčša menej závažné, ako by vyplývalo z toho, že táto mozgová štruktúra sa významnou mierou podieľa práve na ich regulácii. Tak napríklad aj rozsiahle poškodenie mozočka nespôsobuje obmedzenie pohybov a iba výnimočne spôsobuje svalovú slabosť. Najzjavnejšími dôsledkami poškodenia mozočka sú:

- narušená koordinácia pohybu (ataxia);
- abnormálny svalový tonus.

Aj keď lézia mozočka môže spôsobiť oneskorenie v iniciácii pohybov a narušiť ich priebeh, v zásade nebráni ich vykonávaniu. Je to podmienené tým, že mozoček sa nepodieľa priamo na iniciácii pohybov, ale podieľa sa na modulácii a vyladení motorických aktivít, ktoré sú iniciované inými štruktúrami mozgu (napr. motorickou kôrou).

Medzi základné symptómy chorôb mozočka patria okrem ataxie a hypotónie aj intenzívny tremor a poruchy chôdze a rovnováhy. Taktiež môžu byť prítomné poruchy očných pohybov, artikulácie a narušenie prehltnutia. Poruchy chôdze a rovnováhy pritom varujú v závislosti od svalových skupín, ktorých nervová regulácia je narušená. Viaceré nálezy naznačujú, že poškodenie mozočka spôsobuje okrem motorických porúch aj narušenie kognitívnych procesov.

Faktor
vrodená alebo idiopatická degenerácia
vývinové choroby
metabolické choroby
demyelinizačné alebo dysmyelinizačné choroby
poruchy výživy
nádory a paraneoplastický syndróm
infekcie
choroby ciev
intoxikácia
fyzikálna alebo mechanická trauma

Tabuľka 7. Prehľad faktorov spôsobujúcich poruchy funkcií mozôčka (upravené podľa Fredericks a spol., 1996).

Choroby miechy

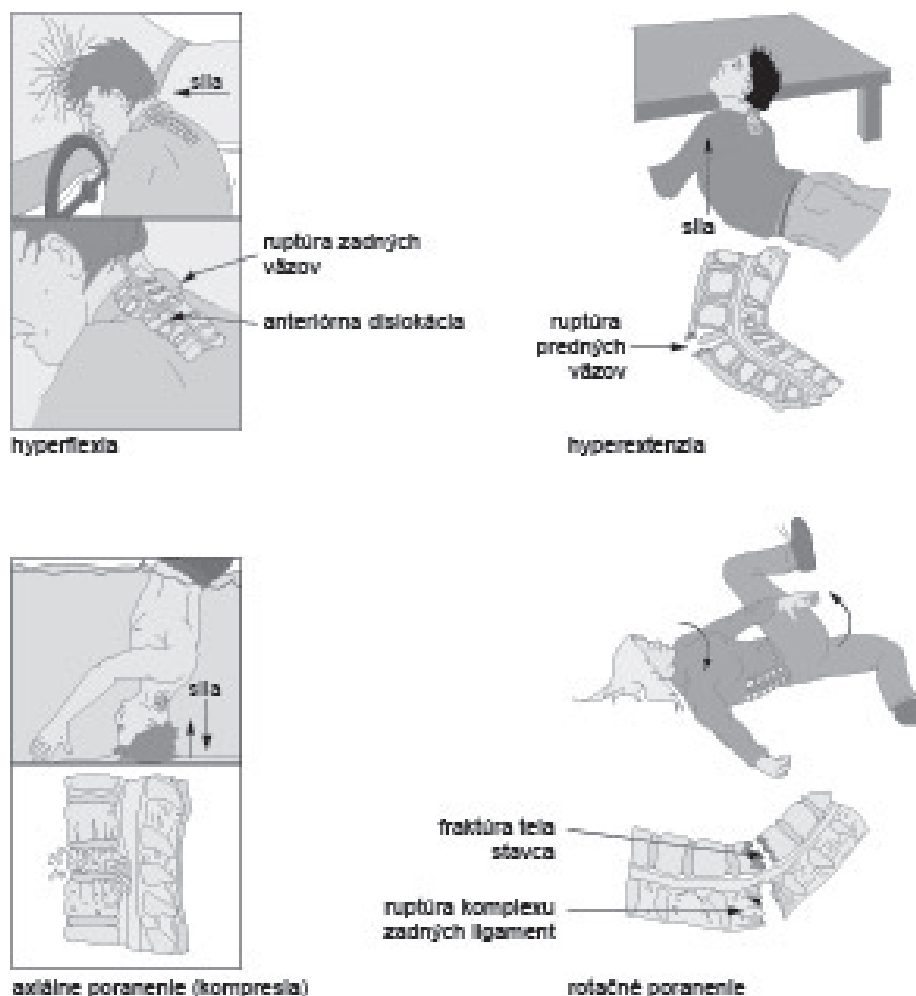
Choroby miechy môžu súvisieť s patologickým procesom lokalizovaným mimo miechy. Patria sem poranenia, väčšina infekcií, poruchy perfúzie a kompresie tkaniva miechy. Miechu môžu komprimovať kosti, akumulácia krvi (hematóm), nádor, absces alebo intervertebrálny disk (v dôsledku ruptúry alebo herniácie). V menšej miere choroby miechy súvisia s patologickým procesom, ktorý je primárne lokalizovaný priamo v tkanive miechy. Patria sem napríklad tekutinou vyplnené dutiny, zápal, nádory, abscesy, krvácanie a infekcie.

Traumatické poškodenie miechy

K poškodeniu miechy dochádza najčastejšie v dôsledku automobilových nehôd, násilných činov (napr. strelné poranenia), pádov a úrazov, ku ktorým dochádza v súvislosti s voľnočasovými aktivitami. Medzi ďalšie príčiny poškodenia miechy patria pôrodné poranenia, alebo herniácia intervertebrálneho disku a výbežkov stavcov v dôsledku degeneratívnych zmien podmienených vekom a osteoporózou. Poškodenia miechy sa delia na základe postihnutého úseku miechy, rozsahu (úplné alebo neúplné) a mechanizmu vzniku.

Z etiopatogenetického hľadiska k poškodeniu miechy dochádza prevažne v dôsledku kompresie (nádor, hematóm, útlak časťami stavcov) a poranení spôsobených tupými predmetmi, ktoré spôsobujú kontúziu alebo penetráciu, prípadne transekcii nervového tkaniva. Medzi hlavné mechanizmy poranenia miechy patria hyperflexia, hyperextenzia a kompresia (obr. 18). Flečné poranenia spojené s pretrhnutím posteriórnych ligament a dislokáciou patria medzi najnestabilnejšie poranenia, pričom sú často spojené so závažnými neurologickými deficitmi. Najčastejšie sú poranenia spôsobené hyperextenziou.

Iniciálna mechanická trauma je podmienená pôsobením trakčných a kompresných síl. Na poškodení miechy sa podieľa priama kompresia nervových štruktúr úlomkami kostí, časťami intervertebrálnych diskov a ligament. Dochádza k poškodeniu krvných ciev, prerušeniu axónov a poškodeniu bunkovej membrány neurónov. V priebehu minút dochádza k mikrohemorágiám v centrálne lokalizovanej šedej hmote, ktoré sa počas nasledujúcich hodín šíria radiálne a axiálne do okolia. V priebehu minút dochádza k vzniku edému miechy, pričom edematózne tkanivo miechy môže v úseku poranenia vyplňať miechový kanál v celom jeho priemere. V dôsledku edému tkaniva dochádza



Obrázok 18. Schematické znázornenie mechanizmov úrazov, spôsobujúcich poranenie miechy. Hyperflexia, ku ktorej dochádza napríklad pri automobilových nehodách spôsobuje ruptúru zadných väzov. Naopak, hyperextenzia chrbtice spôsobuje ruptúru predných väzov. Pri kompresii stavcov dochádza k deštrukcii tela stavcov, pričom úlomky poškodzujú tkanivo miechy. Pri rotačných poraneniach dochádza ako k ruptúre zadných väzov, tak k fraktúram tela stavcov (upravené podľa Morton a Fontaine, 2008).

k útlaku vén, čo podmieňuje vznik, respektíve prehĺbenie ischemie. Výsledkom je zlyhanie autoregulačných mechanizmov. Miechový neurogénny šok spôsobuje pokles systémového krvného tlaku, čo ďalej prehĺbuje ischemiu tkaniva miechy. Ischemia spôsobuje uvoľnenie toxických látok a elektrolytov z poškodených neurónov, čo podmieňuje sekundárne poškodenie miechy, ktoré spôsobuje zánik ďalších neurónov, ktoré neboli poškodené iniciálnou mechanickou traumou. Okrem toho sú poranenia miechy často sprevádzané traumou ďalších orgánov, čo spôsobuje hypoxiu, hypotenziu, hypertermiu alebo hypotermiu, prípadne hypoglykémiu alebo hyperglykémiu.

Sekundárne poškodenie miechy je dôsledkom edému, ischémie, excitotoxicity a zápalu, ktoré zvyšujú počet zanikajúcich neurónov. Tieto procesy vedú k narušeniu hemato-encefalickej bariéry, vzniku kavitácií a demyelinizácii, čím dochádza k narušeniu reparačných procesov v poškodenej mieche. Oxidačne a proteolyticky pôsobiace enzýmy neutrofilov sterilizujú poškodenú oblasť a vytvárajú tak podmienky pre reparačné deje. Neutrofilý ale môžu taktiež spôsobovať ďalšie poškodenie nervového tkaniva. Postihnutú oblasť infiltrujú aj makrofágy, pričom uvoľňujú prozápalové cytokíny, reaktívne formy kyslíka a oxidu dusnatého a proteázy, čím prispievajú k ďalšiemu poškodeniu.

V okolí poškodenia tkaniva miechy dochádza k retrakcii proximálnych úsekov axónov, pričom axóny sa zväčšujú. Distálny úsek axónov zaniká mechanizmom Wallerianovej degenerácie. V centre poškodeného tkaniva sa vytvára pseudocysta, t.j. kavita vyplnená tekutinou. K uvedeným zmenám dochádza najčastejšie pri kontúziách, menej často pri transekciiach miechy. V okolí pseudocysty sa formuje jazvovité tkanivo, ktoré pozostáva z bunkových a extracelulárnych zložiek. Jazva v poškodenej mieche zabraňuje regenerácii axónov a tým podmieňuje permanentný neurologický deficit.

Bezprostredne po poškodení miechy dochádza k úplnej strate funkcií pod úrovňou poškodenia. Tento stav sa môže vyvinúť aj v prípade, že ide o nekompletné poškodenie miechy, čím sa poranenie javí rozsiahlejším ako v skutočnosti je. Tento stav, označovaný ako miechový šok, môže pretrvávajúť niekoľko hodín až niekoľko týždňov. Neurologické symptómy prejavujúce sa pod miestom poškodenia zahŕňajú chabú paralýzu všetkých kostrových svalov, stratu všetkých spinálnych reflexov, stratu vnímania bolesti a ďalších senzitívnych vnemov ako aj stratu propiocepce, dysfunkciu močového mechúra a čriev (môže sa vyvinúť paralytický ileus) a stratu termoregulačných funkcií. Návrat vybaviteľnosti miechových reflexov poukazuje na odznenie miechového šoku. Postupne, ako dochádza k obnove reflexných funkcií, sa vyvíja spastická paraplégia alebo kvadruplégia spojená s hyperreflexiou a extenzorovou plantárnou reakciou. Môže byť prítomná aj chabá atrofická paralýza (v dôsledku poškodenia dolných motoneurónov) a to v závislosti od miechového segmentu, ktorý bol poškodený. Taktiež môže dôjsť k obnove niektorých reflexných funkcií močového mechúra a čriev (tab. 8).

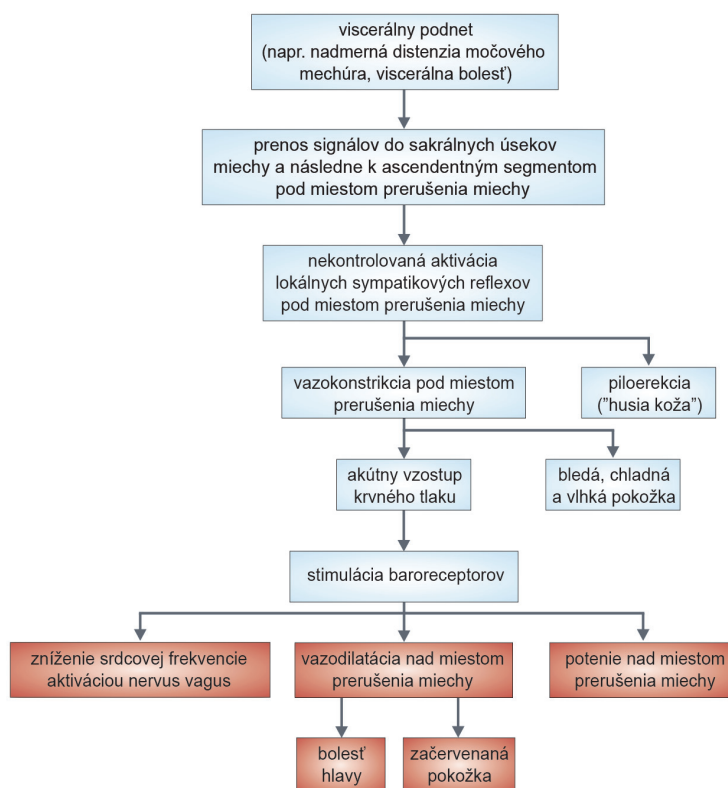
U pacientov s poškodením miechy v cervikálnej alebo hornej torakálnej oblasti sa vyvíja život ohrozujúci stav, označený ako neurogénny šok. Neurogénny šok je typom distribučného šoku, ktorý je spôsobený výpadkom regulácie sympatikového nervového systému štruktúrami mozgového kmeňa a vyššími úrovňami mozgu. Pokles aktivity sympatikových pregangliových a postgangliových neurónov vedie k hypotenzii v dôsledku periférnej vazodilatácie. Je prítomná aj bradykardia (v dôsledku funkčnej prevahy parasympatikovej inervácie srdca) a strata kardioakceleračných reflexov. Strata regulačného vplyvu z termoregulačného centra mozgu vedie k neprítomnosti potenia v koži, inervovanej nervami vychádzajúcimi z miechových segmentov nachádzajúcich sa pod miestom poškodenia.

Medzi chronické následky poškodenia miechy na úrovni stavca T6 alebo vyššie patrí autonómna dysreflexia, respektíve hyperreflexia. Táto potenciálne život ohrozujúca komplikácia sa môže vyskytnúť kedykoľvek po odznení spinálneho šoku. Autonómna dysreflexia je charakterizovaná náhlymi epizódami hypertenzie, bolesti hlavy, bradykardie, začervenaním v hornej časti tela, vazokonstrikciou v dolnej časti tela, piloerekciou (husia koža) a potením. Medzi zvyčajné podnety, ktoré indukujú reakcie autonómnej dysreflexie patrí aktivácia viscerálnych alebo kožných nociceptorov pod úrovňou miesta poškodenia miechy. Častou príčinou je aj naplnený močový mechúr

Úsek miechy	Motorické funkcie	Hlboké šľachové reflexy	Vôľou ovládané funkcie čriev
C1–C4	kvadruplégia: strata všetkých motorických funkcií od úrovne krku nadol	všetky zaniknuté	bez vôľovej kontroly
C5	kvadruplégia: strata všetkých funkcií pod horným okrajom lopatky intaktné: m. sternocleidomastoideus, cervikálne paraspínálne svaly a m. trapezius – možnosť pohybovať hlavou	C5, C6 (m. biceps)	bez vôľovej kontroly
C6	kvadruplégia: strata všetkých funkcií pod oblasťou ramien a horných končatín, bez postihnutia motoriky lakťového kĺbu, predlaktia a rúk intaktné: m. deltoideus a vonkajšie rotátory lopatky	C5, C6 (m. brachioradialis)	bez vôľovej kontroly
C7	kvadruplégia: strata motorickej kontroly časti paží a rúk intaktné: vôľou ovládaná kontrakcia m. depressor abductor lakt'a, vnútorných rotátorov a extenzorov zápästia	C7, C8 (m. triceps)	bez vôľovej kontroly
C8	kvadruplégia: strata motorických funkcií časti paží a rúk intaktné: čiastočná vôľová kontrola extenzorov lakťového kĺbu, zápästia, extenzia a flexia prstov		bez vôľovej kontroly
T1–T6	paraplégia: strata motorických funkcií pod stredovou oblasťou hrudníka, zahŕňajúca svaly trupu intaktné: motorika v oblasti ramien, hornej časti hrudníka, paží a rúk		bez vôľovej kontroly
T6–T12	paraplégia: strata kontroly motorických funkcií od úrovne pása nadol intaktné: ramená, paže, ruky a dlhé svaly trupu		bez vôľovej kontroly
L1–L3	paraplégia: strata kontroly motorických funkcií panvy a dolných končatín intaktné: ramená, paže, ruky, trup, rotácia a flexia v bedrovom kĺbe a čiastočne zachovaná flexia dolných končatín	L2–L4 (patelárny reflex)	bez vôľovej kontroly
L4–S5	paraplégia: nekompletná segmentálna kontrola motoriky: L4–S1: abduktor a vnútorný rotátor bedrového kĺbu, dorziflexia členka a inverzia chodidla L5–S1: everzia chodidla S1–S2: plantárna flexia S2–S5: regulácia činnosti čriev a močového mechúra	S1–S2 (členkový reflex)	možná porucha vôľovej regulácie činnosti čriev a močového mechúra S2–S4: regulácia kontinencie moču S3–S5: regulácia kontinencie čriev (perianálne svaly)

Tabuľka 8. Prehľad motorických a senzitivných funkcií, hlbokých šľachových reflexov, respiračných a vylučovacích funkcií u jedincov s kompletnou transekciou miechy na rôznych úrovniach (upravené podľa Morton a Fontaine, 2008).

Senzitívne funkcie	Respiračné funkcie
strata všetkých senzitivných funkcií od oblasti krku nadol (C4 inervuje oblasť kľúčnej kosti)	strata nevôľových (frenických) a vôľových (interkostálnych) respiračných funkcií (potrebná ventilačná podpora a tracheostómia)
strata citlivosti pod kľúčnou kosťou a prevažnej časti paží a rúk, hrudníka, brucha a dolných končatín intaktné: hlava, plecia, oblasť m. deltoideus, kľúčnej kosti, časti predlaktia (C5 inervuje laterálny úsek horných končatín)	nervus phrenicus je intaktný, musculi intercostales postihnuté
strata citlivosti ako pri C5, avšak zachovaná citlivosť paží a palca intaktné: hlava, plecia, paže, dlane a palec (C6 inervuje predlaktie a palec)	nervus phrenicus je intaktný, musculi intercostales postihnuté
strata citlivosti pod úrovňou kľúčnej kosti a väčšej časti paží a rúk intaktné: hlava, plecia, väčšia časť paží a rúk (C7 inervuje stredné prsty)	nervus phrenicus je intaktný, musculi intercostales postihnuté
strata citlivosti od úrovne hrudníka a časti rúk intaktné: citlivosť v oblasti tváre, pliec, paží a rúk a časti hrudníka (C8 inervuje malíček)	nervus phrenicus je intaktný, musculi intercostales postihnuté
strata citlivosti pod stredovou oblasťou hrudníka intaktné: nad stredovou oblasťou hrudníka, zahŕňa to aj paže a ruky (T1 a T2 inervujú vnútornú časť paží; T4 inervuje oblasť bradaviek)	nervus phrenicus je intaktný, musculi intercostales sú čiastočne postihnuté
strata citlivosti od oblasti pása nadol intaktné: plecia, hrudník, paže a ruky (T10 inervuje umbilicus; T12 inervuje oblasť slabín)	bez postihnutia dýchacích svalov
strata citlivosti spodnej časti brucha a dolných končatín intaktné: všetky vyššie uvedené a čiastočná citlivosť na vnútornej a prednej ploche stehien (L3 inervuje kolenný kĺb)	bez postihnutia dýchacích svalov
lumbárne senzitivné nervy inervujú horný úsek nôh a časť dolného úseku nôh L5: mediálnu oblasť nôh S1: laterálnu oblasť nôh S2: zadnú oblasť povrchu stehien a lýtok sakrálné senzitivné nervy inervujú dolný úsek dolných končatín, chodidlá a perineum	bez postihnutia dýchacích svalov



Obrázok 19. Schematické znázornenie mechanizmov podieľajúcich sa na autonómnej dysreflexii, ktorá vzniká v dôsledku transektie miechy na úrovni T6 alebo vyššie. Takéto poškodenie miechy vedie k prerušeniu pôsobenia štruktúr mozgu na sympatikové pregangliové neuróny v intermediolaterálnom stĺpci miechy, nachádzajúce sa pod miestom lézie. Reflexná aktivácia sympatikových pregangliových neurónov pod miestom lézie spôsobuje nadmernú vazokonstrikciu ciev inervovaných týmito neurónmi. Tým dochádza k zvýšeniu krvného tlaku a piloerekcii, koža je bledá, chladná a vlhká. V dôsledku zvýšenia krvného tlaku dochádza k stimulácii baroreceptorov a následným kompenzačným reakciám nad miestom prerušenia miechy, ktoré zahŕňajú zníženie srdcovej frekvencie, vazodilatáciu a potenie (upravené podľa Porth, 2004).

alebo črevo. Stimulácia aferentných nociceptívnych dráh spôsobuje aktiváciu sympatikových pregangliových neurónov miechy a následne reflexnú vazokonstrikciu. Nepreržitá aktivácia neurónov sympatika pod miestom lézie miechy spôsobuje výrazné zvýšenie krvného tlaku. Hypertenzia následne aktivuje baroreflexnú reakciu, pričom dochádza k bradykardii a vazodilatácii ciev nad úrovňou poškodenia miechy, ktorá podmieňuje začervenanie kože. Descendentná regulačná signalizácia z mozgu ale nemôže byť prenesená cez miesto poškodenia miechy a teda nedochádza k inhibícii aktivity sympatikových neurónov pod miestom lézie. Dôsledkom je výrazné zvýšenie krvného tlaku, ktoré môže viesť až k intrakraniálnemu krvácaniu (obr. 19).

Choroby periférnych nervov

Choroby periférnych nervov súvisia s poškodením, alebo dysfunkciou tiel neurónov, myelínových obalov alebo axónov. Choroby môžu byť podmienené geneticky, metabolicky, traumou, infekciou, zápalom, chronickou somatickou chorobou alebo sú dôsledkom pôsobenia toxických látok. Periférne neuropatie môžu postihovať jeden nerv, viacero ohraničených nervov alebo postihujú nervy všeobecne.

Metabolicky a toxicky podmienené neuropatie

Na etiopatogenéze diabetickej neuropatie sa podieľa oxidačný stres, akumulácia polyolov, znížená tvorba oxidu dusnatého, narušenie funkcie endotelu, alterovaná aktivita $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP-ázy}$ a homocysteinémia. Na vzniku neuropatie sa môže podieľať aj alkoholizmus a nedostatok vitamínov zo skupiny B. Mukózne depozity v mäkkých tkanivách spôsobujúce kompresiu nervov sú prítomné pri hypertyroidizme. Neuropatie spojené s nadmernou tvorbou rastového hormónu (akromegália) sú podmienené proliferáciou subperineurálneho tkaniva a znížením počtu myelinizovaných a nemyelinizovaných nervových vlákien.

Autonómne neuropatie

Autonómne neuropatie sú skupinou chorôb, ktoré sú charakterizované selektívnym postihnutím tenkých, málo myelinizovaných alebo nemyelinizovaných vlákien autonómnych nervov. Prejavujú sa narušením činnosti kardiovaskulárneho, gastrointestinálneho, urogenitálneho, sudomotorického a pupilomotorického systému. Najčastejšou príčinou autonómnej neuropatie je diabetes mellitus, môžu byť ale aj dôsledkom ukládania amyloidu, súčasťou paraneoplastického syndrómu, dôsledkom pôsobenia neurotoxínov alebo infekcií.

Bellova obrna

Bellova obrna (idiopatická obrna nervus facialis) patrí medzi najčastejšie lézie VII. hlavového nervu. Ide o mononeuritídu n. VII, na vzniku ktorej sa podieľa zápalová reakcia vo foramen stylomastoideus alebo jeho okolí, prípadne v canalis facialis. V dôsledku edému tkaniva nervu dochádza k jeho kompresii, ischémii a demyelinizácii.

Viacere nálezy naznačujú, že Bellova obrna je spôsobená vírusovou infekciou, pričom u pacientov boli zistené protilátky proti vírusu herpes simplex a herpes zoster.

Symptómy Bellovej obrny sa vyvíjajú rýchlo v rozmedzí 24 až 48 hodín a závisia od miesta postihnutia nervus facialis. Je prítomná ipsilaterálna paréza svalov tváre, dochádza k poklesu ústneho kútika, potrava môže vytekať z úst, vrásky sú vyhladené. Je znížený až nevýbavný korneálny a nazolabiálny reflex, nie je možné dovrieť oko (lagoftalmus), je prítomná hyperakúzia a dochádza k poklesu tvorby slz. Taktiež môže dôjsť k poklesu chuťových vnemov, avšak senzitívne vnemy z oblasti tváre ostávajú vo všeobecnosti zachované.

Nervovosvalové choroby

Nervovosvalové choroby sú podmienené narušením prenosu signálov z motoneurónov na myocyty priečne pruhovaných svalov. Zahrňajú autoimunitné choroby (myasthenia gravis, Lambert-Eatonov syndróm), botulizmus a kongenitálne myastenické syndrómy.

Myasthenia gravis

Myasthenia gravis je chronická autoimunitná choroba, pri ktorej dochádza k väzbe autoprotilátok na postsynaptické nikotínové receptory na nervovosvalovej platničke. Dôsledkom narušenia prenosu signálov na nervovosvalovej platničke je výrazná svalová slabosť a rýchla unaviteľnosť. Svalová slabosť sa začína na okohybných svaloch (diplopia a ptóza) a svaloch hlavy a krku (dysartria a dysfágia) a postupuje na svaly končatín. Môže dôjsť aj k postihnutiu respiračného svalstva. Svalová slabosť sa zvyrazňuje v rámci dňa, najvýraznejšia býva večer. Vyvolávajú ju, respektíve zvyrazňujú rôzne faktory, medzi ktoré patria infekcia, horúčka, fyzický alebo emočný stres.

Pri myasthenia gravis sa u veľkej časti pacientov tvoria protilátky proti nikotínovému typu cholinergických receptorov, ktoré sa nachádzajú na neuromuskulárnej platničke a sprostredkujú kontrakčnú reakciu priečne pruhovaných svalov. Autoprotilátky vedú k zníženiu počtu funkčných nikotínových receptorov, nakoľko komplex protilátka-receptor podlieha endocytóze. Dôsledkom zníženia počtu funkčných nikotínových receptorov je svalová slabosť a rýchla unaviteľnosť. Charakteristickým prejavom myasthenia gravis je zvýraznenie svalovej slabosti v dôsledku opakovanej alebo dlhodobo pretrvávajúcej kontrakcie daných svalových skupín. Na tomto jave sa podieľa deplécia acetylcholínu v presynaptických nervových zakončeníach nervovosvalovej platničky, čo podmieňuje zlyhanie prevodu vzruchov z motoneurónov na svalové vlákna. Fáza odдыхu umožní resyntézu acetylcholínu a tým aj obnovenie kontrakcií svalových vlákien v reakcii na aktiváciu motoneurónov. U veľkej časti pacientov s myasthenia gravis sú prítomné abnormality týmusu (napr. hyperplázia, neoplázia), ktoré sa pravdepodobne podieľajú na indukcii autoimunitnej reakcie.

Odlišnú formu myasthenia gravis predstavujú pacienti, u ktorých sú prítomné autoprotilátky proti svalovo špecifickej tyrozínovej kináze. Táto kináza je nevyhnutná pre tvorbu zoskupení nikotínových receptorov nervovosvalovej platničky.

Lambert-Eatonov syndróm

Lambert-Eatonov myastenický syndróm je idiopatický alebo paraneoplastický syndróm, ktorý sa vyznačuje prítomnosťou protilátok proti presynaptickým napäťovo riadeným vápnikovým kanálom typu P/Q. Ako paraneoplastický syndróm je relatívne často prítomný u pacientov s karcinómom pľúc. Väzba protilátok znižuje vstup iónov vápnika do presynaptického nervového zakončenia. Vápnik sa zúčastňuje procesov, ktoré podmieňujú fúziu vezikúl obsahujúcich neurotransmiter s membránou a následné uvoľnenie neurotransmitera do synaptickej štrbiny. Protilátky pri Lambert-Eatonovom syndróme sa viažu na vápnikové kanály presynaptických zakončení motoneurónov v nervovosvalovej platničke, a tým bránia uvoľneniu acetylcholínu. Zablockované uvoľňovanie acetylcholínu v nervovosvalovej platničke podmieňuje vznik svalovej slabosti, ktorá sa najvýraznejšie prejavuje na proximálnych svalových skupinách, pričom je výraznejšia na dolných ako na horných končatinách.

Vývinové poruchy nervového systému

Na vzniku vývinových porúch nervového systému sa podieľajú genetické faktory, toxické látky, deficiencia vitamínov, infekcie a ďalšie faktory vonkajšieho prostredia. Vývinové poruchy nervového systému je možné klasifikovať aj na základe vývinových štádií, v priebehu ktorých k nim dochádza.

Defekty nervovej trubice

Nervová trubica sa uzatvára medzi 18. až 26. gestačným dňom. Narušenie uzatvárania nervovej trubice môže spôsobiť vznik anencefálie, encefalokély a spina bifida. Na vzniku defektov nervovej trubice sa podieľajú chromozomálne aberácie, mutácie génov a pôsobenie teratogénov. Podľa toho, či oblasť defektu komunikuje s vonkajším prostredím, sa delia na otvorené, kedy je nervové tkanivo exponované vonkajšiemu prostrediu, alebo je prekryté iba membránou, a uzavreté, keď je oblasť defektu prekrytá normálnou kožou.

Spina bifida predstavuje vývinovú abnormalitu charakterizovanú narušením uzavretia kostného obalu miechy (nervovej trubice), pričom miecha a meningy môžu cez tento defekt vyčnievať. Ak nie je táto abnormalita viditeľná, označuje sa ako spina bifida occulta. V prípade, že dochádza k protrúzii vakovitého útvaru smerom navonok, označuje sa ako spina bifida cystica, ktorá sa ďalej delí podľa typu nervových tkanív, ktoré obsahuje (napr. meningokéla, meningo-myelokéla alebo myelomeningokéla).

Predpokladá sa, že na vzniku defektu vo vývine nervovej trubice sa podieľajú ako genetické tak environmentálne faktory, zahŕňajúce chromozomálne abnormality, kongenitálnu infekciu vírusom rubeoly, u matky príjem alkoholu, nadmerný príjem vitamínov (napr. vitamín A) alebo nedostatok vitamínov (napr. kyselina folová) a užívanie antiepileptík.

Spina bifida occulta vzniká v dôsledku nezrastenia zadných výbežkov stavcov. Vo väčšine prípadov sa defekt nachádza v lumbosakrálnej oblasti, najčastejšie postihuje piaty lumbálny a prvý sakrálny stavec. Spina bifida occulta sa môže prejavovať zmenami na koži a jej ochlpení, kedy sú v okolí chrbtice prítomné buď veľmi hrubé alebo naopak tenké chlpy, v stredovej čiare môže byť prítomná jamka s dutinou alebo bez dutiny, s kožným tmavočerveným angiómom alebo subkutánnou hmotou, tvorenou

zväčša lipómom alebo kožnou cystou. Spina bifida occulta zväčša nespôsobuje závažnejšie neurologické poruchy. Bežné lumbosakrálne defekty môžu podmieňovať narušenie chôdze, pozíčné deformity nohy alebo dysfunkcie močového mechúra a čriev. Tieto symptómy sa prejavujú počas detstva v obdobiach rýchleho rastu.

Pri meningokéle je prítomný vakovitý útvar vyplnený cerebrospinálnou tekutinou, ktorý vyčnieva cez defekt chrbtice, avšak neobsahuje miechu. Meningokéla sa vyskytuje s rovnakou frekvenciou v cervikálnej, torakálnej a lumbálnej oblasti. Myelomeningokéla alebo meningomyelokéla predstavujú deformity, ktoré obsahujú meningesy, cerebrospinálnu tekutinu a časti miechy, ktoré vyčnievajú z defektu chrbtice a tvoria cyste podobný vakovitý útvar. Tieto defekty sa najčastejšie vyskytujú v lumbálnej a lumbosakrálnej oblasti chrbtice, ktoré predstavujú posledné oblasti, v ktorých dochádza k uzavieraniu nervovej trubice počas fetálneho vývoja. Vak zahŕňa transparentný membránový kryt, ktorý môže mať na vnútornom povrchu prichytené nervové tkanivo. Membrána môže byť počas pôrodu neporušená alebo dochádza k jej ruptúre, čím sa zvyšuje riziko infekcie a poškodenia nervového tkaniva. Často dochádza k permanentnému neurologickému poškodeniu, ktoré spôsobuje motorickú slabosť alebo paralýzu a senzorické poruchy pod úrovňou defektu miechy. Sú prítomné aj poruchy močového mechúra a čriev, skolióza, hydrocefalus a epileptické záchvaty. Neurologické defekty sa zhoršujú počas toho, ako dieťa rastie a miecha stúpa v chrbticovom kanáli, čím dochádza k natiahovaniu primárnej jazvy a tým k napínaniu miechy.

Poruchy regionalizácie

Narušenie vývinu prednej časti nervovej trubice a príslušných štruktúr spôsobuje abnormality mozgu a tváre. Najzávažnejšou poruchou je holoprosencefália, ktorá je podmienená tým, že nedošlo k rozdeleniu prosencefala na dve mozgové hemisféry. Závažnosť postihnutia je značne variabilná, zväčša je ale nezlučiteľná so životom. Miernejšou poruchou je aplázia olfaktorických štruktúr bez prítomnosti iných malformácií mozgu.

Poruchy vývinu mozgovej kôry

V dôsledku narušenia proliferácie a diferenciácie buniek môže vzniknúť mikrocefália alebo megacefália. Mikrocefália je charakterizovaná abnormálne malým obvodom hlavy, ktorá je disproporčne menšia vzhľadom na telo. Zvyčajne je spojená s výraznými abnormalitami mozgu a narušením procesov učenia. Megacefália je charakterizovaná zväčšením objemu mozgu. Môže byť spojená s narušením procesov učenia, neurologickými abnormalitami a záchvatovými stavmi. Ako hemimegacefália sa označuje unilaterálne zväčšenie jednej strany mozgu, niekedy iba hemisféry. Medzi neurologické prejavy patria ťažko ovplyvniteľné záchvatové stavy, vývinové oneskorenie a hemiparéza.

Pri narušení migrácie prekursorov neurónov do ich cieľových oblastí v mozgovej kôre dochádza k vzniku heterotopii. Oblasti neuronálnej heterotopie (napr. ostrovčeky šedej hmoty nachádzajúce sa abnormálne mimo mozgovej kôry) sa môžu vyskytovať v periventrikulárnej oblasti (nodulárna heterotopia) alebo v subkortikálnych vrstvách, čím vzniká obraz „zdvojenej“ mozgovej kôry (laminárna heterotopia). Podkôrová laminárna heterotopia je geneticky podmienená choroba viazaná na chromozóm X. Pri nodulárnej heterotopii sa nachádzajú ostrovčeky neurónov a buniek glie v subependymálnom priestore v okolí mozgových komôr. Heterotopia je častou príčinou vzniku epilepsie.

Mozgová obrna

Mozgová obrna zahŕňa rôznorodú skupinu invalidizujúcich syndrémov, ktoré sa objavujú v detstve a zahŕňajú permanentné a neprogredujúce poškodenie vyvíjajúceho sa mozgu. K tomuto poškodeniu môže dôjsť:

- počas fetálneho obdobia;
- pred, počas alebo tesne po pôrode;
- včasne po narodení.

Poškodenie sa týka horných motorických neurónov, ktoré regulujú vôľovú a mimovôľovú motoriku. Dôsledkom sú symptómy zahŕňajúce spasticitu, ataxiu, dyskinéziu alebo ich kombináciu. Symptómy v dôsledku poškodenia motorických funkcií pretrvávajú celý život. Aj keď dominujú motorické symptómy, dochádza aj k narušeniu vnímania podnetov, správania, kognitívnych funkcií a komunikácie. Medzi etiopatogenetické faktory podmieňujúce vznik mozgovej obrny patria:

- prenatálna infekcia alebo choroba matky;
- mechanická trauma hlavy pred, počas alebo po pôrode;
- pôsobenie neurotoxínov;
- znížený prísun kyslíka do tkaniva mozgu.

Medzi rizikové faktory patria neonatálna hypoglykémia, ikterus, predčasný pôrod a nízka pôrodná hmotnosť. Vo väčšine prípadov je príčina multifaktoriálna, pričom v 70–80% nie je možné príčinu jednoznačne určiť. Predpokladá sa, že okrem environmentálnych faktorov sa na vzniku mozgovej obrny podieľajú viaceré genetické faktory, podobne ako pri iných neurovývinových chorobách.

Medzi zmeny, ktoré pretrvávajú v mozgu aj dlhú dobu po pôsobení prenatálnych, perinatálnych alebo postnatálnych poškodzujúcich faktorov podmieňujúcich vznik mozgovej obrny, patria deficit myelinizácie, zníženie neuronálnej plasticity a alterácia v počte buniek v tkanive mozgu. Predpokladá sa, že terciárne mechanizmy, ktoré sa podieľajú na týchto zmenách, zahŕňajú pretrvávajúci zápal a epigenetické zmeny, čo následne spôsobuje zastavenie maturácie oligodendrocytov, narušenie neurogenézy, aberácie v raste axónov a alterácie v synaptogenéze.

V dôsledku poškodenia motorických systémov mozgu je u jedincov s mozgovou

obrnou prítomná spasticita, ataxia, dystónia a atetóza. Pri spastickej forme mozgovej obrny je narušený prenos signálov z motorickej kôry (gyrus precentralis) cez capsula interna k motoneurónom miechy. Narušenie primárnej motorickej kôry alebo kortikospinálnej dráhy spôsobuje poruchu vôľových pohybov a kontroly jemnej motoriky. Spasticita môže byť dôsledkom poškodenia alebo abnormálnej signalizácie vo vestibulárnych a retikulárnych jadrách alebo ich traktoch, čo spôsobuje zníženie inhibičného pôsobenia na motoneuróny miechy. Poškodenie retikulospinálnej dráhy zvyšuje svalový tonus, zatiaľ čo poškodenie vestibulospinálnej dráhy, ktorá moduluje aktivitu svalov pôsobiacich proti gravitácii a rovnovážnych reflexov, spôsobuje zvýšený tonus extenzorov. Lézia v oblasti bazálnych ganglií nespôsobuje spasticitu, ale podieľa sa na vzniku dyskinéz. Bazálne gangliá vykazujú špecifické metabolické požiadavky obzvlášť v období 38. až 40. týždňa intrauterinného života a preto poškodzujúce noxy pôsobiace v tomto období môžu spôsobiť vznik dystónie. Na poškodení bazálnych ganglií sa môže podieľať aj výrazná hyperbilirubinémia, a to v dôsledku akumulácie metabolitov bilirubínu v neurónoch. Ataxia a hypotónia sú spojené s poškodením mozocha alebo cerebelárnych dráh.

Nádory nervového systému

Nádory nervového systému môžu vznikať primárne v mozgu a mieche, alebo tam môžu metastázovať nádory periférnych tkanív. Nádory môžu vznikať aj z buniek periférnych nervov. Vo všeobecnosti sa nádory podľa základných charakteristík delia na malígne a benígne. Pre nádory mozgu táto klasifikácia úplne neplatí, nakoľko aj histologicky benígny nádor môže v dôsledku expanzívneho rastu spôsobiť úmrtie. V terapii nádorov nervového systému sa využívajú chirurgické postupy (exstirpácia tkaniva nádoru), chemoterapia a rádioterapia. Pri chemoterapii zohráva významnú úlohu miera prestupu daného chemoterapeutika hemato-encefalickou bariérou.

Nádory mozgu a miechy

Nádory mozgu sa delia na tri základné typy: primárne intrakraniálne nádory neuroepitelových tkanív (napr. neuróny, glia), primárne intrakraniálne nádory, ktoré pochádzajú z tkanív lebečnej dutiny, ale nie sú priamo odvodené od samotného mozgového tkaniva (napr. meningy, hypofýza, epifýza) a metastázujúce nádory. Medzi najčastejšie primárne nádory mozgu u dospelých patria nádory astrocytového pôvodu. Medzi faktory podmieňujúce vznik nádorov centrálného nervového systému sa zaraďuje celé spektrum faktorov (napr. ionizačné žiarenie, pôsobenie chemických látok, vrodená alebo získaná imunosupresia).

Nádory gliálneho pôvodu zahŕňajú astrocytomy (astrocytový pôvod) a oligodendrogliomy (oligodendrocytový pôvod). Ependymomy vznikajú z jednovrstvového epitelu mozgových komôr a miechového kanála. Meningeomy vznikajú z buniek arachnoidálnych obalov mozgu a miechy. Primárne lymfómy centrálného nervového systému vznikajú z B lymfocytov, rastú periventrikulárne a difúzne, pričom sú obzvlášť časté u imunokompromitovaných jedincov.

Intrakraniálne lokalizované nádory spôsobujú ložiskové poruchy nervových funkcií a zvýšenie intrakraniálneho tlaku. Fokálne poruchy sú dôsledkom kompresie nervového tkaniva, nádorovej infiltrácie, narušenia krvného prietoku a edému mozgu. Relatívne častým symptómom je bolesť hlavy a záchvatové stavy. Nádory sa môžu nachádzať intraaxilárne (t.j. v tkanive mozgu) alebo extraaxilárne (t.j. mimo tkaniva mozgu v lebečnej dutine). Narušenie mozgových funkcií je zvyčajne závažnejšie pri rýchlo rastúcich infiltrujúcich intraaxilárnych nádoroch a to v dôsledku útlaku, infiltrácie a nekrózy tkaniva mozgu. Extraaxilárne nádory môžu dosiahnuť aj relatívne veľký

rozmer bez vzniku závažnejšej neurologickej symptomatológie. Mozgový edém, ktorý vzniká v okolí nádoru je zvyčajne vazogénneho typu, dochádza preto k vzostupu obsahu vody v mozgu a zväčšuje sa objem extracelulárnych tekutín. Edém je pravdepodobne dôsledkom zvýšenej permeability kapilár nádoru.

Nádorový rast môže spôsobiť zvýšenie intrakraniálneho tlaku, môže tiež dôjsť k obštrukcii prietoku cerebrospinálnej tekutiny s následným vývinom hydrocefalu. V závislosti od lokalizácie nádoru môže tiež dôjsť k posunom tkaniva mozgu a herniáciám. Symptomatológia závisí od rozmerov a lokalizácie nádoru. Medzi všeobecné prejavy patria bolesť hlavy, nauzea, vracanie, mentálne zmeny, edém papily optického nervu, alterácia senzorických a motorických funkcií a záchvaty. Fokálne neurologické prejavy závisia od lokalizácie nádoru. Patria medzi ne výpadky zorného poľa, zvýšená záchvatová pohotovosť, halucinácie, poruchy horných alebo dolných motoneurónov a ataxia.

Nádory periférnych nervov

Väčšina benígnych nádorov periférnych nervov nevzniká z neurónov, ale zo Schwannových buniek. Nádory periférnych nervov môžu vytvárať solitárne a ohraničené štruktúry, alebo môžu byť súčasťou neurofibromatózy.

Najčastejšími benígnymi nádormi obalov nervov sú solitárne schwannómy a solitárne neurofibrómy. Prejavy kompresie nervov, ktoré spôsobujú schwannómy, zahŕňajú bolesť a parestéziu. V prípade kompresie miechy alebo predných koreňov sú prítomné motorické symptómy.

Mnohonásobná neurofibromatóza je vývojová alterácia neuroektodermálneho tkaniva s výraznou tendenciou k neoplastickej proliferácii. Okrem nervového tkaniva sú postihnuté aj tkanivá kože, mezodermálne štruktúry (kosti a spojivé tkanivá) ako aj endodermálne štruktúry (napr. určité úseky čriev a appendix).

Malígne nádory periférnych nervov zvyčajne pochádzajú zo Schwannových buniek. Nádorová infiltrácia spôsobuje bolesť a vedie k poruchám funkcií periférnych nervov.

Geneticky podmienené choroby

V etiopatogenéze veľkej časti chorôb nervového systému zohrávajú určitú úlohu genetické faktory. Pri monogénových chorobách, akými sú napríklad defekty v génoch pre enzýmy zapojené v metabolických procesoch, je táto úloha zrejmá (napr. fenylketonúria). Avšak väčšina chorôb nervového systému, v ktorých etiopatogenéze zohrávajú úlohu genetické faktory, je podmienená polygénovo a na ich vzniku sa podieľajú aj vonkajšie faktory. Preto je obtiažne presne určiť význam alterácii v konkrétnych génoch v etiopatogenéze týchto chorôb (napr. schizofrénia, Alzheimerova choroba).

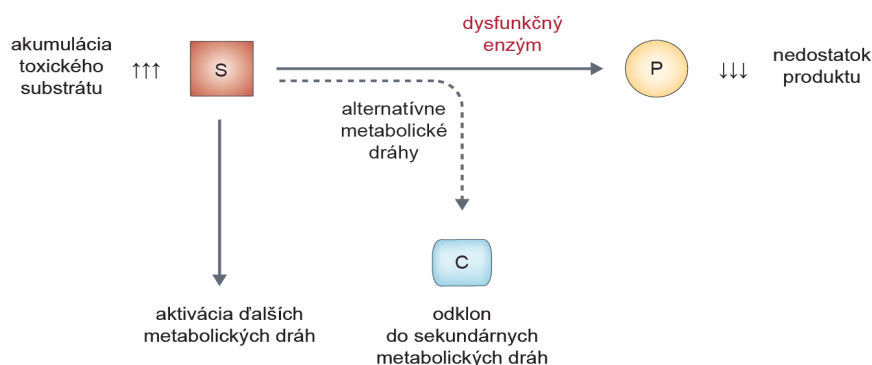
Genetické defekty môžu spôsobiť narušenie činnosti centrálného nervového systému prostredníctvom viacerých mechanizmov, ktoré zahŕňajú narušenie tvorby energie, alterácie vo vývine mozgu, abnormality neurotransmiterových systémov, pôsobenie toxických hladín substrátov a nedostatok produktov metabolických reakcií, ako aj narušenie tvorby a funkcie myelínu.

Poruchy metabolizmu

Genetické defekty podmienajúce poruchu metabolizmu sú dôsledkom tvorby aberrantného enzýmu. Genetický podklad mutácií môže byť heterogénny a môže zahŕňať ktorýkoľvek typ genetického defektu, od bodových mutácií, delécií a inzercií až po preusporiadanie poradia génov. Defekty génov, ktoré sa podieľajú na metabolizme aminokyselín, lipidov a sacharidov majú za následok hromadenie substrátu enzymatickej reakcie, ktorej enzým je dysfunkčný, nedostatok produktu a aktiváciu alternatívnych metabolických dráh (obr. 20). Výsledkom môže byť vznik acidózy, hyperamonémie alebo hypoglykémie, v dôsledku čoho dochádza k narušeniu činnosti centrálného nervového systému, ktoré môže byť ireverzibilné.

Poruchy metabolizmu aminokyselín

Poruchy metabolizmu aminokyselín spôsobujú nedostatočnú tvorbu ich metabolitov, ktoré môžu byť esenciálne pre normálnu činnosť mozgu. Samotná akumulácia substrátu môže interferovať s viacerými metabolickými procesmi.



Obrázok 20. Schematické znázornenie patogenetických mechanizmov spojených s vrodenými poruchami metabolizmu. Alterácia v gène pre biosyntetický enzým má za následok priamu toxicitu nahromadeného substrátu (S) enzymatickej reakcie, nedostatok produktu (P), aktiváciu alternatívnych metabolických dráh a odklon metabolitickej dráhy k tvorbe alternatívneho metabolitu (C) (upravené podľa Lanpher a spol., 2006).

Fenylketonúria

Defekt postihuje gén pre fenylalanínhydroxylázu, ktorá premieňa fenylalanín na tyrozín (autozomálne recesívny typ dedičnosti). Tyrozín je inkorporovaný do aminokyselinových reťazcov proteínov, okrem toho je premieňaný na biologicky aktívne molekuly ako sú dopamín, noradrenalín, adrenalín a melanín. Na poškodení mozgu sa okrem nedostatku metabolitov tyrozínu podieľa aj interferencia vysokých plazmatických hladín fenylalanínu s transportom ďalších aminokyselín do mozgu a premena fenylalanínu na abnormálne látky, ako je napríklad kyselina fenylpyrohroznová.

Choroba javorového sirupu

Defekt v gène pre dehydrogenázu vetvených α -ketokyselín spôsobuje zvýšenie plazmatických hladín leucínu, izoleucínu a valínu a ich degradačných produktov, α -ketokyselín (autozomálne recesívny typ dedičnosti). Neliečená choroba vedie k vzniku mentálnej retardácie.

Ďalšie poruchy metabolizmu aminokyselín

Narušenie morfológických a funkčných vlastností nervového systému, ktoré vedie k vzniku mentálnej retardácie spôsobujú aj ďalšie poruchy metabolizmu aminokyselín, ako sú napríklad cystationinúria, citrulinúria, hyperprolinémia, hydroxyprolinémia a hyperglycinémia.

Poruchy metabolizmu lipidov

Generalizovaná gangliozydóza

Defekt v gène pre špecifickú galaktozidázu spôsobuje zvýšenú akumuláciu gangliosidov a ďalších molekúl obsahujúcich karbohydráty v bunkách mozgu a vnútorných

orgánov (autozomálne recesívny typ dedičnosti). Akumulácia gangliozidov spôsobuje apoptózu neurónov, stres endoplazmatického retikula, narušenie myelínu a zápalovú reakciu. Prejavuje sa ataxiou, mentálnymi a motorickými poruchami.

Tay-Sachsova amaurotická familiárna idiocia

Defekt v géne pre hexóزامинидázu A, ktorá degraduje lipidy a gangliozidy v neurónoch (autozomálne recesívny typ dedičnosti), spôsobuje nadmernú akumuláciu lipidov a gangliozidov, čo vedie k deštrukcii buniek nervového systému. Prejavuje sa atrofiou optického nervu, poklesom motorických a mentálnych zručností. Ukladanie materiálu v neurónoch spôsobuje zväčšenie objemu mozgu a hlavy.

Glykosfingolipidóza (Fabryho choroba)

Defekt v géne pre lyzozomálnu α -galaktozylhydrolázu, ktorá degraduje intermediárne lipidové mediátory (globotriaosylceramid), spôsobuje zvýšenú akumuláciu ceramidu prevažne v endotelových bunkách ciev (na X chromozóm viazaný recesívny typ dedičnosti). Dôsledkom poškodenia endotelových buniek je zníženie prietoku orgánmi, napríklad mozgom. Prítomná je bolesť a pocit pálenia v oblasti rúk a nôh.

Cerebrozidová teaurizmóza (Gaucherova choroba)

Defekt v géne pre β -glukocerebrozidázu, ktorá štiepi veľké molekuly glukocerebrozidov na menšie ceramidy a jednoduché sacharidy, spôsobuje zvýšenú akumuláciu gangliozidov v bunkách pečene, sleziny, kostnej drene, pľúc a mozgu (autozomálne recesívny typ dedičnosti). Dochádza k poruchám mozgových funkcií, môžu byť prítomné záchvatové stavy.

Leukodystrofia (Krabbeho choroba)

Defekt v géne pre galaktocerebrozidázu, ktorá metabolizuje sfingolipidy galaktosylceramid a galaktosylsingoín (psychozín), spôsobuje demyelinizáciu a akumuláciu veľkých globoidných buniek obsahujúcich psychozín (autozomálne recesívny typ dedičnosti). Dochádza k demyelinizácii v centrálnom a periférnom nervovom systéme a k abnormálnemu vývinu bielej hmoty mozgu.

Sfingomyelínová lipidóza (Niemannova-Pickova choroba)

Defekt v géne pre sfingomyelínfosfodiesterázu 1 (typ A a B), ktorá premieňa sfingomyelín na ceramid, spôsobuje akumuláciu sfingomyelínu, cholesterolu a ďalších lipidov (autozomálne recesívny typ dedičnosti). Je prítomná mentálna retardácia, pokles motorických zručností, problémy s prehĺtaním, záchvatové stavy, problémy so zrakom, spastické pohyby a svalová rigidita.

Poruchy metabolizmu sacharidov

Poruchy metabolizmu sacharidov sa označujú aj ako glykogenózy. Patrí sem skupina chorôb, pre ktoré je charakteristická zvýšená akumulácia normálneho alebo atypického glykogénu v bunkách a to v dôsledku zvýšenej biosyntézy glykogénu alebo v dôsledku poruchy jeho odbúravania.

Gierkeho choroba

Je prítomný defekt v géne pre glukóza-6-fosfatázu, ktorá degraduje glykogén na glukózu, respektíve v géne pre glukóza-6-fosfáttranslokázu (autozomálne recesívny typ dedičnosti). Je prítomná iritabilita, tremor, cyanóza, záchvatové stavy, apnoe a kóma.

Galaktozémia

Je prítomný defekt v géne pre enzým galaktóza-1-fosfáturidytransferázu, ktorá premieňa galaktózu na glukózu (autozomálne recesívny typ dedičnosti). Zvýšené hladiny galaktóza-1-fosfátu pôsobia poškodzujúco na centrálny nervový systém. Je prítomná iritabilita, letargia, záchvatové stavy a mentálna retardácia.

Gargoylizmus

Defekt v géne pre α -L-iduronidázu, ktorá degraduje mukopolysacharidy, vedie k poruche mentálneho vývoja (autozomálne recesívny typ dedičnosti). Charakteristické sú deformity hlavy.

Iné geneticky podmienené choroby

Huntingtonova choroba

Huntingtonova choroba je pomerne často sa vyskytujúca neurodegeneratívna choroba s autozomálne dominantným typom dedičnosti (bližšie viď kapitola 8. *Neurodegeneratívne choroby*). U zdravých jedincov gén pre proteín huntingtín obsahuje 9-35 CAG opakovaní (triplet CAG kóduje aminokyselinu glutamín; 4p16.3). Predpokladá sa, že v neurónoch sa huntingtín podieľa na regulácii programovanej bunkovej smrti tým, že podporuje expresiu rastových faktorov. U postihnutých jedincov obsahuje gén pre huntingtín viac ako 36, často viac ako 60 CAG opakovaní.

Wilsonova choroba

Wilsonova choroba (hepatolentikulárna degenerácia) je charakterizovaná poruchou metabolizmu medi, spôsobenou defektom v géne pre enzým ATP-ázu typu 2 prenášajúcu meď (13q14.2-q21; autozomálne recesívny typ dedičnosti). Dôsledkom je znížená rýchlosť inkorporácie medi do ceruloplazmínu a znížená exkrécia medi žľou. Akumulácia medi v tkanivách podmieňuje klinickú manifestáciu choroby, ktorá zahŕňa cirhózu, hemolytickú anémiu, renálne tubulárne zmeny, Kayser-Fleischerov prstenec a poškodenie mozgu. Medzi prvé prejavy akumulácie medi v mozgu patria najčastejšie extrapyramídové symptómy, zahŕňajúce postihnutie orofaryngeálneho svalstva (poruchy prehĺtania). Typickým príznakom je tremor končatín alebo hlavy a celkové spomalenie pohybov tela. Postihnuté je aj svalstvo jazyka, pier, faryngu a laryngu, čo podmieňuje vznik dyzartrie. Prítomné býva aj postihnutie správania, prejavujúce sa napríklad depresiou, anxiitou, agresívnym alebo inak neadekvátnym správaním, postupne môže dôjsť k poklesu intelektu.

Friedreichova ataxia

Defekt v géne pre proteín frataxín (9q13) spôsobuje narušenie tvorby ATP oxidatívnu fosforyláciou. Vo väčšine prípadov ide o mutáciu označovanú ako opakovanie GAA tripletu (autozomálne recesívny typ dedičnosti). Medzi skoré prejavy choroby patria progresívna svalová slabosť dolných končatín, ataxia, narušenie vnímania polohy nôh a strata šlachových reflexov dolných končatín. Neskoré prejavy zahŕňajú narušenie reči a prehĺtania (znížená koordinácia svalov jazyka), strata šlachových reflexov na všetkých končatinách a poruchy pohybov (tremor, dystónia, chorea).

Spinocerebelárna ataxia

Spinocerebelárna ataxia je skupina asi 30 autozomálne dominantných chorôb s rozdielnym genetickým podkladom, pri ktorých dochádza k zániku neurónov cerebela a pravdepodobne aj mozgového kmeňa a miechy. Zatiaľ čo niektoré typy choroby sú dôsledkom bodových mutácií, iné sú dôsledkom prítomnosti nadmerného počtu opakovaní trinukleotidov. Spinocerebelárna ataxia je charakterizovaná ataxiou, stratou koordinácie pohybov a rozvojom ďalších neurologických deficitov.

Chromozomálne aberácie

Downov syndróm

Downov syndróm, trizómia 21 chromozómu, je jednou z najčastejších chromozómových abnormalít vyskytujúcich sa u ľudí. Dochádza k redukcii objemu frontálnych a temporálnych lalokov, k alterácii mikroarchitektúry mozgovej kôry, alterácii cholinergickej, sérotoninergickej a noradrenergickej neurotransmisie. Prítomné sú poruchy učenia, pamäti a jazykových funkcií. U jedincov s Downovým syndrómom je prítomná vrodená porucha intelektu na úrovni oligofrénie, ktorá sa postupne s vekom prehľbuje. V mozgu jedincov s Downovým syndrómom sa nachádzajú agregáty podobné ako u pacientov s Alzheimerovou chorobou (gén pre amyloidový prekursorový proteín sa nachádza práve na 21 chromozóme).

Psychické poruchy

Psychické procesy sú výsledkom neurochemickej signalizácie v mozgu. Prenos a spracovanie signálov štruktúrami mozgu je podmienené usporiadaním neuronálnych okruhov a procesmi spojenými s prenosom signálov na chemických, v menšej miere aj elektrických synapsách. Obrovské množstvo neuronálnych okruhov a veľké množstvo neurotransmiterov a ich receptorov podmieňuje vysokú mieru komplexity psychických procesov.

Alterácie v usporiadaní nervových okruhov a v prenose signálov na úrovni synáps podmieňujú vznik širokého spektra psychických porúch. Genetické faktory a faktory pôsobiace vo včasných vývinových štádiách (napr. infekcie) môžu ovplyvniť vývin nervového systému, dôsledkom čoho je abnormálne zastúpenie neurónov v určitých štruktúrach mozgu (napr. v jednotlivých vrstvách mozgovej kôry) a alterácie v činnosti neuronálnych okruhov. Faktory pôsobiace počas dospievania a v dospelosti (napr. pôsobenie stresorov, zápalové choroby, toxické látky) ovplyvňujú činnosť neurónov, napríklad prostredníctvom epigenetických modifikácií. V prípade, že alterácie na úrovni neuronálnych okruhov a synáps presiahnu kompenzačné schopnosti mozgu, dochádza k manifestácii psychických porúch.

19

Schizofrénia

Schizofréniu charakterizuje komplexné narušenie psychických funkcií. Predpokladá sa, že schizofrénia je skôr syndróm s niektorými charakteristickými a viacerými nešpecifickými symptómami ako jedna choroba. Prevalencia schizofrénie je konzistentná vo všetkých skúmaných populáciách a dosahuje asi 1%. Na etiopatogenéze schizofrénie sa podieľa celé spektrum faktorov, z ktorých sú pravdepodobne najdôležitejšie genetické faktory, faktory pôsobiace počas tehotenstva (napr. vírusové infekcie) a dysfunkcia neurotransmiterových systémov.

Na etiopatogenéze schizofrénie sa výraznou mierou podieľajú genetické faktory, pričom miera heritability sa odhaduje až na 80%, nejedná sa ale o monogénovú chorobu. V súčasnosti je akceptovaný fakt, že schizofrénia je polygénová choroba, ktorá zahŕňa alterácie vo veľkom počte génov. Génové abnormality, spoločne s pôsobením ďalších faktorov (napr. intrauterinné infekcie) môžu narušiť vývin kôrových štruktúr mozgu. To môže spoločne s alteráciou v expresii receptorov pre neurotransmitery spôsobiť narušenie činnosti neurotransmiterových systémov.

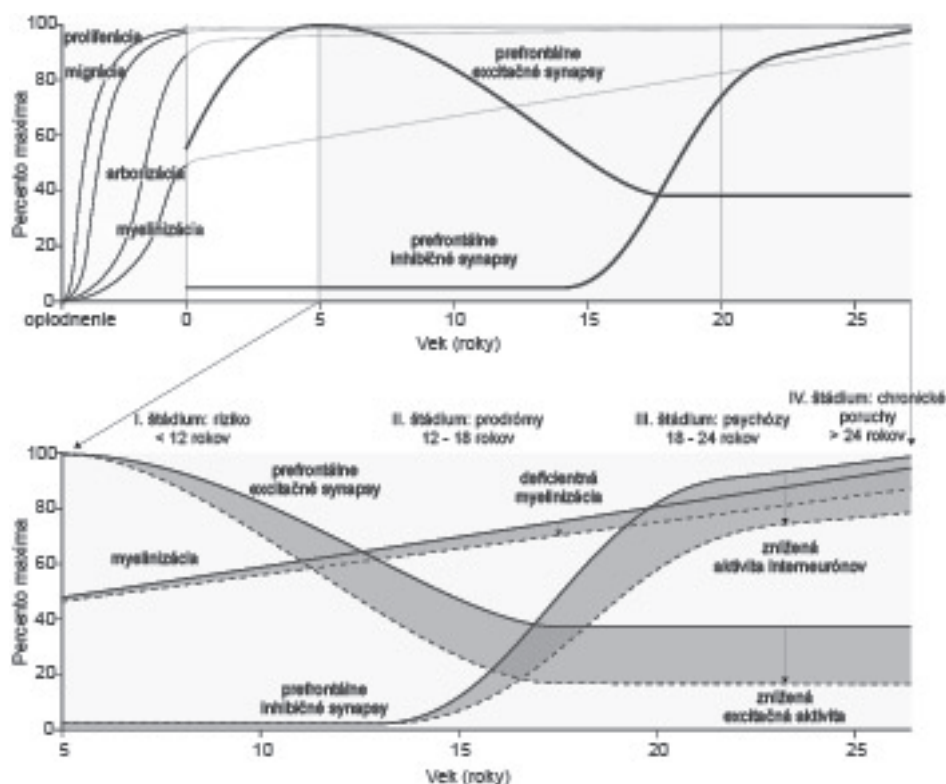
Vývinové abnormality na úrovni neuronálneho vývoja charakteristické pre schizofréniu zahŕňajú narušenie:

- migrácie neurónov;
- usporiadania neurónov v jednotlivých vrstvách mozgovej kôry;
- vytvárania výbežkov a tvorby synáps (obr. 21).

Pozorované je zníženie počtu GABA-ergických inhibičných interneurónov ako aj počtu pyramídových neurónov v prefrontálnej mozgovej kôre. Dochádza aj k zníženiu počtu neurónov v hipokampe.

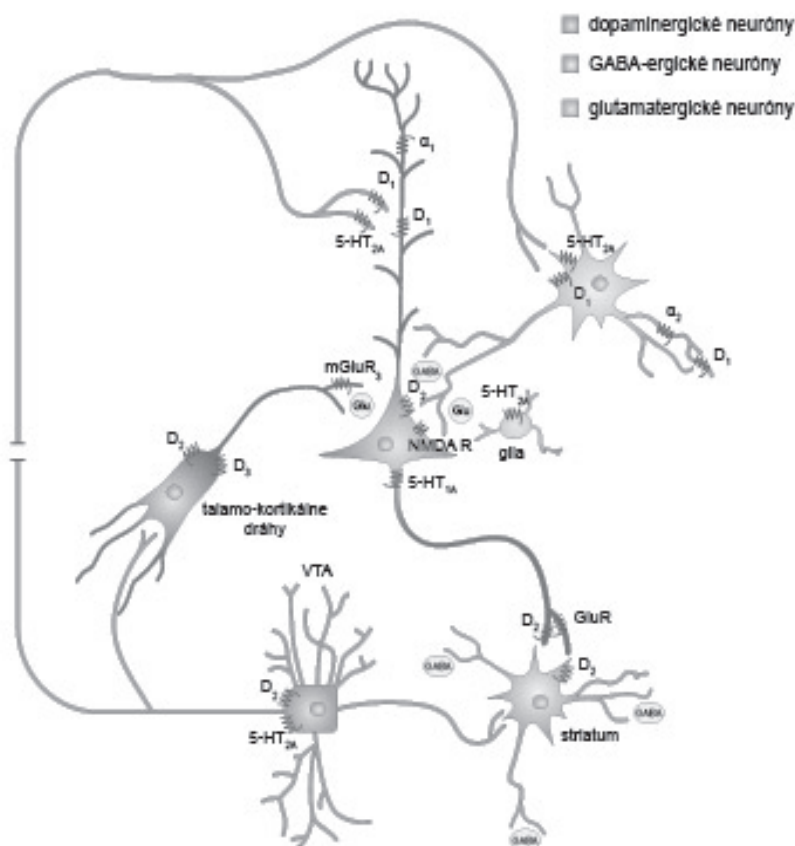
Určitú úlohu v etiopatogenéze zohrávajú faktory pôsobiace perinatálne a vo včasnom postnatálnom období. Medzi tieto faktory pôsobiace vo fetálnom období sa zaraďujú:

- hypoxia plodu (napr. počas komplikovaného pôrodu);
- infekcie;
- stresory;
- malnutrícia matky.



Obrázok 21. Schematické znázornenie fyziologického vývinu mozgovej kôry (A) a zmeny vo vývine u jedincov so schizofréniou (B). Fyziologický vývin mozgovej kôry zahŕňa proliferáciu, migráciu, arborizáciu (tvorba okruhov) a myelinizáciu. Zatiaľ čo proliferácia a migrácia prebiehajú prevažne počas prenatálneho obdobia, arborizácia a myelinizácia pokračujú aj počas prvých dvoch desaťročí života jedinca. U jedincov so schizofréniou dochádza k zníženiu tvorby inhibičných dráh a výraznému obmedzeniu tvorby excitačných dráh, čo podmieňuje narušenie excitačno-inhibičnej rovnováhy v prefrontálnej kôre. Znížená myelinizácia podmieňuje narušenie neuronálnej konektivity. Uvedené alterácie sú pravdepodobne dôsledkom abnormalít, ku ktorým dochádza počas vývinu mozgu (upravené podľa Insel, 2010).

Z neurotransmitterových abnormalít je u pacientov so schizofréniou najlepšie preskúmaná alterácia v činnosti dopaminergických neurónov mozgu. Antagonisty dopamínových receptorov (antipsychotiká) sa využívajú v liečbe schizofrénie a agonisty dopamínových receptorov môžu symptomatiku podobnú schizofrénii vyvolávať. Predpokladá sa preto, že dysfunkcia dopaminergických dráh v špecifických oblastiach mozgu vytvára podklad klinickej symptomatológie schizofrénie. Viaceré nálezy preukázali zvýšenú dopaminergickú transmisiiu sprostredkovanú D_2 podtypom dopaminergických receptorov. Okrem toho bol zistený deficit glutamatergickej transmisie sprostredkovanej NMDA receptormi (obr. 22). Predpokladá sa, že neurotransmitterové abnormality sú dôsledkom narušenia usporiadania synáps.



Obrázok 22. Schematické znázornenie neuronálnych okruhov a neurotransmitterových systémov, ktorých alterácie sú prítomné u jedincov so schizofréniou. Alterácie zahŕňajú hlavne dopaminergický, GABA-ergický a glutamatergický neurotransmitterový systém. D_1 , D_2 , D_3 – podtypy receptorov pre dopamín; GABA – kyselina γ -aminomaslová; Glu – glutamát; GluR – receptor pre glutamát; mGluR3 – metabotropný podtyp receptora pre glutamát; NMDA R – iónotropný podtyp receptora pre glutamát; VTA – area ventralis tegmenti; $5-HT_{1A}$, $5-HT_{2A}$ – podtypy receptorov pre sérotonín; α_1 , α_2 – podtypy adrenergických receptorov (upravené podľa Roth a spol., 2004).

U pacientov so schizofréniou bolo preukázané celé spektrum neuroanatomických odchýlok, medzi ktoré patria:

- zväčšenie bočných komôr a tretej mozgovej komory;
- zníženie množstva šedej hmoty temporálnych lalokov;
- znížený krvný prietok prefrontálnou kôrou a relatívny pokles jej metabolickej aktivity.

U pacientov so schizofréniou sa rozlišujú pozitívne a negatívne symptómy. Predpokladá sa, že pozitívne symptómy sú dôsledkom nadmernej aktivácie D_2 dopaminergických receptorov v mozgu. Medzi tieto symptómy patria poruchy vnímania (halucinácie), myslenia (bludy), dezorganizované myslenie (neschopnosť logicky spájať

myšlienky) a dezorganizované konanie. Uvažuje sa, že negatívne symptómy súvisia s alteráciou v aktivite D_1 receptorov mozgu. Negatívne symptómy predstavujú deficit v psychických funkciách a sú menej nápadné ako symptómy pozitívne. Medzi obvyklé negatívne symptómy patria vyhýbanie sa spoločnosti a izolácia, emočné oploštenie a ochudobnený slovný prejav.

Depresia, ako klinická jednotka, je charakterizovaná pretrvávajúcou depresívnou náladou a/alebo stratou záujmov, pričom sú prítomné ďalšie symptómy ako narušený spánok, znížená chuť do jedla, pokles libida, psychomotorické zmeny, znížená koncentrácia, neúmerne zvýšený pocit viny a suicidálne úvahy alebo pokusy. Depresia je spojená s určitými alteráciami na úrovni neurónov i komplexných nervových sietí. Narušené mozgové oblasti vykazujú dynamické neuroplastické adaptačné zmeny na endokrinné a imunitné podnety, vznikajúce priamo v centrálnom nervovom systéme alebo mimo neho. Klinická a etiologická heterogenita depresie naznačuje, že u rôznych pacientov s depresiou sa uplatňujú rozdielne etiopatogenetické mechanizmy.

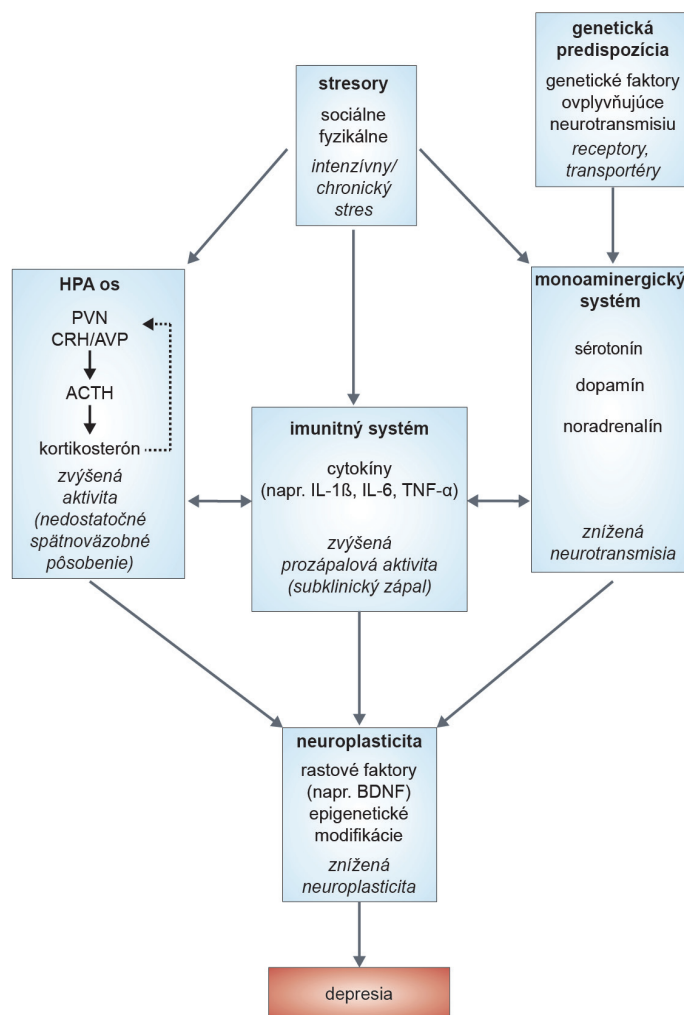
Genetické faktory sa podieľajú na etiopatogenéze depresie približne v 37%, čo je výrazne menej ako pri schizofrénii a bipolárnej afektívnej poruche. Sú známe viaceré polymorfizmy génov spojené so zvýšeným rizikom vzniku depresie. Príkladom je polymorfizmus oblasti DNA, ktorá zodpovedá oblasti promótoru pre gén kódujúci transportér pre sérotonín. Niektoré faktory vonkajšieho prostredia zasa môžu predisponovať pre vznik depresie prostredníctvom epigenetických zmien (napr. epigenetické zmeny promótorovej oblasti génu pre receptor pre glukokortikoidy).

Neurobiologické zmeny spojené s depresiou zahŕňajú:

- dysreguláciu neurotransmiterových systémov mozgu;
- alteráciu v štruktúre a funkciách neurónov v hipokampe a prefrontálnej kôre (napr. zníženie neuroplastických procesov);
- aktiváciu hypotalamo-hypofýzo-adrenokortikálnej (HPA) osi;
- neurozápalové zmeny (obr. 23).

U pacientov s depresiou dochádza taktiež k alteráciám cirkadiánnych rytmov, čo sa prejavuje narušením cyklu spánok-bdenie.

Monoamínová teória depresie predpokladá, že u jedincov s depresiou je znížená neurotransmisia sprostredkovaná monoamínmi sérotonínom, noradrenalínom a dopamínom a to v dôsledku zvýšeného spätného presynaptického vychytávania neurotransmiterov alebo zníženého množstva receptorov na postsynaptickej membráne. Pôvodná monoamínová hypotéza ale nie je schopná úplne vysvetliť mechanizmus účinku antidepressív. Antidepressíva bezprostredne podmieňujú facilitáciu (zvýšenie) monoaminer-



Obrázok 23. Schematické znázornenie faktorov, ktoré sa podieľajú na etiopatogenéze depresie. Genetická predispozícia, spoločne s faktormi vonkajšieho prostredia (napr. stresory) podmieňujú narušenie činnosti monoaminergických systémov. Monoaminergické systémy mozgu spoločne s dysfunkciou hypotalamo-hypofýzo-adrenokortikálnej (HPA) osi a zvýšenou prozápalovou aktivitou znižujú neuroplastickosť v mozgu. Znížená neuroplastickosť sa pritom dáva do súvisu so vznikom depresie. ACTH – adrenokortikotropný hormón; AVP – vazopresín; BDNF – mozgový rastový faktor; CRH – kortikoliberín; IL-1 β – interleukín 1 β ; IL-6 – interleukín6; PVN – nucleus paraventricularis hypothalami; TNF- α – tumor nekrotizujúci faktor α (upravené podľa Anisman a spol., 2008).

gickej neurotransmisie, v kontraste s tým sa však terapeutický účinok dostavuje až s latenciou 2–3 týždňov po začatí liečby antidepresívami.

Výskum sa zameriava aj na podiel stresových životných udalostí, obzvlášť u detí (napr. strata rodiča, zneužívanie), ktoré zvyšujú náchylnosť na vznik depresie. Pred-

pokladá sa, že stresové udalosti môžu významnou mierou ovplyvniť niektoré biologické procesy, napríklad činnosť neurónov syntetizujúcich kortikoliberín, čím zvyšujú náchylnosť jedinca na pôsobenie stresorov v neskoršom období. Spojitosť medzi alterovanou činnosťou hypotalamo-hypofýzo-adrenokortikálnej osi a depresiou je pritom známa už dlhú dobu. U časti pacientov s depresiou je prítomná hyperkortizolémia ako dôsledok hyperaktivity HPA osi. Predpokladá sa, že hyperkortizolémia je spojená s nedostatočným spätnoväzobným pôsobením glukokortikoidov na centrálné štruktúry regulujúce činnosť HPA osi. Viaceré štúdie pritom preukázali, že zvýšenie plazmatických hladín glukokortikoidov, napríklad v dôsledku pôsobenia stresorov, výrazne znižuje expresiu mozgového rastového faktora (BDNF) v mozgu. Zníženie BDNF spôsobuje atrofiu neurónov, čo podmieňuje alterácie neurotransmisie v mozgu.

V etiopatogenéze depresie pravdepodobne zohráva významnú úlohu aj zápal. Poukazuje na to viacero faktov:

- u jedincov s veľkou depresiou sú často zvýšené plazmatické hladiny prozápalových cytokínov;
- u pacientov so zápalovými chorobami je zvýšená incidencia depresie;
- liečba pacientov cytokínmi (napr. liečba hepatitídy C) zvyšuje riziko vzniku depresie;
- antidepresíva vykazujú aj protizápalové pôsobenie.

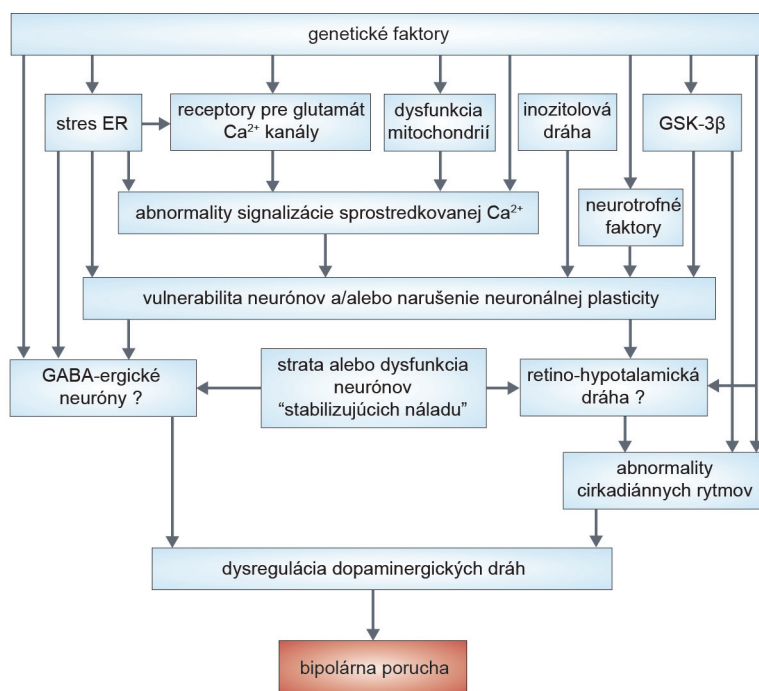
U pacientov s depresiou boli preukázané abnormality v morfológii a morfometrii viacerých visceromotorických štruktúr mozgu. Rozsah týchto zmien závisí od klinickej charakteristiky, napríklad od veku, v ktorom sa depresia začala manifestovať. Bolo preukázané zníženie objemu a aktivity v prefrontálnej mozgovej kôre, cingule a temporálnych lalokoch. Niektoré štúdie preukázali aj redukciju objemu hipokampu, iné to nepreukázali. Antidepresíva môžu uvedené morfometrické nálezy ovplyvňovať.

Bipolárna afektívna porucha

Bipolárna afektívna porucha je charakterizovaná opakovanými epizódami depresie a mánie. Neurotransmitterový model bipolárnej poruchy vychádza z monoamínovej teórie veľkej depresie a schizofrénie. Predpokladá sa, že neurotransmitterový deficit sa podieľa na vzniku symptómov depresie, zatiaľ čo nadmerná aktivita katecholaminergických systémov vedie k vzniku mánie a prípadných psychotických prejavov (halucinácie, bludy). Navyše, zobrazovacie metódy preukázali zmeny mozgových štruktúr podobné zmenám u pacientov s veľkou depresiou. Dochádza napríklad k zväčšeniu komorového systému, pričom objem prefrontálnej mozgovej kôry je redukovaný.

Nálezy z posledného obdobia naznačujú, že na vzniku bipolárnej poruchy sa podieľajú hlavne abnormality v neuroplasticite (novotvorba neurónov a synáps), ktoré spôsobujú alteráciu spracovania signálov v kľúčových nervových okruhoch mozgu (obr. 24). Alterácie v plasticite sú pravdepodobne dôsledkom pôsobenia genetických faktorov. Neurotransmitterové abnormality potom môžu byť dôsledkom narušenej plasticity.

Tým, ako bipolárna porucha progreduje, dochádza k skracovaniu intervalov medzi jednotlivými epizódami a pacienti vykazujú zvýšenú vulnerabilitu na pôsobenie stresorov. Uvedené zmeny môže vysvetliť mechanizmus „roznecovania“ (kindling) alebo behaviorálnej senzitivizácie. Môže to byť ale aj dôsledok progresívnej straty alebo dysfunkcie neurónov, ktoré sa podieľajú na stabilizácii nálady. Predpokladá sa, že za stabilizáciu nálady zodpovedajú GABA-ergické neuróny. K narušeniu diferenciácie GABA-ergických neurónov prispievajú aj procesy prebiehajúce na úrovni organel neurónov, pričom jedným z týchto procesov je stres endoplazmatického retikula.



Obrázok 24. Schematické znázornenie faktorov, ktoré sa podieľajú na etiopatogenéze bipolárnej poruchy. Genetické faktory, ovplyvňujúce rôznorodé funkcie neurónov, podmieňujú zníženie neuronálnej plasticity. Narušená neuronálna plasticita a abnormality cirkadiánnych rytmov podmieňujú dysreguláciu aktivity dopaminergických dráh. Alterácia dopaminergickej neurotransmisie sa dáva do súvisu so vznikom bipolárnej poruchy. ER – endoplazmatické retikulum; GSK-3β – kináza glykogénsyntázy 3β (upravené podľa Kato, 2008).

Úzkostné poruchy

Úzkosť je pocit, ktorý sa vyskytuje bežne aj za fyziologických podmienok, pričom môže mať adaptačnú funkciu. Úzkosť zahŕňa subjektívne pocity (napr. obavy a pocit ohrozenia), fyziologické reakcie (napr. tachykardia a hyperkortizolémia) a behaviorálne reakcie (napr. vyhýbanie sa určitým priestorom a situáciám a uzavretosť).

Úzkosť a strach vykazujú viacero spoločných subjektívnych a fyziologických charakteristík. Vo všeobecnosti je strach reakciou na nebezpečenstvo (konkrétny objekt alebo situáciu), zatiaľ čo úzkosť je obava, pocit strachu, pri ktorom chýba reálny podnet. Ako fóbia sa označuje strach z určitých objektov, zvierat, ľudí alebo situácií, pričom miera strachu je nadmerná a neprimeraná.

Výskum úzkostných porúch je úzko spojený s výskumom reakcie strachu. Medzi kľúčové zložky nervových okruhov aktivovaných počas reakcie strachu patria amygdala, nucleus accumbens, hipokampus, ventromediálny hypotalamus, periaquaduktálna šedá hmota, viacero jadier mozgového kmeňa a talamu, inzulárna kôra a niektoré oblasti prefrontálnej kôry. Uvedené oblasti sa podieľajú na percepcii podnetov vyvolávajúcich strach a na aktivácii exekutívnych zložiek (autonómny, neuroendokrinný a somatomotorický systém) strachovej reakcie.

Pri úzkostných poruchách dochádza pravdepodobne k alterácii v činnosti neurotransmiterových systémov zahŕňajúcich neuróny syntetizujúce GABA, noradrenalín, sérotonín, dopamín, niektoré neuropeptidy a ďalšie neurotransmitery a neuromodulátory. Prítomná je aj alterácia v činnosti HPA osi, pravdepodobne ako dôsledok opakovanej aktivácie stresovej reakcie.

Posttraumatická stresová choroba

Posttraumatická stresová choroba (PTSD) sa môže vyvinúť u jedincov vystavených udalostiam, ktoré zahŕňajú ohrozenie života alebo závažné poranenie, pričom došlo k výraznej aktivácii reakcie strachu, spojenej s pocitom bezmocnosti a zdesenia. Jedinci s PTSD opakovane prežívajú traumatické zážitky vo forme nočných mór, zábleskov spomienok, pričom na traumatické spomienky reagujú nadmerným nabitím a pocitom distresu.

Predpokladá sa, že na vzniku PTSD sa podieľajú zmeny v aktivite amygdaly, mediálnej prefrontálnej kôry a hipokampu. Nadmerná reaktivita amygdaly sa môže podieľať na neprimeranej reakcii strachu a pretrvávajúcej spomienok na traumatizujúci

zážitok. Znížená reaktivita mediálnej prefrontálnej kôry nedostatočne inhibuje činnosť amygdaly. Narušená činnosť hipokampu sa môže podieľať na problémoch s vyhodnocovaním kontextu, problémoch s pamäťou a na dysregulácii neuroendokrinných reakcií.

Panická porucha

Pacienti s panickou poruchou zažívajú opakované, neočakávané panické záchvaty, pričom u nich pretrvávajú obavy z ďalších záchvatov a ich dôsledkov. Panický záchvat (resp. panický atak) predstavuje ohrozenú epizódu intenzívneho strachu a diskomfortu, ktoré sú spojené s aktiváciou sympatikového nervového systému, bez prítomnosti reálneho nebezpečenstva.

Predpokladá sa, že nervový okruh strachu, ktorý zahŕňa amygdalu, hipokampus, talamus a štruktúry mozgového kmeňa, je hypersenzitívny. Okrem toho frontálna mozgová kôra nepôsobí dostatočne inhibične na činnosť amygdaly.

Sociálna fóbia a špecifické fobie

Sociálna fóbia je charakterizovaná výrazným a pretrvávajúcim strachom spojeným so zapojením sa do spoločenských aktivít, pričom sa jedinec obáva kritiky alebo odmietnutia. Úzkosť vedie k vyhýbaniu sa spoločenským aktivitám.

Špecifické fobie sú charakterizované nadmerným, prehnaným a pretrvávajúcim strachom z objektov alebo situácií (napr. strach z malých zvierat, lietania). U jedincov so sociálnou fobiou a špecifickými fobiami sa predpokladá alterácia v činnosti amygdaly, mediálnej prefrontálnej kôry a inzulárnej kôry.

Obsedantno-kompulzívna porucha

Jedinci s obsedantno-kompulzívnou poruchou zažívajú opakované a nechcené myšlienky alebo predstavy (obsesie), ktoré spôsobujú napätie a úzkosť a nútia jedinca k správaniu alebo mentálnym aktivitám (kompulzie), ktoré napätie a úzkosť potlačia. Predpokladá sa, že abnormality v talamo-kortiko-striálnych okruhoch sú zodpovedné za repetitívnosť a kognitívny a motorický obsah obsesií a kompulzií. Jeden z modelov obsedantno-kompulzívnej poruchy predpokladá, že abnormálna činnosť striata (nucleus caudatus) nedostatočne tlmí činnosť talamu. To môže spôsobovať hyperaktivitu orbitofrontálnej kôry a anteriórnej cingulárnej kôry, čo podmieňuje vznik rušivých, neodbytných myšlienok a úzkostí. Kompulzie môžu slúžiť na aktiváciu striata, ktoré následne utlmí činnosť talamu a tým odstrániť obsesie a znížiť tak úzkosť.

Generalizovaná úzkostná porucha

Generalizovaná úzkostná porucha je charakterizovaná prítomnosťou difúznej úzkosti a obáv. Pretrvávajúce obavy, ktoré jedinec môže len ťažko ovplyvniť, vedú k viacerým symptómom úzkosti, ako sú nepokoj, narušená koncentrácia, podráždenosť, svalová tensia, svalová bolesť a narušený spánok. Predpokladá sa, že u jedincov s generalizovanou panickou poruchou je prítomná hyperaktivita amygdaly, frontálnej a cingulárnej kôry. Genetické výskumy naznačujú, že generalizovaná úzkostná porucha má spoločný genetický podklad s depresiou, pričom manifestáciu poruchy ovplyvňujú faktory vonkajšieho prostredia.

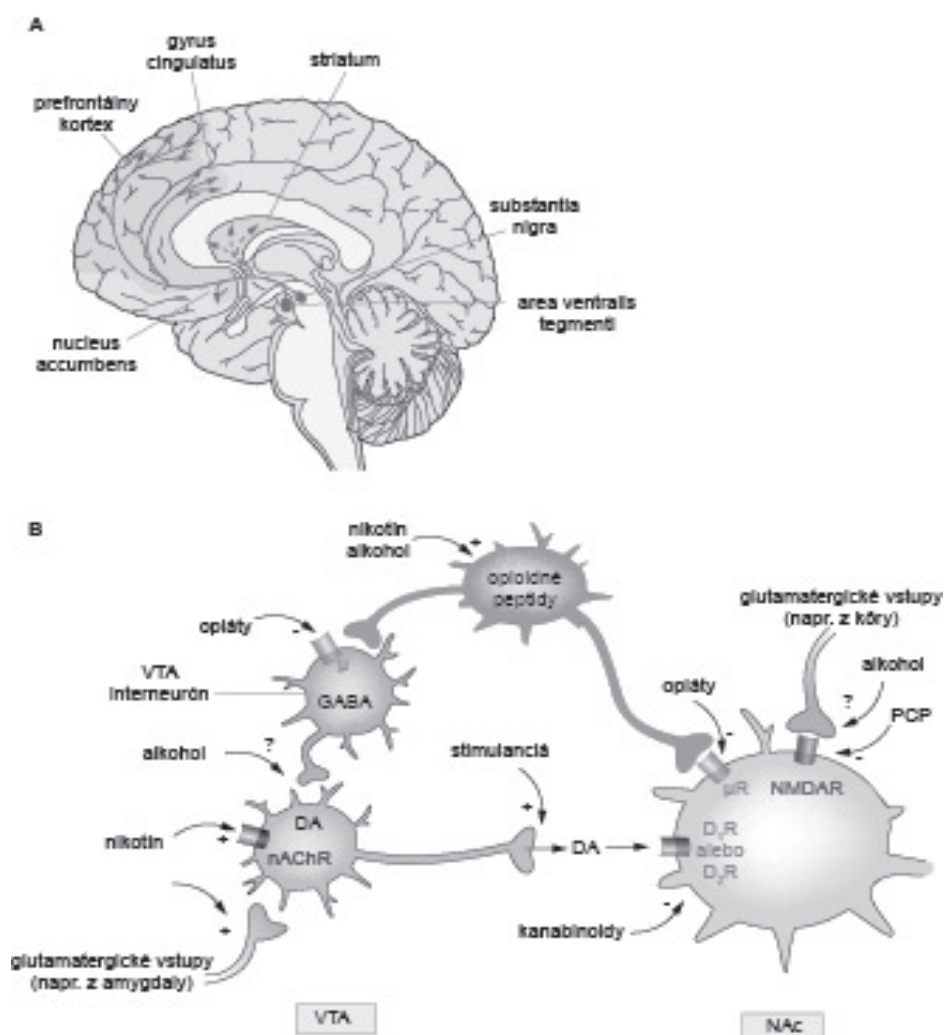
Látková závislosť

Látková závislosť je chronická, relapsujúca porucha, pre ktorú je charakteristické nutkavé vyhľadávanie návykovej látky, pričom jej užívanie pretrváva aj napriek závažným negatívnym dôsledkom. Návykové látky vyvolávajú príjemné stavy (eufória, upokojenie, extatické stavy v iniciálnej fáze) alebo odstraňujú distres. Pretrvávajúce užívanie vyvoláva adaptačné zmeny v mozgu, ktoré podmieňujú vznik tolerancie, fyzickej závislosti, senzitivizácie, túžby po návykovej látke a relaps. Medzi najčastejšie užívané návykové látky patria alkohol, nikotín, opioidy, kanabinoidy, kokaín a amfetamín.

Vznik látkovej závislosti vykazuje súvis s osobnostnými charakteristikami jedinca ako aj s psychickými poruchami. Významnú úlohu zohrávajú aj genetické faktory, ktoré ovplyvňujú metabolizmus a účinky návykových látok. Príkladom sú jedinci, ktorí sú nositeľmi alely génu pre enzým aldehyddehydrogenázu, ktorá kóduje formu izoenzymu so zníženou aktivitou. U týchto jedincov sa závislosť od alkoholu vyskytuje v menšej miere, nakoľko konzumácia alkoholu vedie k zvýšeniu hladín acetaldehydu, ktorý vyvoláva nežiaduce účinky. Polymorfizmus v géne pre neuropeptid Y (Leu7Pro) koreluje so zvýšenou konzumáciou alkoholu, zatiaľ čo polymorfizmus v géne pre μ -receptor podmieňuje zvýšenú náchylnosť pre vznik závislosti na heroín.

Nervové dráhy, podieľajúce sa na vzniku látkovej závislosti, sú súčasťou mezokortikálneho dopaminergického systému odmeny („reward“). Tento je tvorený neurónmi ventrálnej tegmentálnej oblasti a štruktúrami predného mozgu, ktoré zahŕňajú nucleus accumbens (tzv. centrum slasti), amygdalu, talamus a prefrontálnu kôru (obr. 25). Medzi neurotransmitery, ktoré sú zapojené v procesoch látkovej závislosti patrí predovšetkým dopamín, ale aj sérotonín, GABA, glutamát, opioidné peptidy, CRH a ďalšie (tab. 9).

Všetky návykové látky pôsobia na štruktúry mezokortikálneho dopaminergického systému, pričom pôsobia na rôznych úrovniach tohto systému. Mezolimbické okruhy zahŕňajú projekcie z tiel neurónov area ventralis tegmenti do limbických štruktúr, ako sú nucleus accumbens, amygdala a hipokampus. Tento okruh sa pravdepodobne podieľa na akútnom posilňovaní, ovplyvňovaní pamäťových procesov a na podmienených reakciách podmieňujúcich túžbu, respektíve baživosť po návykovej látke („crawling“) a na emočných a motivačných zmenách súvisiacich s abstinenčným syndrómom. Mezokortikálny dopaminergický okruh zahŕňa projekcie z area ventralis tegmenti do prefrontálnej, orbitofrontálnej a prednej cingulárnej kôry. Tento systém je zapojený vo



Obrázok 25. Kľúčové štruktúry nervového systému, o ktorých sa predpokladá, že sa zúčastňujú na vzniku látkovej závislosti (A). Vyznačené sú miesta, na ktorých pôsobia jednotlivé látky vyvolávajúce závislosť (B). DA – dopaminergické neuróny; D_1R , D_2R – podtypy dopaminergických receptorov; GABA – GABA-ergické neuróny; NAc – nucleus accumbens; nAChR – nikotínový podtyp receptora pre acetylcholín; NMDAR – iónotropný podtyp receptora pre glutamát; PCP – fencyklidín; VTA – area ventralis tegmenti (Tsai); μR – podtyp receptora pre opioidy (upravené podľa Hemmer a spol., 2002; Nestler, 2005).

vedomom pocíťovaní účinkov návykových látok, túžbe po návykovej látke a kompulzívnom správaní, ktoré súvisí jej užívaním. Mezo limbický a mezo kortikálny dopaminergický systém fungujú paralelne a interagujú navzájom ako aj s inými oblasťami, a to prostredníctvom projekcií z GABA-ergických neurónov nucleus accumbens do area ventralis tegmenti a prefrontálnej kôry, ako aj prostredníctvom glutamatergických projekcií z prefrontálnej kôry do nucleus accumbens a area ventralis tegmenti.

Návyková látka	Neurotransmitter	Miesto účinku
kokain a amfetamíny	dopamín	nucleus accumbens
	kyselina γ -aminomaslová	amygdala
opiáty	opiooidné peptidy	nucleus accumbens
	dopamín	area ventralis tegmenti
	endokanabinoidy	
nikotín	acetylcholín	nucleus accumbens
	dopamín	area ventralis tegmenti
	kyselina γ -aminomaslová	amygdala
	opiooidné peptidy	
Δ 9-tetrahydrokanabinol	endokanabinoidy	nucleus accumbens
	opiooidné peptidy	area ventralis tegmenti
	dopamín	
alkohol	dopamín	nucleus accumbens
	opiooidné peptidy	area ventralis tegmenti
	kyselina γ -aminomaslová	amygdala
	endokanabinoidy	

Tabuľka 9. Neurobiologický podklad podieľajúci sa na vzniku látkovej závislosti. Uvedené sú neurotransmitterové systémy a štruktúry mozgu, prostredníctvom ktorých chemické látky vyvolávajú vznik závislosti (upravené podľa Koob a Le Moal, 2008).

Ako prirodzené „návykové“ faktory (potrava, voda a sexuálna aktivita), tak aj zneužívané návykové látky stimulujú uvoľňovanie dopamínu zo synaptických zakončení neurónov area ventralis tegmenti v nucleus accumbens, čím podmieňujú vznik uspokojenia a zároveň posilňujú dané správanie. V prípade prirodzených návykových podnetov dochádza veľmi rýchlo k adaptačným zmenám, respektíve habituácii. Reakcia na návykové látky nie je ovplyvnená habituáciou a preto aj opakovaný príjem týchto látok vedie k uvoľňovaniu dopamínu.

Opakované užívanie návykových látok spôsobuje vznik tolerancie, kedy na vyvolanie požadovaného účinku je potrebné zvýšiť dávku danej návykovej látky a skrátiť intervaly medzi jej aplikáciou. Jedinec je nútený užívať návykovú látku, aby predišiel alebo znížil fyzické abstinenčné symptómy a obmedzil vznik dysfórie (rozladenosti). Ako tolerancia, tak aj abstinenčné symptómy zvyšujú kompulzívne správanie zamerané na vyhľadávanie a aplikáciu návykovej látky a predstavujú základný mechanizmus udržiavania závislosti. Významnú úlohu má aj senzitivizácia a to aj senzitivizácia behaviorálna (užívanie látok v určitom prostredí).

Molekulárne adaptačné deje, súvisiace s toleranciou a závislosťou, prebiehajú na úrovni génovej expresie. Užívanie návykových látok preto podmieňuje okrem krátkodobých účinkov (napr. zmeny v aktivite neurónov, uvoľňovanie neurotransmitterov) aj dlhodobé zmeny, ktoré sú zapríčinené modifikáciou génovej expresie neurónov a syntézou nových proteínov. Zmeny na úrovni génovej expresie vytvárajú podklad pre vznik dlhodobej patologickej asociačnej pamäti, ktorá môže podmieňovať nutkavé užívanie látok. Predpokladá sa, že tieto zmeny sú aj podkladom oneskoreného relapsu (relaps po dlhšom období abstinencie), ktorý je pre látkovú závislosť charakteristický. Okrem funkčných zmien podmieňujú molekulárne zmeny, zapríčinené návykovými látkami, aj zmeny morfológické.

Appendix



Reparačné procesy prebiehajúce v nervovom systéme

Poruchy funkcií nervového systému môžu progredovať (napr. intrakraniálna hypertenzia v dôsledku subdurálneho krvácania), môžu byť relatívne stabilizované (napr. motorický deficit po lézii periférneho nervu) alebo môže dôjsť k ich úprave.

Vysoká špecializácia buniek nervového systému (neurónov), súvisiaca s tvorbou, prenosom a spracovaním signálov, podmieňuje zvýšenú vulnerabilitu nervového tkaniva na pôsobiace noxy. Táto špecializácia taktiež podmieňuje to, že neuróny, na rozdiel od iných buniek, vykazujú relatívne obmedzený rozsah regeneračných procesov. Pri regeneračných procesoch v nervovom systéme zohráva významnú úlohu fenomén plasticity, ktorý v tomto prípade znamená, že intaktné štruktúry môžu „nahradiť“ funkciu poškodených štruktúr.

Úprava narušených funkcií nervového systému môže prebiehať spontánne alebo môže byť podporená terapeutickými zásahmi:

- Odstránenie lézie predstavuje účinný mechanizmus úpravy nervových funkcií hlavne u dospelých a starších detí. Príkladom je znovunastolenie homeostázy po edéme mozgového tkaniva (presunom tekutín a iónov), obnova perfúzie po ischemickom ataku, odstránenie útlaku mozgového tkaniva po resorpcii hematómu alebo po deštrukcii nádorových buniek; obnova metabolizmu neurónov napríklad po perióde pôsobenia farmák, urémie, hypoxii. V tomto prípade ale nedochádza k úprave funkcií *ad integrum*, nakoľko zväčša došlo k ireverzibilnému poškodeniu určitých populácií neurónov.
- Reorganizácia nervového systému, obzvlášť pri chronických poruchách nervového systému. Tento mechanizmus vychádza z redundancie, ako jednej zo základných charakteristík nervového systému a/alebo z multipotenciality funkcií zostávajúcich nepostihnutých neurónov. Uvedený mechanizmus sa uplatňuje obzvlášť pri malých deštruktívnych léziách. Príkladom je úprava funkcií po unilaterálnej lézii vestibulárneho nervu. U malých detí (približne do piatich rokov veku) predstavuje reorganizácia hlavný mechanizmus úpravy nervových funkcií pri deštruktívnych léziách. U starších detí a dospelých je plasticita, respektíve

multipotencialita nervových funkcií obmedzenejšia. Príkladom je poškodenie ľavej hemisféry, ktorá u dospelých môže viesť k permanentnej a závažnej dysfázii, zatiaľ čo u mladších detí môže byť toto poškodenie kompenzované vývinom rečových okruhov v pravej hemisfére. Podobne aj reziduálna hemiparéza u detí, ktorá vzniká v dôsledku veľkých lézií mozgovej hemisféry, je menšieho rozsahu v porovnaní s následkami pozorovanými u dospelých. Avšak dokonca aj u dospelých často dochádza k tomu, že malé kortikálne lézie sú kompenzované zvýšenou aktivitou okolitých nepoškodených oblastí mozgovej kôry. Redundancia je obzvlášť významná pre zachovanie určitých funkcií nervového systému. Asi najlepším príkladom je dlhodobá pamäť pre dobre zapamätané, respektíve naučené udalosti a fakty. Tieto zapamätané údaje sú veľmi rezistentné a sú vybaviteľné aj pri léziách mozgovej kôry, nakoľko sú difúzne prítomné v kôre oboch mozgových hemisfér (príklad tzv. mentálnej rezervy u pacientov s demenciou).

- Kompenzácia je proces, ktorý využíva nepoškodené neuronálne systémy na náhradu funkcií, ktoré boli poškodené. Uplatňuje sa v závislosti od rozsahu poškodenia a od toho, ktoré konkrétne systémy sú poškodené. Taktiež závisí na vedomom uvedení si deficitu, čo môže byť problematické u pacientov s léziami v parietálnych lalokoch (obzvlášť nedominantnej hemisféry). Kompenzácia môže zahŕňať používanie nepostihnutej končatiny, čím sa nahrádza funkcia postihnutej končatiny. Taktiež môže zahŕňať nácvik kontroly oblasti zorného poľa pri jeho deficitoch. V určitých prípadoch je možné posilniť kompenzačné reakcie aj použitím pomôcok. Príkladom je použitie optických hranolov na korekciu zdvojeného videnia alebo na rozšírenie zorného poľa. Kompenzačné mechanizmy sú využívané aj pri rehabilitácii u pacientov s neurologickými deficitmi.

Neurogenéza v dospelom mozgu

Dlhú dobu sa predpokladalo, že v dospelom centrálnom nervovom systéme cicavcov sa už nové neuróny netvorí. V posledných desaťročiach ale bolo preukázané, že aj v dospelom ľudskom mozgu dochádza k tvorbe nových neurónov. Nové neuróny sa tvoria predovšetkým v okolí mozgových komôr, v bulbus olfactorius a v hipokampe. Stále však nie je presne známe, ako sú tieto novovytvorené neuróny zapojené do už existujúcich neuronálnych okruhov.

Dôkaz novotvorby neurónov v dospelom mozgu vytvára podklad pre využitie tohto fenoménu v liečbe tých chorôb, ktoré vedú k akútnemu, alebo postupnému zániku neurónov v mozgu (napr. iktus, neurodegeneratívne choroby).

Úloha glie v etiopatogenéze chorôb nervového systému

V predchádzajúcom texte sa pri jednotlivých chorobách nervového systému opísali patologické procesy postihujúce neuróny. Okrem týchto základných funkčných jednotiek nervového systému zohrávajú významnú úlohu v etiopatogenéze chorôb nervového systému aj bunky glie. Glia, hlavne jej astrocytárna zložka, sa v súčasnosti nevníma ako pasívny prvok, ale ako faktor, ktorý sa aktívne podieľa na celom spektre fyziologických ako aj patologických procesov prebiehajúcich v centrálnom nervovom systéme. Zatiaľ čo úloha oligodendrocytov v procesoch myelinizácie a úloha mikroglie v obranných reakciách je relatívne podrobne popísaná, význam astrocytov vo fyziologických a patologických procesoch sa skúma podrobnejšie až v posledných desaťročiach.

Astrocyty sa pôvodne považovali za „lepidlo“ mozgu, t.j. bunky zabezpečujúce vnútorné lešenie, potrebné pre umiestnenie neurónov v tkanive mozgu a interneuronálne interakcie. V 80. rokoch 20. storočia sa ale zistilo, že astrocyty obsahujú napäťovo závislé iónové kanály a receptory pre neurotransmitery. Na základe týchto nálezov sa začala skúmať ich úloha pri prenose a spracovaní neuronálnych signálov. Zistilo sa, že astrocyty nielen že zabezpečujú neurónom a oligodendrocytom dodávku energetických substrátov a regulujú extracelulárnu homeostázu vody a elektrolytov, ale taktiež modulujú uvoľňovanie neurotransmiterov, regulujú imunitné reakcie, syntetizujú a uvoľňujú rastové faktory a regulujú tvorbu synáps. Astrocyty syntetizujú receptory pre viaceré neurotransmitery, peptidy, hormóny a cytokíny a vykazujú dokonca excitačné reakcie na základe zmien intracelulárnych koncentrácií iónov vápnika. Pritom až donedávna sa predpokladalo, že elektrická signalizácia neurónov je jediným typom excitačných procesov prebiehajúcich v mozgu. Keďže astrocyty netvorí akčný potenciál, predpokladalo sa, že nie sú excitabilné, a preto sa nemôžu priamo podieľať na procesoch spojených s prenosom a spracovaním signálov. Avšak zistenie, že astrocyty môžu byť excitované v neelektrickej forme, zmenilo pohľad na spracovanie signálov v mozgu, ktoré sa tým stáva komplexnejšie, nakoľko je tvorené sieťou synaptických a nesynaptických dráh.

Účasť astrocytov v patologických procesoch

Úloha astrocytov v procesoch spojených s poškodením tkaniva mozgu a miechy, konkrétne ich reakcia na neuronálne poškodenie (reaktívna glióza vznikajúca spolupôsobením buniek mikroglie) je známa dlhú dobu. Avšak až donedávna sa nepredpokladalo zapojenie astrocytov v etiopatogenéze špecifických chorôb centrálneho nervového systému. V súčasnosti vystupuje do popredia vzťah medzi astrocytmi a neurónmi ako významný mechanizmus, tvoriaci podklad mozgových lézií. Skúma sa úloha alterácií v činnosti astrocytov v etiopatogenéze širokého spektra chorôb zahŕňajúcich epilepsiu, leukodystrofie, zápalové demyelinizačné choroby, infekcie, mozgový edém, metabolické choroby, intoxikáciu kovmi, neurodegeneratívne choroby a schizofréniu. Ovplyvnenie dysfunkcie astrocytov preto môže predstavovať nový a účinný cieľ terapeutických zásahov.

Narušenie excitačnej signalizácie

Pri rôznych patologických procesoch dochádza k narušeniu takmer všetkých krokov excitácie astrocytov a ich gliotransmisie (uvoľňovanie neurotransmiterov bunkami glie). V okolí tkaniva traumatizovaného mechanickým inzultom dochádza k zníženiu spontánnych oscilácií intracelulárnych koncentrácií iónov Ca^{2+} , ktoré zodpovedajú za uvoľňovanie glutamátu z astrocytov a za synchronizáciu aktivity okolitých neurónov. Naopak, tieto oscilácie sú zvýraznené epileptiformnou neuronálnou aktivitou. Okrem toho sieťové interakcie medzi astrocytmi a neurónmi zohrávajú úlohu v šírení vln elektrickej depresie v tkanive mozgu u jedincov s migrénou.

Nádory mozgu

Gliómy, ktoré vznikajú malígnou premenou astrocytov a ďalších typov buniek glie, tvoria skupinu agresívnych nádorov mozgu, ktoré získavajú priestor pre rast prostredníctvom deštrukcie okolitých tkanív a inváziou do nových oblastí. Jedným z mechanizmov expanzie je nadmerné uvoľňovanie glutamátu, pravdepodobne prostredníctvom signalizačných dráh nezávislých na iónoch Ca^{2+} , s následnou excitotoxicitou sprostredkovanou NMDA receptormi. Pri najagresívnejších nádoroch je excesívne uvoľňovanie glutamátu spojené so znížením jeho spätného vychytávania, čo spôsobuje ešte väčšiu extracelulárnu akumuláciu tohto excitačného neurotransmitera a tým aj výraznejšiu excitotoxicitu.

Alzheimerova choroba

Za fyziologických podmienok majú astrocyty v mozgu dospelého jedinca významnú neuroprotektívnu úlohu, nakoľko špecificky viažu, internalizujú a účinne degradujú β -amyloid, proteín, ktorý sa akumuluje v plakoch u jedincov s Alzheimerovou chorobou. Narušenie tejto degradačnej funkcie pri Alzheimerovej chorobe, spoločne s abnormálnou expresiou β -sekretázy (enzým štiepiaci β -amyloidový prekurzorový proteín na β -amyloid) môže spôsobiť funkčnú premenu astrocytov na bunky, ktoré podporujú akumuláciu β -amyloidu a tým aj tvorbu plakov. Zdá sa, že v tomto procese zohráva významnú úlohu signalizácia závislá od apolipoproteínu E, ktorý sa v mozgu tvorí takmer výhradne práve v astrocytoch.

Amyotrofická laterálna skleróza

V časti familiárnych prípadov amyotrofickej laterálnej sklerózy je táto choroba spojená s bodovou mutáciou v géne, ktorý kóduje enzým SOD1. Zdá sa, že pre vznik patologických zmien v motoneurónoch je potrebná mutácia tohto génu ako v neurónoch, tak aj v astrocytoch. Astrocyty, ktoré exprimujú mutantnú formu SOD1 sú na jednej strane aktivované, na druhej strane dochádza k ich poškodeniu. Dochádza u nich k strate transportéra pre glutamát, čo je pozorované aj u pacientov so sporadickou formou amyotrofickej laterálnej sklerózy. Znížené spätné vychytávanie glutamátu astrocytmi môže viesť k následnej kaskáde dejov, ktoré zahŕňajú excitotoxické účinky synapticky uvoľneného glutamátu, ako aj zvýšenie tvorby NO, ktorý v motoneurónoch stimuluje pro-apoptotické dráhy. Narušené astrocyty teda nie sú schopné udržiavať neuróny vo fyziologických podmienkach, čím dochádza k ich zániku.

Zápal nepredstavuje iba faktor, podieľajúci sa na etiopatogenéze somatických chorôb, nakoľko nie je ohraničený iba na periférne tkanivá. Zápalové procesy prebiehajú aj v centrálnom nervovom systéme, pričom sa označujú ako neurozápal. Zápal môže vzniknúť primárne v tkanivách centrálného nervového systému, alebo môže byť indukovaný periférnym zápalom.

Periférny zápal ako induktor neurozápalu

Centrálny nervový systém nepodlieha pôsobeniu periférnych imunitných faktorov v takej miere, ako je to pri iných orgánoch. Je to podmienené hlavne prítomnosťou hemato-encefalickej bariéry. Avšak imunitné bunky periférnych lymfatických orgánov a signálne molekuly, ktoré tieto bunky syntetizujú a uvoľňujú, určitými mechanizmami ovplyvňujú aj činnosť štruktúr centrálného nervového systému. Je tiež známe, že periférny zápal (zápal v tkanivách mimo centrálného nervového systému) môže podmieniť vznik zápalu v mozgu, prípadne v mieche.

Signály súvisiace s periférnym zápalom sú do mozgu prenášané viacerými dráhami, respektíve mechanizmami:

- priamy prechod cytokínov do tkaniva mozgu prostredníctvom senzitívnych cirkumventrikulárnych orgánov, t.j. štruktúr mozgu, ktoré nemajú vyvinutú hemato-encefalickú bariéru (area postrema, organum vasculosum laminae terminalis, organum subfornicale);
- prenos cytokínov hemato-encefalickou bariérou prostredníctvom transportných systémov nachádzajúcich sa na bunkách endotelu ciev mozgu;
- transdukcia imunitného signálu prostredníctvom väzby cytokínov na receptory vyčnievajúce do lúmenu ciev mozgu, pričom väzba na tieto receptory aktivuje intracytoplazmatické enzymatické kaskády v endotelových bunkách, výsledkom ktorých je tvorba sekundárnych prozápalových signálnych molekúl (napr. NO, prostaglandíny);
- aktivácia periférnych senzitívnych nervových zakončení (napr. nervus vagus), ktoré obsahujú receptory pre cytokíny, nasledovaná aktiváciou štruktúr mozgu prijímajúcich signály z daného periférneho nervu;

- prestup aktivovaných imunitných buniek do tkaniva mozgu.

Dôsledkom vyššie uvedených mechanizmov je indukcia zápalových procesov v centrálnom nervovom systéme, prípadne aktivácia kompenzačných reakcií mozgu, ktorých cieľom je obmedziť rozsah zápalu na periférii.

Neurozápal a vybrané neurologické choroby a psychické poruchy

Neurozápal môže byť vyvolávajúcim faktorom alebo dôsledkom celého spektra patologických stavov, ktoré nemusia primárne postihovať iba nervový systém:

- akútne poškodenie, zahŕňajúce iktus (ischemický alebo hemoragický), traumatické poranenie mozgu a miechy a akútne neuropatie;
- chronické patologické stavy, ako sú neurodegeneratívne choroby (napr. Alzheimerova a Parkinsonova choroba), neuropatická bolesť, epilepsia a chronické neuropatie;
- infekcie mozgu, zahŕňajúce bakteriálnu meningitídu a encefalitídu;
- nádory mozgu;
- neuroimunologické choroby vo vlastnom zmysle slova, ako je sclerosis multiplex;
- psychické poruchy, zahŕňajúce schizofréniu a depresiu;
- neurologické a neuropsychiatrické prejavy spojené s ne-neuronálnymi chorobami, ako sú napríklad nádory, choroby pečene, obličiek, metabolické choroby a periférne infekcie a zápaly.

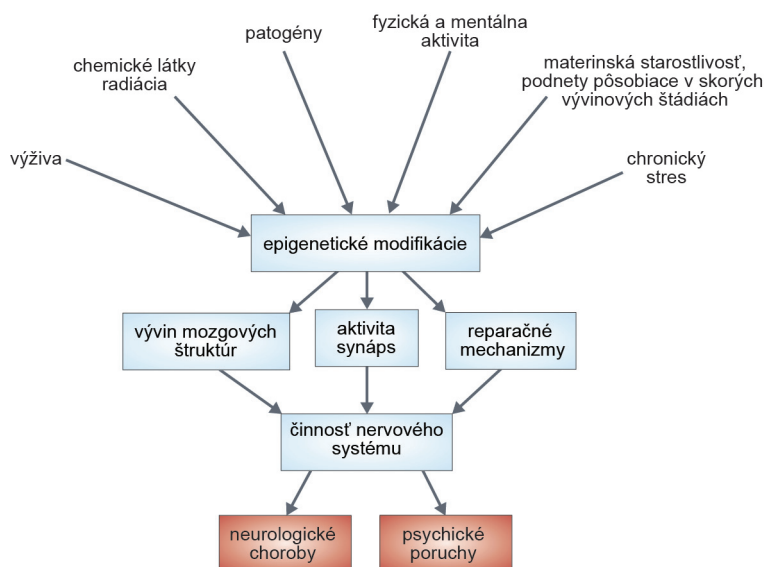
Zápalové procesy prebiehajúce v centrálnom nervovom systéme nemusia byť iba poškodzujúce. Príkladom je zápalová reakcia na infekčné agensy, ktoré prenikli do tkaniva mozgu, kedy je imunitná reakcia zameraná na zabránenie šírenia infekcie. Ak je ale neprimerane intenzívna, môže potom spôsobiť závažné poškodenie štruktúr nervového systému.

D

Epigenetika a choroby nervového systému

Epigenetika zahŕňa zmeny v génovej expresii, ktoré na rozdiel od mutácií nie sú podmienené alteráciami v sekvencii DNA a sú potenciálne reverzibilné. Medzi základné epigenetické mechanizmy patrí priama modifikácia transkripčného potenciálu DNA prostredníctvom metylácie cytozínových nukleotidov a nepriama regulácia prístupnosti DNA sekvencií prostredníctvom viacerých typov chemickej modifikácie (acetylácia, metylácia a fosforylácia) štruktúry chromatinu, ktorá zahŕňa históny a viaceré nehistónové proteíny. Tieto mechanizmy podmieňujú dostupnosť jednotlivých génov pre transkripčný komplex a tým podmieňujú schopnosť tvoriť transkripty mRNA. Ďalšia forma epigenetických regulácií je sprostredkovaná viacerými typmi nekódujúcej RNA, ktorá zahŕňa malé nekódujúce RNA (sncRNA) a dlhé nekódujúce RNA (lncRNA). Tieto RNA molekuly ovplyvňujú génovú expresiu na mnohých úrovniach, napríklad modifikáciou štruktúr chromatinu, reguláciou zostrihu RNA a stabilizáciou RNA. Pre epigenetické modifikácie je charakteristické, že sa prenášajú z materskej bunky na bunky dcérske (mitotická dedičnosť) ako aj medzi jednotlivými generáciami (meiotická dedičnosť). Epigenetické modifikácie sú jedným z faktorov, ktoré umožňujú vysvetliť, prečo sa bunky (napr. pečene a mozgu) ale aj organizmy (napr. jednovaječné dvojčiky) s identickou DNA môžu navzájom odlišovať. Faktory vonkajšieho prostredia (napr. pôsobenie stresorov, výživa, infekcie) môžu ovplyvňovať rozsah epigenetických modifikácií, čo umožňuje vysvetliť vzťahy medzi životným štýlom a rizikom vzniku chorôb (obr. 26). Predpokladá sa, že epigenetická regulácia génovej expresie predstavuje zásadný mechanizmus podieľajúci sa na etiopatogenéze širokého spektra chorôb.

Epigenetické faktory zohrávajú významnú úlohu aj v procesoch prebiehajúcich v nervovom systéme, ako sú napríklad vývin nervového systému, diferenciácia neurónov a komunikácia medzi neurónmi. Epigenetické zmeny ovplyvňujúce synaptickú aktivitu vytvárajú spojenie medzi vonkajšími podnetmi, genetickou predispozíciou a zmenami nervových funkcií. Uvedené procesy pritom tvoria základ funkcií nervového systému, napríklad učenia a pamäti. Epigenetické modifikácie chromatinu sa môžu podieľať aj na regulácii neurogenézy v dospelom mozgu. Epigeneticky podmienená alterácia vo vývine nervového systému, synaptickej plasticity a kognitívnych procesov v dôsledku pôsobenia vnútorných a vonkajších faktorov, ako aj inzultov v samotnom



Obrázok 26. Schematické znázornenie faktorov, ktoré prostredníctvom epigenetických zmien ovplyvňujú činnosť nervového systému a môžu sa podieľať na vzniku chorôb nervového systému. Vonkajšie a vnútorné faktory prostredníctvom epigenetických modifikácií ovplyvňujú vývin mozgových štruktúr, aktivitu synáps a reparačné procesy, čím determinujú činnosť nervového systému (upravené podľa Babenko a spol., 2012).

nervovom systéme, môže zohrávať úlohu pri vzniku neurologických chorôb a psychických porúch.

V modeli depresie u laboratórných zvierat boli preukázané alterácie v chromatíne, ktorý sa podieľa na regulácii génovej expresie mozgového rastového faktora v hipokampe. Nedostatočná expresia tohto faktora pritom podmieňuje zníženie neuronálnej plasticity, ktorá sa považuje za jeden z kľúčových faktorov zapojených v etiopatogénnej depresie. Viaceré epigenetické zmeny boli preukázané aj v modeloch závislosti. Epigenetické zmeny ovplyvňujú aj génovú expresiu proteínu reelinu, ktorý reguluje vývin v nervovom systéme, pričom určuje, kde sa budú novovzniknuté neuróny nachádzať. Post-mortem štúdie pritom preukázali zníženú expresiu reelinu vo viacerých oblastiach mozgu pacientov so schizofréniou.

Neprilyzín je hlavným enzýmom, ktorý štiepi β -amyloid v mozgu. V prípade, že sú endotelové bunky ciev mozgu vystavené vysokým koncentráciám β -amyloidu, dochádza k hypermetylácii génu pre neprilyzín. Na účasť epigenetických modifikácií tohto génu v etiopatogénnej neurodegeneratívnych chorôb poukazuje fakt, že u pacientov s Alzheimerovou chorobou boli zistené znížené koncentrácie neprilyzínu (tieto nálezy ale vykazujú veľkú mieru variability). Ako gén pre amyloidový prekursorový proteín, tak aj gén pre proteín tau vykazujú vekovo závislé alterácie v metylácii DNA v neurónoch mozgovej kôry. Špecifickú vulnerabilitu neurónov v substantia nigra môžu podmieňovať aj epigenetické mechanizmy, nakoľko prozápalový cytokín $\text{TNF-}\alpha$ spôsobuje hypermetyláciu DNA v tejto mozgovej oblasti. Analýza génu pre α -synukleín v substantia nigra, v putamen a v mozgovej kôre u pacientov s idiopatickou formou Parkinsonovej

choroby preukázala výrazne zníženú metyláciu DNA v porovnaní s kontrolami. Uvedený nález naznačuje, že znížená metylácia DNA vedie k zvýšenej expresii α -synukleínu, čo môže potencovať procesy spojené s patogenézou Parkinsonovej choroby. Aberantný proteín huntingtín ovplyvňuje acetyláciu histónov H3 a H4 v animálnom modeli Huntingtonovej choroby. Aplikácia kyseliny kainovej, ktorá sa využíva na indukciu epilepsie v animálnych modeloch, spôsobuje acetyláciu histónu H4 v hipokampe. Táto zmena chromatínu pritom ovplyvňuje expresiu génov, ktorých produkty sú zapojené vo vzniku záchvatových stavov.

Poruchy nervového systému a somatické choroby

Štruktúry nervového systému tvoria základné zložky systémových homeostatických regulačných systémov. Základnou funkciou homeostatov je udržiavať regulovanú biologickú premennú (napr. krvný tlak, pH, telesná teplota) v rozmedzí fyziologických hodnôt.

Základné zložky homeostatu tvoria aferentné ramená, ktoré prenášajú signály zo senzorov (detekcia zmien sledovanej premennej) k centrálnej zložke homeostatu. Táto spracúva aferentné signály a porovnáva ich s prednastavenými hodnotami danej biologickej premennej. Výsledkom je regulačný signál, ktorý prostredníctvom motorického ramena homeostatu, ktoré tvoria autonómne alebo somatomotorické nervy, prípadne neuroendokrinné dráhy, moduluje hodnoty regulovanej premennej.

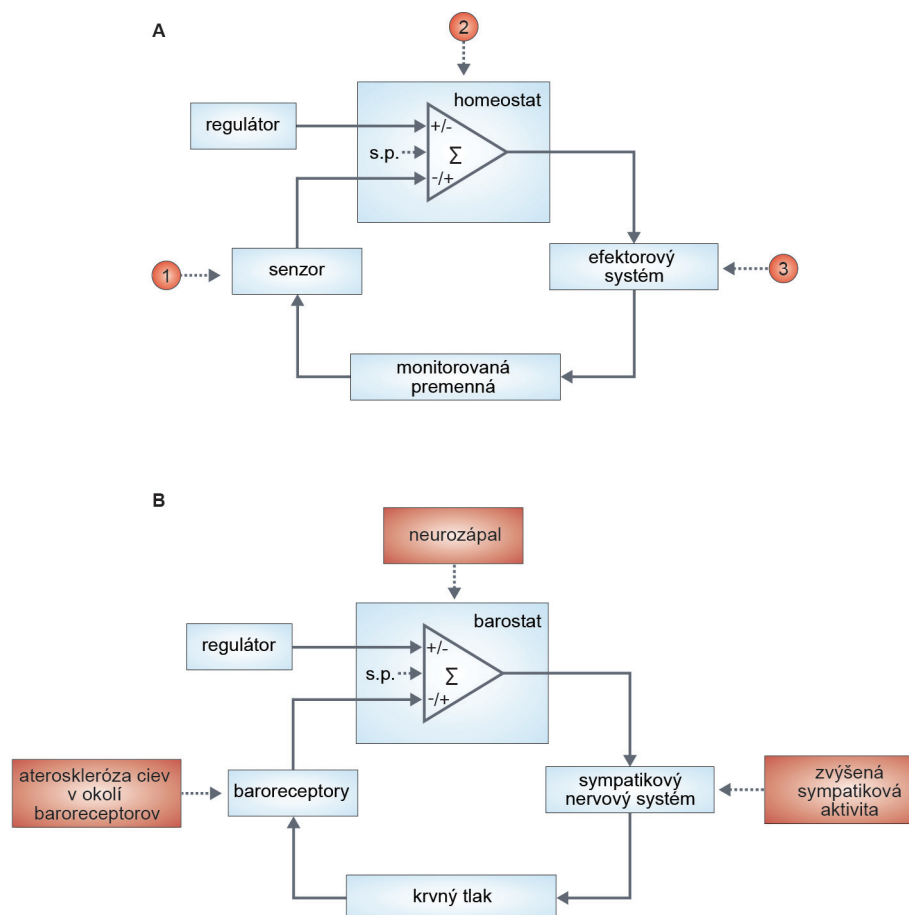
Poruchy nervového systému môžu narušiť homeostatické regulácie, čo môže predisponovať, respektíve mať za následok vznik somatických chorôb, prípadne ovplyvniť progresiu somatických chorôb (obr. 27).

Hypertenzia

Etiopatogenéza primárnej hypertenzie je komplexná a stále nie úplne objasnená. Pri vzniku primárnej hypertenzie sa výraznou mierou uplatňujú aj neurogénne faktory. Narušenie aferentnej signalizácie z baroreceptorov alebo z receptorov vo vnútorných orgánoch (napr. v obličkách) predstavuje jeden z faktorov podieľajúcich sa na vzniku hypertenzie v dôsledku alterácie v činnosti aferentných ramien barostatu. Ďalším príkladom je zápal ciev mozgového kmeňa, ktorý podmieňuje zníženie perfúzie v centrálnych štruktúrach regulujúcich krvný tlak (napr. v nucleus tractus solitarii). Kompenzačnou reakciou na tento patologický stav je zvýšenie krvného tlaku.

Neurozápal a poruchy metabolizmu

Neurozápal v oblasti hypotalamických jadier regulujúcich príjem potravy sa dáva do súvislosti so vznikom metabolických chorôb. Táto forma zápalu totiž spôsobuje vznik centrálnej inzulinorezistencie a leptinorezistencie, čo následne vedie prostredníctvom autonómnych nervov k alteráciám v činnosti pečene a pankreasu a tým sa



Obrázok 27. Schematické znázornenie homeostatu (A) a príklad alterácie činnosti homeostatu (barostatu) regulujúceho krvný tlak (B). K narušeniu činnosti barostatu môže dôjsť v dôsledku alterácie činnosti senzorov (1), v dôsledku narušenia činnosti centrálnej zložky homeostatu (2) alebo v dôsledku alterácie v činnosti efektorového systému (3). s.p. – nastavená hodnota (upravené podľa Goldstein, 2010).

podieľa na vzniku periférnej inzulínorezistencie a s ňou súvisiacimi metabolickými poruchami.

Neurozápal a nádorová kachexia

Nervový systém a nádorové tkanivá navzájom komplexne interagujú na viacerých úrovniach. Na týchto interakciách sa podieľajú signálne molekuly uvoľňované z nádorových buniek a mikroprostredia nádoru, ktoré ovplyvňujú činnosť centrálného nervového systému. Jedným z dôsledkov ich pôsobenia je aj vznik zápalu v hypotalame, štruktúre, ktorá tvorí centrum viacerých homeostatických regulačných systémov. Hypotalamický zápal, ako dôsledok nádorového rastu, sa môže podieľať na vzniku kachexie, ktorá významne ovplyvňuje kvalitu života a prežívanie onkologických pacientov.

Prípadová štúdia

Nižšie sa nachádzajú dva texty, ktoré sú síce písané odlišným štýlom, ale popisujú jeden a ten istý fiktívny prípad, a to ako z pohľadu pacienta, tak z pohľadu patofyziológa.

Oslava

Už od rána sa tešil na oslavu synových promócií, konečne budú mať doma lekára. V posledných pár dňoch nemyslel na nič iného. Asi aj preto viackrát zabudol užiť svoj liek, ktorý mu doktor predpísal na srdce.

Po promócií išla celá rodina do blízkej reštaurácie. Ešte pred prípitkom chcel povedať niekoľko slov. Vstal, mierne sa mu ale zatočila hlava a preto sa chytil operadla stoličky. Chcel povedať, ako je na syna hrdý, ale zrazu sa mu podlomili nohy a stratil vedomie.

Rýchlo zavolali záchranku, ktorá zanedlho prišla a odviezla ho na najbližšiu neurologickú kliniku, kde ...

Prípad pacienta XY

U pacienta bola pred tromi rokmi diagnostikovaná fibrilácia predsiení. Preventívne preto užíval antikoagulans. Vynechanie medikácie spoločne s emočnou a fyzickou záťažou spôsobili uvoľnenie embolizujúceho materiálu z predsiení do systémovej cirkulácie, pričom tento embolus bol krvným prúdom zanesený do arteria cerebri media sinistra. Došlo k akútnemu prerušeniu krvného prietoku časťou ľavej laterálnej hemisféry. V ischemizovanej oblasti prestali astrocyty prenášať k neurónom kyslík, čo viedlo k výraznému obmedzeniu tvorby ATP v mitochondriách neurónov a buniek glie. Nedostatok ATP spôsobil v neurónoch zastavenie činnosti na ATP-závislých iónových púmp. Výsledkom bola spontánna depolarizácia membrán neurónov, ktorá sa šírila aj na ich axónové zakončenia, z ktorých sa nekontrolovane uvoľňovali neurotransmitery. Keďže najviac zastúpeným neurotransmitterom v tkanive mozgu je glutamát, došlo k výraznému vzostupu jeho koncentrácie v synaptických štrbinách. Nedostatok ATP zabránil astrocytom uvoľnený glutamát vychytať a tým obmedziť jeho pôsobenie na glutamatergické receptory. Nadmerná a dlhotrvajúca aktivácia iónotropných receptorov pre glutamát spôsobila akumuláciu iónov vápnika v neurónoch. Keďže ióny váp-

nika predstavujú biologicky významný intracelulárny signál, došlo k aktivácii veľkého počtu intracytoplazmatických enzymatických kaskád. To spoločne s osmotickým účinkom podmienilo zmeny v činnosti neurónov, charakteristické pre rýchlu excitotoxicitu. Zmeny na úrovni jadier neurónov, vyvolané nadmernou akumuláciou vápnikových iónov, boli zase zodpovedné za oneskorenú excitotoxicitu glutamátu. V bezprostrednom okolí okludovanej artérie začali zanikať neuróny. Vo väčšej vzdialenosti sa nachádzala oblasť označovaná ako penumbra, v ktorej boli neuróny exponované hypoxii, ktorá ale nedosiahla ešte kritické hodnoty.

V nemocničnom zariadení u pacienta uskutočnili arteriografické vyšetrenie a indikovala sa trombolytická liečba. Trombolýza spriechodnila obliterovanú artériu. Obnovená dodávka kyslíka neurónom v oblasti penumbry obmedzila ich zánik iba na oblasť bezprostredne susediacu s centrom ischemie. Avšak obnovenie dodávky kyslíka do predtým ischemizovaného tkaniva malo aj negatívne účinky, v dôsledku ischemicko-reperfúzneho poškodenia. Obnovenie dodávky kyslíka totiž v ischemizovanom tkanive viedlo k vzostupu tvorby kyslíkových radikálov. Nakoľko však bol prietok krvi okludovanou artériou obnovený relatívne rýchlo, prospešné účinky trombolýzy výrazne prevýšili negatívny dopad ischemicko-reperfúzneho poškodenia.

Pacient sa niekoľko týždňov zotavoval. Vďaka rehabilitačnému tréningu, ktorý potencoval reparačné a kompenzačné mechanizmy v tkanive postihnutom ischemiou, nezanechal ischemický iktus výraznejší trvalý neurologický deficit.

Prehľad vybraných fyziologických parametrov nervového systému

Parameter	Hodnota
hmotnosť mozgu	1300 – 1400 g
hmotnosť miechy	35 g
percentuálna hmotnosť mozgu vzhľadom na hmotnosť tela (70 kg)	2%
objem intrakraniálneho priestoru	
celkový	1700 ml
tkanivo mozgu	1400 ml (80%)
krv	150 ml (10%)
cerebrospinálna tekutina	150 ml (10%)
počet neurónov v mozgu	100×10^9
počet neurónov v mieche	1×10^9
počet buniek glie v mozgu	10 – 50-násobok počtu neurónov *
počet synáps	150×10^{21}
pomer objemu šedej a bielej hmoty hemisfér (20 ročný jedinec)	1,3
celkový povrch mozgovej kôry	2500 cm ²
povrch mozočka	50000 cm ²
percentuálna spotreba kyslíka vzhľadom na celý organizmus (v pokoji)	20%
percentuálna spotreba kyslíka šedou hmotou mozgu	94%
percentuálna spotreba kyslíka bielou hmotou mozgu	6%
percentuálny krvný prietok vzhľadom na celý organizmus (v pokoji)	15 – 20%
krvný prietok mozgom	750 – 1000 ml/min

Tabuľka 10. Prehľad vybraných fyziologických parametrov centrálného nervového systému človeka. *Podľa novších údajov je pomer počtu buniek glie a neurónov približne 1:1 (Azevedo a spol., 2009).

Parameter	Referenčný rozsah
celkový objem	100 – 200 ml
obrat celkového objemu	3 až 4 krát za deň
rýchlosť tvorby cerebrospinálnej tekutiny	0,35 ml/min (500 ml/deň)
pH	~ 7,33
relatívna hustota	1,005 – 1,009
voda	98,9 – 99,1%
sušina	0,9 – 1,1%
počet buniek	do 12/3 b/ μ l
tlak v polohe na boku	4,5 – 13,5 mmHg
bielkoviny celkové	150 – 450 mg
glukóza	2,5 – 3,9 mmol/l
bilirubín	do 3,0 μ mol/l

Tabuľka 11. Prehľad vybraných parametrov cerebrospinálnej tekutiny u dospelých jedincov (upravené podľa Dieška a spol., 1998).

H

Stručný výkladový slovník

aerofóbia (lat. *āërophobia*): nadmerná precitlivosť, kedy napríklad aj bežné fúknu-
tie na šiju vyvolá prudké bolesti

afázia (lat. *aphasia*): porucha reči podmienená neuronálne, neschopnosť hovoriť, resp.
porozumieť reči

apatia (lat. *apathia*): ľahostajnosť, nevšímavosť, otupenosť

apraxia (lat. *apraxia*): neschopnosť vykonávať účelné kombinované pohyby

ataxia (lat. *ataxia*): porucha súmernosti a zladenosti pohybov v dôsledku nervových
chorôb

atetóza (lat. *athetosis*): pomalé mimovoľné trvalé pohyby prstov alebo svalov tváre

atrézia (lat. *atrësia*): vrodené chýbanie prirodzených telových otvorov alebo vrodené
uzavretie rúrovitých orgánov

aura (lat. *aura*): zvláštny pocit pred záchvatom, najmä epileptickým, sprevádzaný
často aj čuchovými a inými vnemami, predzvesť záchvatu

automatizmus (lat. *automatismus*): samovoľný dej, nevyvolaný vlastnou vôľou

bradykinéza (lat. *bradykinësis, bradycinësis*): spomalenie pohybu

diplopia (lat. *diplöpia*): dvojité videnie

dyskinéza (lat. *dyskinësis*): porucha normálnych pohybov

dystónia (lat. *dystonia*): porucha napätia, tonusu svalstva

dyzartria (lat. *dysarthria*): zlá výslovnosť správne vytvorených slov

dyzestézia (lat. *dysaesthesia*): porucha citlivosti prejavujúca sa spontánnymi abnor-
málnymi senzitívnymi vnemami, napríklad pocit mravčenia, pálenia, prípadne bo-
lesti

fóbia (lat. *phobia*): chorobný, neodôvodnený strach z niečoho

hemianopsia (lat. *hēmianopsia*): obojstranný výpadok polovice zorného poľa, zvyčajne vyvolaný patologickým procesom postihujúcim zrakovú dráhu

hemiparéza (lat. *hēmiparesis*): čiastočné ochrnutie jednej polovice tela

hemiplégia (lat. *hēmiplēgia*): ochrnutie jednej polovice tela

heterotopia (lat. *heterotopia*): výskyt tkaniva na mieste, kde by normálne nemalo byť, odštiepenie tkaniva

hydrocefalus (lat. *hydrocephalus*): vodnatieľka mozgu

hydrofóbia (lat. *hydrophobia*): chorobný strach pred prijímaním tekutín, charakteristický príznak besnoty

hyperakúzia (lat. *hyperacusis*): chorobná precitlivosť sluchu na zvuky

chorea (lat. *chorea*): porucha centrálného nervového systému, charakterizovaná bezúčelnými mimovôľovými pohybmi, ktoré majú plynulý charakter

iktus (lat. *ictus*): úder, úpal; *ictus apoplecticus cerebri*: mozgová mŕtvica, porážka

klonus (lat. *clonus*): prudký pohyb, trhavý kŕč

komócia (lat. *commotiō*): pohnutie, otras

kontúzia (lat. *contūsiō*): uzavreté zmliaždenie, navonok nekrvávajúce poranenie mäkkých tkanív alebo orgánu

kompulzia (lat. *compulsiō*): nezmyselné vykonávanie určitých pohybov, ktorým sa postihnutý nemôže ubrániť

konvulzia (lat. *convulsiō*): kŕč

lagoftalmus (lat. *lagophthalmus*): „zajačie oko“, neúplné zakrytie očnej gule pri zavretých viečkach

obsesia (lat. *obsessiō*): nutkavá porucha, nutkavé myšlienky, nutkavé konanie, posadnutosť

paralýza (lat. *paralysis*): ochrnutie, obrna

paréza (lat. *paresis*): neúplná obrna, čiastočné ochrnutie

plégia (lat. *plēgia*): obrna, ochrnutie

tonus (lat. *tonus*): napätie

tremor (lat. *tremor*): tras, trasenie, chvenie

Literatúra

- Abdolmaleky HM, Thiagalingam S, Wilcox M.* Genetics and epigenetics in major psychiatric disorders: dilemmas, achievements, applications, and future scope. *Am J Pharmacogenomics* 2005; 5: 149-60.
- Abel T, Zukin RS.* Epigenetic targets of HDAC inhibition in neurodegenerative and psychiatric disorders. *Curr Opin Pharmacol* 2008; 8: 57-64.
- Albert PR, Benkelfat C, Descarries L.* The neurobiology of depression-revisiting the serotonin hypothesis. I. Cellular and molecular mechanisms. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2012; 367: 2378-81.
- Ambler Z.* Základy neurologie. Praha: Galén, 2011; 351 s.
- Anisman H, Merali Z, Hayley S.* Neurotransmitter, peptide and cytokine processes in relation to depressive disorder: comorbidity between depression and neurodegenerative disorders. *Prog Neurobiol* 2008; 85: 1-74.
- Ariel IM.* Tumors of the peripheral nervous system. *CA Cancer J Clin* 1983; 33: 282-99.
- Azevedo FA, Carvalho LR, Grinberg LT, Farfel JM, Ferretti RE, Leite RE, Jacob Filho W, Lent R, Herculano-Houzel S.* Equal numbers of neuronal and nonneuronal cells make the human brain an isometrically scaled-up primate brain. *J Comp Neurol* 2009; 513: 532-41.
- Babenko O, Kovalchuk I, Metz GA.* Epigenetic programming of neurodegenerative diseases by an adverse environment. *Brain Res* 2012; 1444: 96-111.
- Banks WA, Erickson MA.* The blood-brain barrier and immune function and dysfunction. *Neurobiol Dis* 2010; 37: 26-32.
- Bartko D, Drobný M.* Neurológia. Martin: Osveta, 1991; 710 s.
- Bate L, Gardiner M.* Molecular genetics of human epilepsies. *Expert Rev Mol Med* 1999; 1999: 1-22.
- Belmaker RH, Agam G.* Major depressive disorder. *N Engl J Med* 2008; 358: 55-68.
- Benetín J, Valkovič P.* Parkinsonova choroba. Bratislava: Herba, 2009; 224 s.
- Biasini E, Turnbaugh JA, Unterberger U, Harris DA.* Prion protein at the crossroads of physiology and disease. *Trends Neurosci* 2012; 35: 92-103.
- Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H.* Alzheimer's disease. *Lancet* 2006; 368: 387-403.
- Botto LD, Moore CA, Khoury MJ, Erickson JD.* Neural-tube defects. *N Engl J Med* 1999; 341: 1509-19.
- Bradley WG, Daroff RB, Marsden CD, Fenichel GM.* Neurology in clinical practice. Philadelphia: Butterworth-Heinemann, 2004; 2545 s.

- Bray NJ, Leweke FM, Kapur S, Meyer-Lindenberg A. The neurobiology of schizophrenia: new leads and avenues for treatment. *Curr Opin Neurobiol* 2010; 20: 810-5.
- Brott T, Bogousslavsky J. Treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2000; 343: 710-22.
- Buckner JC, Brown PD, O'Neill BP, Meyer FB, Wetmore CJ, Uhm JH. Central nervous system tumors. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 1271-86.
- Cami J, Farre M. Drug addiction. *N Engl J Med* 2003; 349: 975-86.
- Coppede F, Mancuso M, Siciliano G, Migliore L, Murri L. Genes and the environment in neurodegeneration. *Biosci Rep* 2006; 26: 341-67.
- Copstead LC, Banasik JL. Pathophysiology. St. Louis: Saunders, 2009; 1392 s.
- De Keyser J, Mostert JP, Koch MW. Dysfunctional astrocytes as key players in the pathogenesis of central nervous system disorders. *J Neurol Sci* 2008; 267: 3-16.
- Dieška D, Badalík L, Šašík M. *Vademecum Medici*. Martin: Osveta, 1998; 1824 s.
- Drevets WC, Price JL, Furey ML. Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Struct Funct* 2008; 213: 93-118.
- Fleiss B, Gressens P. Tertiary mechanisms of brain damage: a new hope for treatment of cerebral palsy? *Lancet Neurol* 2012; 11: 556-66.
- Fredericks CM, Lisa K, Saladin LK. Pathophysiology of the motor systems: principles and clinical presentations. Davis, 1996; 594 s.
- Freedman R. Schizophrenia. *N Engl J Med* 2003; 349: 1738-49.
- Freeman R. Autonomic peripheral neuropathy. *Lancet* 2005; 365: 1259-70.
- Geldmacher DS, Whitehouse PJ. Evaluation of dementia. *N Engl J Med* 1996; 335: 330-6.
- Ginsberg MD, Busto R. Rodent models of cerebral ischemia. *Stroke* 1989; 20: 1627-42.
- Goldstein DS. Adrenal responses to stress. *Cell Mol Neurobiol* 2010; 30: 1433-40.
- Greenamyre JT. Huntington's disease-making connections. *N Engl J Med* 2007; 356: 518-20.
- Greenberg DA, Jin K. Regenerating the brain. *Int Rev Neurobiol* 2007; 77: 1-29.
- Gusella JF, MacDonald ME. Molecular genetics: unmasking polyglutamine triggers in neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurosci* 2000; 1: 109-15.
- Gutierrez M, Merino JJ, de Lecinana MA, Diez-Tejedor E. Cerebral protection, brain repair, plasticity and cell therapy in ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27 Suppl 1: 177-86.
- Haberland C. Clinical neuropathology: text and color atlas. New York: Demos Medical Publishing, 2006; 320 s.
- Hamilton JP. Epigenetics: principles and practice. *Dig Dis* 2011; 29: 130-5.
- Haroon E, Raison CL, Miller AH. Psychoneuroimmunology meets neuropsychopharmacology: translational implications of the impact of inflammation on behavior. *Neuropsychopharmacology* 2012; 37: 137-62.
- Head KA. Peripheral neuropathy: pathogenic mechanisms and alternative therapies. *Altern Med Rev* 2006; 11: 294-329.
- Hemmer B, Archelos JJ, Hartung HP. New concepts in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurosci* 2002; 3: 291-301.

- Hemmer B, Kieseier B, Cepok S, Hartung HP. New immunopathologic insights into multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2003; 3: 246-55.
- Hindmarch I. Expanding the horizons of depression: beyond the monoamine hypothesis. *Hum Psychopharmacol* 2001; 16: 203-18.
- Höschl C, Libiger J, Švestka J. *Psychiatrie*. Praha: Tigris, 2004; 884 s.
- Hughes RA, Cornblath DR. Guillain-Barre syndrome. *Lancet* 2005; 366: 1653-66.
- Hurley RA, Flashman LA, Chow TW, Taber KH. The brainstem: anatomy, assessment, and clinical syndromes. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2010; 22: 1-7.
- Huttner HB, Schwab S. Malignant middle cerebral artery infarction: clinical characteristics, treatment strategies, and future perspectives. *Lancet Neurol* 2009; 8: 949-58.
- Hyman SE, Malenka RC, Nestler EJ. Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory. *Annu Rev Neurosci* 2006; 29: 565-98.
- Hynd MR, Scott HL, Dodd PR. Glutamate-mediated excitotoxicity and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Neurochem Int* 2004; 45: 583-95.
- Insel TR. Rethinking schizophrenia. *Nature* 2010; 468: 187-93.
- Jiráček R, Koukolík F. *Demence*. Praha: Galén, 2004; 335 s.
- Johnston MV, Fatemi A, Wilson MA, Northington F. Treatment advances in neonatal neuroprotection and neurointensive care. *Lancet Neurol* 2011; 10: 372-82.
- Kábrt J, Valach V. *Stručný lékařský slovník*. Martin: Osveta, 1992; 480 s.
- Kadaňka Z. *Učebnice speciální neurologie*. Brno: Masarykova univerzita, 2010; 301 s.
- Kahler SG, Fahey MC. Metabolic disorders and mental retardation. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2003; 117C: 31-41.
- Kato T. Molecular neurobiology of bipolar disorder: a disease of 'mood-stabilizing neurons'? *Trends Neurosci* 2008; 31: 495-503.
- Knight JA. *Genetics and inherited conditions*. Salem Press, 2010; 1236 s.
- Koob GF, Le Moal M. Addiction and the brain antireward system. *Annu Rev Psychol* 2008; 59: 29-53.
- Koob GF, Sanna PP, Bloom FE. Neuroscience of addiction. *Neuron* 1998; 21: 467-76.
- Krishnadas R, Cavanagh J. Depression: an inflammatory illness? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 495-502.
- Krishnan V, Nestler EJ. Linking molecules to mood: new insight into the biology of depression. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 1305-20.
- Kukumberg P a kol. *Skica panické poruchy*. *Neurologie pro praxi* 2003; 6: 312-4.
- Kukumberg P, Novotný V, Provazník V, Žucha I. *Neurologicko-psychiatrické záchranné stavy*. Bratislava: Herba, 1998; 152 s.
- Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. First of two parts. *N Engl J Med* 1998a; 339: 1044-53.
- Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. Second of two parts. *N Engl J Med* 1998b; 339: 1130-43.
- Lanpher B, Brunetti-Pierri N, Lee B. Inborn errors of metabolism: the flux from Mendelian to complex diseases. *Nat Rev Genet* 2006; 7: 449-60.
- Levy PA. Inborn errors of metabolism: part 1: overview. *Pediatr Rev* 2009; 30: 131-7.
- Li SH, Li XJ. Huntingtin and its role in neuronal degeneration. *Neuroscientist* 2004; 10: 467-75.

- Lietzau G, Kowianski P, Karwacki Z, Dziewiatkowski J, Witkowska M, Sidor-Kaczmarek J, Morys J. The molecular mechanisms of cell death in the course of transient ischemia are differentiated in evolutionary distinguished brain structures. *Metab Brain Dis* 2009; 24: 507-23.
- Lipton SA, Rosenberg PA. Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders. *N Engl J Med* 1994; 330: 613-22.
- Lott IT, Dierssen M. Cognitive deficits and associated neurological complications in individuals with Down's syndrome. *Lancet Neurol* 2010; 9: 623-33.
- Mabbott NA, MacPherson GG. Prions and their lethal journey to the brain. *Nat Rev Microbiol* 2006; 4: 201-11.
- Mareska M, Gutmann L. Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Semin Neurol* 2004; 24: 149-53.
- Martin JB. Molecular basis of the neurodegenerative disorders. *N Engl J Med* 1999; 340: 1970-80.
- McDonald JW, Sadowsky C. Spinal-cord injury. *Lancet* 2002; 359: 417-25.
- Micieli G, Tosi P, Marcheselli S, Cavallini A. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2003; 24 Suppl 1: S32-4.
- Moore DJ, West AB, Dawson VL, Dawson TM. Molecular pathophysiology of Parkinson's disease. *Annu Rev Neurosci* 2005; 28: 57-87.
- Moore KL, Dalley AF, Agur AMR. Clinically oriented anatomy. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009; 1168 s.
- Moreno-De-Luca A, Ledbetter DH, Martin CL. Genetic [corrected] insights into the causes and classification of [corrected] cerebral palsies. *Lancet Neurol* 2012; 11: 283-92.
- Morimoto RI. Stress, aging, and neurodegenerative disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 2254-5.
- Morton PG, Fontaine DK. Critical care nursing: a holistic approach. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008; 1408 s.
- Motlova L, Koukolík F. Schizofrenie. Neurobiologie, klinický obraz, terapie. Praha: Galén, 2004; 437 s.
- Mucke L. Neuroscience: Alzheimer's disease. *Nature* 2009; 461: 895-7.
- Mueser KT, McGurk SR. Schizophrenia. *Lancet* 2004; 363: 2063-72.
- Mumenthaler M, Mattle H. Fundamentals of neurology: an illustrated guide. New York: Thieme, 2005; 304 s.
- Nestler EJ. Is there a common molecular pathway for addiction? *Nat Neurosci* 2005; 8: 1445-9.
- Nevšimálová S, Růžička E, Tichý J a kol. Neurologie. Praha: Galén, 2005; 367 s.
- Nguyen MD, Julien JP, Rivest S. Innate immunity: the missing link in neuroprotection and neurodegeneration? *Nat Rev Neurosci* 2002; 3: 216-27.
- North SH, Shriver-Lake LC, Taitt CR, Ligler FS. Rapid analytical methods for on-site triage for traumatic brain injury. *Annu Rev Anal Chem (Palo Alto Calif)* 2012; 5: 35-56.
- Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 938-52.
- O'Shea M. Cerebral palsy. *Semin Perinatol* 2008; 32: 35-41.

- Palop JJ, Chin J, Mucke L.* A network dysfunction perspective on neurodegenerative diseases. *Nature* 2006; 443: 768-73.
- Pascuzzi RM.* Myasthenia gravis and Lambert-Eaton syndrome. *Ther Apher* 2002; 6: 57-68.
- Pečeňák J a kol.* Kapitoly o schizofrénii. Martin: Osveta, 2005; 196 s.
- Perry VH.* The influence of systemic inflammation on inflammation in the brain: implications for chronic neurodegenerative disease. *Brain Behav Immun* 2004; 18: 407-13.
- Pietrobon D, Striessnig J.* Neurobiology of migraine. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4: 386-98.
- Plata-Salaman CR.* Brain cytokines and disease. *Acta Neuropsychiatrica* 2002; 4: 262-78.
- Porth CM.* Pathophysiology: concepts of altered health states. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004; 1616 s.
- Praško J.* Úzkostné poruchy: klasifikace, diagnostika a léčba. Praha: Portál, 2005; 416 s.
- Prusiner SB.* Shattuck lecture-neurodegenerative diseases and prions. *N Engl J Med* 2001; 344: 1516-26.
- Ptak C, Petronis A.* Epigenetic approaches to psychiatric disorders. *Dialogues Clin Neurosci* 2010; 12: 25-35.
- Querfurth HW, LaFerla FM.* Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 329-44.
- Qureshi IA, Mehler MF.* Advances in epigenetics and epigenomics for neurodegenerative diseases. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2011; 11: 464-73.
- Ramachandran VS.* Encyclopedia of the human brain. San Diego: Academic Press, 2002; 3454 s.
- Reddy PH, Williams M, Tagle DA.* Recent advances in understanding the pathogenesis of Huntington's disease. *Trends Neurosci* 1999; 22: 248-55.
- Reeves AG, Swenson RS.* Disorders of the nervous system: A primer. <http://www.dartmouth.edu/~dons/index.html>, 2008.
- Rodriguez-Oroz MC, Jahanshahi M, Krack P, Litvan I, Macias R, Bezard E, Obeso JA.* Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. *Lancet Neurol* 2009; 8: 1128-39.
- Rogan S, Lippa CF.* Alzheimer's disease and other dementias: a review. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2002; 17: 11-7.
- Ropper A, Samuels M.* Adams and Victor's Principles of neurology. New York: McGraw-Hill Professional, 2005; 1384 s.
- Roth BL, Sheffler DJ, Kroeze WK.* Magic shotguns versus magic bullets: selectively non-selective drugs for mood disorders and schizophrenia. *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3: 353-9.
- Rubinsztein DC.* The roles of intracellular protein-degradation pathways in neurodegeneration. *Nature* 2006; 443: 780-6.
- Sacks O.* Migréna. Praha: Dybbuk, 2012; 439 s.
- Seidl Z, Obenberger J.* Neurologie pro studium i praxi. Praha: Grada, 2004; 362 s.
- Shin LM, Liberzon I.* The neurocircuitry of fear, stress, and anxiety disorders. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35: 169-91.
- Schloesser RJ, Huang J, Klein PS, Manji HK.* Cellular plasticity cascades in the

- pathophysiology and treatment of bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 110-33.
- Schmahmann JD*. Disorders of the cerebellum: ataxia, dysmetria of thought, and the cerebellar cognitive affective syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2004; 16: 367-78.
- Schwab JM, Brechtel K, Mueller CA, Failli V, Kaps HP, Tuli SK, Schluesener HJ*. Experimental strategies to promote spinal cord regeneration-an integrative perspective. *Prog Neurobiol* 2006; 78: 91-116.
- Siegel GJ, Albers RW, Brady ST, Price DL*. Basic neurochemistry: molecular, cellular, and medical aspects. San Diego: Elsevier Academic Press, 2006; 1016 s.
- Soros P, Whitehead S, Spence JD, Hachinski V*. Antihypertensive treatment can prevent stroke and cognitive decline. *Nat Rev Neurol* 2013; *in press*.
- Spillane J, Beeson DJ, Kullmann DM*. Myasthenia and related disorders of the neuromuscular junction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 850-7.
- Taninishi H, Takeda T, Sasaki T, Shiraishi K, Morita K*. Ketamine decreased ischemic neuronal damage by shortening the duration of ischemic depolarization; quantitative evaluation in gerbils. *J Cerebral Blood Flow Metab* 2009; 29: S421-S2.
- Tsankova N, Renthal W, Kumar A, Nestler EJ*. Epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci* 2007; 8: 355-67.
- Tyrer P, Baldwin D*. Generalised anxiety disorder. *Lancet* 2006; 368: 2156-66.
- Urdinguio RG, Sanchez-Mut JV, Esteller M*. Epigenetic mechanisms in neurological diseases: genes, syndromes, and therapies. *Lancet Neurol* 2009; 8: 1056-72.
- van den Pol AN*. Viral infections in the developing and mature brain. *Trends Neurosci* 2006; 29: 398-406.
- van Os J, Kapur S*. Schizophrenia. *Lancet* 2009; 374: 635-45.
- Varsik P a kol.* Nervový systém II. Patogenéza a klinika nervových chorôb. Bratislava: Lufema, 1999; 651 s.
- Verity C, Firth H, ffrench-Constant C*. Congenital abnormalities of the central nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74 Suppl 1: i3-8.
- Vialou V, Feng J, Robison AJ, Nestler EJ*. Epigenetic mechanisms of depression and antidepressant action. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2013; 53: 59-87.
- Volterra A, Meldolesi J*. Astrocytes, from brain glue to communication elements: the revolution continues. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6: 626-40.
- Wartenberg KE, Schmidt JM, Mayer SA*. Multimodality monitoring in neurocritical care. *Crit Care Clin* 2007; 23: 507-38.
- Zuwich RL, McCauley JL, Pericak-Vance MA, Haines JL*. Genetics and pathogenesis of multiple sclerosis. *Semin Immunol* 2009; 21: 328-33.

Zoznam skratiek

ACTH	adrenokortikotropný hormón
AMPA R	iónotropný typ receptora pre glutamát (agonistom je kyselina γ -amino-3-hydroxy-5-metyl-4-izoxazolepropionová)
apoE4	apolipoproteín E4 (proteín kódovaný alelou ϵ 4)
APP	amyloidový prekursorový proteín
ATP	adenozíntrifosfát
AVP	vazopresín
Aβ	β -amyloid
BDNF	mozgový rastový faktor
cAMP	cyklický adenosínmonofosfát
CNS	centrálny nervový systém
COX-2	cyklooxygenáza 2
CREB	cAMP-responzívny element
CRH	kortikoliberín
CSD	šíriaca sa kortikálna depresia
DNA	deoxyribonukleová kyselina
DP	priama dráha
EAAT	transportér excitačných aminokyselín
Enk	enkefalín
ER	endoplazmatické retikulum
GABA	kyselina γ -aminomaslová
Gln	glutamín
Glu	glutamát
GPe	globus pallidus externus
GPi	globus pallidus internus
GSK-3β	kináza glykogénsyntázy 3 β
HIV	vírus ľudskej imunodeficiencie
HPA os	hypotalamo-hypofýzo-adrenokortikálna os
IL	interleukín
lncRNA	dlhé nekódujúce RNA
IDP	nepriama dráha
mGluR3	metabotropný podtyp receptora pre glutamát

MMPs	matrixové metaloproteinázy
nAChR	nikotínový podtyp receptora pre acetylcholín
NMDA R	iónotropný podtyp receptora pre glutamát (agonistom je N-metyl-D-aspartát)
nNOS	neuronálna syntáza oxidu dusnatého
NO	oxid dusnatý
p_aCO₂	parciálny tlak oxidu uhličitého v arteriálnej krvi
p_aO₂	parciálny tlak kyslíka v arteriálnej krvi
PCP	fencyklidín
PET	pozitrónová emisná tomografia
pH	záporný dekadický logaritmus koncentrácie vodíkových iónov
PPN	nucleus pedunculopontinus
PrP	priónový proteín
PrP^C	fyziológická forma priónového proteínu
PrP^{Sc}	patologická forma priónového proteínu
PS1	presenilín 1
PS2	presenilín 2
PTSD	posttraumatická stresová choroba
PVN	nucleus paraventricularis hypothalami
RNA	ribonukleová kyselina
SMA	suplementárna motorická oblasť
sncRNA	malé nekódujúce RNA
SNc	substantia nigra, pars compacta
SNr	substantia nigra, pars reticulata
SOD-1	superoxiddizmutáza typu 1
SP	substancia P
STN	nucleus subthalamicus Luisy
TGVS	trigeminovaskulárny systém
TIA	tranzitórny ischemický atak
TNF-α	tumor nekrotizujúci faktor α
UCH-L1	ubikvitín C-terminálna esteráza L1
VDCC	napäťovo riadený kanál pre ióny vápnika
VTA	area ventralis tegmenti (Tsai)
VL	ventrolaterálne jadrá talamu
5-HT	sérotonín
μR	podtyp receptora pre opioidy