



PATOFYZIOLÓGIA NERVSTVA 4

Roman BEŇAČKA, MD, PhD
Ústav Patologickej fyziológie
Lekárska fakulta,
Univerzita P.J. Šafárika, Košice



Demyelinizačné poruchy

Sclerosis mutiplex - Etiológia

Roztrúsená skleróza (ICD-10 G35, ICD-9-CM 340)

Def: choroba spojená s CNS a PNS, pri ktorej dochádza k degenerácii myelínového puzdra myelinizovaných rýchlo vodivých neurónových axónov ovplyvňujúcich centrálné nervové traktory a cesty v mieche alebo inom mozgu a / alebo v periférnych nervoch.

Klas:

Podľa myelínu:

- demyelinizujúce myelinoklastové ochorenia = normálny a zdravý myelín je zničený; (myelín je napadnutý sledovanou, poznamenanou, pripomenutou vonkajšou látkou)
- demyelinizačné leukodystrofické ochorenia = myelín je abnormálny a degeneruje (označovaný ako dysmyelinujúce ochorenia) (myelín sa degeneruje bez pozorovateľných záchvatov)

Podľa umiestnenia: ovplyvňujú len CNS, ovplyvňujú len PNS, alebo oboje

Podľa zápalu: zápalový a nezápalový

Rizikové faktory: fajčenie je nezávislým rizikovým faktorom pre MS;

- Diskutabilné?: stres, pracovné expozície a toxíny, rozpúšťadlá,
- žiadna asociácia: očkovanie, diéta (?? príliš veľa soli → autoimunita ?), príjem hormónov,
- teória, že kyselina močová je ochranná ?

Sclerosis mutiplex - Výskyt

Vyskyt: viac ako 400 000 v USA; zdravotná starostlivosť stojí 28 miliárd dolárov ročne. 100 000 ľudí vo Veľkej Británii.; častejšie medzi ľuďmi od 20 do 50 rokov, viac žien ako mužov, Obyvatelia európskeho pôvodu častejšie ako iní

1. Geografické rozloženie:

2. Ontogenéza a geografické aspekty:

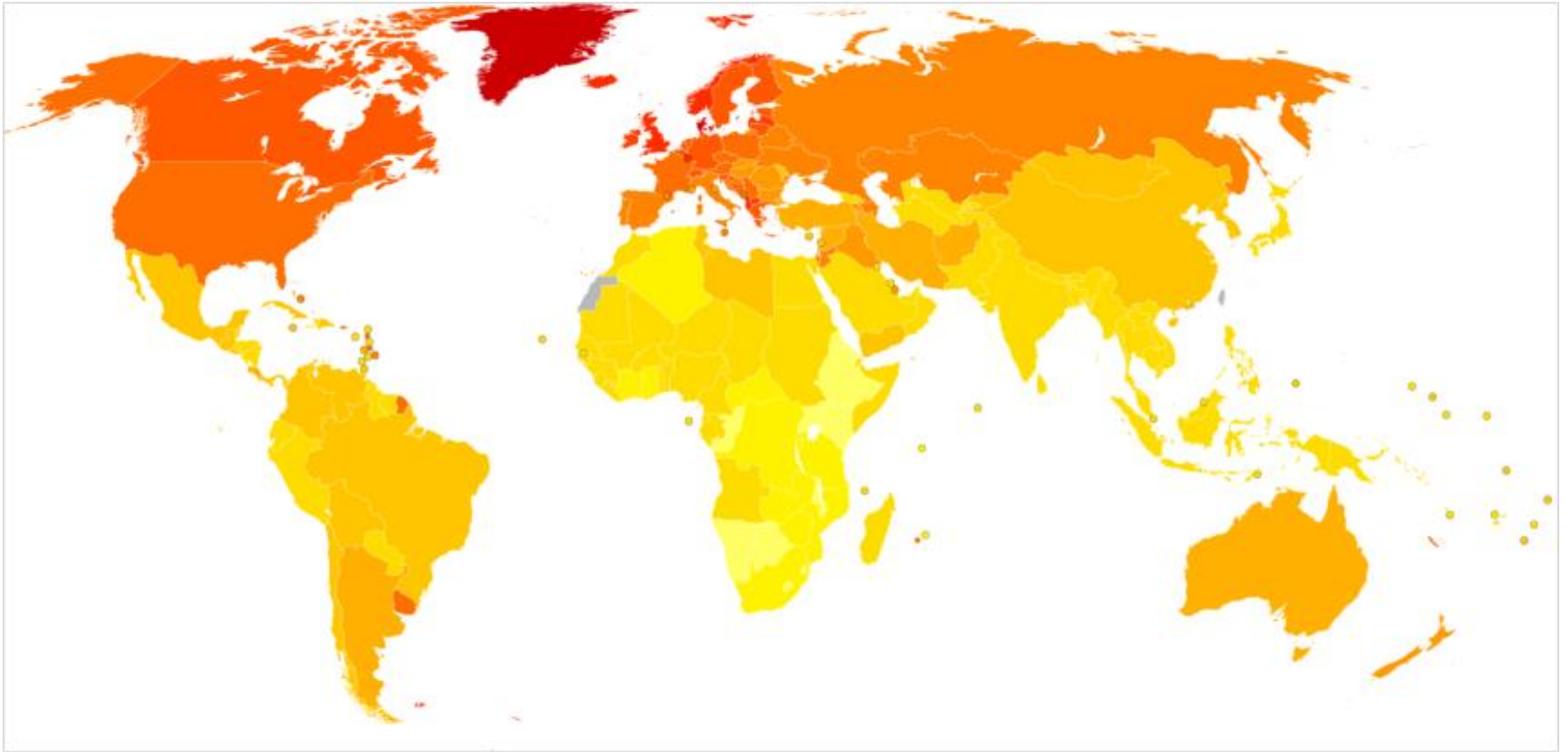
- deti, ktoré sa presťahujú z jedného do iného regiónu sveta pred dosiahnutím veku 15 rokov, získajú nové riziko pre **SM**; ak sa migrácia uskutoční po dosiahnutí veku 15, osoba si zachová riziko krajiny,
- jednotlivci narodení v severnej zemepisnej šírke danej rasy a veku, získajú vrodene zníženie rizika habitatov z rovníkových oblastí, ak sa presťahujú na juh **pred dosiahnutím veku 15 rokov**

Príčina: neznáma; **imunitne sprostredkovaná porucha**, ktorá sa vyvíja ako **interakcia genetiky jedinca** (len skromný význam) + neidentifikovaný **environmentálny faktor alebo faktory**

Geografická hypotéza = často spojená s nedostatkom slnečného žiarenia a vitamínom D

Ontogenetická hypotéza = ochranné alebo agresívne faktory, ktoré sa dokončili / vyvíjali sa kriticky v puberte; genetické predispozície / ochrana súvisiaca s imunitou hrá určitú úlohu

Sclerosis mutliplex - Výskyt



- choroba severnej hemistery; ďalej ukazuje južno - severný gradient ← čím ďalej od rovníka tým väčší výskyt; (geografická variácia môže jednoducho odrážať globálnu distribúciu týchto vysokorizikových populácií)
- žijú v oblastiach s vyšším výskytom, nemajú vysoký výskyt SM (tzv. Samisovia, Amerindianci, kanadskí Hutteriti, Novozélandskí Maori, Eskimáci, Inuiti); oproti niektorým etnikám v blízkosti rovníka vysoké riziko: Sardínci, Sicílc, Palestínci, Parsovia

Sclerosis mutiplex - Etiológia

Genetika

- incidencia SM je vyššia u blízkych príbuzných; **konkordancia u identických dvojčiat je len 30%** (20-35%), 5% u ne-identických dvojčiat, 2,5% ďalších detí;, i.e. genetika má len mierny vplyv
- **Ale:** ak sú postihnutí oba ja rodičia, riziko u detí homozygotov je 10 x vyššie; určité polymorfozmy v HLA systéme(Ch 6) preukazujú až 20 - 60% genetickú predispozíciu; poznáme SM- afinitné varianty (HLA DR15, DQ6); ale aj SM- protektívne varianty (HLA-C554 and HLA-DRB1 (jediný lokus konzistentne asociovaný so susceptibilitou na MS).

Infekčná etiológia

- Suspektných je viacero kandidátov ale žiaden z nich ešte nebol potvrdený; jedná sa zrejme o **rozšírený patogénny agens (osýpky, príušnice, ružienka, herpes vírusy)**
- jedinci, ktorí *neboli nikdy infikovaní vírusom Epstein-Barr (EBV)*, sú so zníženým rizikom vzniku MS; infikovaní ako mladí dospelí (starší ako 18 rokov) sú vystavení väčšiemu riziku ako tí, ktorí ich mali ako deti alebo dospievajúci
- **Hygienická hypotéza** = expozícia určitým infekčným činiteľom v ranom veku je ochranná?
- Podpora EBV infekcie (mononukleóza): (1) dlhodobé štúdie s vyššou asociáciou s MS u jedincov s včasnou prítomnosťou sérových protilátok proti špecifickým EBV antigénom a (2) vysokou expresiou EBV antigénov v plakoch MS. Virus Epstein-Barr je vhodný aj pre termínov výbuchu MS ako infekcie sa periodicky aktivuje,

Sclerosis mutiplex – Morfológia

Path: 1. Plaky, 2. znaky zápalu v oblasti CSF, 3. Demyelinizácia

- **Lézie = plaky (bielka, jazvy)** v bielej hmote, odfarbenie v danej oblasti po zafarbení myelínu Klüver-Barrerou; najčastejšie v zrakovom nervu, mozgovom kmeni, bazálnych gangliách a mieche, v blízkosti bočných komôr. **Periférny nervový systém je zriedka zapojený**
- **Zápal.** T-bunky napadajúce myelín -> iné imunitné bunky a uvoľňovanie cytokínov a protilátok, aktivácia makrofágov žirne bunky
- **Strata oligodendrocytov** udržiavajúca myelínové puzdro; Redukcia / úplná strata myelínu v priebehu choroby; remyelinizácia oprava oligodendrocytmi v počiatočných fázach ochorenia; opakované ataky = menej účinné remyelinizácie, kým sa okolo poškodených axónov nevytvorí plaky podobné jazvu

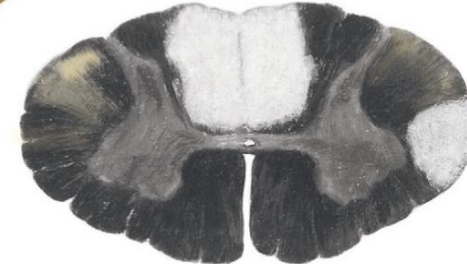
Multiple Sclerosis: Central Nervous System Plaques



Demyelination of white matter in frontal lobe of cerebral hemisphere



Sclerotic areas in cerebral peduncle



In cervical spinal cord



In medulla



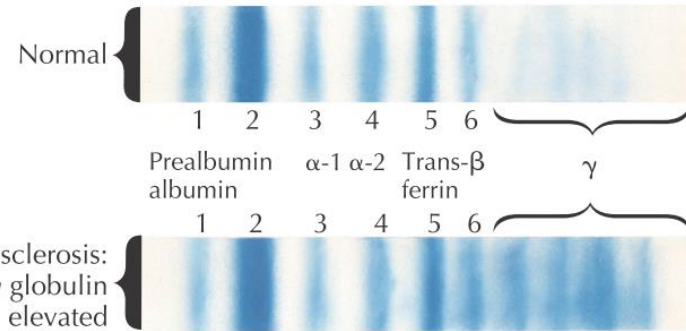
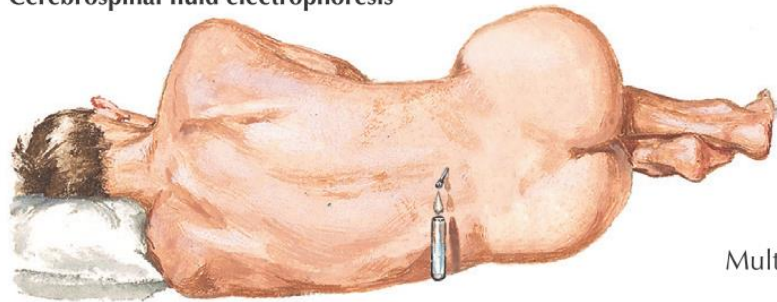
In thoracic spinal cord

Axonálna degenerácia neurónov= retrográdna degenerácia tela nervových buniek; abnormálny nárast počtu astrocytov (astroglióza reaktívna astrocytóza)

Sclerosis mutiplex– Diagnostika

- Pacienti = mladí dospelí, **aspoň jeden charakteristický klinický záchvat** charakteristický pre MS + mali by mať deficitné znaky alebo lézie MRI rozložené v niekoľkých oblastiach bielej hmoty mozgu a miechy + prítomnosť oligoklonálnych protilátok v CSF + nadmerná syntéza IgG.
- **Mozgovo-miechový mok (CSF)** = kultivácia CSF → infekt (?); **IgG a niekoľko pásiem oligoklonálnych protilátok** (indikuje migráciu B-Ly / plazmacytov z krvi do mozgových plakov a lokálnu produkciu Ab v CSF (neznámy, čo je antigén Ab namierený proti malému počtu lymfocytov; Rutinné krvné testy sú normálne.

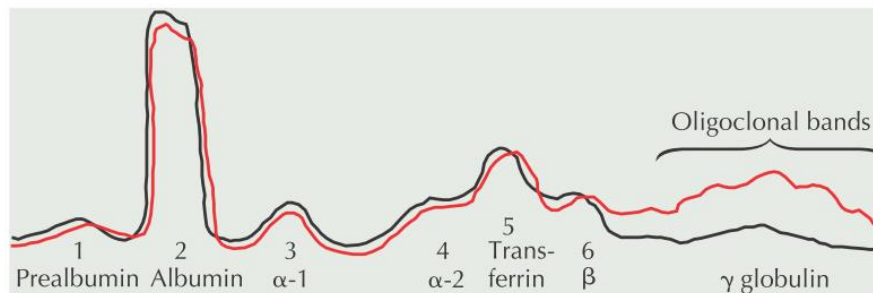
Cerebrospinal fluid electrophoresis



F. Netter M.D.
 JOHN A. CRAIG MD
D. Mascaro

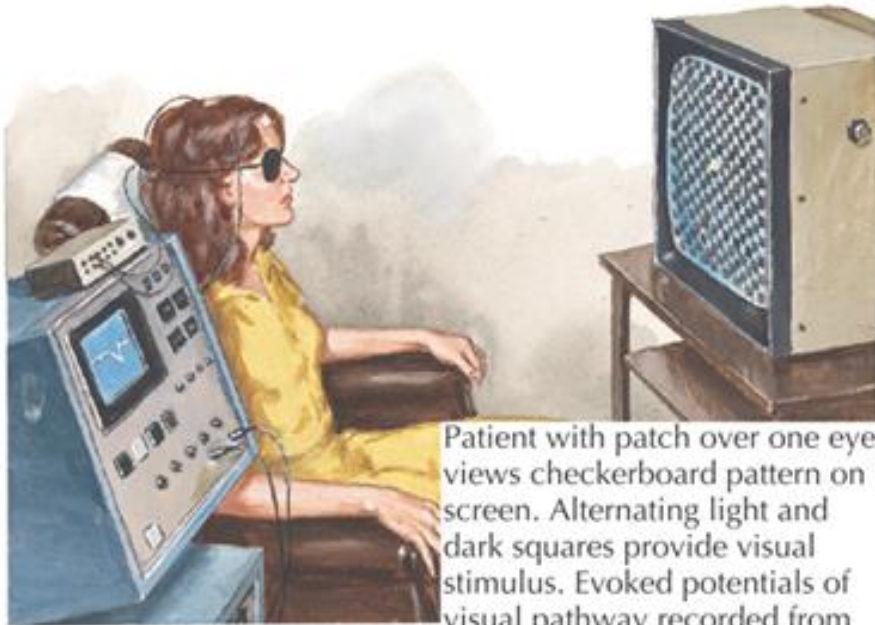
Computed recordings

— Normal
 — Multiple sclerosis

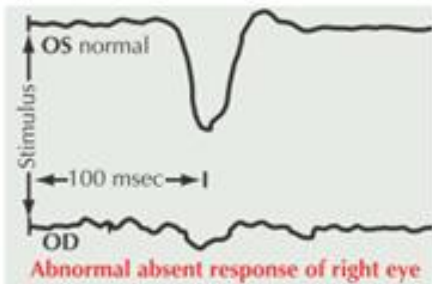


MS - Elektrofyziológia

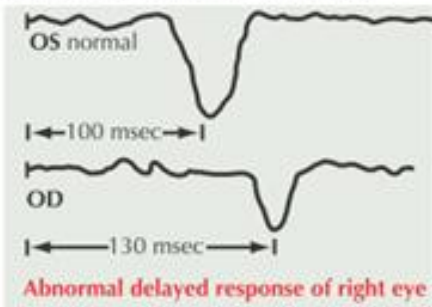
Vizuálne evokované potenciály (VEP)



Patient with patch over one eye views checkerboard pattern on screen. Alternating light and dark squares provide visual stimulus. Evoked potentials of visual pathway recorded from electrodes placed over parietal and occipital areas of brain.



Abnormal absent response of right eye

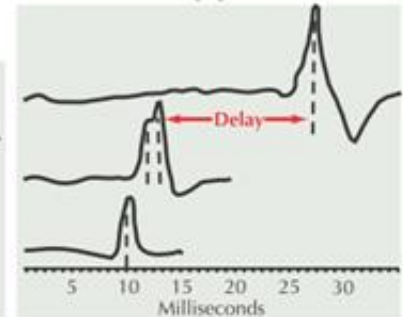
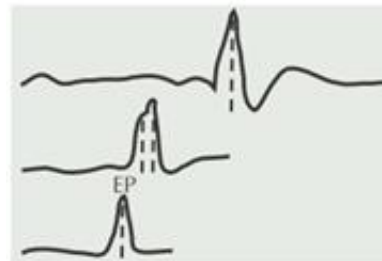


Abnormal delayed response of right eye

Median nerve somatosensory evoked potentials (MSEP)

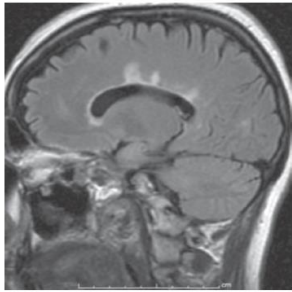
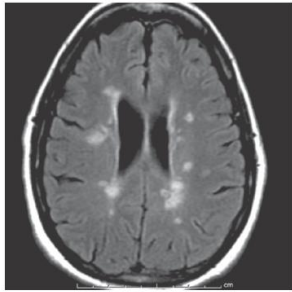


Patient with stimulating electrode over median nerve at wrist; ground at cubital fossa. Responses recorded from electrodes placed at (1) Erb point for supraclavicular brachial plexus, (2) spinous process of C2 and C7 for cervical spinal cord and cervicomedullary junction, and (3) contralateral side

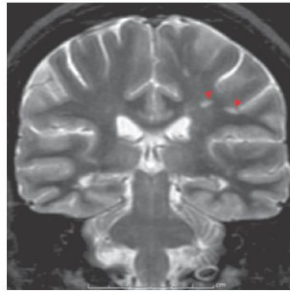


Evokované potenciály (EP) = postive/negative vlny v EEG zánme spiemerenom (10tky-100vky krát) po stimule; VEPs = pri optickej/okulomotorickej forme ; MSEP or TSEP - pri léziách miechy

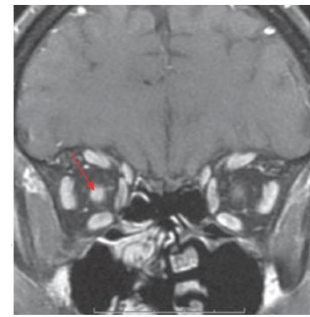
Sclerosis mutiplex - MRI scan



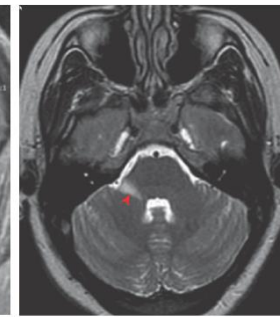
A. and B. Axial and sagittal FLAIR images with increased T2 signal within the corpus callosum and paraventricular white matter with extension into central white matter along vascular pathways.



C. Coronal T2, where the typical oval lesions are oriented along vascular pathways, typical of "Dawson fingers"



D. Coronal T1-weighted, fat-saturated post-gadolinium-enhanced image shows enhancement and enlargement of the right optic nerve (arrow).

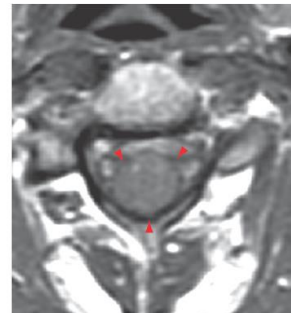


E. Cerebellar Peduncle: Axial T2 Brain MR: Multiple Sclerosis: Cleft-like right brachium pontis plaque (arrowhead).

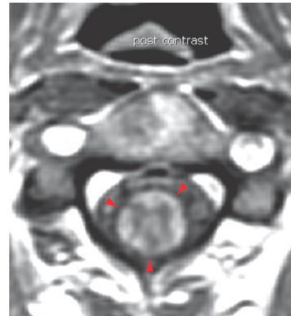


A. Sagittal T2 cervical MR (arrowheads).

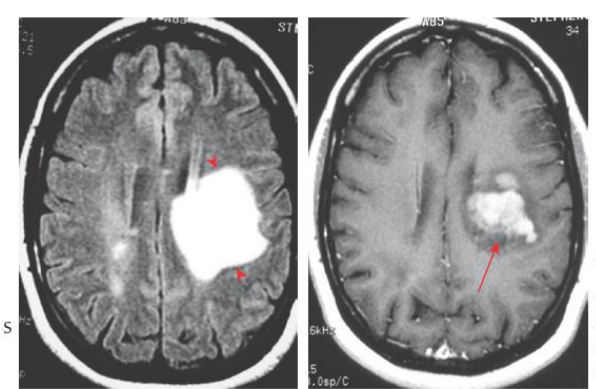
B. Sagittal T1 post-gadolinium cervical MR: Large expansile hyperintense upper cervical cord plaque (arrowheads).



C. Axial precontrast T1 cervical MR: Markedly expanded cervical spinal cord (arrowheads).



D. Axial postcontrast T1 cervical MR: Expansile peripherally enhancing plaque (arrowheads).



F. Fulminate MS 1: Tumefactive Multiple Sclerosis: Axial FLAIR Brain MR: Large demyelinating mass left frontoparietal periventricular white matter (arrowheads).

G. Fulminate MS Contrast: Tumefactive Multiple Sclerosis: Axial Postcontrast T2 Brain MR: Markedly enhancing large left frontoparietal periventricular white matter demyelinating mass (arrow).

Sclerosis mutiplex - Prejavy

Klinika: visceromotorické problémy, vizuálne, somatomotorické, somatosenzorické sú najčastejšie.

(a) Visceromotorické .

- **Močový mechúr** - problémy s úplným vyprázdnením, inkontinencia **noktúria** (potreba ísť často počas noci)
- **Črevné problémy** – zápcha, črevná inkontinencia; **Sexuálna dysfunkcia** - strata záujmu o sex je bežná u mužov a žien

(b) Senzorické

- **Problémy s videním** - **dvojité videnie** alebo **rozmazané videnie**. Môže dôjsť k čiastočnej alebo úplnej strate videnia, ktorá zvyčajne postihuje jedno oko naraz. Keď sa oko pohybuje, dochádza k bolesti (optická neuritída, zápal optického nervu), nystagmus
- **Závrat a vertigo** - v dôsledku porúch vestibulárnej dráhy. Pohyb hlavy môže spôsobiť pocity podobné elektrickým nárazom.

(c) Kognitívna funkcia - problémy s pamäťou, abstrakciou, pozornosťou a nachádzaním slov, ťažkosti s uvažovaním

- **Emocionálne zmeny** - 50-percentná šanca na rozvoj depresie, nestabilná nálada
- **Únava** - to je jeden z najčastejších príznakov; postihuje až 90 percent pacientov. Schopnosť osoby správne pracovať v práci a doma môže byť vážne narušená

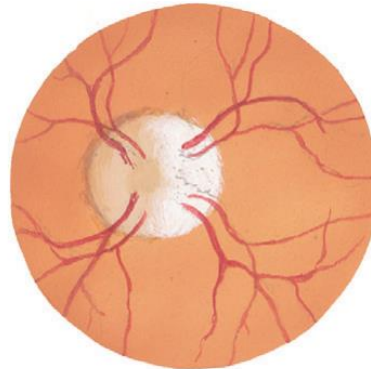
Optické a okulomotorické prejavy

- **Neuritída optika** – defekty vizuálneho poľa
- **Interneukleárna oftalmoplégia** – porucha konjugovaných pohybov očí abdukčný nystagmus addukčná paralýza

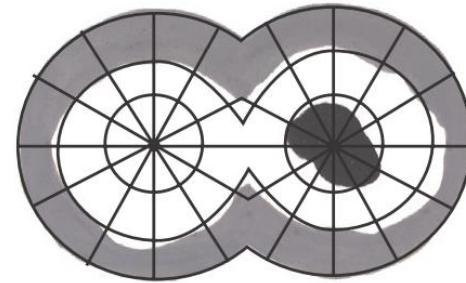
Optic neuritis



Sudden unilateral blindness, self-limited (usually 2 to 3 weeks). Patient covering one eye, suddenly realizes other eye is partially or totally blind.



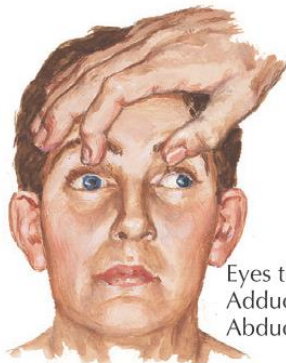
Temporal pallor in optic disc, caused by delayed recovery of temporal side of optic (II) nerve



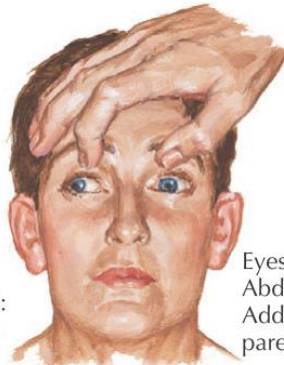
Visual fields reveal central scotoma due to acute retrobulbar neuritis

F. Netter M.D.

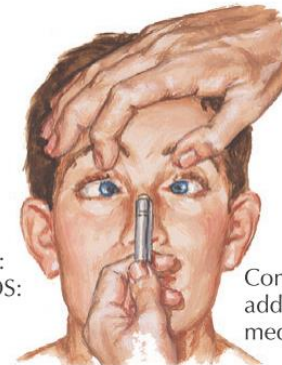
Internuclear ophthalmoplegia



Eyes turned to left. OD: Abduction paralysis; OS: Abduction nystagmus



Eyes turned to right. OD: Abduction nystagmus; OS: Adduction lesser mild paresis



Convergence. Fully preserved adduction; both eyes have full medial movement

(OD = right, OS = left)

Sclerosis mutiplex - Prejavy

(d) Somatomotorické a somatosenzorické

- **Svalová slabosť** - zvyčajne v jednej neskôr ďalších končatinách (napr. postihnutá je iba jedna stranu tela naraz alebo len spodnú polovicu tela. Problémy s rečou alebo prehítaním
- **Poruchy citlivosti** - znecitlivenie alebo ako brnenie, kolíky a ihly, bolesť v niektorých častiach tela.
- **Spasticita a svalové kŕče** - poškodené nervové vlákna v mieche alebo mozgovom trakte; môže spôsobiť bolesť svalov (spazmy). Svaly môžu byť stuhnuté, odolné voči pohybu (spasticita) Vysoko výrazné reflexy = hyperreflexia
- **Zmeny chôdze** - problémy s koordináciou; problémy s rovnováhou (ataxia) a spôsob, akým osoba chodí, je ovplyvnená; cerebelárne príznaky
- **Tremor**

Topické odlišnosti výskytu:

- V **ázijských populáciách** - MS postihuje prevažne optické nervy a miechu
- V **severnej časti Ameriky a Európy** - MS zahŕňa primárne viscerálne, somatomotorické a somatosenzorické defekty

Sclerosis multiplex - Prejavy



Titubácie, vrávoranie
zo strany na stranu
(mozočková chôdza
na širokej báze)



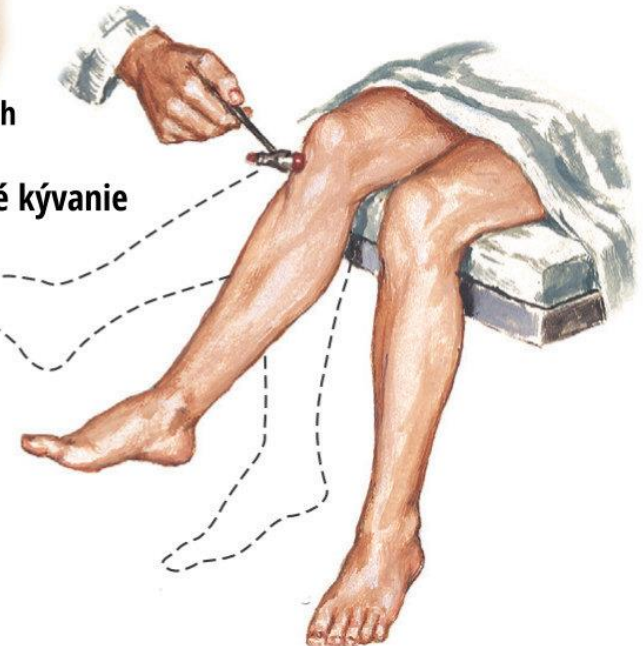
Znížená presnosť testu prst-nos pri zatvorených
očiach ako pri mozočkovej poruche



Jemný intencioný tras zosilňujúci sa
smerom k cieľu



Výrazné, prolongované kývanie
pri patelárnom
reflexe (undulárny
reflex)



Oslabená reakcia päta a koleno
ako pri mozočkovej poruche

F. Netter
M.D.

Sclerosis multiplex - Prejavy



Spasticita pri spinálna forme sy. centrálnej obrny



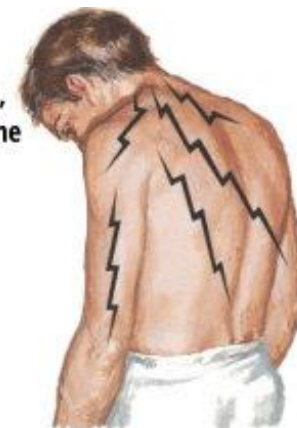
Neurogénny mechúr, pomočovanie nutkanie

Kompletná alebo čiastočná paraplégia

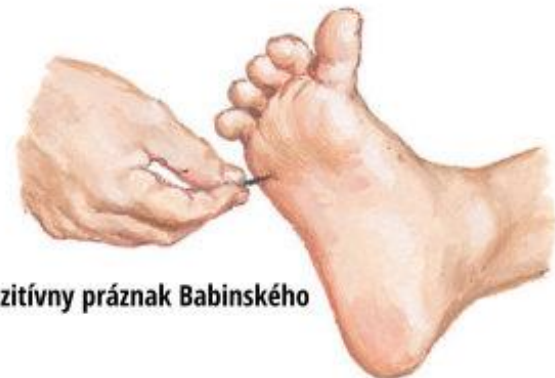
F. Netter M.D.



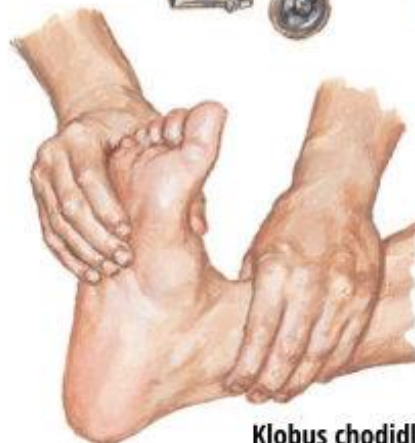
Lhermittieho príznak. Pocity elektrického vyžarovania dole miechou, pozdĺž ramien pri predklone krku



Strata vibračnej citlivosti



Pozitívny práznak Babinského



Klobus chodidla



Strata polohocitu

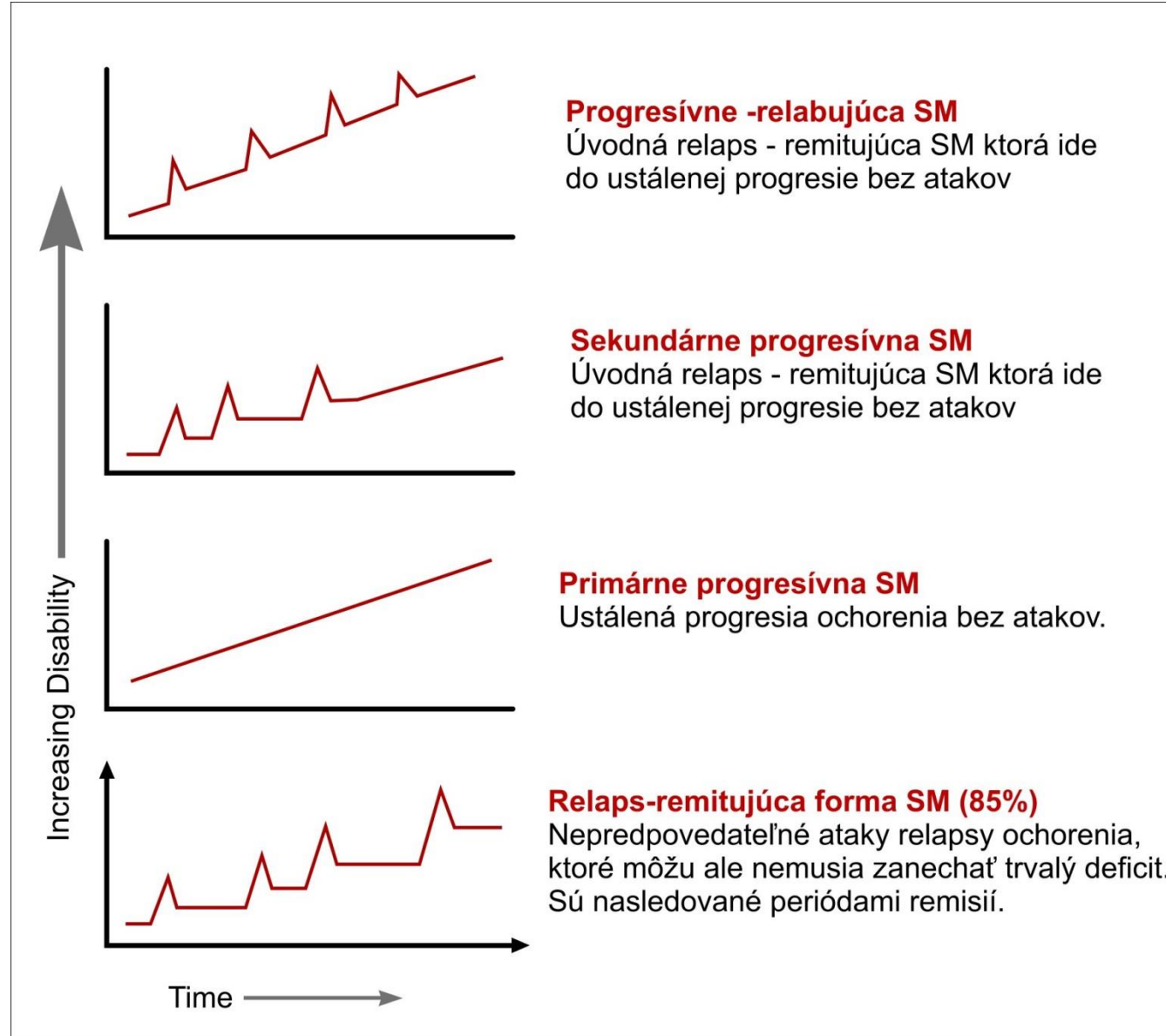
Klinický obraz - fenotypy

■ Vzory progresie:

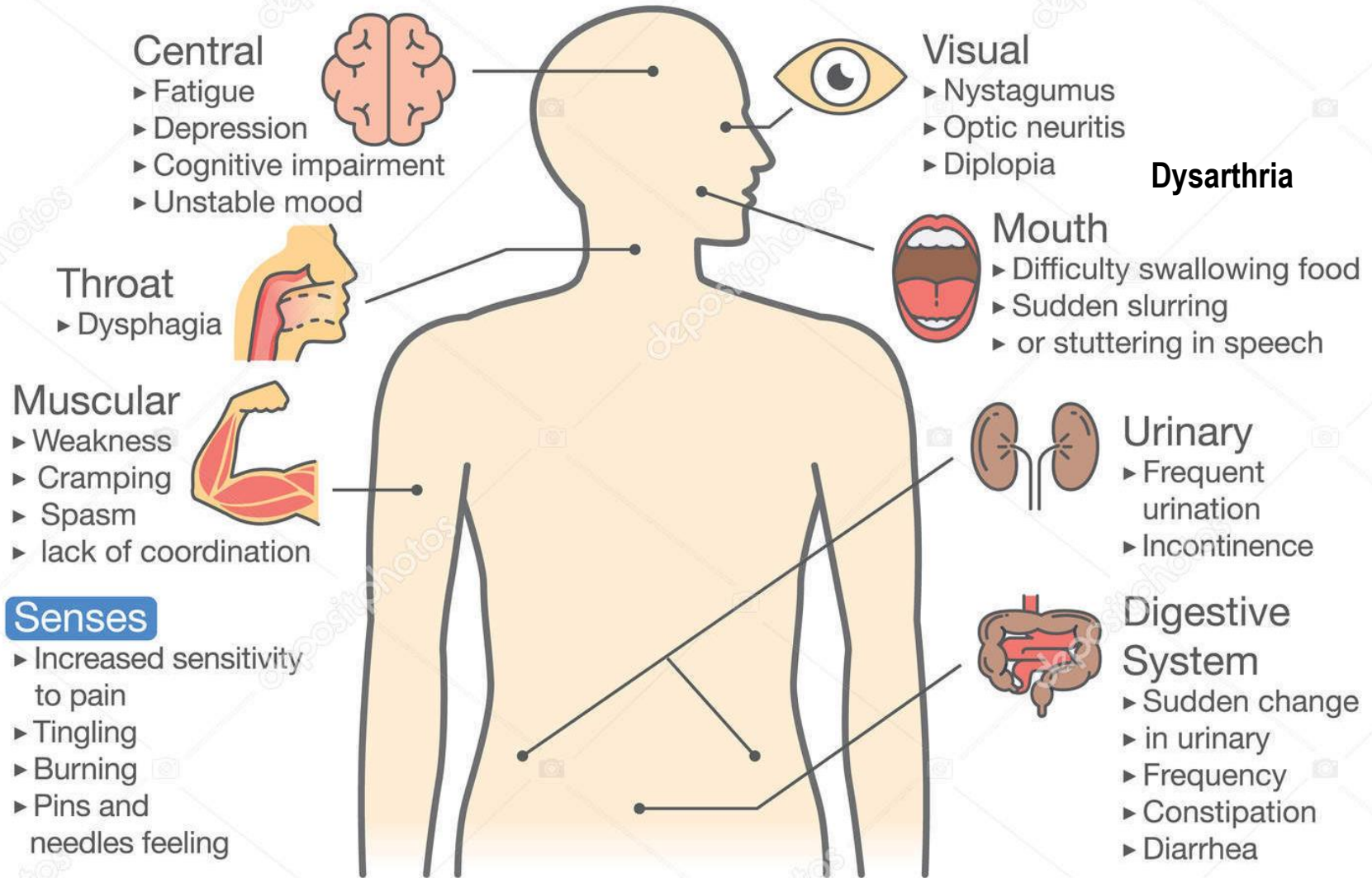
- **Klinicky izolovaný syndróm (CIS)**
- **Relapsujúcou remitentnou SM (RRMS)**
- **Primárne progresívna SM (PPMS)**
- **Sekundárne progresívna RS (SPMS)**

- **Relabujúca remitentná SM** = nepredvídateľné relapsy; nasleduje obdobie mesiacov až rokov relatívneho pokoja (remisia) bez nových známkov aktivity ochorenia. Ataky sú častejšie, čím dlhšie človek má chorobu. Počiatkový priebeh u 80% jednotlivcov s SM.
- **Benígna SM vs malígne roztrúsená skleróza** = významná invalidizácia
- **Primárne progresívna SM** = 10 až 20% jedincov, bez remisí po úvodných symptómov.; charakterizovaná progresiou, invaliditou od začiatku, príležitostné remisie; obvyklý neskorší vek nástupu (okolo 40 rokov)
- **Sekundárne progresívna SM** = 65% pacientov s počiatkovou relabujúcou remitentnou MS, ktorý sa nakoniec majú progresívny neurologické pokles; Občasné relapsy a menšie remisie.
- **Iné typy SM: Devicova choroba, koncentrická skleróza , Schilderova difúzna skleróza Marburgská sclerosis multiplex**

Sclerosis multioplex – Priebeh



Multiple Sclerosis - Symptomatology



■ Summary of various common symptoms of MS;