

# ПАТОФИЗИОЛОГИЈА НЕРВНОГ СИСТЕМА



Проф. др Зорица Јовановић

# САДРЖАЈ ПРЕДАВАЊА

- Патофизиологија деменција
- Патофизиологија бола
- Патофизиологија епилепсије
- Поремећаји крвно-мождане баријере
- Хидроцефалус
- Поремећаји свести
- Поремећаји спавања
- Патофизиологија депресије
- Патофизиологија шизофреније

# ДЕМЕНЦИЈЕ

## Дефиниција:

Деменција је синдром глобалног и прогресивног оштећења **стечених когнитивних** способности (при очуваној свести), у коме су посебно оштећене способности памћења, учења, апстрактног мишљења, оријентације и процене видно-просторних односа.

# Подела деменција

- Алцхајмерова болест (60% свих деменција)
- Васкуларна деменције
- Деменција са Левијевим телима
- Фронтотемпорална деменција (Pick-ова болест)
- Друге деменције

# Алцхајмерова болест

- Алцхајмерова болест има постепен почетак са прогресијом (обично после 65. године старости, иако може почети и раније)
- Нормално пропадање когнитивног функционисања у старости је много спорије, постепеније и води блажим оштећењима.

# Облици Алцхајмерове деменције

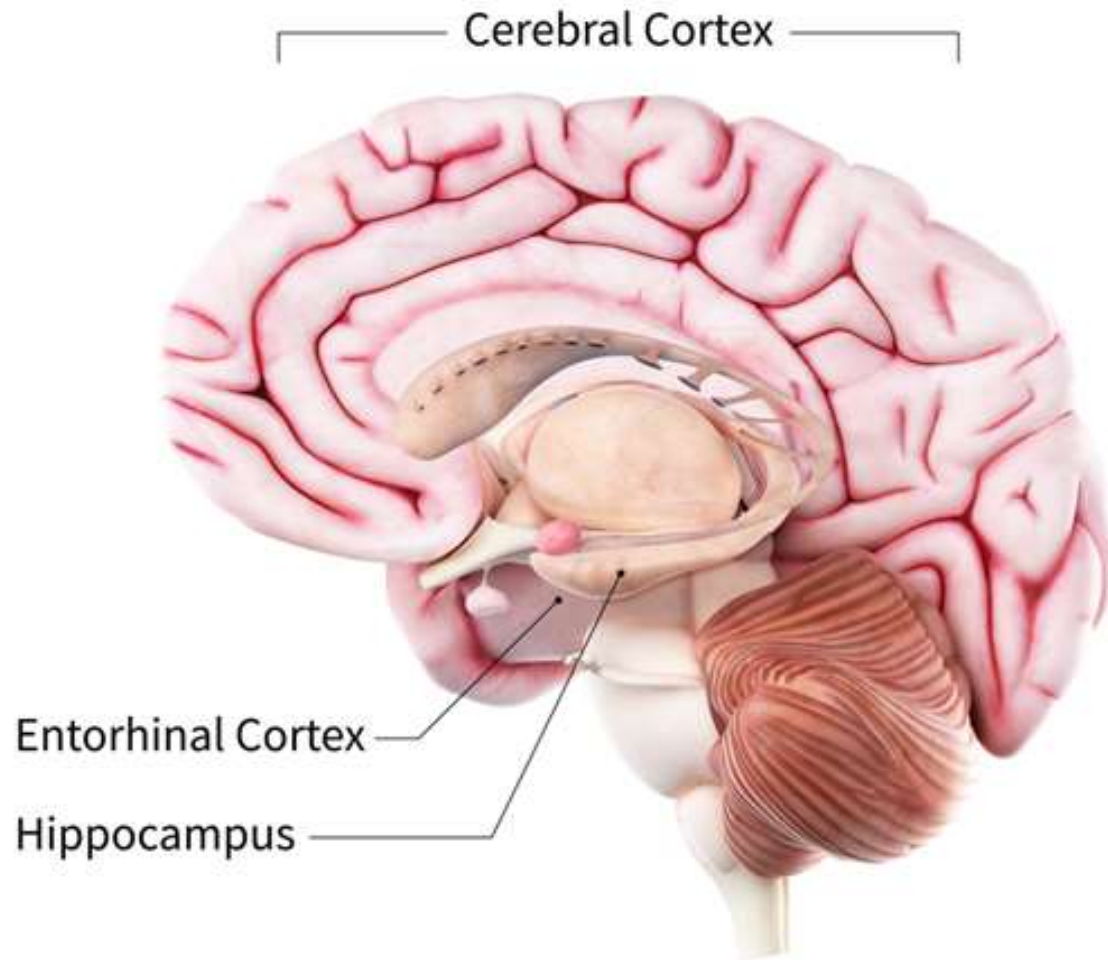
**1. Наследни облик (рани облик):** редак, јавља пре 65. године живота

Преноси се **аутозомно доминантно** и углавном је узрокован мутацијама гена за **амилоидни прекурсорски протеин** (на 21. хромозому), гена за **пресенилин 1** (на 14. хромозому) и **пресенилин 2** (на 1. хромозому)

**2. Спорадични облик (касни облик):** - јавља се после 65. године

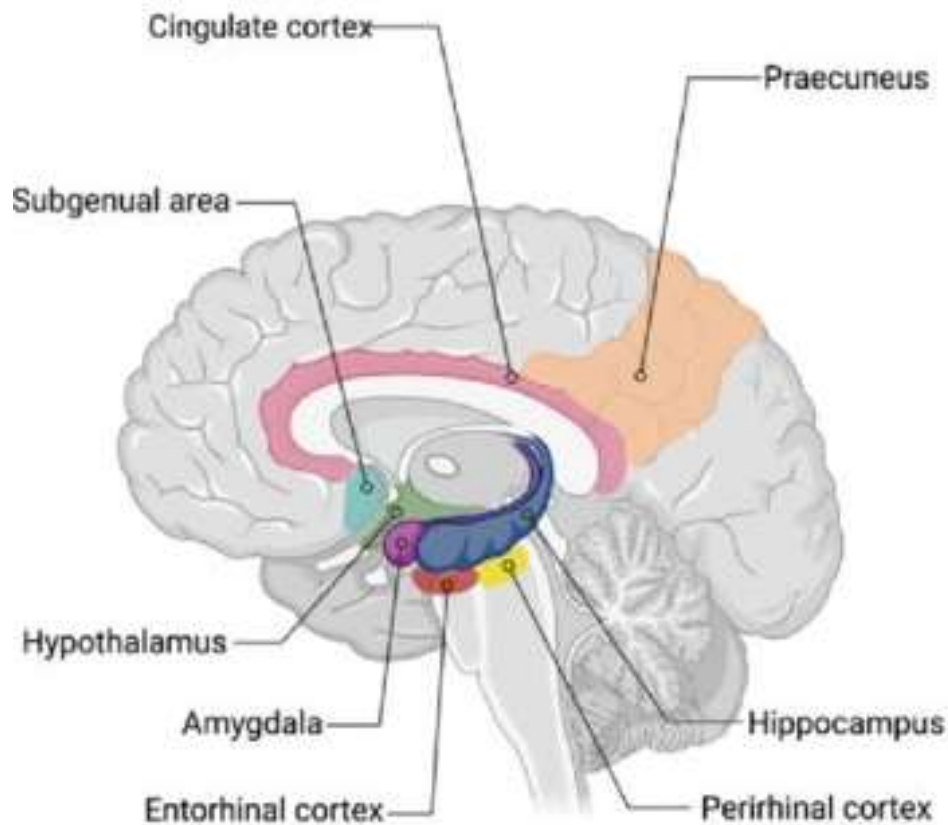
**Фактори ризика и генска предиспозиција**

# Алцхајмерова болест

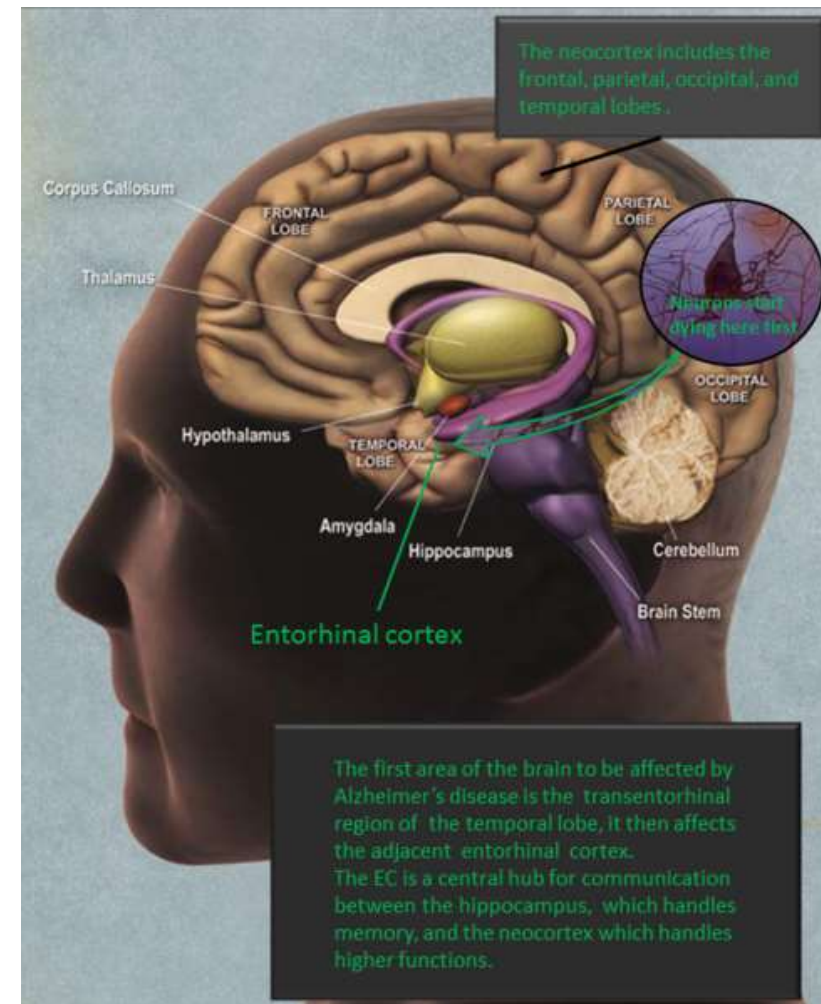


- Делови коре који окружују **хипокампус**, а који припадају **енториналној, перириналној и парахипокампалној** регији (медијални темпорални лобус), имају важну улогу у тзв. декларативној меморији (упамћивању чињеница и догађаја)

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

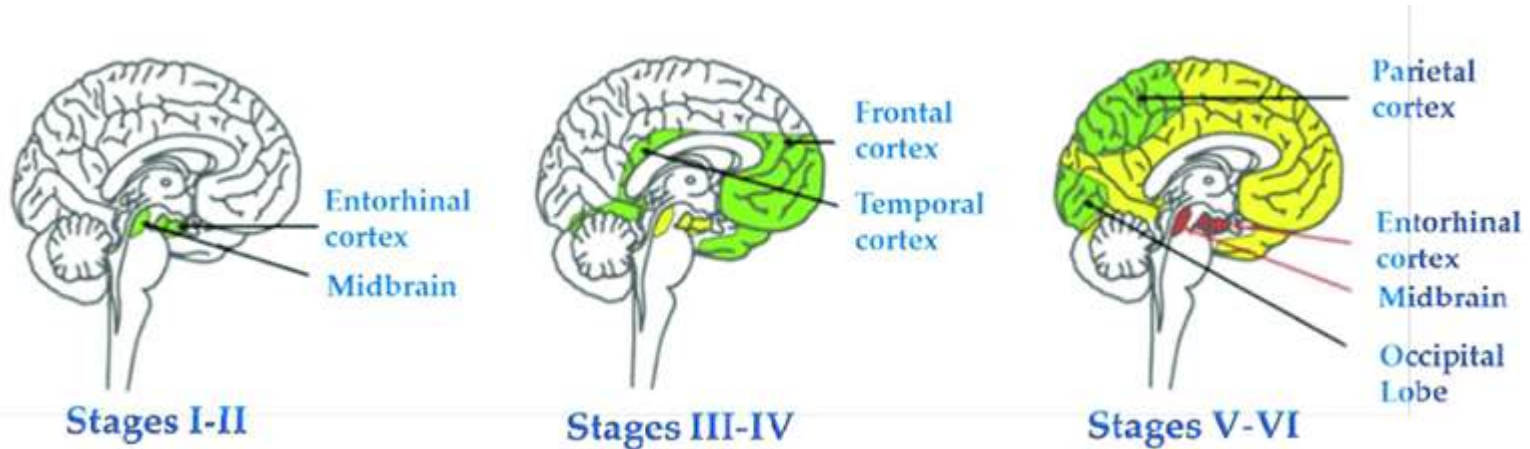


**Подручја захваћена  
Алцхајмеровом болешћу**





# Прогресија и стадијуми Алцхајмерове болести



# Две главне теорије Алцхајмерове болести

- **Теорија амилоидне каскаде:**

Неуродегенеративни процес покренут патолошком акумулацијом амилоидних плакова

- **Холинергичка теорија:**

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

# Хипотеза амилоидне каскаде

- $\beta$  амилоидни пептид - цепање **амилоидног прекурсорског протеина** (АПП)  $\beta$  секретазним путем
- **Амилоидни прекурсорски протеин** –трансмембрански гликопротеин важан за раст и преживљавање неурона.
- Физиолошки: АПП се цепа „**неамилоидогеним**“ путем, деловањем  $\alpha$  и  $\gamma$ -секретазе.
- Код АД активира се  **$\beta$ -секретаза ("амилоидогени пут")**  $\rightarrow \beta$  амилоидни пептид (**A $\beta$ 42**) који се састоји из дела трансмембранског домена и кратког екстрацелуларног фрагмента

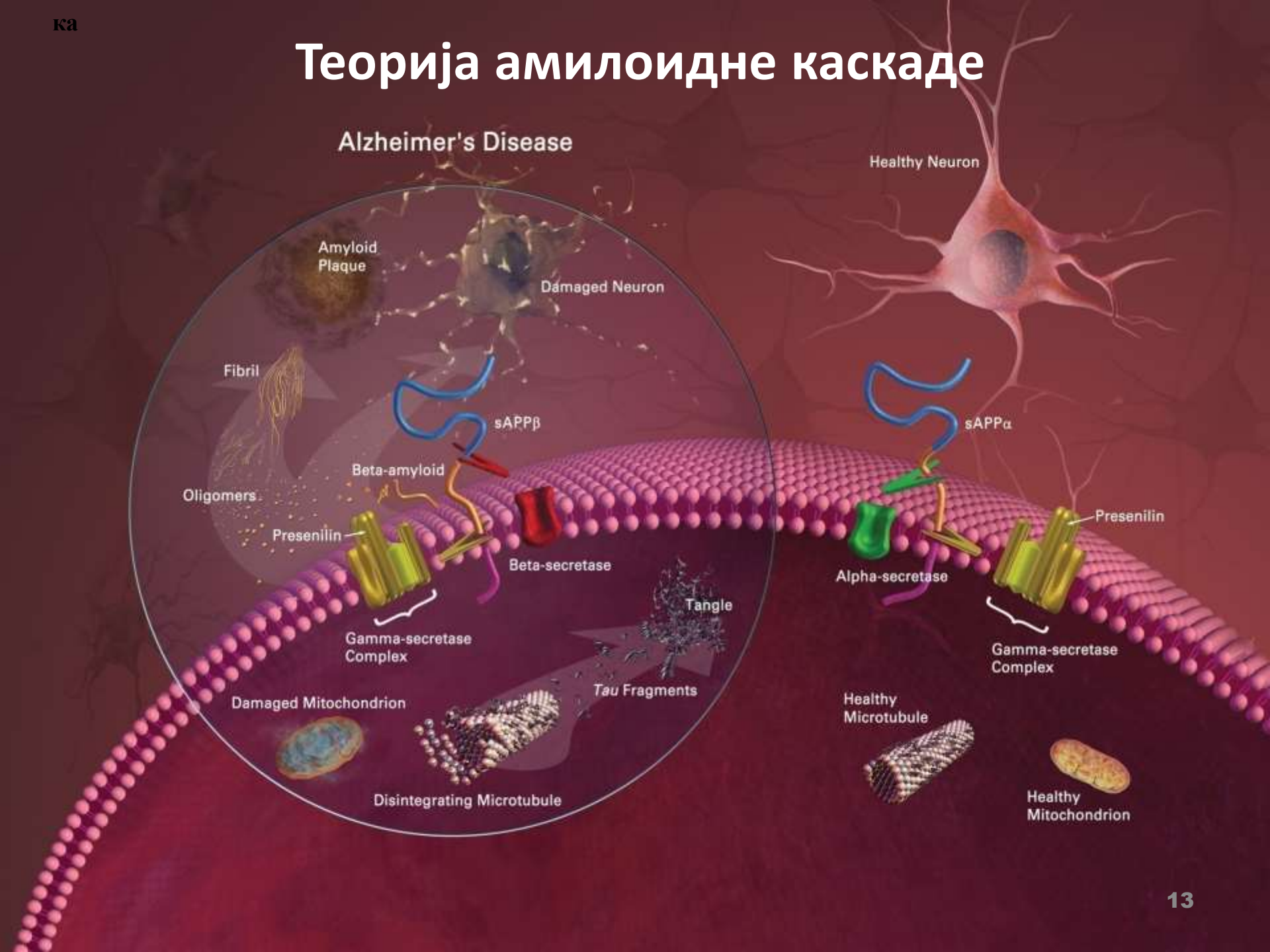
# Неуропатологија Алцхајмерове болести

- 1. Сенилни плакови** - овалне микроскопске лезије у ванћелијском простору мозга, са централним протеинским језгром састављеним од фибриларног протеина,  $\beta$ -амилоидног пептида, које је окружено дистрофичним нервним завршецима.
- 2. Неурофибриларни снопови** - локализована у неуронима, састављена углавном од хеликалних филамената хиперфосфорилисаног тау протеина.

Тау протеин се нормално налази у аксонима везан за микротубуле од изузетног је значаја за синаптичку трансмисију

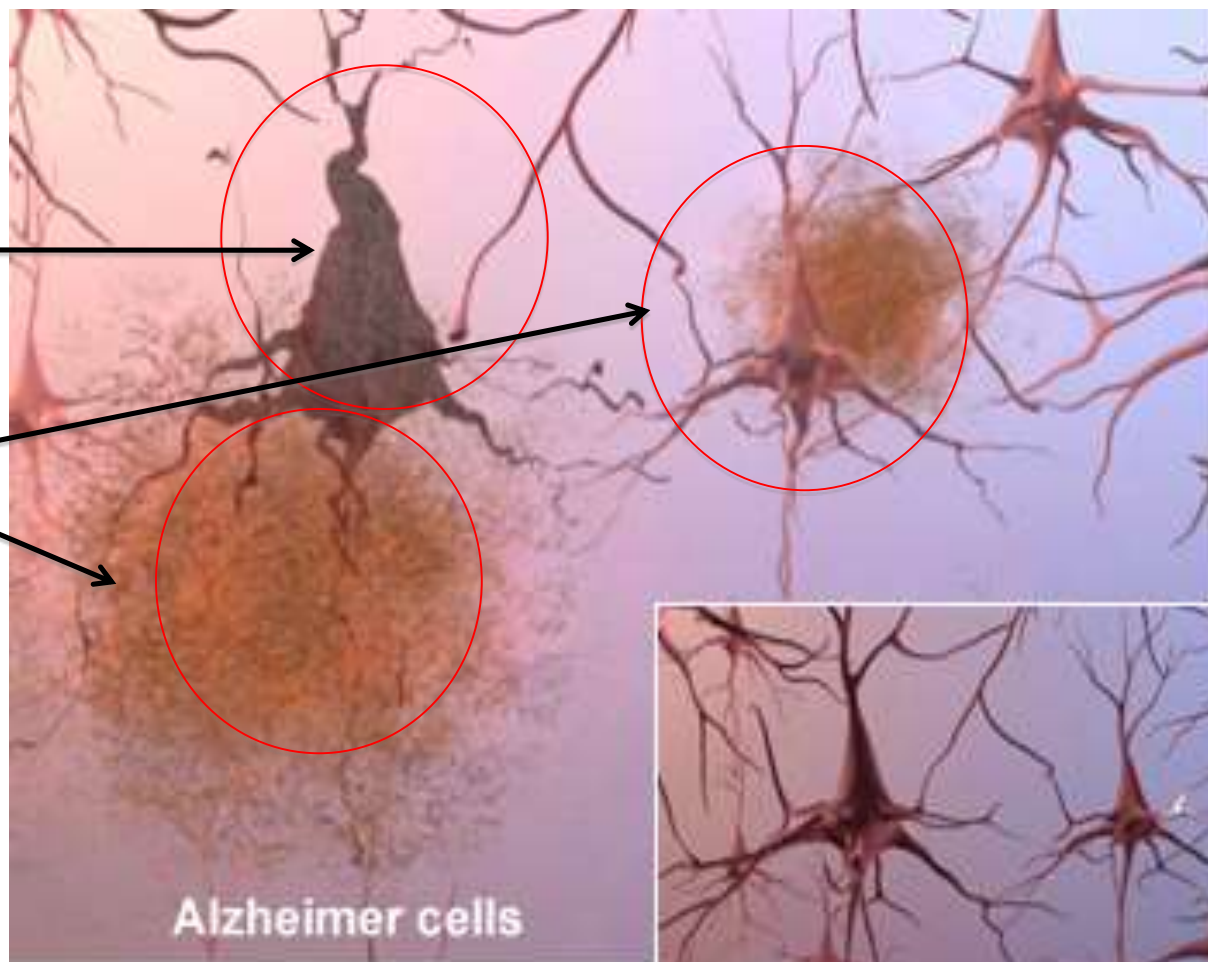
- Хиперфосфорилација тау протеина доводи до разградње микротубула и поремећаја синапси.

# Теорија амилоидне каскаде



Неурофибриларни  
снопови

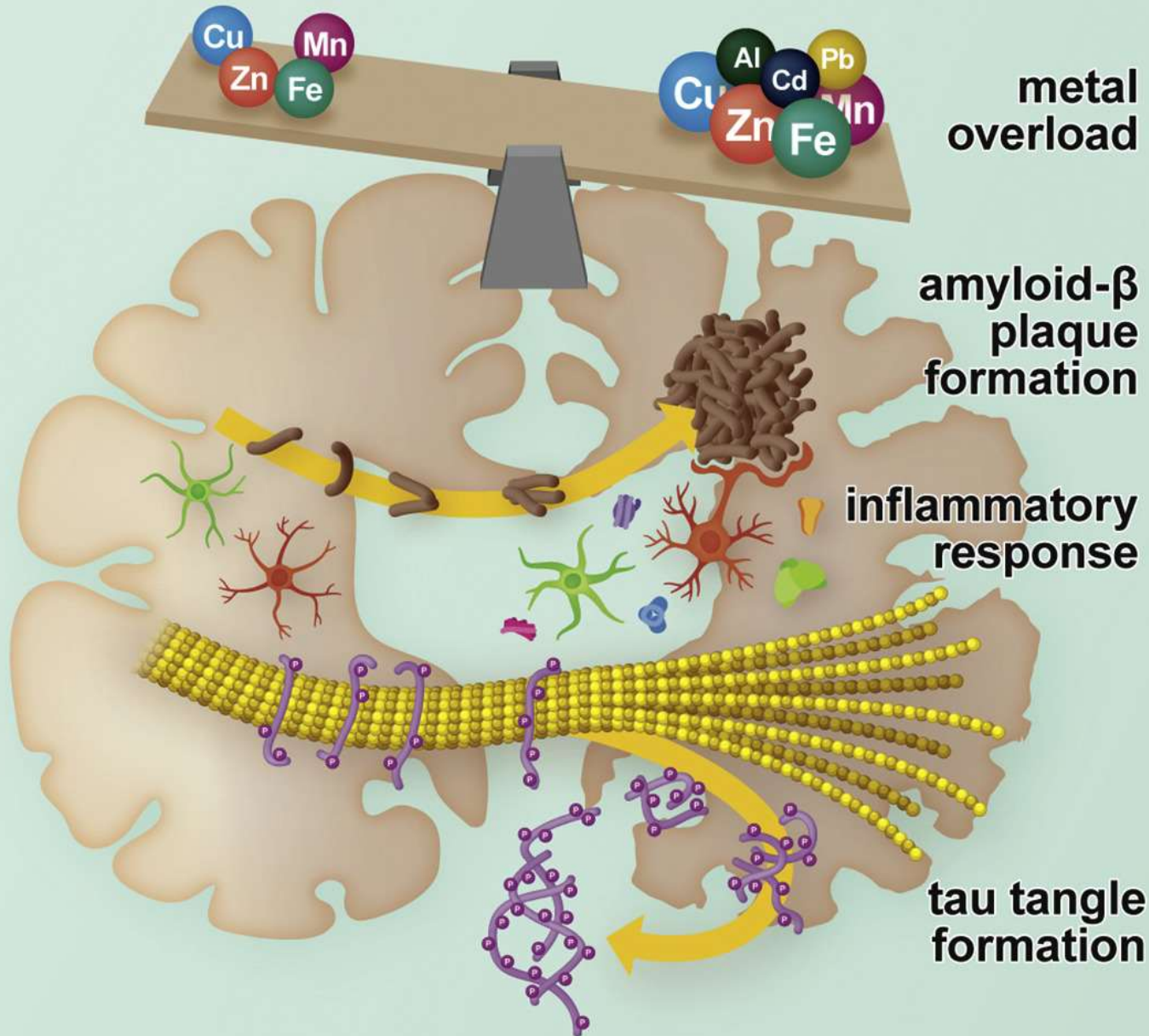
Сенилни  
плакови





# Healthy Brain

# Alzheimer's Disease



# Хипотеза амилоидне каскаде

**$\beta$  амилоидни пептид** подстиче:

- ексцитотоксичност (са накупљањем калцијума у неуронима)
- оксидативни стрес
- стварање азотног монооксида
- промене хомеостазе метала
- смањење АТР
- смањење флуидности мембрана
- измене цитоскелета
- запаљенске процесе

Резултат: дисфункција синапси, апоптоза или некрозе и смрт неурона.



# ПАТОФИЗИОЛОГИЈА БОЛА

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

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

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

# Подела бола

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

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

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

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

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

# Соматски бол

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

Клинички примери:

- Лацерације, посекотине, абразије, контузије коже, опекотине коже (хемијске, термичке)
- Кости, зглобови, мишићи (повреде, запаљење)

# Висцерални бол

**Висцерални бол** (срце, плућа, гастроинтестинални тракт, панкреас, јетра, мокраћна бешика, итд.)

- туп, слабо локализован, дифузан, неугодан, често растућег интензитета
- праћен ирадијацијом у друга места
- праћен надражајем симпатикуса и парасимпатикуса

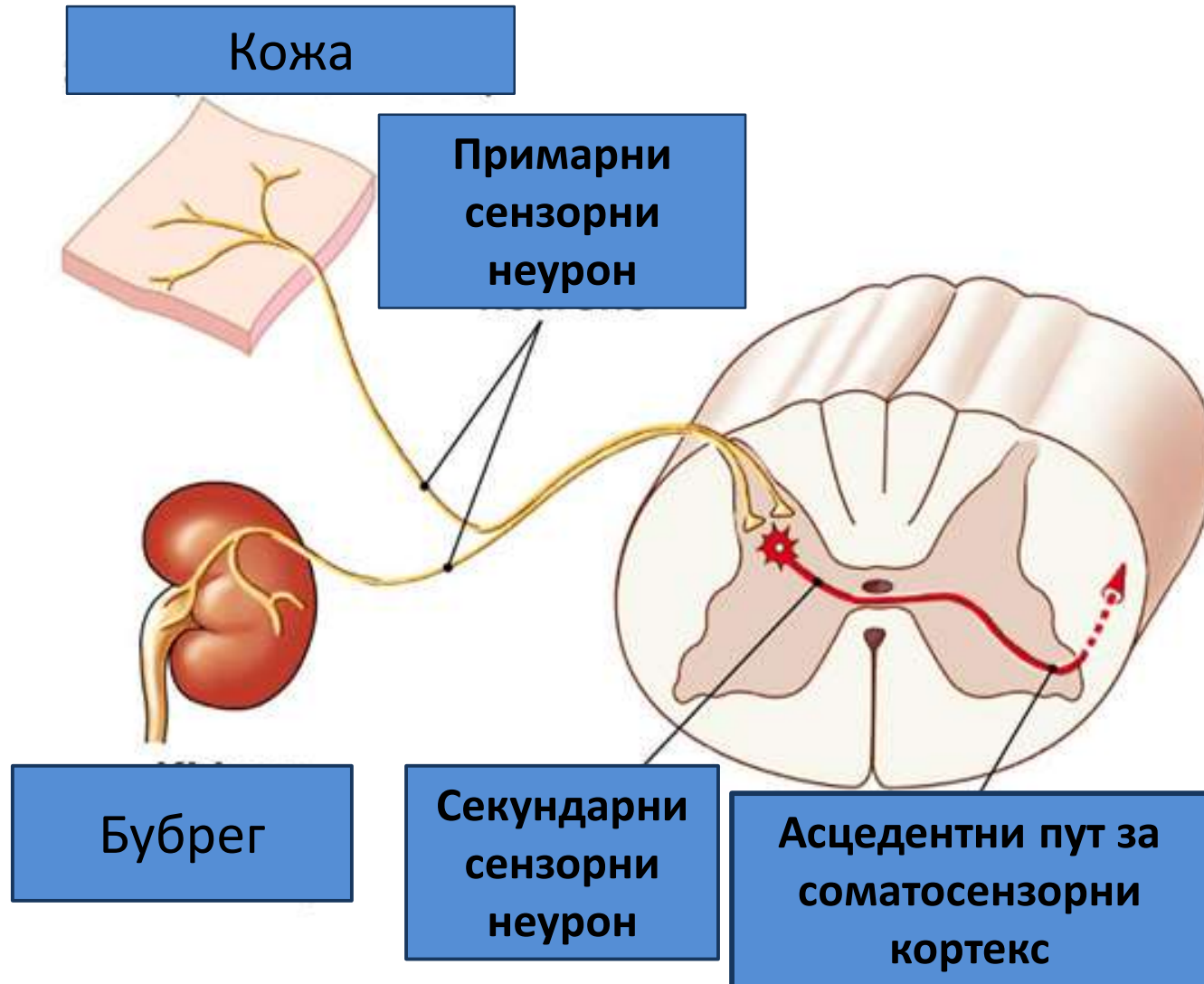
Клинички примери:

Бол у абдомену (апендицитис, панкреатитис)

Бол у грудима (акутни инфаркт миокарда)

Бубрежне колике

# Рефлектован бол

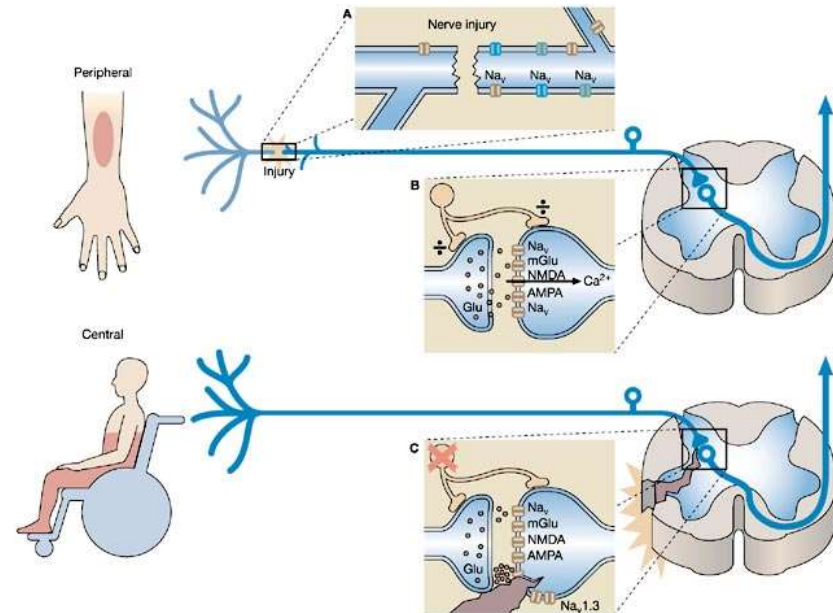


# Неуропатски бол

- Узрокован примарним оштећењем или обољењем соматосензорног система
- Карактерише се:
  - позитивним сензорним симптомима (спонтани болови, алодинија, хипералгезија, дисестезије, парестезије) и
  - негативним сензорним симптомима (хипоестезија, анестезија, хипоалгезија, аналгезија).

Посредован периферним и централним механизмима (независно од етиологије):

- Хиперексцитабилност
- Сензитизација
- Смањена инхибиторна контрола



# Неуропатски бол

## Периферни неуропатски бол

**Дијабетесна неуропатија**

**Постхерпетична неуропатија**

**HIV неуропатије**

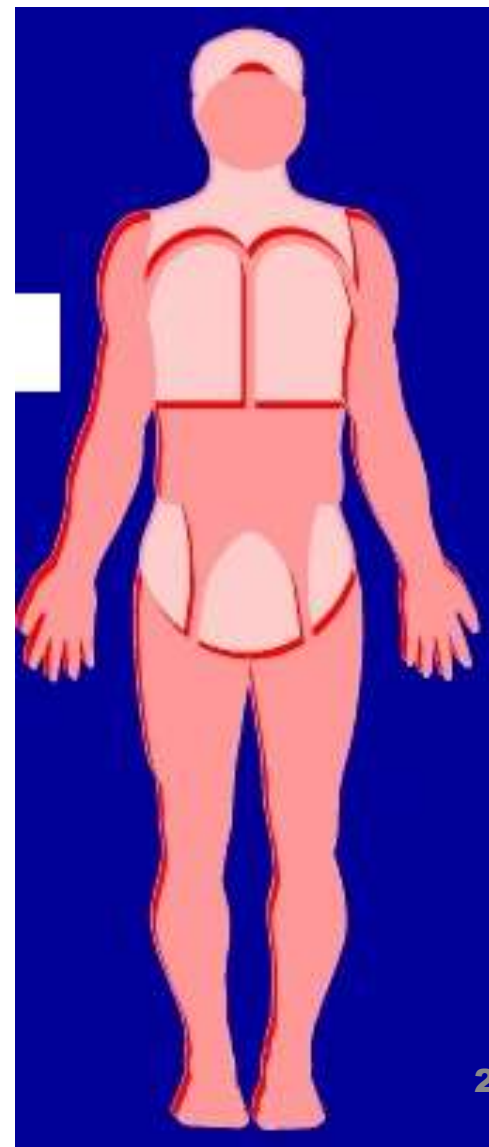
**Комплексни регионални болни синдром**

**Механичке неуропатије**

**Фантомски бол**

**Посттауматске неуропатије**

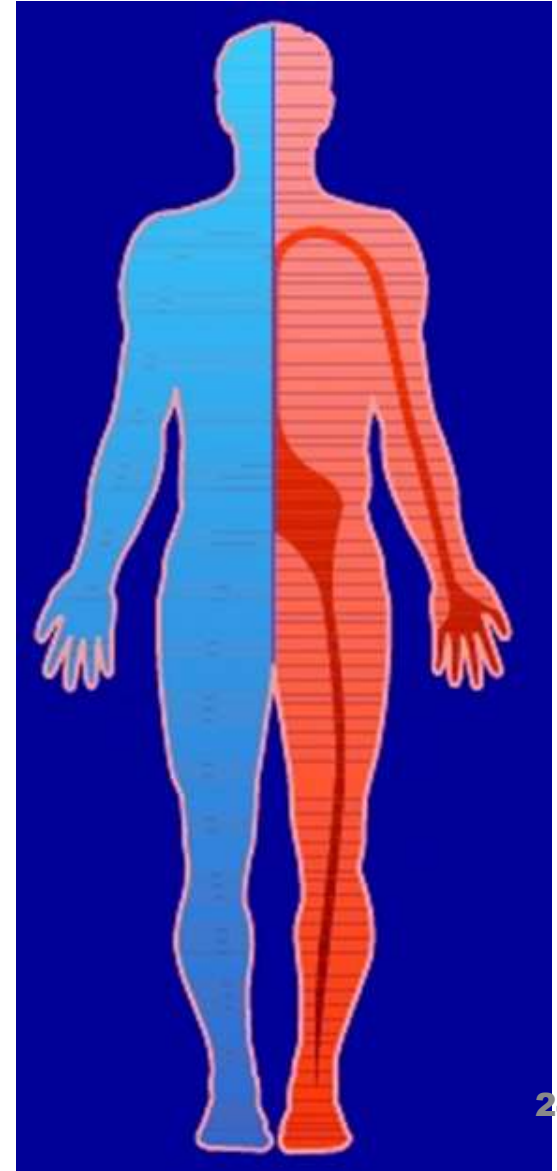
**Неуропатије изазване малигним обољењем или хемиотерапијом**



# Неуропатски бол

## Централни неуропатски бол

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





# Неурофизиологија бола

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

**НОЦИЦЕПЦИЈА** обухвата четири физиолошка процеса:

- **Трансдукција** (рецептори)
- **Трансмисија** (преношење импулса кроз сензорни нервни систем)
- **Модулација** (модификовање трансмисије)
- **Перцепција** (спознаја бола) резултат интеграције претходних процеса

# Рецептори за бол (ноцицептори) и стимулација

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

# Стимулација рецептора за бол

Ткивно оштећење прати оштећење ћелија из којих се ослобађају:

- $H^+$ ,  $K^+$  јони
- инфламаторни медијатори: брадикинин, хистамин, серотонин, цитокини
- Метаболити арахидонске киселине (простагландини, простациклини, тромбоксан, леукотриени).

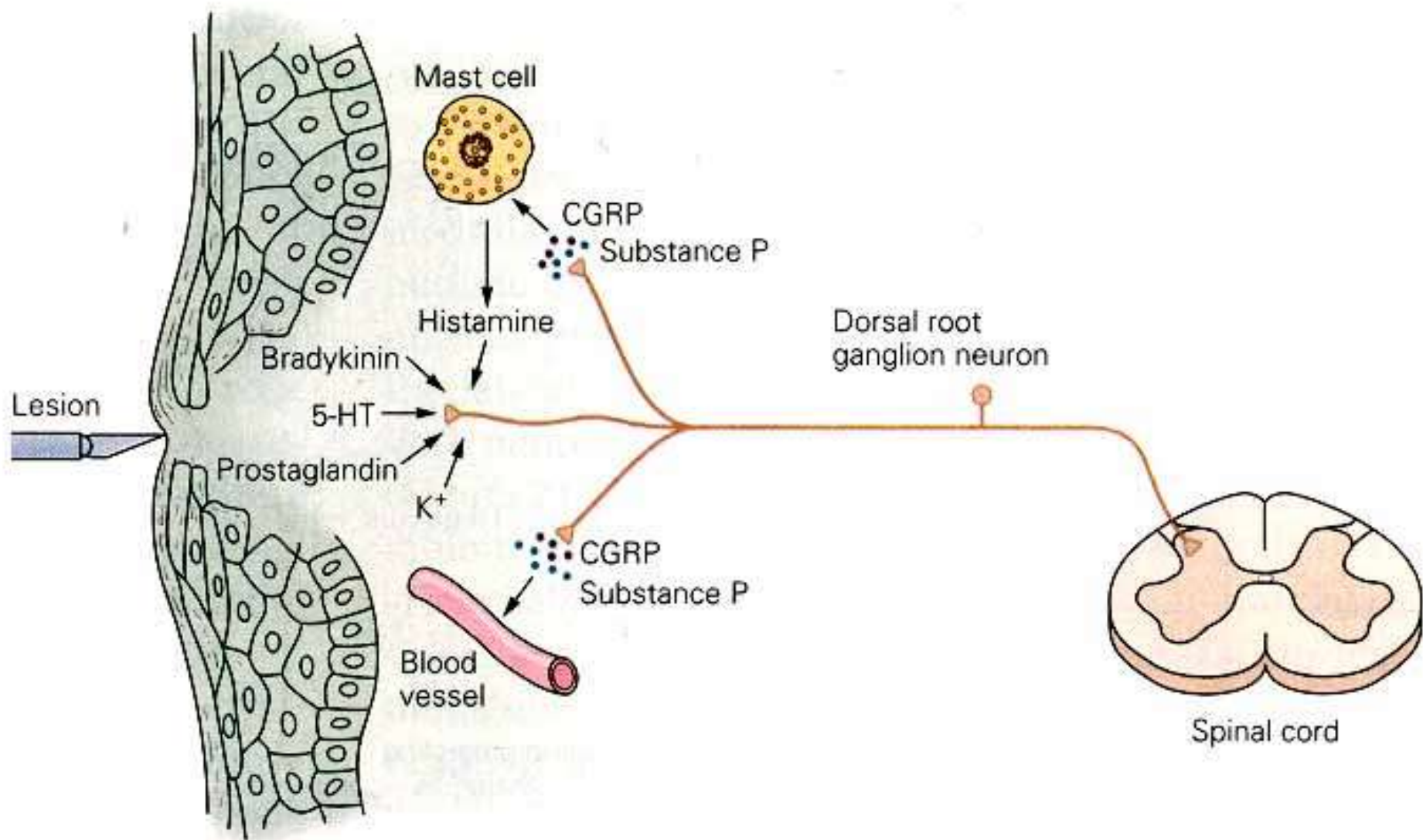
Ови инфламаторни медијатори стимулишу периферне ноцицепторе

Активација ноцицептора доводи до ослобађања:

- **супстанце P (SP)**
- **пептида сличаног калцитонину (CGRP)**

**РЕЗУЛТАТ:** смањен праг активације и повећан одговор ноцицептора на стимулусе

# Стимулација рецептора за бол



# Неуроанатомија бола

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

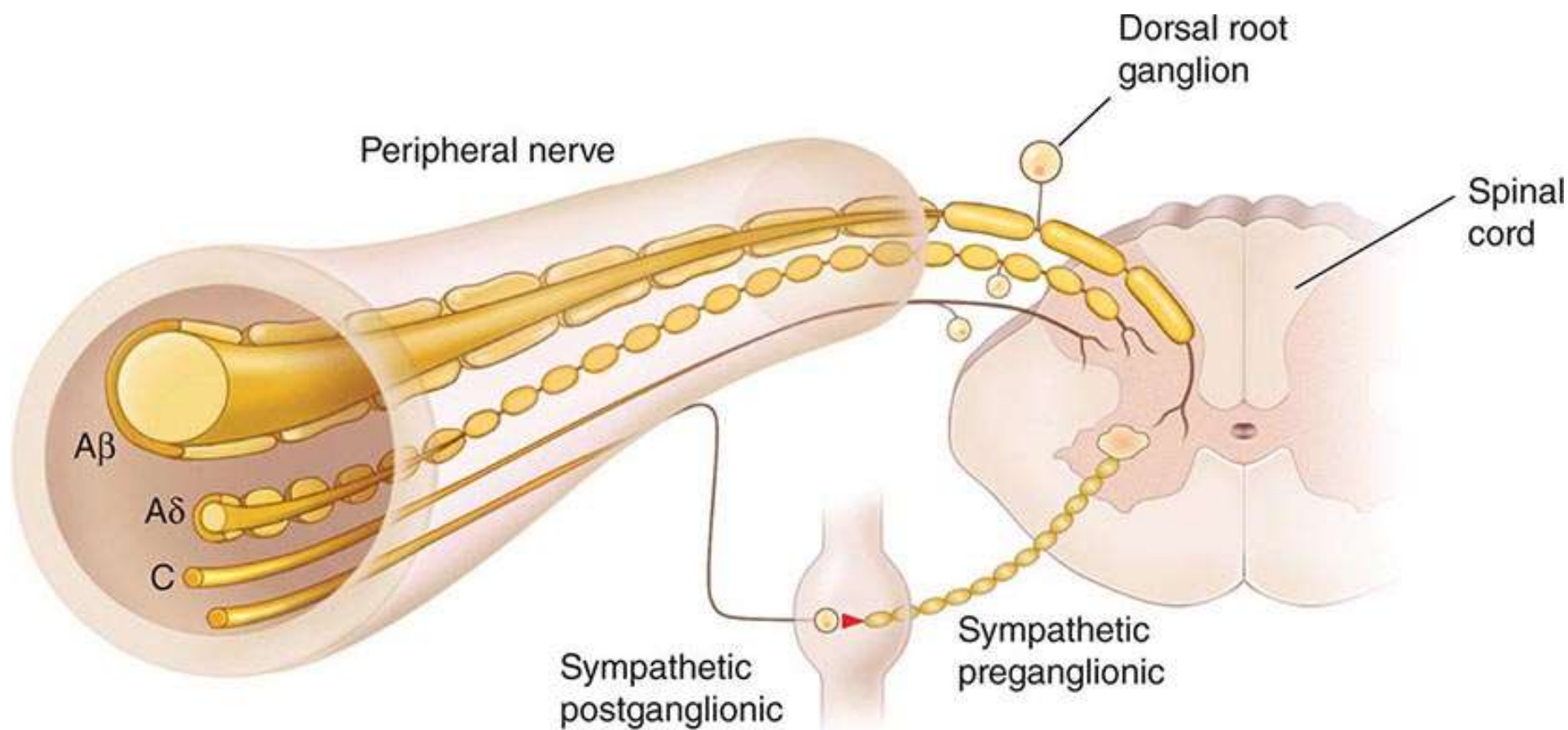
# Трансмисија бола

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

## Влакна за бол:

- **А-δ влакна** Мијелинизирана влакна, дебљина 2-5  $\mu\text{m}$ , брзина спровођења 12-30 m/sec  
**Преносе оштар бол**
- **С влакна** Немијелинизирана влакна, дебљина 0.4-1.2  $\mu\text{m}$ , брзина спровођења 0.5-2 m/sec  
**Преносе туп бол**
- **А-β влакна** Мијелинизирана влакна великог дијаметра (додир, вибрације, кретање).  
Налазе се углавном у кожи. Важна за затварање улаза болних сигнала у задње рогове кичмене мождине

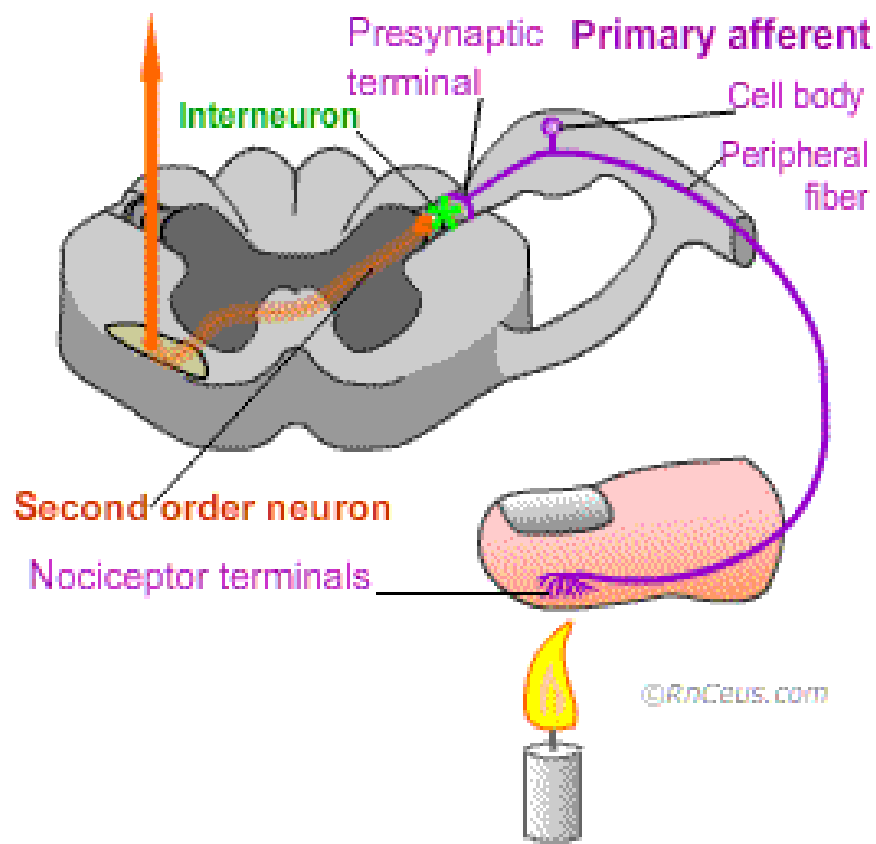
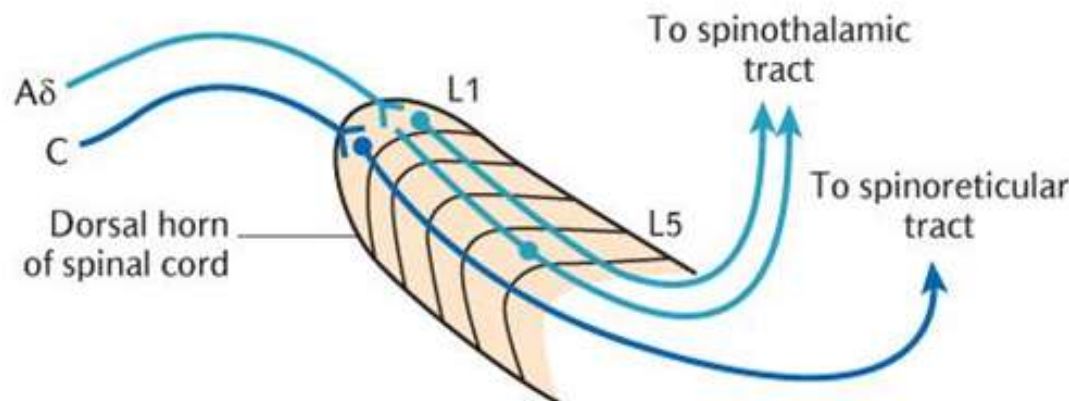
# Влакна за бол



# Трансмисија бола

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

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



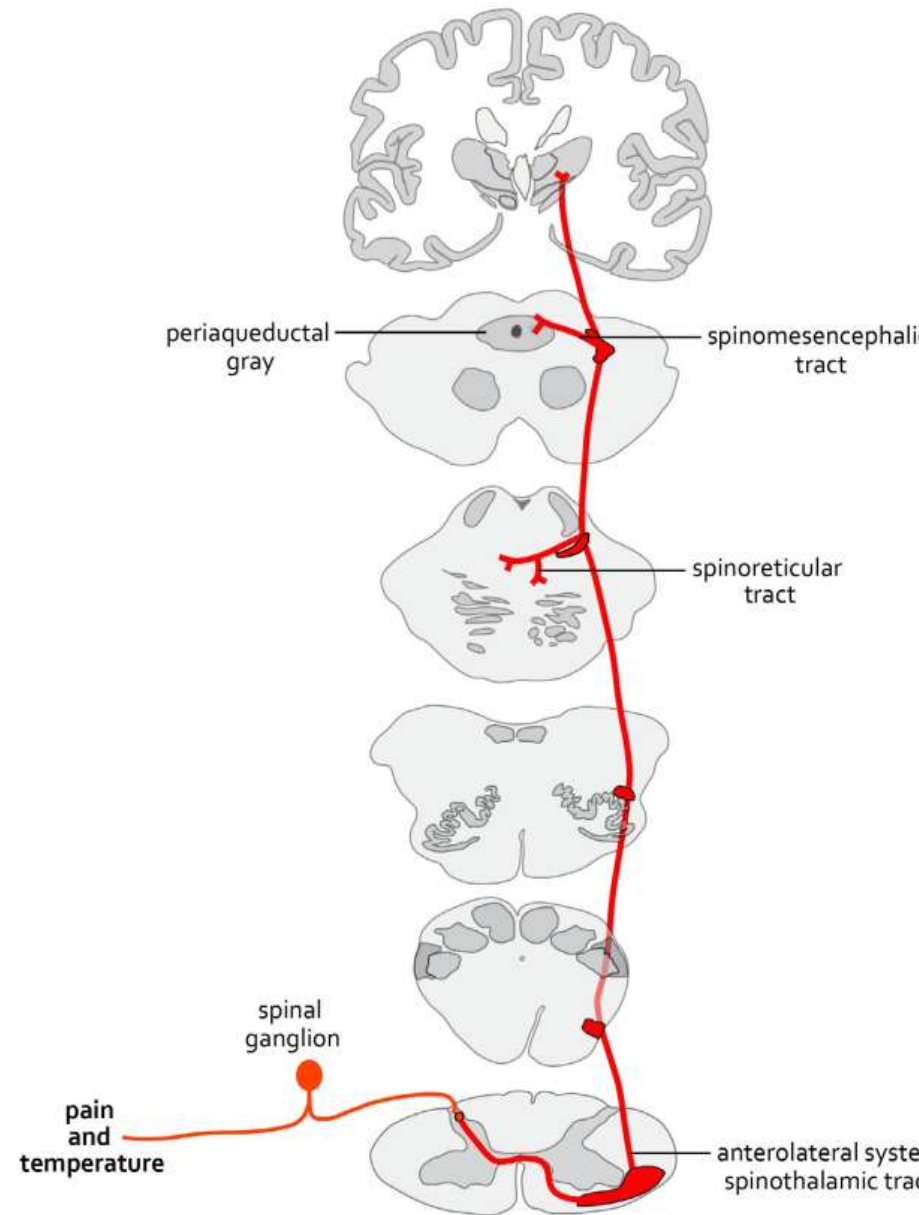


# Антеролатерални систем

**Спиноталамички пут:** од кичмене  
мождине до таламуса

**Спиноретикуларни пут:** од кичмене  
мождине до ретикуларне формације

**Спиномезенцефалични пут:** од кичмене  
мождине до периакведукталне сиве масе

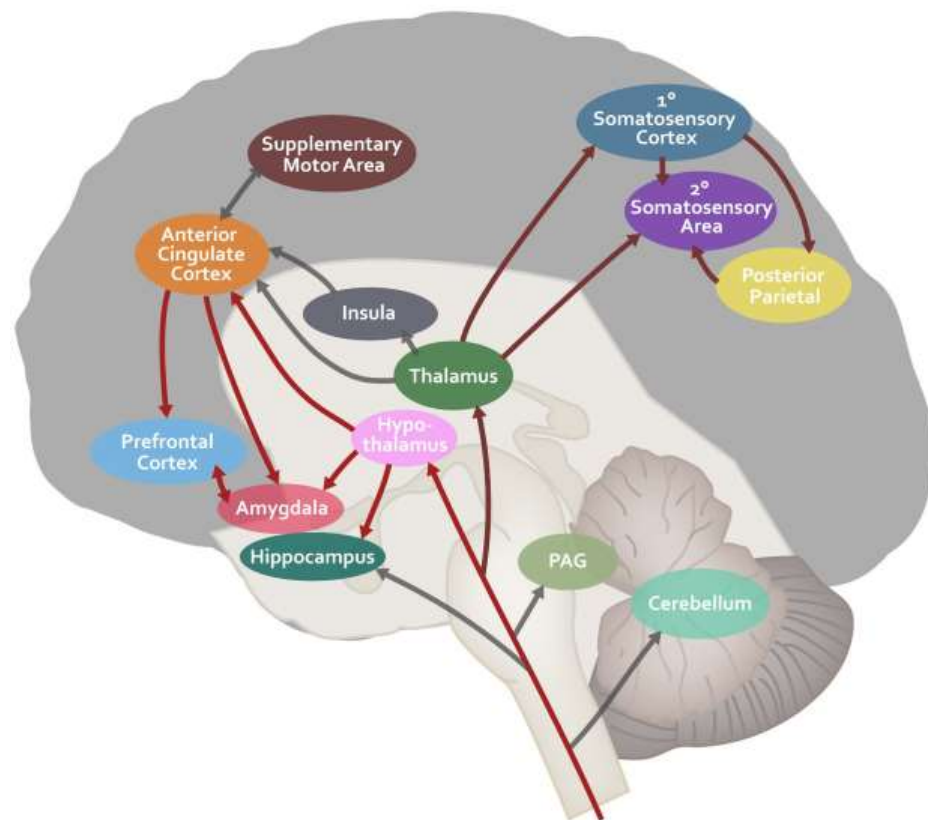


# Трансмисија бола

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

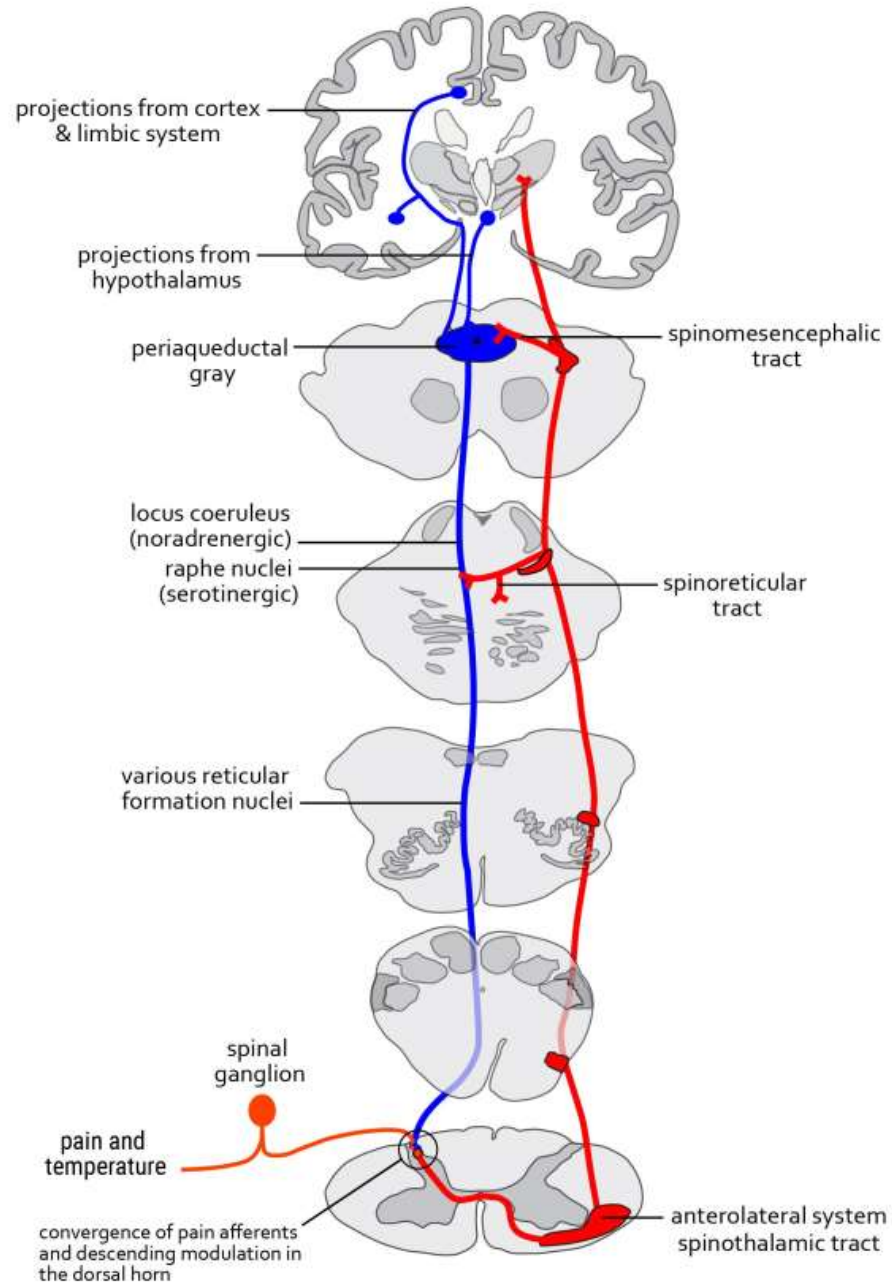
**Субкортикалне структуре** (пре свега лимбички систем): емоционалне реакције на бол.

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



## Descending Pain Modulation

## Ascending Pain Pathway



# Модулација бола

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

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

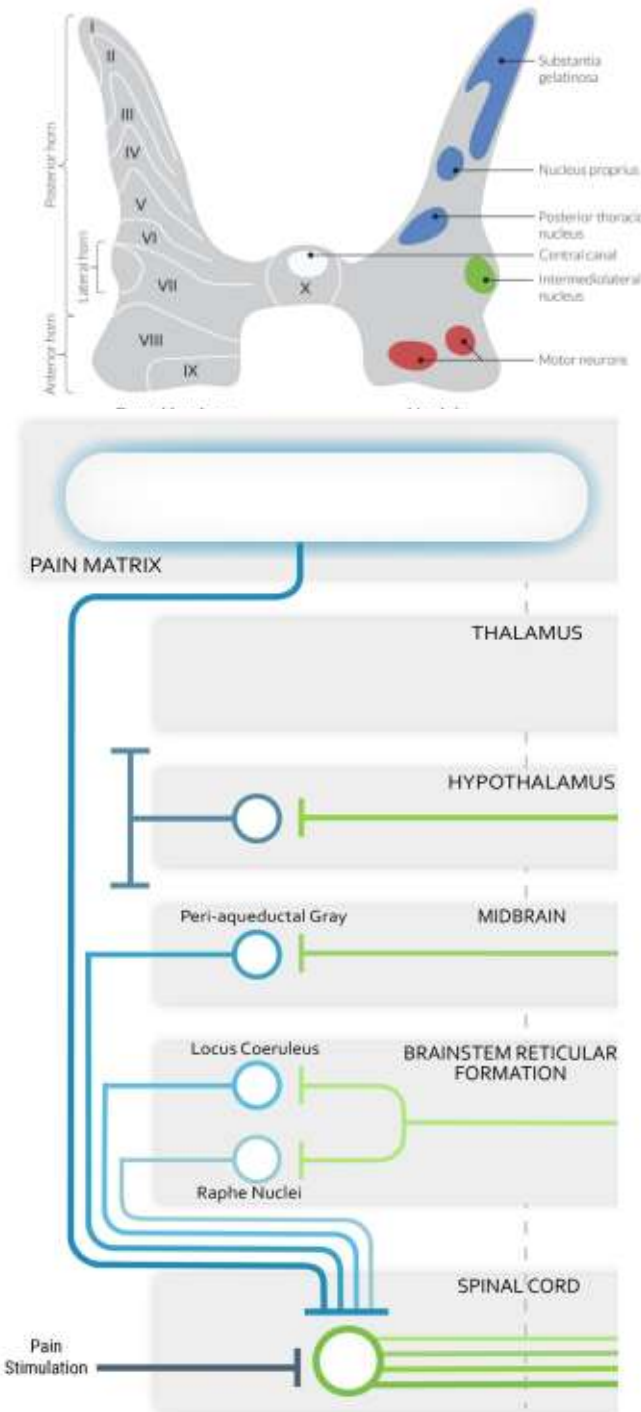
**Лимбичког система** (орбитални фронтални кортекс, амигдале, хипоталамус)

**Периакведукталне сиве масе (мезенцефалон)-** ендогени аналгетски центар

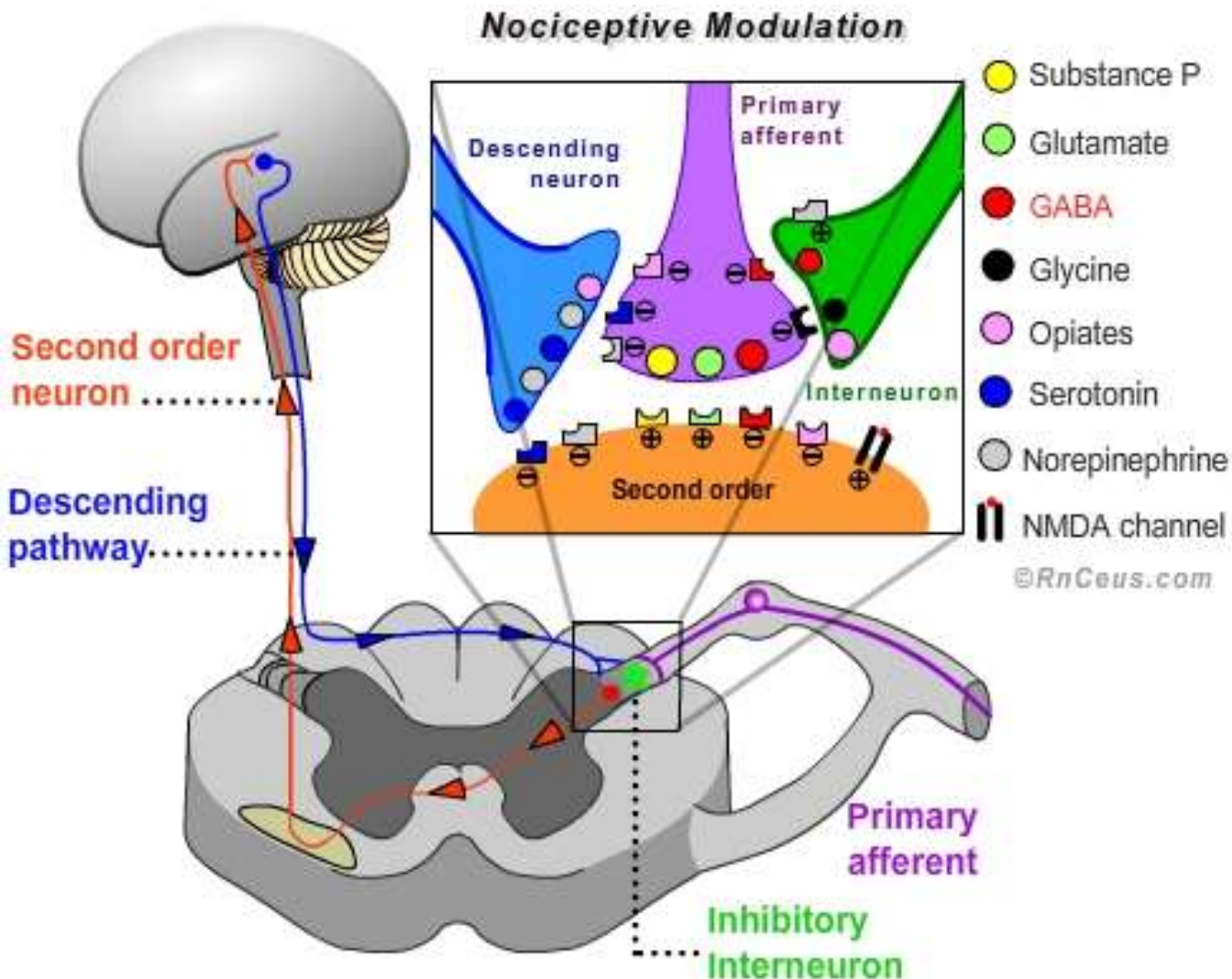
**Ретикуларне формације мозданог стабла:**

**Locus ceruleus-понс** (норадреналин-инхибиторно преко  $\alpha_2$  рецептора)

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



# Модулација бола-задњи рогови кичмене моздине



## Аферентни неурон:

- Супстанца Р
- Глутамат
- GABA

## Инхибиторни интернеурони:

- **Опиоиди**
- GABA
- Глицин

## Десцедентни неурон:

- **Опиоиди**
- Серотонин
- Норадреналин

# Рецептори за опиоидне пепиде

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

**μ-mi** (мозак, кичмена мождина)

**δ-delta** (мозак, кичмена мождина)

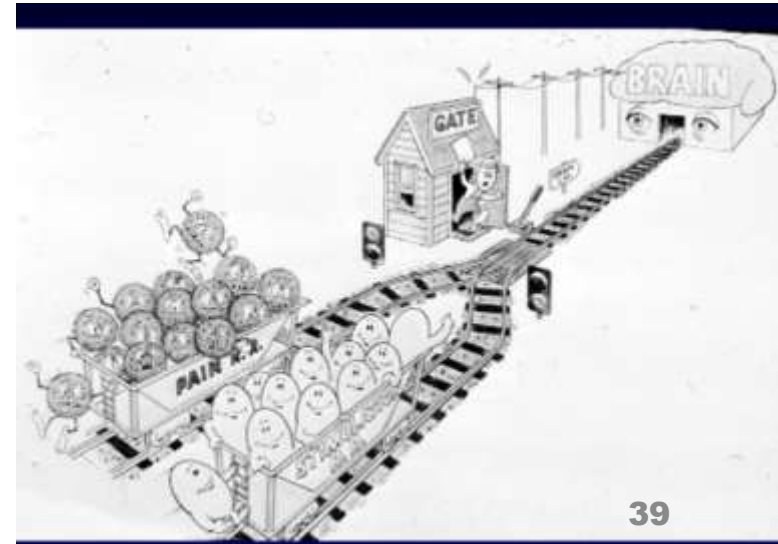
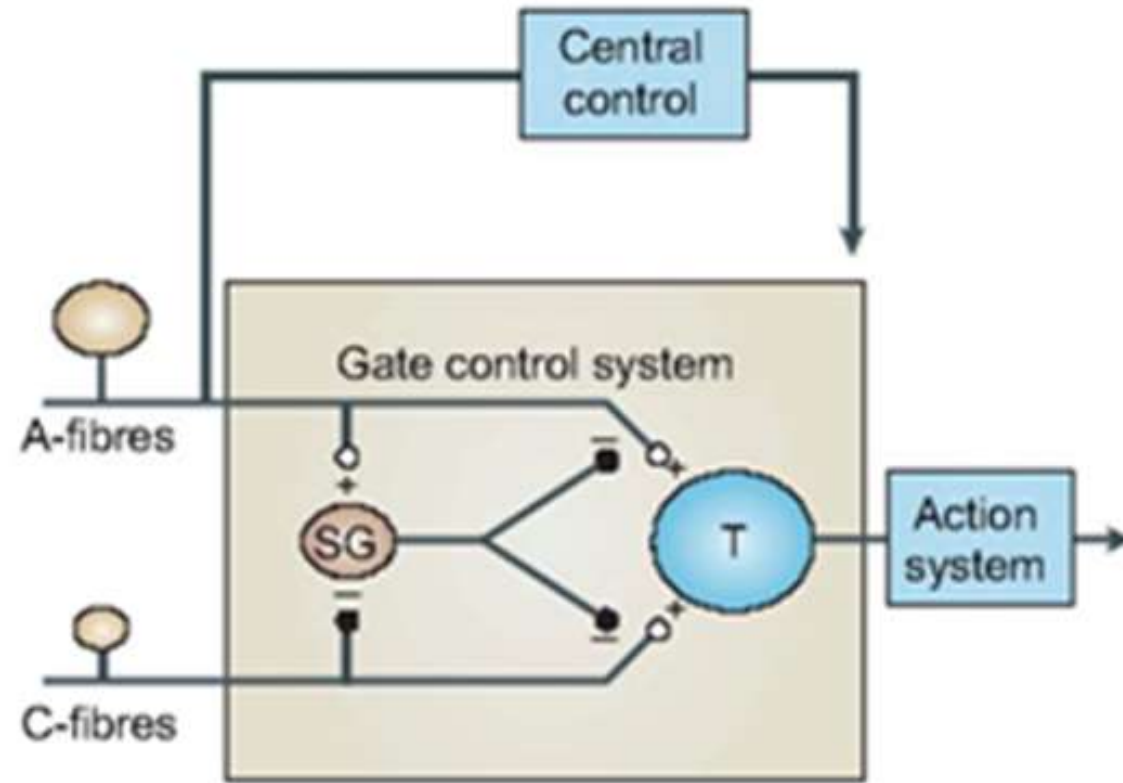
**κ-kappa** (мозак)

Опиоидни пептиди се везују за опиодне рецепторе на аферентним неуронима.

- Резултат: инхибиција ослобађања неуротрансмитера и блокада преноса болних стимулуса



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



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

# Сензитизација периферних ноцицептора и централна сензитизација

Дуготрајни, понављани и јаки болни наддражаји доводе до реверзибилних, а затим и иреверзибилних промена у периферном и централном нервном систему, који за последицу имају измењен одговор нервног система на болни наддражај (**сензитизација периферних ноцицептора и централна сензитизација**).



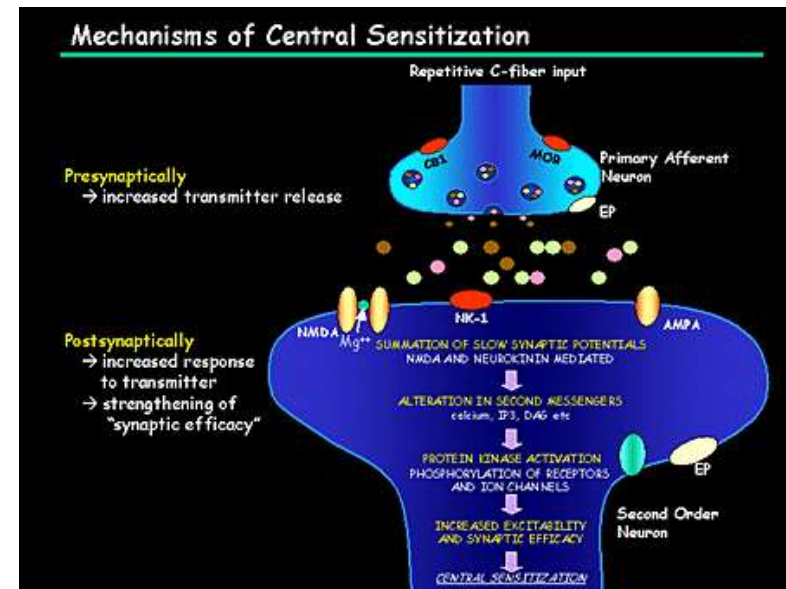
# Периферна сензитизација

**Периферна сензитизација:** ноцицептори постају осетљивији, имају нижи праг надражаја, повећавају јачину одговора на болне дражи повећањем фреквенце пражњења и испољавају спонтану активност (повећана експресија **натријумских канала**).

Сензитизација ноцицептора клинички се испољава примарном **хипералгезијом**.

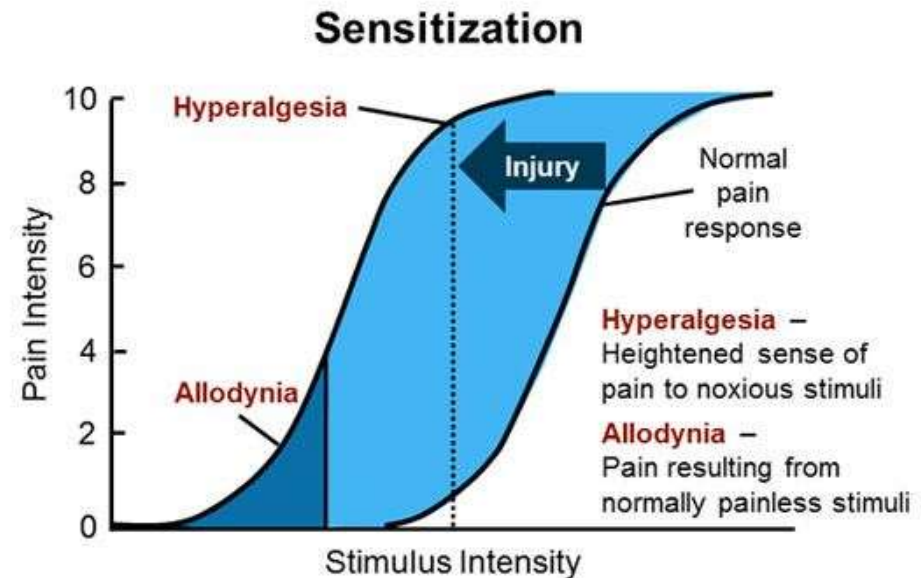
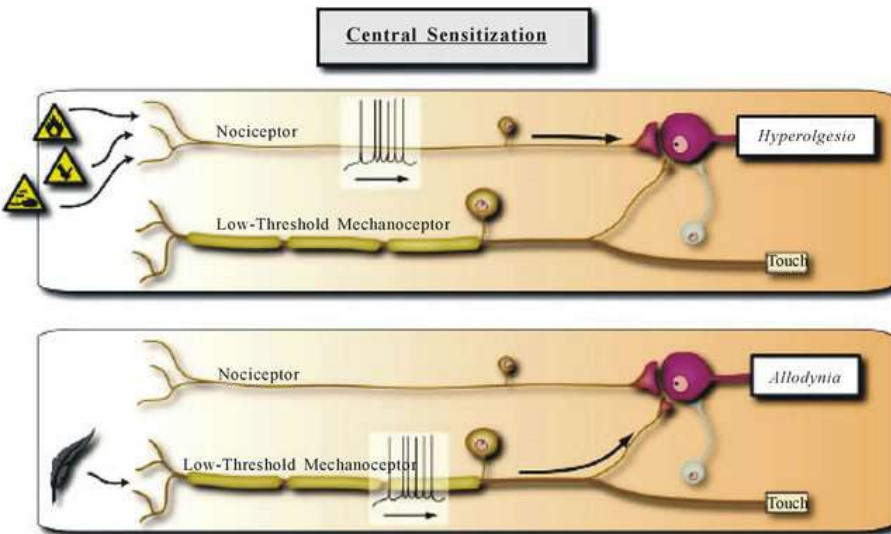
# Централна сензитизација

Понављана активација С влакана →  
повећана фреквенца **активације**  
**неурона задњих рогова кичмене**  
**мождине** → активација NMDA и AMPA  
рецептора → деполаризација →  
ексцитација



# Централна сензитизације се клинички испољава као:

1. **Хипералгезија** (повећан одговор на болни стимулус)
2. **Алодинија** (доживљај бола на дражи, које нормално не изазивају бол)



# Главобоља

**Главобоља** је акутан или хроничан бол у глави.

Сам мозак није осетљив на бол. Бол дају оне структуре (интра- и екстракранијалне) које имају сензитивне нервне завршетке.

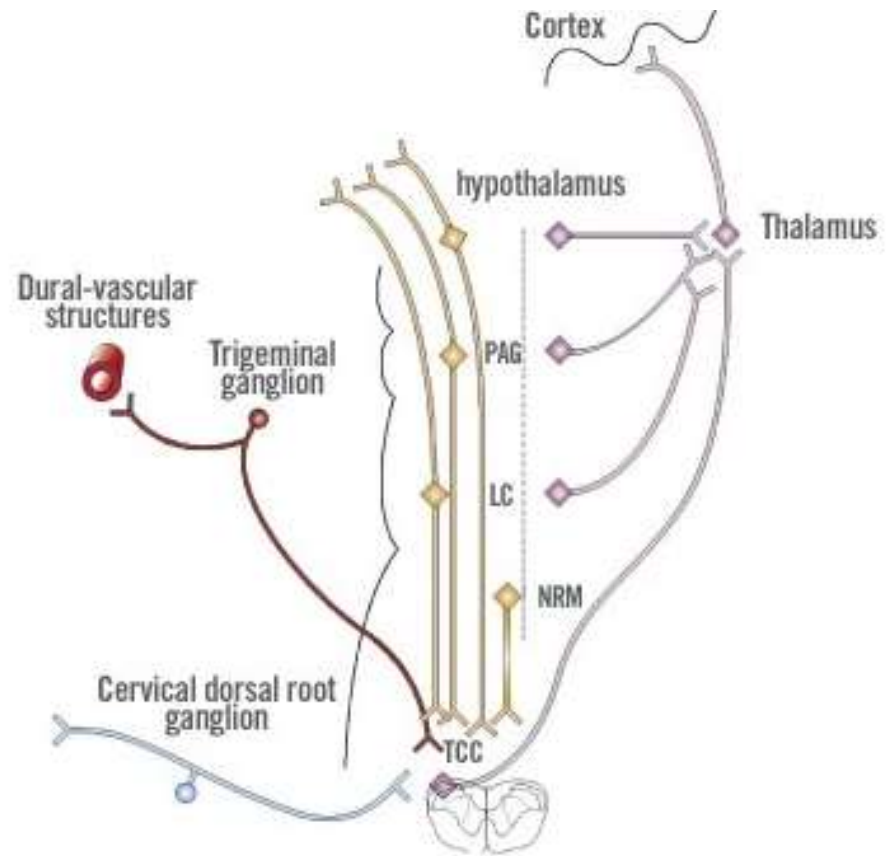
## **Интракранијалне структуре:**

- Венски синуси мозга
- Базална дура
- Велике артерије мозга
- Нерви (глософарингеус, вагус, тригеминус, II и III цервикални нерв)

# Главобоља

Рецептори за бол су **полимодални**

- Неурони првог реда преносе импулсе до:
  - Ганглиона тригеминуса и
  - Ганглиона дорзалних рогова горњег дела кичмене мождине (C1, C2) и завршавају се у **тригеминалном цервикалном комплексу (ТЦЦ)**
- Неурони другог реда преносе импулсе до таламуса
- Неурони трећег реда преносе импулсе до коре великог мозга



# Главобоља

Подела главобоља:

## 1. Идиопатске (примарне)

1. Мигрена
2. Тензионе главобоље
3. Главобоља у нападима (кластер главобоља)
4. Остале примарне главобоље

## 2. Симптоматске (секундарне)

# Мигрена

- Мигрена је **неоваскуларно** обољење мозга које се карактерише хроничном запаљенском реакцијом
- Етиологија недовољно позната
- **Генска диспозиција** (50-60% има родитеље који имају мигрену)
- Чешће код жена
- Обично се јавља у 30-тим годинама
- Унилатерално се јавља у 60%, а увек на истој страни код 20%
- Окидачи за почетак мигрене:
  - менструација
  - стрес
  - кофеин
  - неке намирнице
  - неки лекови (вазодилататори)
  - алкохол
  - недовољно сна, неправилан сан или превише сна
  - дехидратација

# Патогенеза мигрене

Три процеса су од значаја:

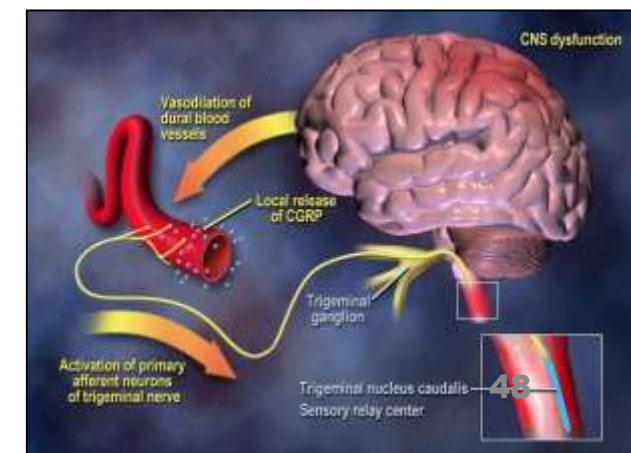
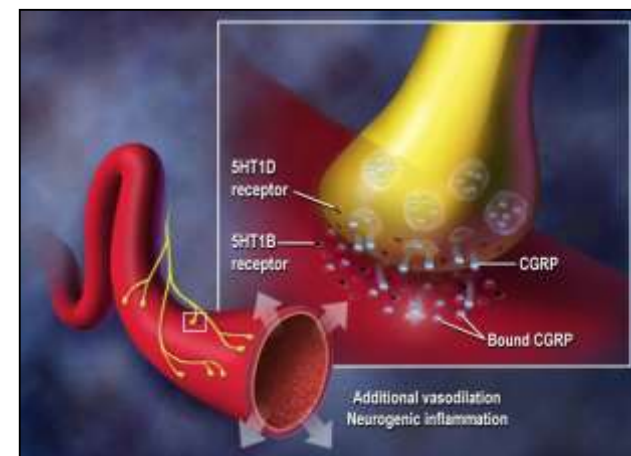
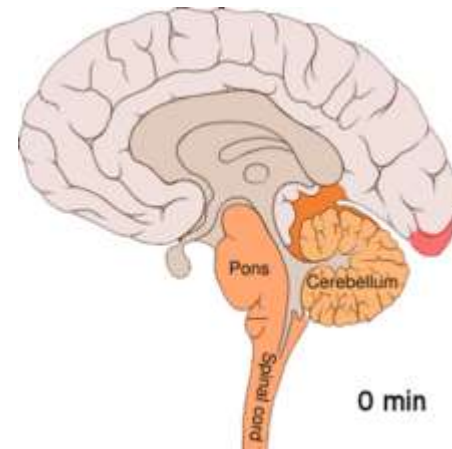
**1. Ширење кортикалне депресије** почиње таласом деполяризације (глутамат) у окципиталном режњу, пропагира се кроз мозак а након којег следи период смањене мождане активности (депресије)

**2. Активација тригемино-васкуларног система**

Менингеални крвни судови су инервисани танким немијелинизованим нервним влакнима тригеминуса чија активација доводи до ослобађања вазоактивних неуропептида:

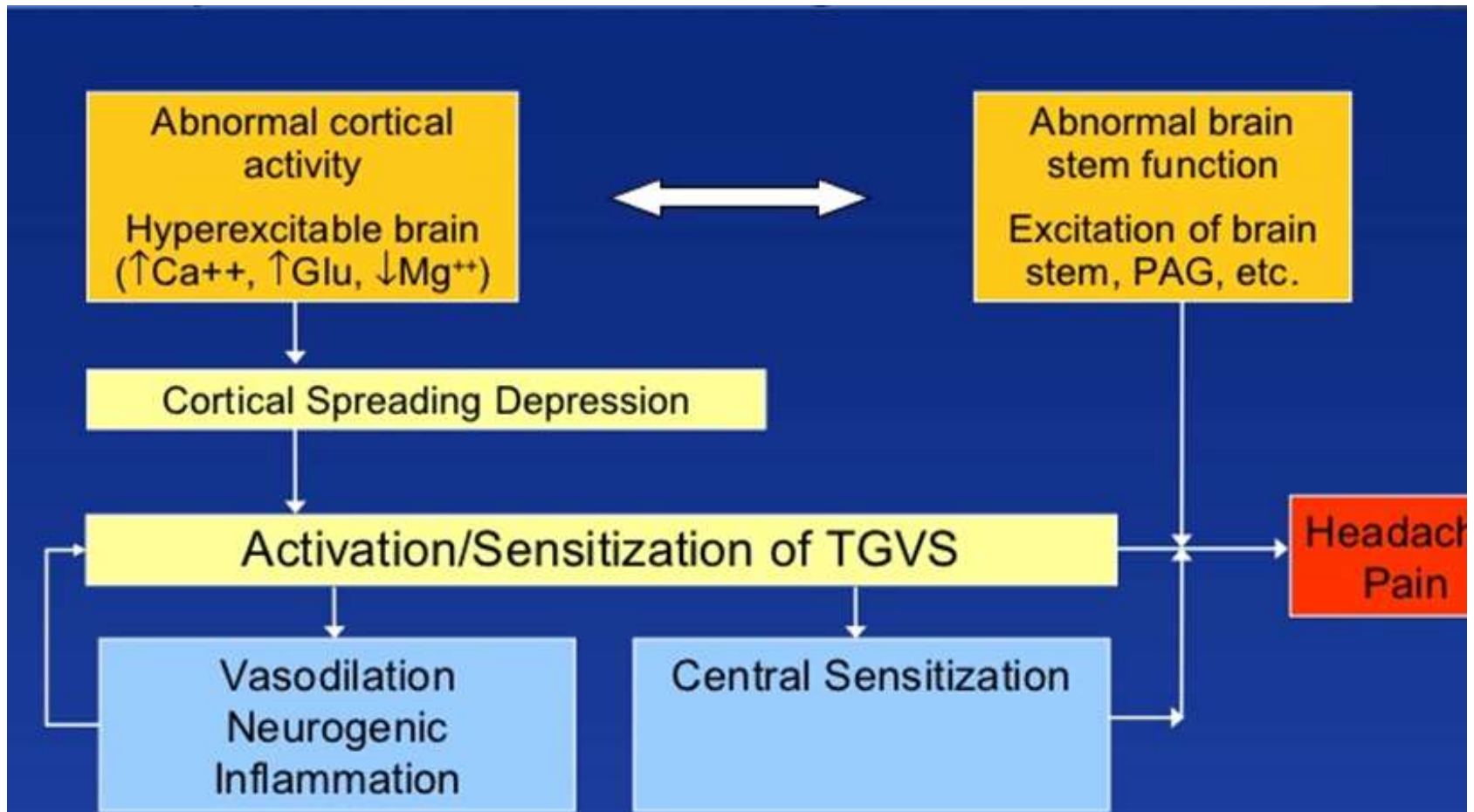
- супстанце P (SP)
- неурокинина A
- пептида сличаног калцитонину (CGRP)-вазодилататор
- Вазодилатација и неурогена инфламација

**3. Централна сензитизација**

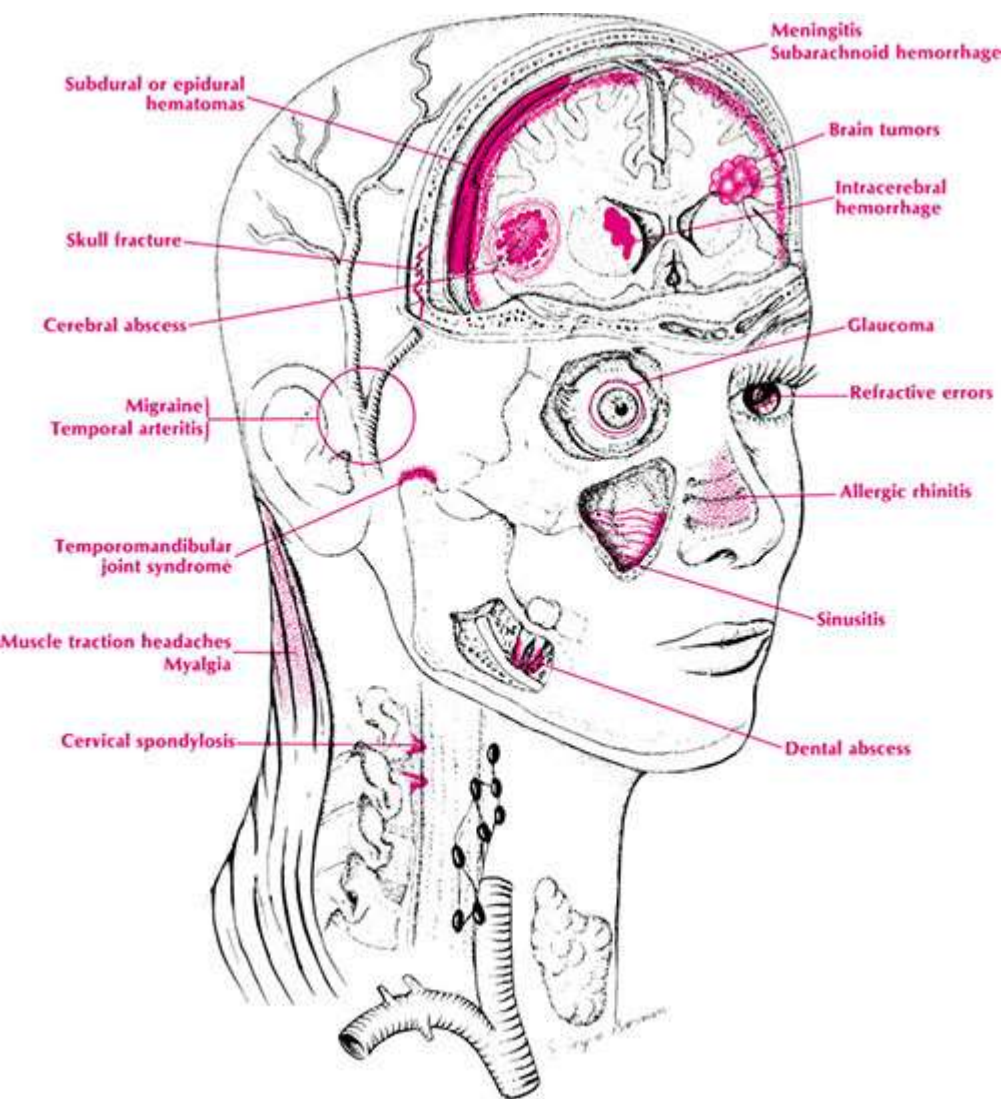




# Механизм мигрене



# Секундарне главобоље (>300 различитих стања и болести)



Precipitating factors (triggers)



Trigeminal neuralgia



May be precipitated by triggers



Cluster headache



Sinus headache

# Епилепсија

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

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

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



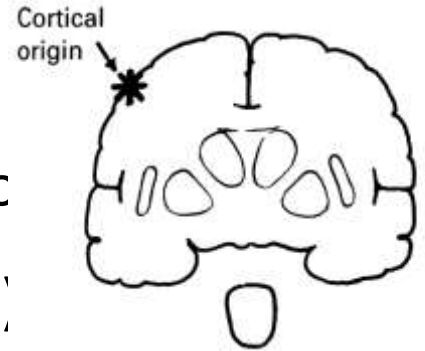
# Етиологија епилепсије

1. **Идиопатске** – примарно генерализоване

2. **Симптоматске** (епилепсија тарда) – жаришне епилепсије

- Траума мозга (ожилъци)
- Тумори мозга
- Васкуларна оштећења, хипоксија
- Инфекције
- Грозница
- Алкохол
- Недостатак сна
- Генски фактори
- Ендокрини и метаболички фактори (фенилкетонурија, хипо- и хипернатријемија, хипокалцијемија, хипогликемија, микседем, хипопаратиреоидизам, хиповитаминоза Б<sub>6</sub>)

# Класификација епилепсија



## 1. Парцијални напади (напади који почињу локално)

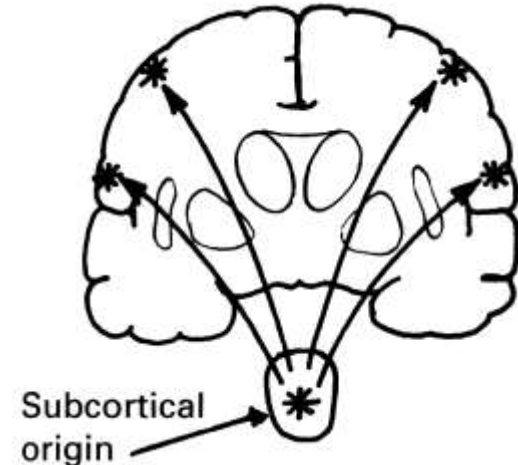
Прости парцијални напади (свест није оштећена)

Комплексни парцијални напади (са оштећењем свести)

Парцијални напади секундарно генерализовани

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

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



## 3. Некласификовани напади



# Generalizovani toničko-klonički napad

## tonička faza

inkontinencija

krik  
cijanoza

30 sec

gubitak svesti, pad,  
krik, generalizovani  
tonički grčevi,  
inkontinencija

generalizovana  
zahvaćenost  
mozga

## klonička faza

trzajevi ekstremiteta

pena

1-2 min

bessvesno stanje,  
klonički grčevi, pen  
na ustima

fragmenti  
inhibicije

## postiktalna faza

min-sati

pacijent je u koma,  
letargičan, somnolentan.  
Ima želju da spava ako je  
svestan

postiktalna  
iscrpljenost

## EEG

tonička faza

klonička  
faza

postiktalna  
faza Fp2-F8

F8-F4

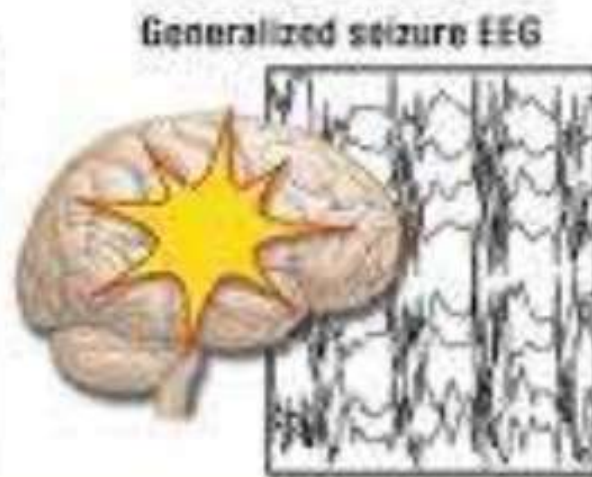
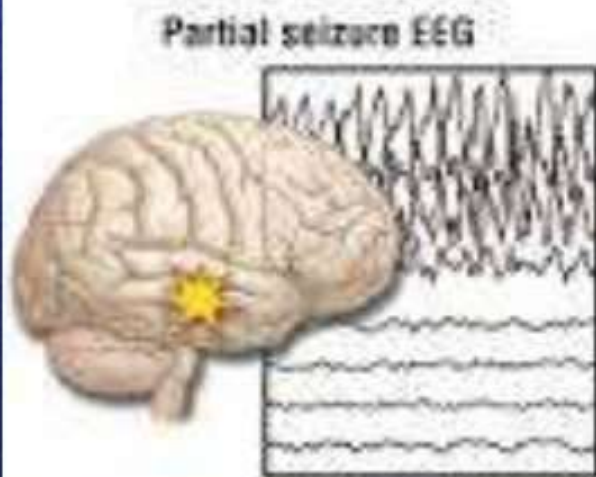
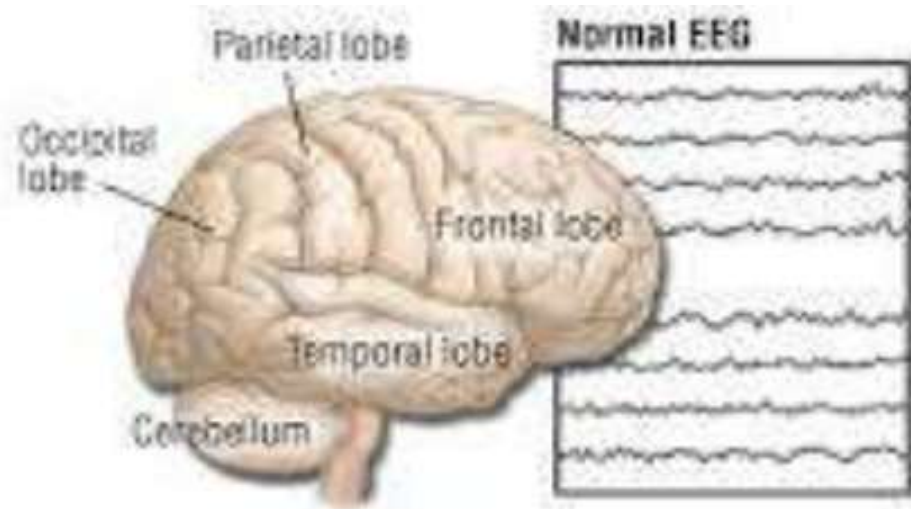
T4-T6

T6-O2

šiljci i miš.  
artefakti

šiljak-talas  
kompleksi

atenuacija  
ativnosti



# Патогенеза епилепсија

**Интериктална (између напада) пражњења неурона:** пражњења шиљака, вишеструких шиљака или шиљак талас комплекса у ЕЕГ

**Настају услед *деполаризационог помака*, праћеног накнадном хиперполаризацијом**

**- мембранске карактеристике неурона - *повећана* пропустљивост за  $Na^+$  и  $Ca^{2+}$**

**- *ексцитотоксичност* (уклањање блокаде коју има  $Mg^{2+}$ )**  
феномен дезинхибиције, смањење инхибиторних процеса (ГАБА)



# Патогенеза епилепсије

- хиперексцитабилност указује на повећану ексцитацију и смањену инхибицију -



глутамат,  
аспартат

Ексцитација



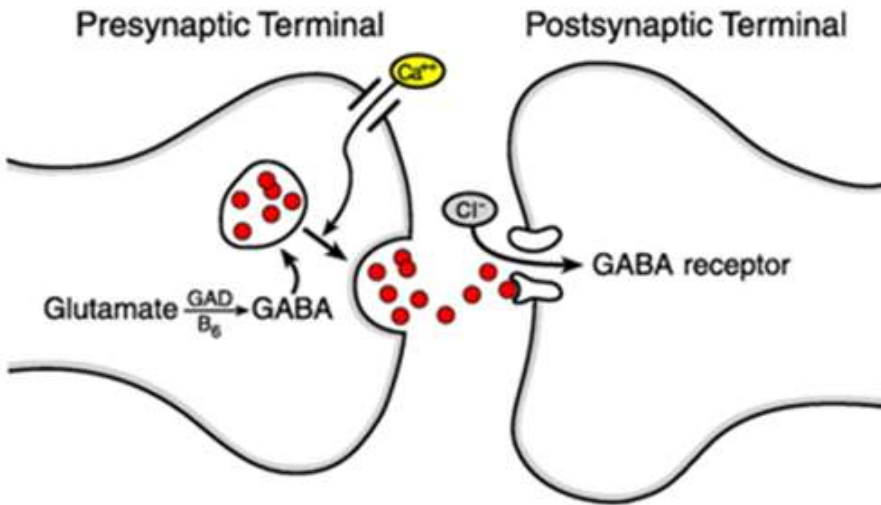
Инхибиција



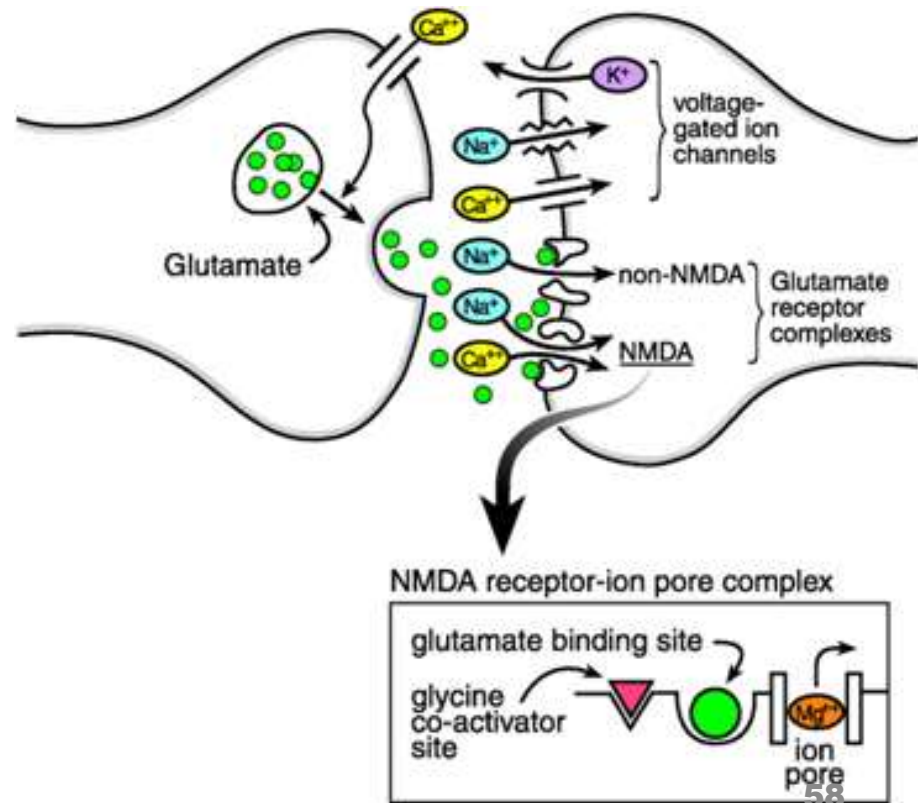
ГАБА

# Нормална синаптичка трансмисија

## Инхибиторна трансмисија



## Ексцитаторна трансмисија



# Патогенеза епилепсије

## Неуротрансмитерски поремећаји код епилепсије:

### 1. Смањена **инхибиторна трансмисија (GABA ↓)**

- смањена синтеза ГАБА (из глутамата, дефицијенција витамина B6)
- пропадање ГАБА неурона
- блокада рецептора

### 2. Повећана **ексцитаторна трансмисија ( глутамат ↑)**: отклањање инхибиције $Mg^{2+}$ на NMDA и AMPA рецепторе (↑интрацелуларна концентрација $Na^+$ и $Ca^{2+}$ -деполаризација неурона, ексцитација)

### 3. Смањена **норадренергичка** активност

### 4. **Ацетилхолин** - смањује проводљивост мембране за излазну $K$ струју, са дуготрајним деполаризационим ефектима

### 5. **Серотонергичка** активност - повећана

# Поремећај јонских струја код епилепсије

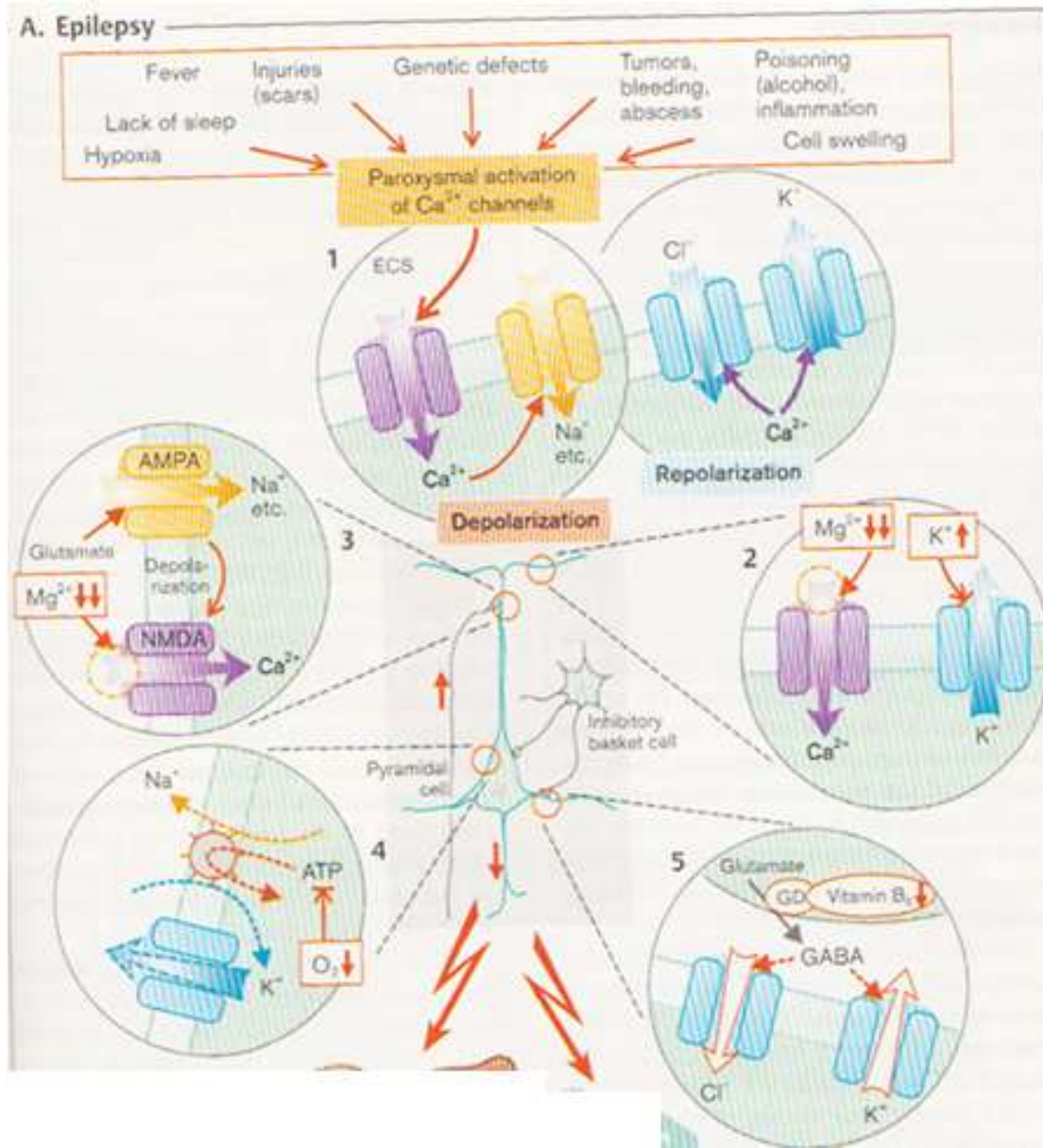
- Повећана пропустљивост мембране за  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$
- Повећана интрацелуларна концентрација  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$
- Повећана концентрација  $\text{K}^+$  у ЕЦТ

## Метаболичке промене у мозгу:

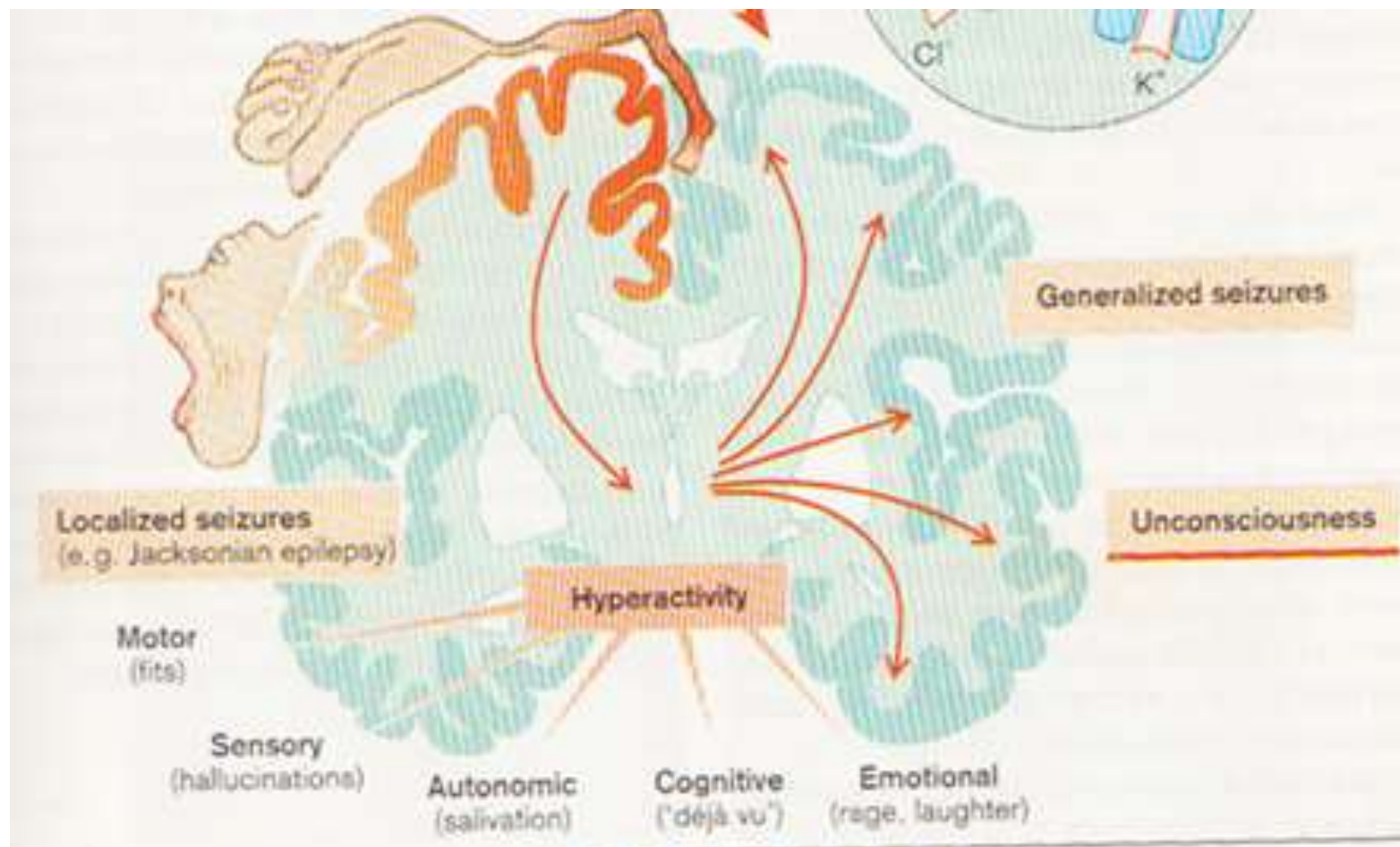
$\text{O}_2 \downarrow$  :  $\downarrow$  АТР: смањена активност  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  АТР-азе

Активација фосфолипазе С и ослобађање арахидонске киселине

# Етиологија и патогенеза епилепсије



# Клиничке манифестације епилепсије



# Поремећаји пропустљивости крвно- мождане баријере

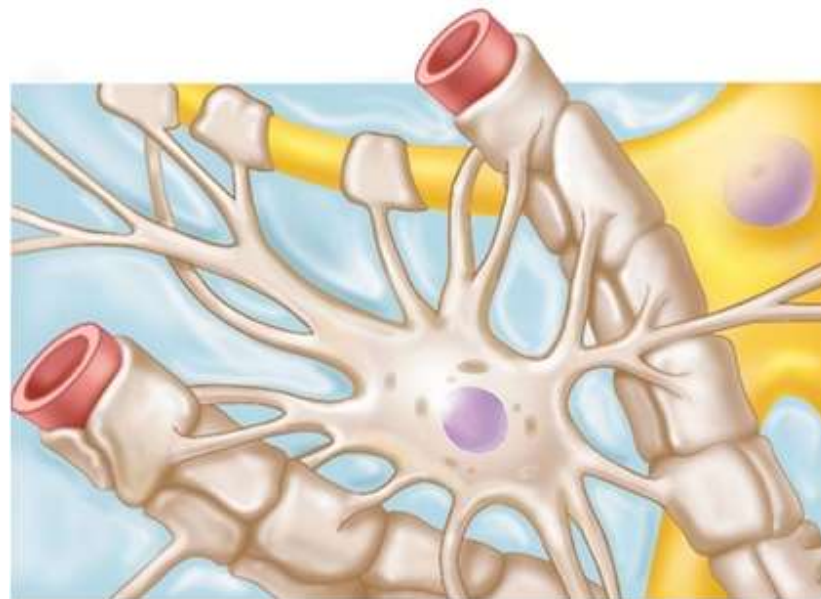
## Мозак је заштићен:

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



# Функција крвно-моздане баријере

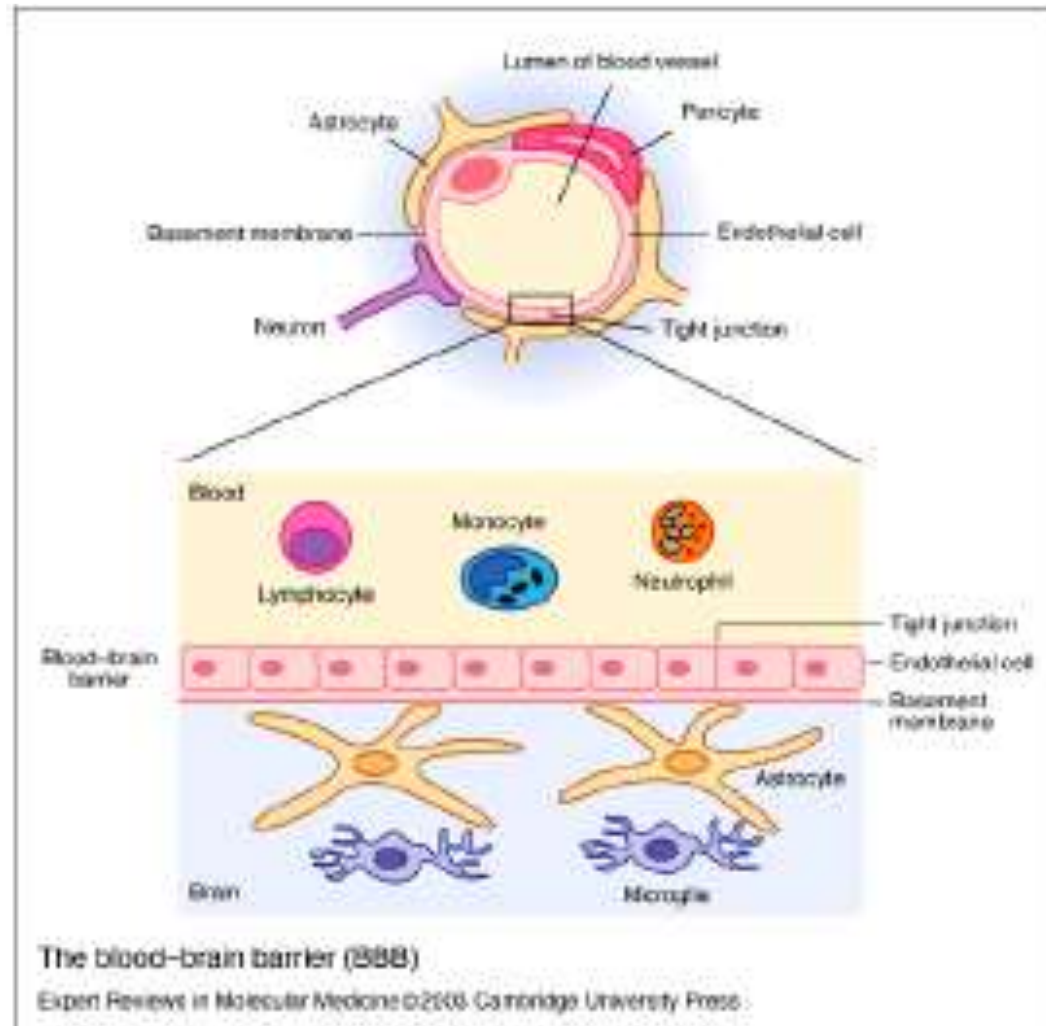
1. Да обезбеди адекватно и контролисано снабдевање нервног ткива супстратима за метаболизам
2. Да онемогући пролазак супстанци које би могле да утичу на нормалан рад неурона.



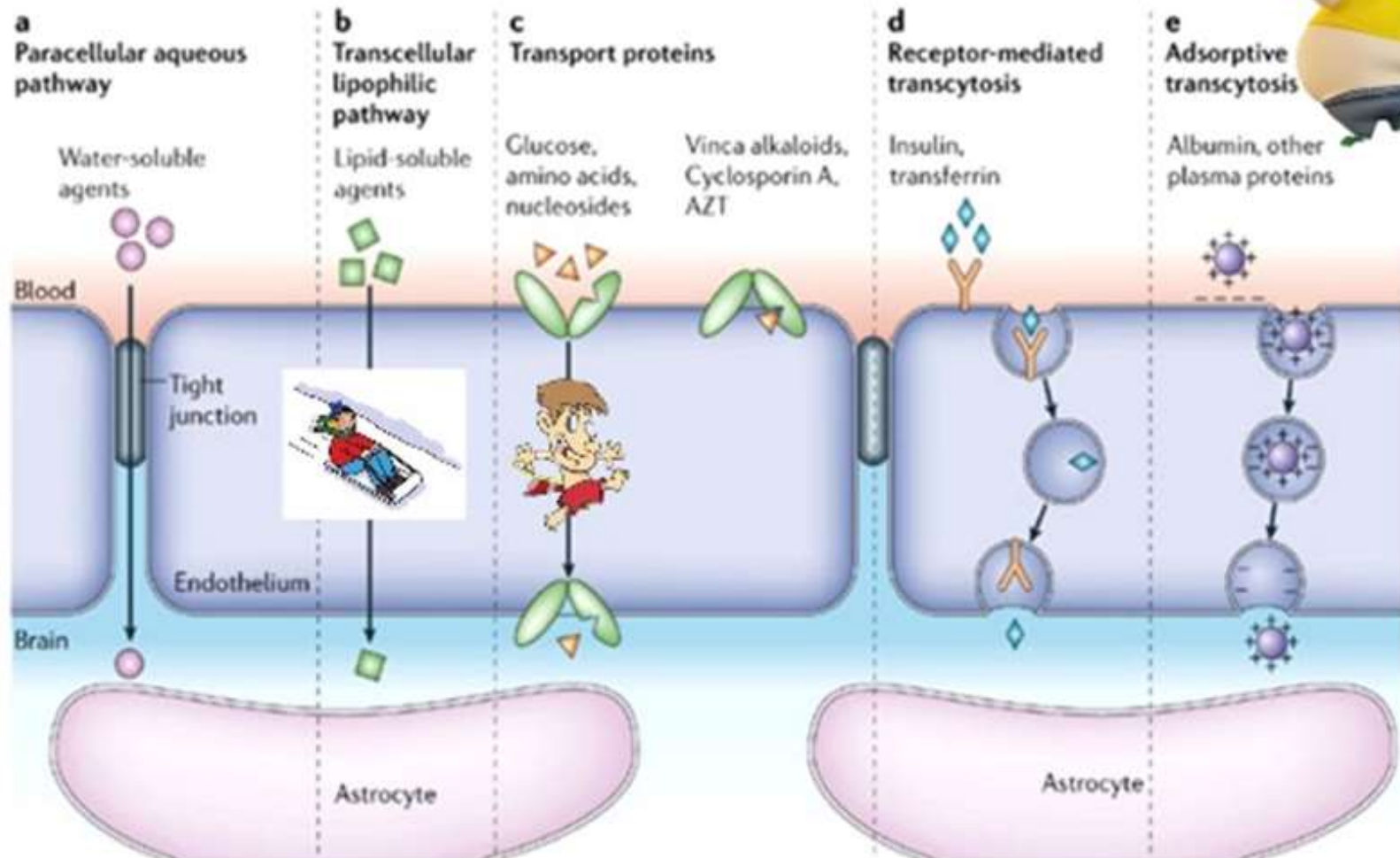
# Крвно-мождана баријера

У изградњи крвно-мождане баријере учествују:

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



# Механизми проласка кроз крвно-моздану баријеру



# Повећана пропустљивост крвно-мождане баријере

- запаљење (менингитиси, енцефалитиси)
- траума мозга
- ЦВИ
- мултипла склероза
- Алцхајмерова болест
- Паркинсонова болест
- тумори
- епилепсија
- ХИВ инфекција

## Запаљење и повећана пропустљивост крвно-мождане баријере:

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

# Цереброспинална течност (ликвор)

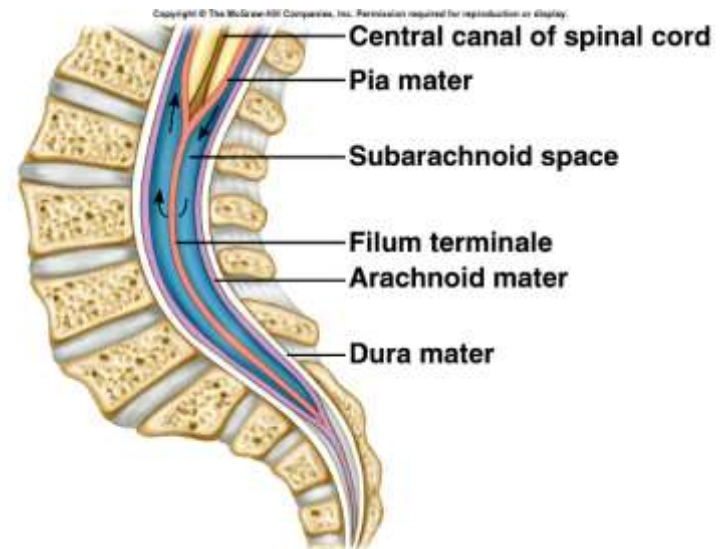
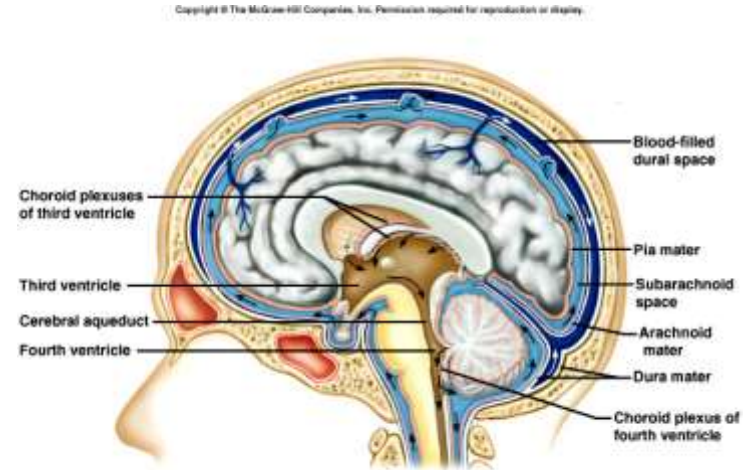
Ликвор је течност која испуњава možдане коморе, субарахноидни простор мозга и централни канал кичмене мождине

Дневна секреција ликвора: 500-800 ml

Запремина ликвора у коморама и субарахноидалном простору: 150 ml

# Цереброспинална течност

- Секреција из хороидног плексуса (коморе)
- Циркулише у коморама, субарахноидалном простору мозга и централном каналу кичмене мождине.
- Потпуно окружује мозак и кичмену мождину





Sinus sagitalis superior

Horoidni pleksus

Interventrikularni foramen

Trešnja komora

Cerebralni akvedukt

Lateral aperture

Četvrta komora

Median aperture

Centralni kanal  
kičmene moždine

Arahnoidalni vili

Subarahnoidalni prostor

Arachnoid mater

Meningeal dura mater

Periosteal dura mater

Right lateral ventricle

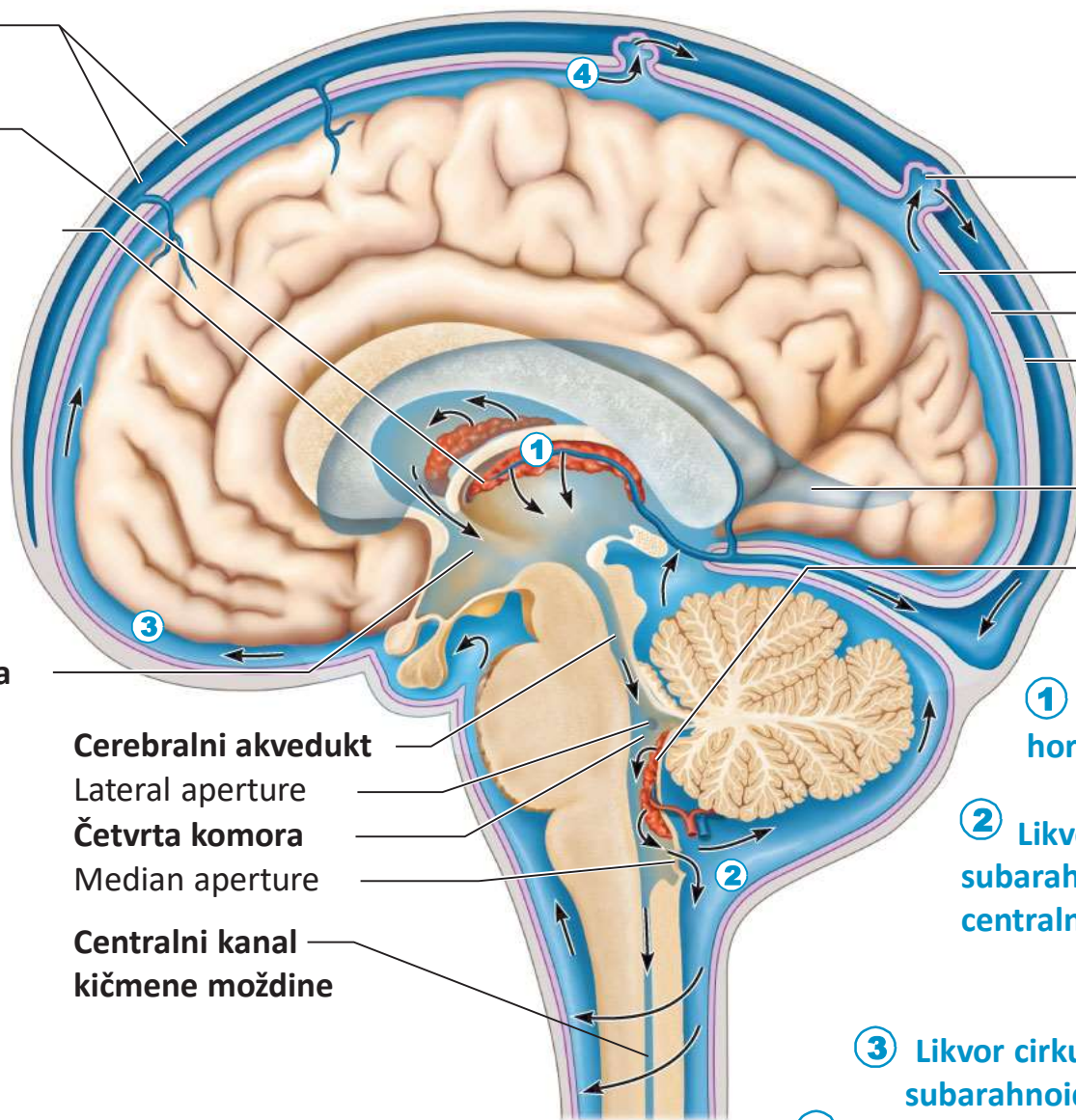
Horoidni pleksus  
četvrte komore

① Likvor se proizvodi u  
horoidnom pleksusu komora

② Likvor iz komora ulazi u  
subarahnoidalni prostor mozga i  
centralni kanal kičmene moždine





③ Likvor cirkuliše u  
subarahnoidalnom prostoru

④ Likvor se apsorbuje u duralnom venskom  
Sinusu preko arahnoidalnih vila



# Состав ликвора

## B. CSF Composition

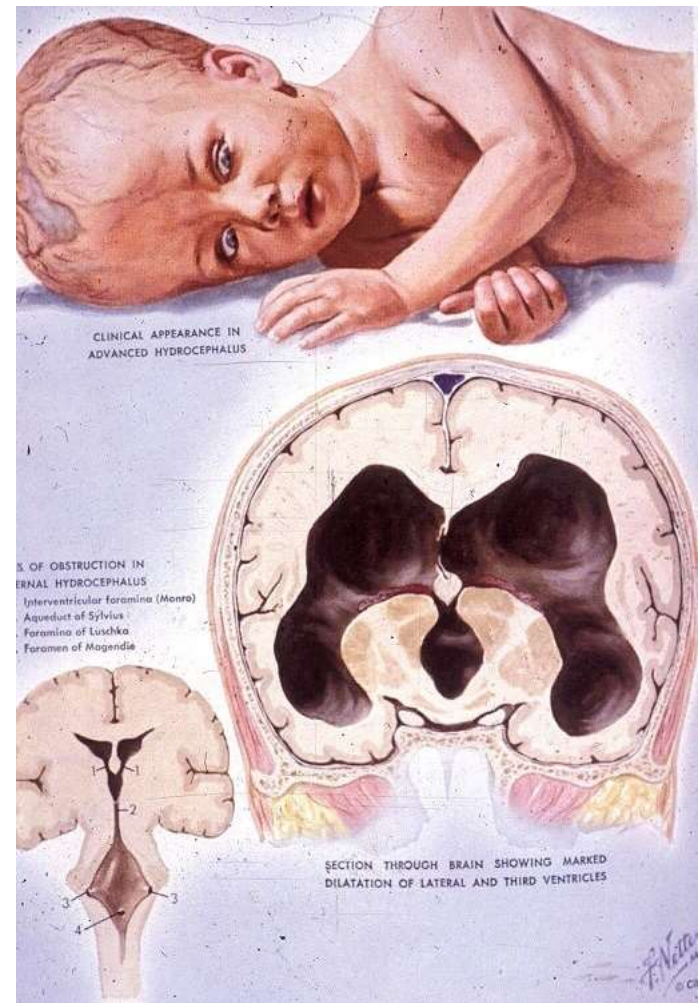
					Serum normal	CSF normal	Abnormal CSF
Normal	Leukocytes, proteins	Erythrocytes	Blood pigments, plasma proteins	Proteins g/L	70	0.2	↑ Infections, CSF obstruction
				Glucose	5	3	↓ Tumors, infection
				Na <sup>+</sup>	145	150	
				K <sup>+</sup>	4	3	
				Ca <sup>2+</sup>	2.5	1	↑ Infections, CSF obstruction
				Mg <sup>2+</sup>	0.8	1	
				Osm	295	295	
				pH	7.4	7.33	



# Хидроцефалус

Хидроцефалус се дели на:

- 1. Конгенитални хидфроцефалус**  
(генетски фактори и спољашњи фактори-инфекције, радијација)
- 2. Стечени хидфроцефалус** (најчешће последица прираслица после субарахноидалног и интравентрикуларног крварења, субдуралног крварења, инфекција и тумора).



# Хидроцефалус

## 1. Опструктивни хидроцефалус (некомуникативни)

**Опструкција протока ликвора** (углавном у пределу Силвијевог акведукта):

- конгениталне малформације
- ожиљак (узрокован инфекцијом или крварењем)
- тумор

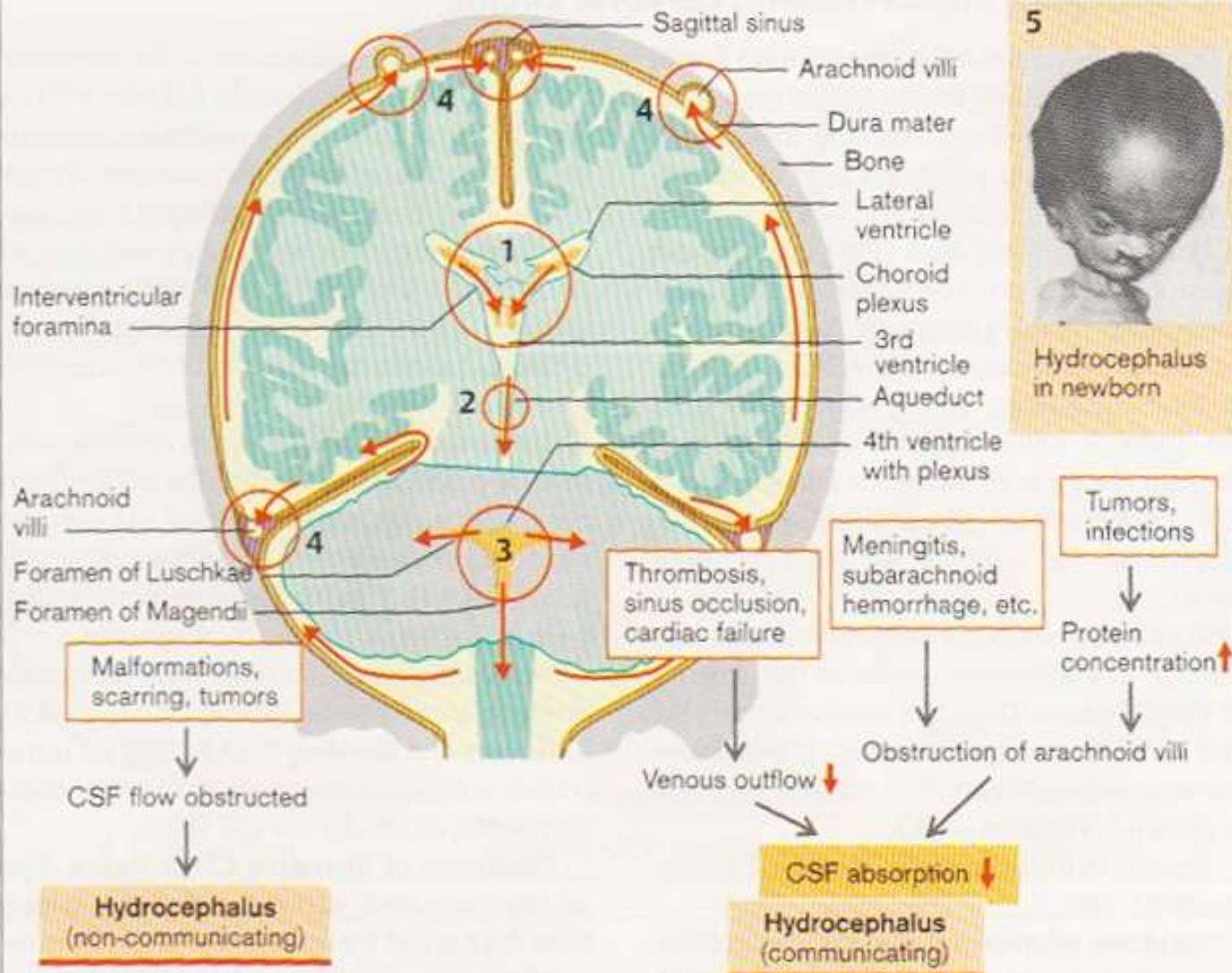
## 2. Комуникативни хидроцефалус

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

- тромбоза
- оклузија синуса
- срчана инсуфицијенција
- менингитис
- субарахноидално крварење
- тумори, инфекције (повећани протеини отежавају дренажу)

## 3. Нормотензивни хидроцефалус (*ex vasio*-атрофија мозга)

## A. Cerebrospinal Fluid (CSF) Flow



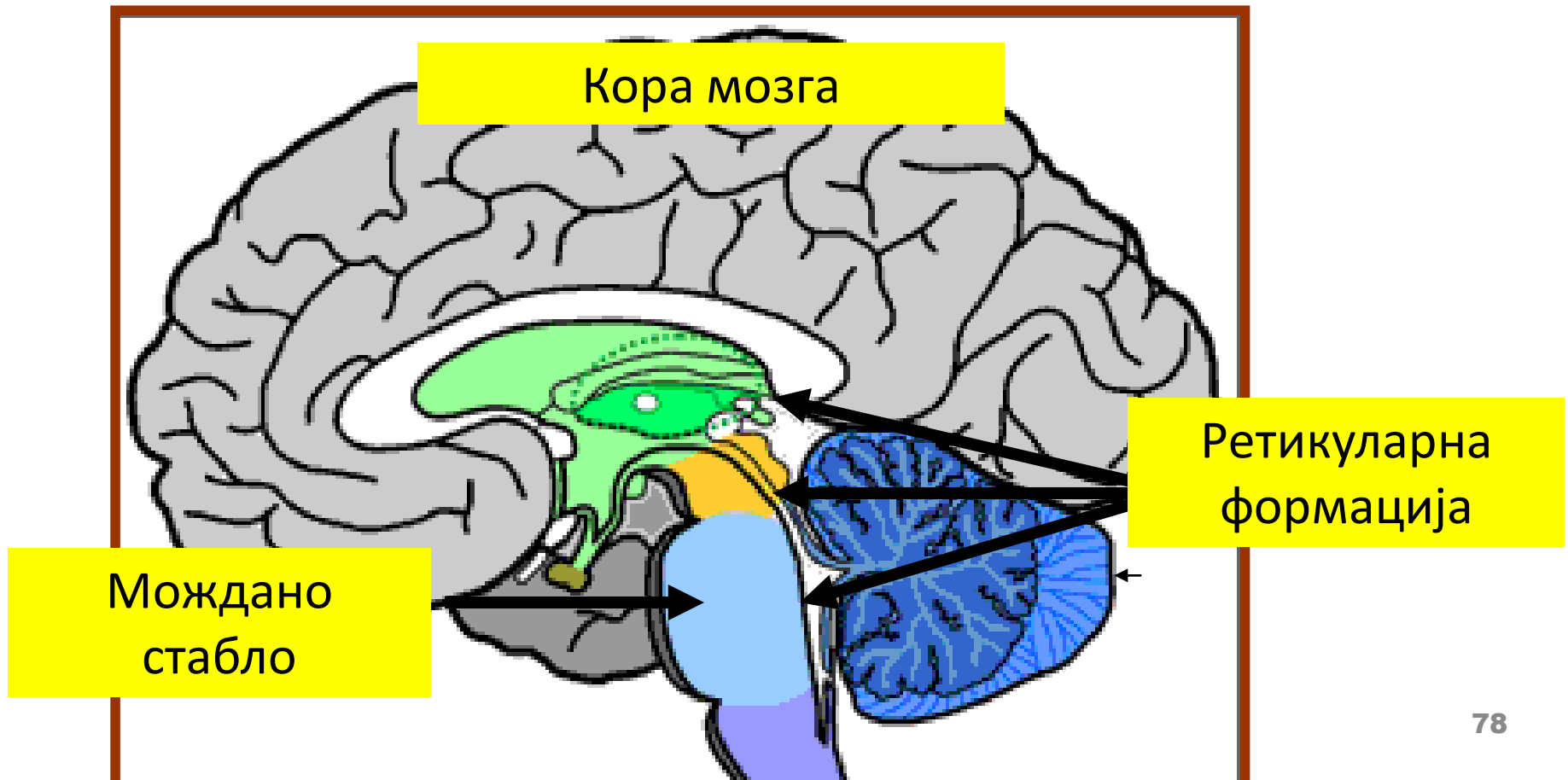
# ПОРЕМЕЋАЈИ ПСИХИЧКИХ ФУНКЦИЈА

# Свест

- Основна стања свести код здраве особе:
  - будно стање
  - REM спавање
  - спороталасно спавање

# Свест

Нормалну свест одржава интегритет одређених области церебралног кортекса, таламуса и možданог стабла.



# Поремећаји свести

Пролазни поремећаји свести:

- **Губитак свести** – нагли, транзиторни, потпуни прекид (одсуство) свести

Етиологија:

- **Синкопе**- транзисторни губитак свести због хипоперфузије мозга (поремећаји срчаног ритма, надражај вагуса, поремећај циркулације на нивоу базиларног слива, инвазивне дијагностичке методе, рефлексне синкопе)
- Неуролошки поремећаји (епилепсија)
- Психијатријски поремећаји
- Метаболички поремећаји (хипогликемијем хипоксије)
- Интоксикације
- **Криза свести** – нагли, транзиторни, потпуни или непотпуни прекид свести

# Квантитативни поремећаји свести

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



# Кома

- **Фокална лезија асцедентне ретикуларне формације у понсу, средњем мозгу и дијенцефалону: компресија (хернијација) или**
  - **Дифузни инсулт обе мождане хемисфере (метаболички поремећаји/токсични/хипоксија/исхемија)**



Лезија која доводи до компресије ретикуларног активирајућег система



Дифузни билатерални поремећај коре мозга

# Кома: етиологија

## 1. Патолошки процеси мозга и овојница

- поремећаји крвотока (крварење, емболија, тромбоза)
- енцефалитиси, менингитиси, системске инфекције
- експанзивни процеси (апцеси, тумори, хематоми)
- повреде

## 2. Метаболичко-токсични узроци

- хипоксија
- хипогликемија
- токсини (угљен моноксид, алкохол)
- хиповитаминозе
- лекови (стимуланси ЦНС, седативи и други антидепресиви)

# Поремећаји свести

## 3. Поремећај различитих система

**Кардиоваскуларни систем** (смањење минутног волумена, хиповолемија, вазодилатација у системском крвотоку)

**Плућа** (хиперкапнијска кома)

**Јетра** (хепатична кома)

**Бубрези** (уремична кома)

**Ендокрини систем**

- Панкреас (кетоацидоза, хипергликемија, хипогликемија)
- Штитаста жлезда (хипотиреоза)
- Паратиреоидна жлезда (хипер- и хипофункција)
- Надбубрежна жлезда (Адисонска кома)

## 4. Поремећаји терморегулације (фебрилна кома)

## 5. Поремећаји ЕЦТ (ацидоза, алкалоза, хипотоничност)

# COMA VIGILE

- "Будна кома"
- Лезије у задњем делу треће možдане коморе, možданом стаблу, церебелуму
- Синдром "акинетског мутизма": болесник непокретан и не говори
- Очи отворене, недостаје рефлекс трептања
- Очне јабучице се покрећу у различитим правцима насумице - не прати погледом
- Очувани примитивни рефлекси

# Квалитативни поремећаји свести

1. **Делирантна стања** (стање тешке конфузије са дезорјентацијом, страхом, иритабилношћу, визелним халуцинацијама)

Етиологија акутног психоорганичног синдрома:

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

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

- после епилептичног статуса и напада
- код акутног припитог стања

# Квалитативни поремећаји свести

## 3. Ментална конфузија:

- Етиологија: **токсична и инфективна** оштећења ЦНСа, **артериосклероза**.
- Поремећај свести је налик на сан и познато је као „фантастично сновиђење“.

**4. Фуга:** нагло настаје, болесник одлута, путује, а да сам није свестан своје делатности. Постоји амнезија за овај период. Јавља се најчешће као епилептички корелат.

# Поремећаји спавања





# Спавање

- Спавање је природно, периодично и физиолошки реверзибилно стање умањене будности, које карактеришу смањена перцепција и реаговање на спољашње дражи.
- **Циркадијални ритам:** циклус спавање-будност понавља се у 24 h ритму а у складу са циклусом светло–мрак.
- Функције сна:
  - Ресторативна
  - Хомеостатска функција
- Дужина спавања је индивидуална
  - Одрасли једнократно 7-8 сати
  - Новорођенчад 20 сати у више наврата
  - Старе особе 4-6 сати

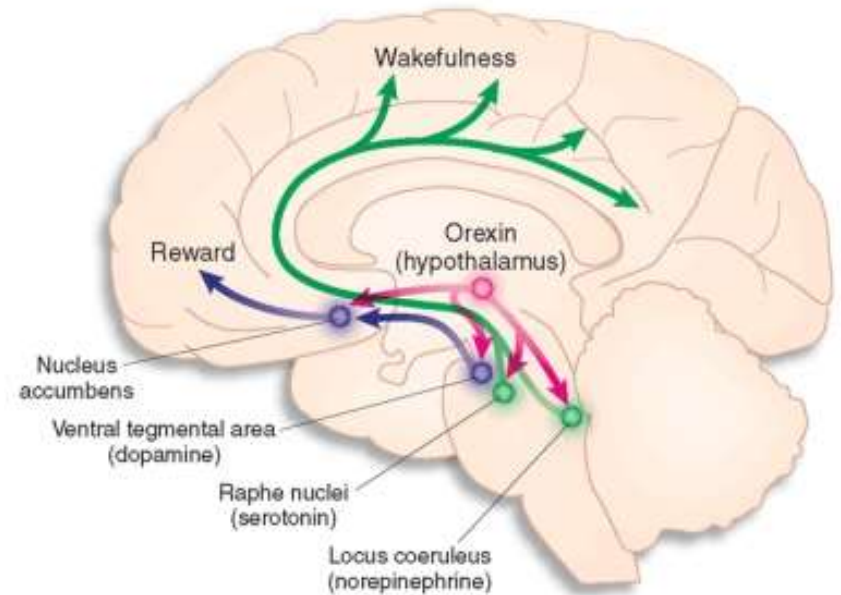
# Регулација спавања

Спавање супримирају:

- **орексин** (неуропептид латералног хипоталамуса),  
**серотонин**, **норадреналин**,  
**допамин**, **ацетил холин**,  
**хистамин**, **глутамат**

Спавање активирају:

**мелатонин** (у пинеалној жлезди),  
**ГАБА**, **аденозин**, **глицин**,  
**глутамат** (РЕМ фаза),  
**ацетил холин** (РЕМ фаза)

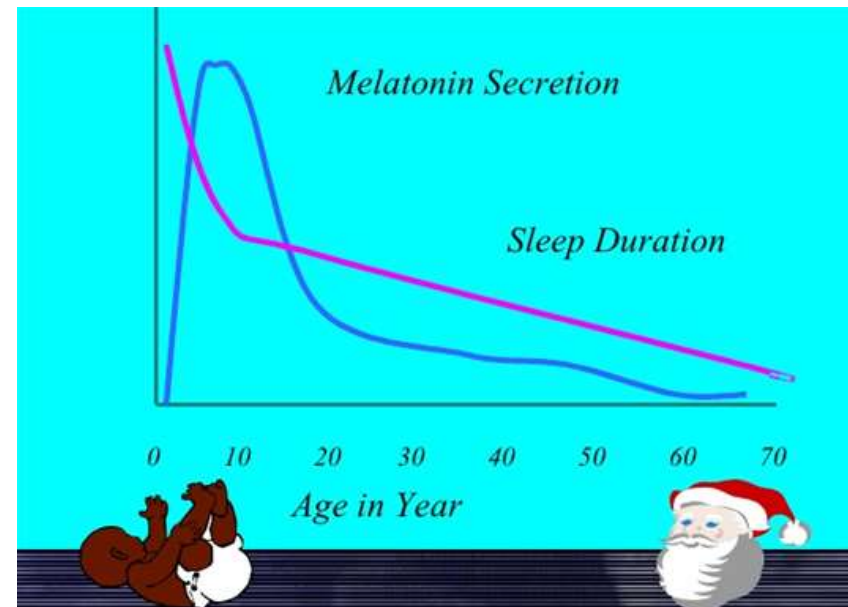
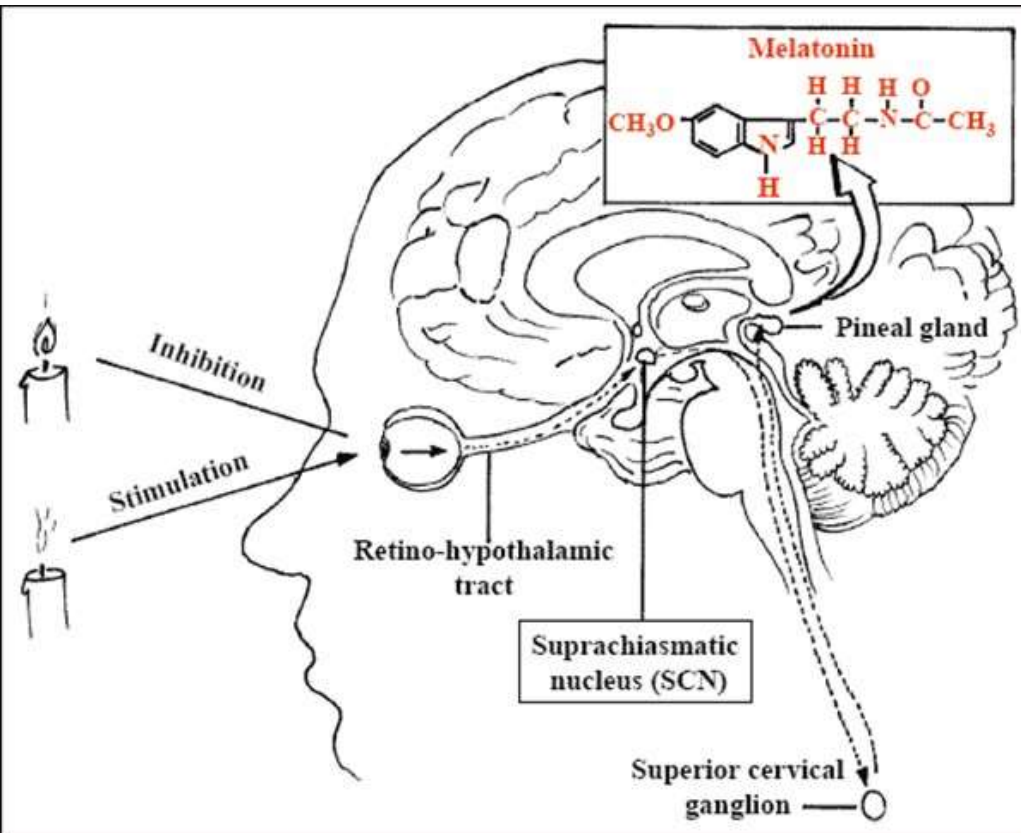


# Неуротрансмитери и сан

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

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

# Мелатонин

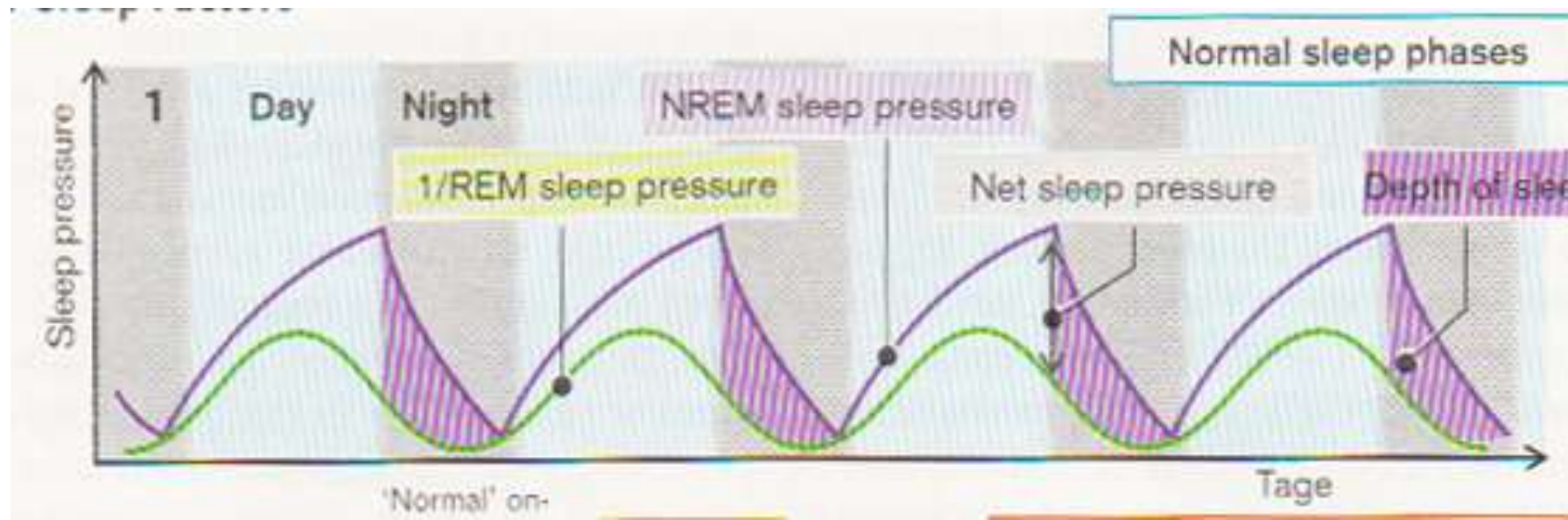


# Облици спавања:

**1. NREM** - 4 стадијума (2 површног и 2 дубоког спавања) 75%

**2. REM спавање (парадоксално спавање)** (карактерише се високим нивоом активности мозга, а ниво физиолошких функција је сличан будном стању)

REM фаза спавања прати NREM фазу, јавља се се на сваких 90-100 мин (5-6 пута у току 8-часовног сна)



# Фазе спавања

**NREM спавање:** 75-80% активност

## Површно спавање

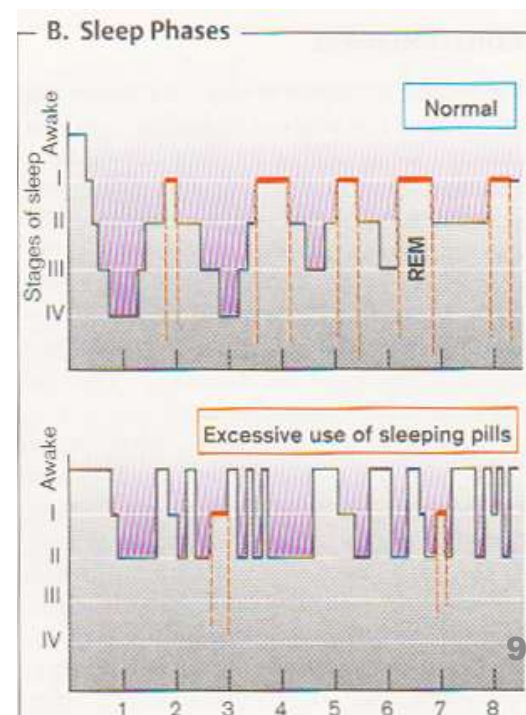
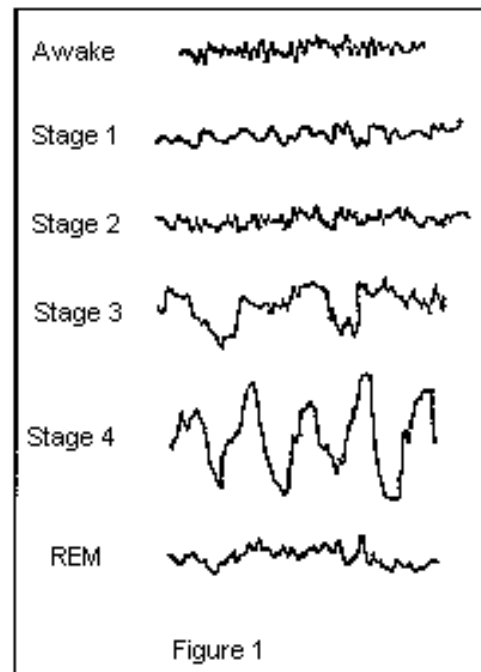
S1: траје 1-7 мин, лако буђење, нема упамћивања (нисковолтажни таласи, веће фреквенце)

S2: траје 10-30 минута, низак праг буђења, нема упамћивања (вретена спавања)

## Дубоко спавање

S3: траје 1-10 мин, праг буђења висок (мања фреквенца, већа амплитуда)

S4: траје 10-30 мин, праг буђења висок (мала фреквенца, велика амплитуда)



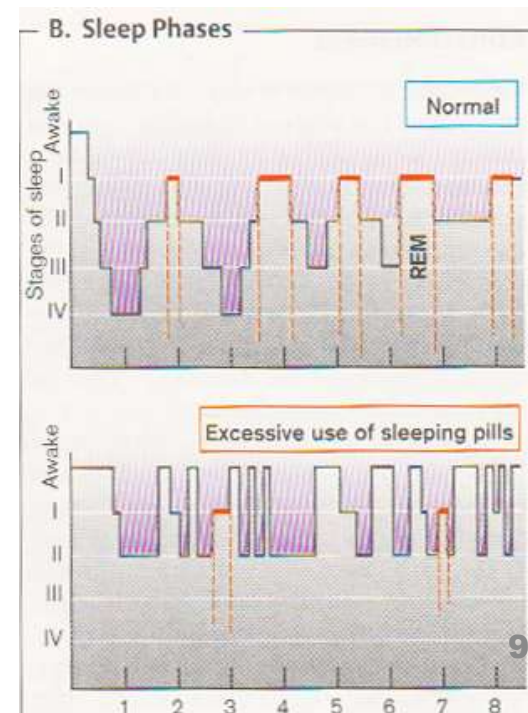
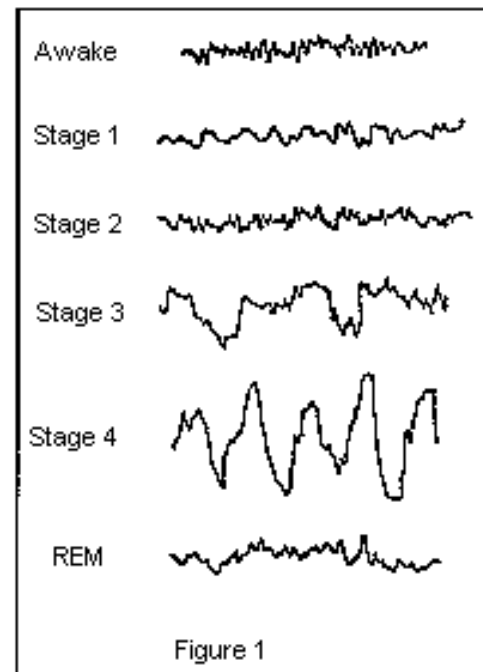


# Фазе спавања

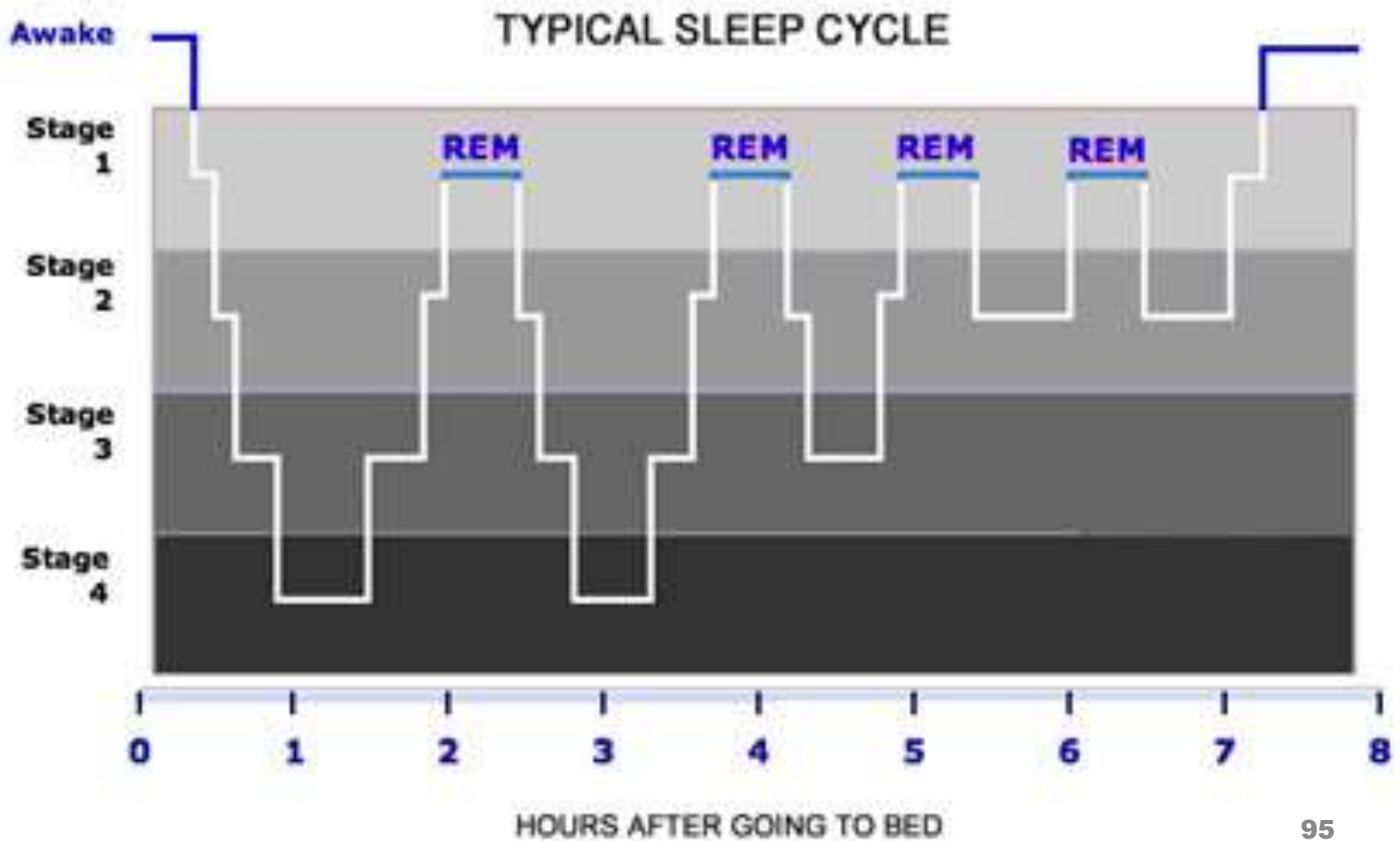
**REM спавање:** 20-25% активности

- јавља се након бар 1 циклуса НРЕМ спавања (око 90 мин)
- траје 10-20 мин
- продужава се у другој половини ноћи
- брзи покрети очних јабучица
- мишићи релаксирани
- праг за буђење низак
- у овој фази се сања

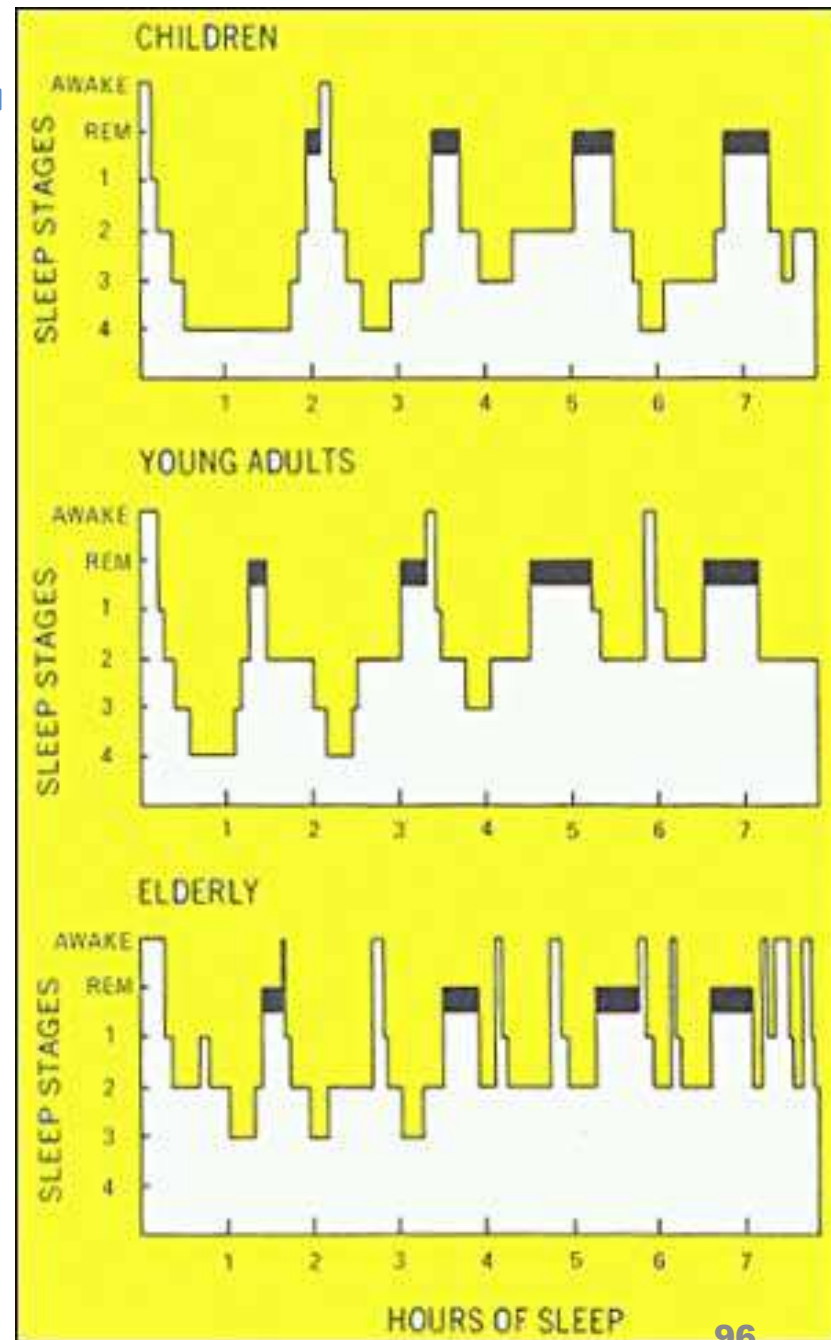
ЕЕГ: Брза нисковолтажна активност







# Организација спавања код деце, одраслих и старих



# Болести спавања

- **Диссомније** (поремећаји дужине спавања или времена (тајминга) спавања, а некада и квалитета сна):
  - Инсомнија
  - Хиперсомнија
  - Поремећаји спавања повезани са дисањем
  - Болести циркадијалног ритма спавања
  - Некласификоване диссомније
- **Парасомније** (патолошка понашања и патофизиолошки поремећаји у току спавања).

# Болести спавања

- **Примарне**
- **Секундарне** (јављају се код других психичких обољења и примене неких лекова и супстанци)

# Инсомније

Немогућност уснивања, површно испрекидано спавање, рано буђење.

Према трајању инсомније се деле на:

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

# Етиологија инсомнија

## 1. Примарне

## 2. Секундарне

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

# Етиологија хиперсомнија

## 1. Примарне хиперсомније:

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

## 2. Секундарне хиперсомније:

- органска обољења (повреде главе, Паркинсонова болест, миотонична дистрофија)
- неки лекови и супстанце
- синдром инсуфицијенције сна (нпр. недовољно спавање у току више ноћи)
- хиперсомније повезане са психијатријским обољењима



# Нарколепсија

Недостатак **орексина**

Почетак спавања са REM фазом

**Етиологија: наследни поремећај** (поремећај  
орексин/хипокретинског система у латералном хипоталамусу)  
**удруженост са HLA DR2)**

**Нарколептична тетрада:**

- **хиперсомнија, дневна поспаност**
- **катаплексија** (епизодични губитак мишићног тонуса, који варира од благе слабости до потпуног колапса. Епизоде могу бити подстакнуте наглим емоционалним реакцијама. У неким случајевима катаплексија може бити слична епи нападу).
- **парализа мишића** приликом уснивања или буђења (парализа спавања)
- **халуцинације** на почетку спавања (хипнагогне) или при буђењу (хипнапомпне)

# Синдром апнеје у спавању

## Синдром апнеје у спавању- Пиквилов синдром

**Настаје код гојазних особа због поремећаја вентилације  
(апнеја >10 секунди)**

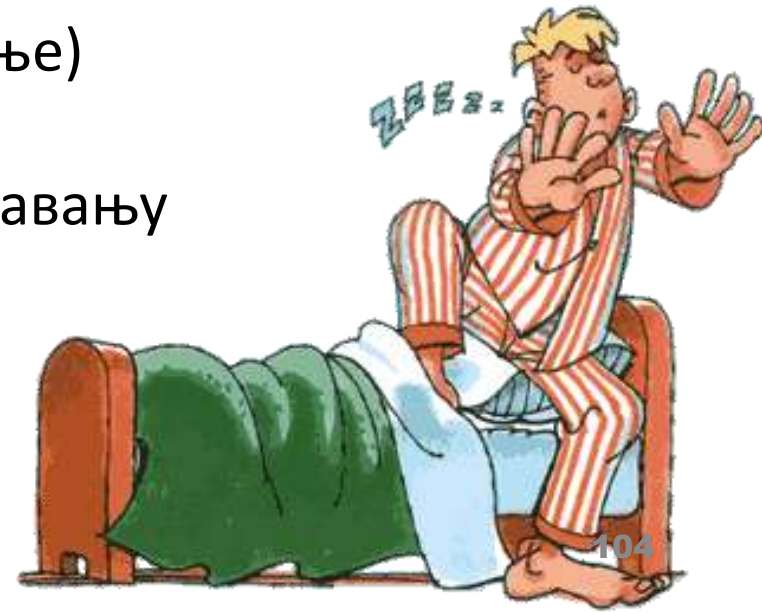
- Опструктивна апнеја
- Централна апнеја
- Мешовита апнеја

# Парасомније

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

Клиничка испољавања:

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



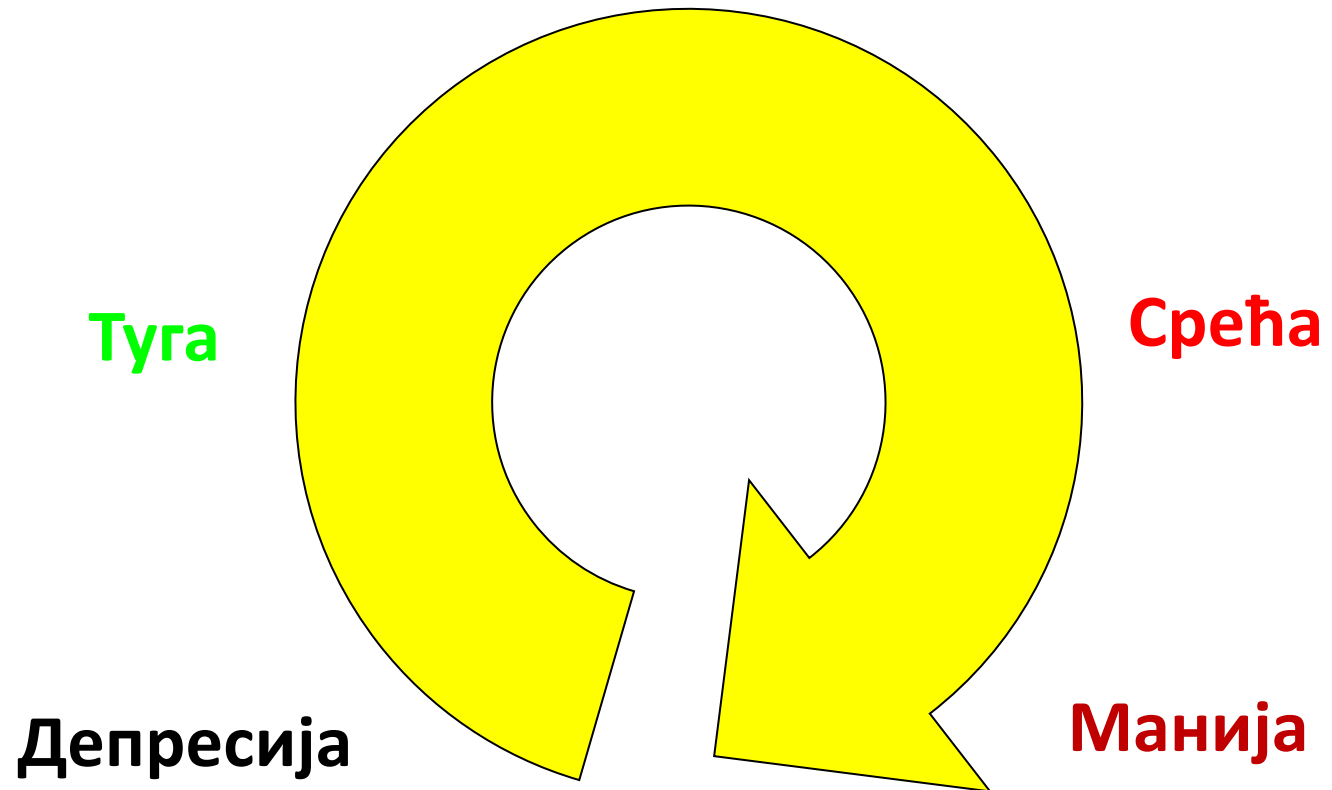
# Поремећаји расположења



*“Ако постоји пакао на земљи  
онда ћете га пронаћи у души  
меланхоличног човека”*

# Поремећаји расположења

Нормално расположење



# Депресија

- Депресија је афективно обољење
- Афективна обољења су повезана са патолошким поремећајима расположења

# Депресија

Поремећаји два различита субкортикална круга могу индуковати депресију:

1. Екстрапирамидалног
2. Лимбичког



# Теорије депресије

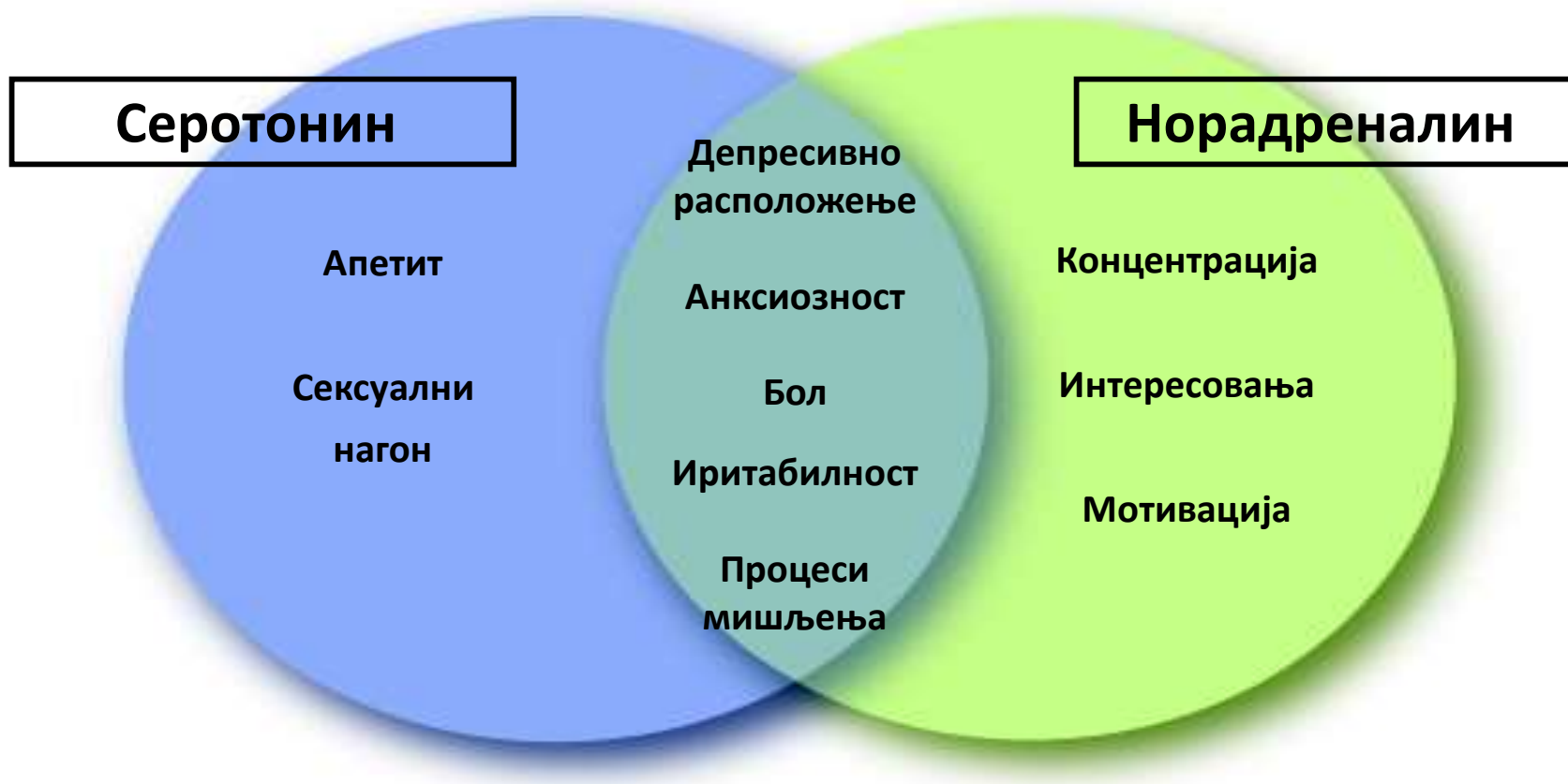
- Неурохемијска (неуротрансмитерска) теорија
- Биоритам теорија
- Епигенетска теорија
- Неуроендокрина теорија
- Неуроимунска теорија

# Неурохемијска (неуротрансмитерска) теорија депресије

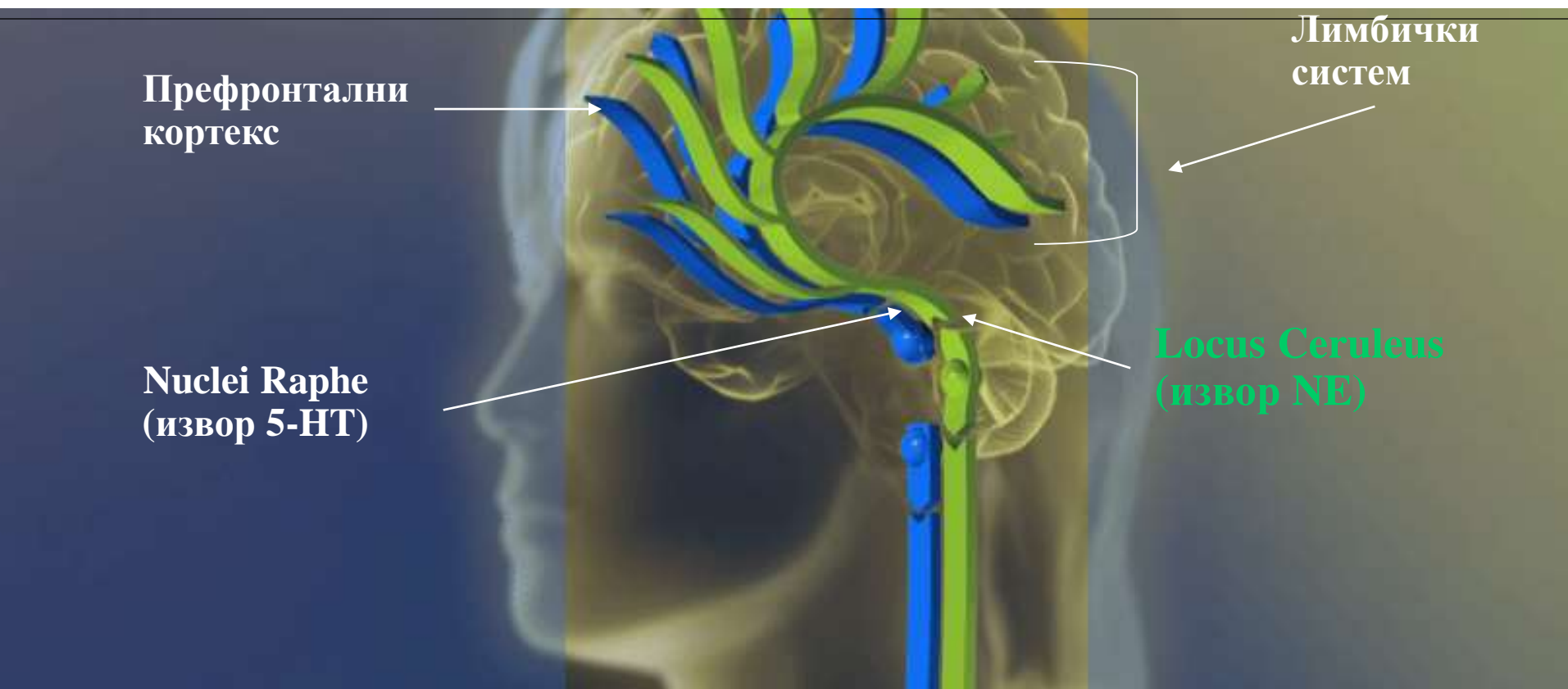
Дефицијенција:

- Серотонина
- Норадреналина
- Допамина

# Функције серотонина и норадреналина у мозгу



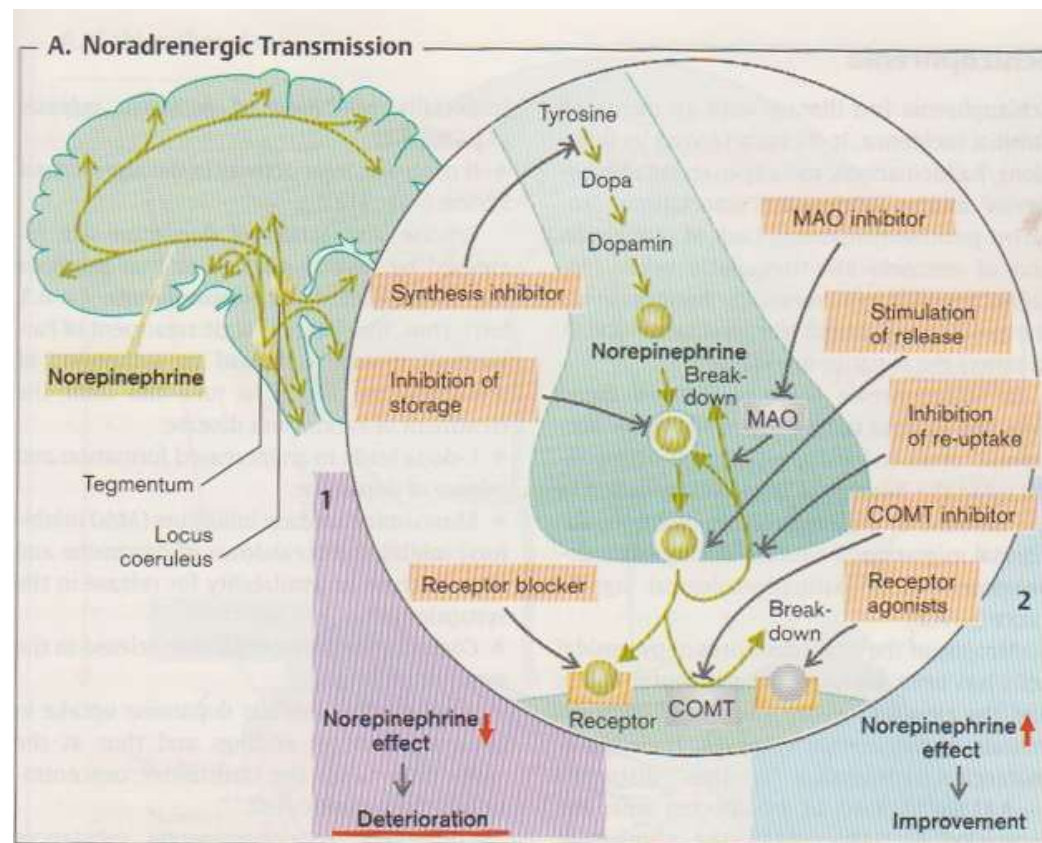
# Серотонин и норадреналин у мозгу



# Етиопатогенеза депресије

## Функционални недостатак норадреналина

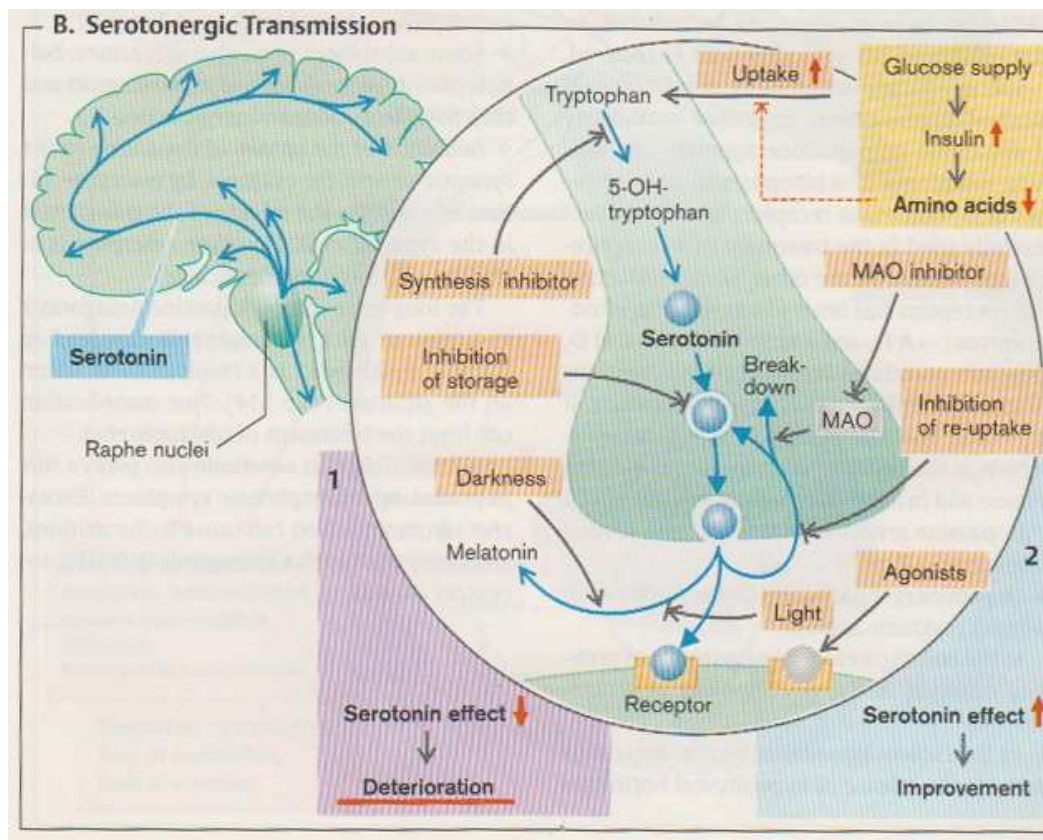
1. Редукована **синтеза** норадреналина из тирозина преко ДОПЕ инхибитори ензима)
2. Инхибиција **складиштења**
3. **Блокада** рецептора за норадреналин



# Етиопатогенеза депресије

**Функционални недостатак серотонина:**

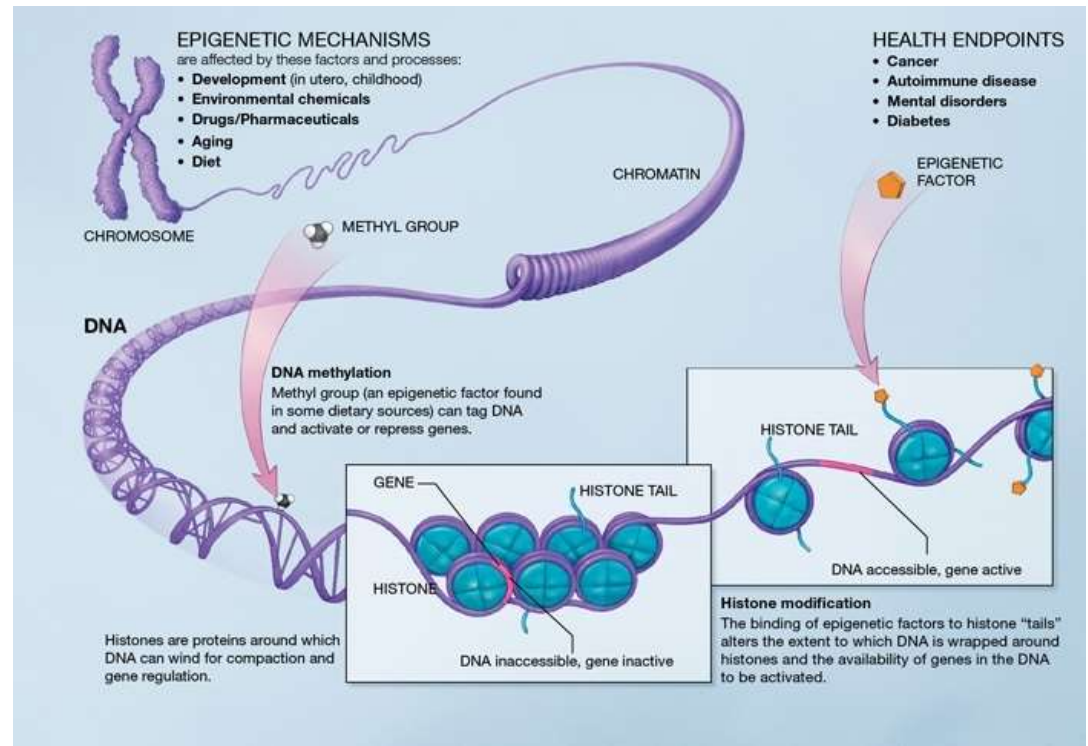
1. Инхибиција **синтезе** из триптофана
2. Инхибиција **складиштења** серотонина
3. Повећана потрошња серотонина, стварање **мелатонина**



# Епигенетички механизми депресије

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

- Метилација ДНК
- Модификација хистона

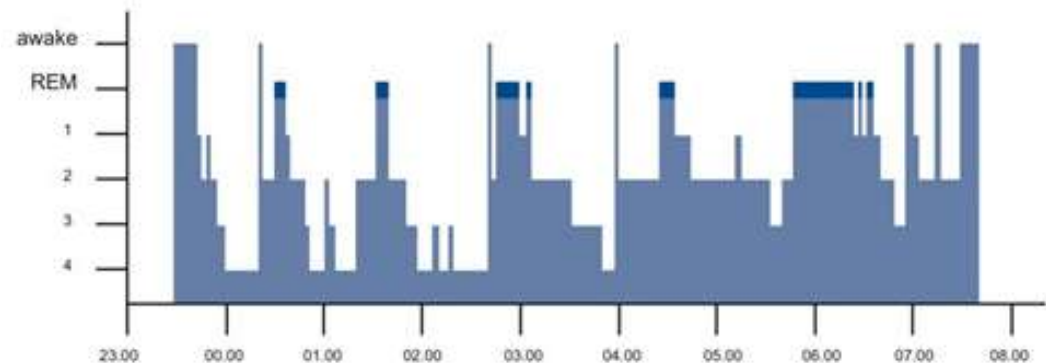
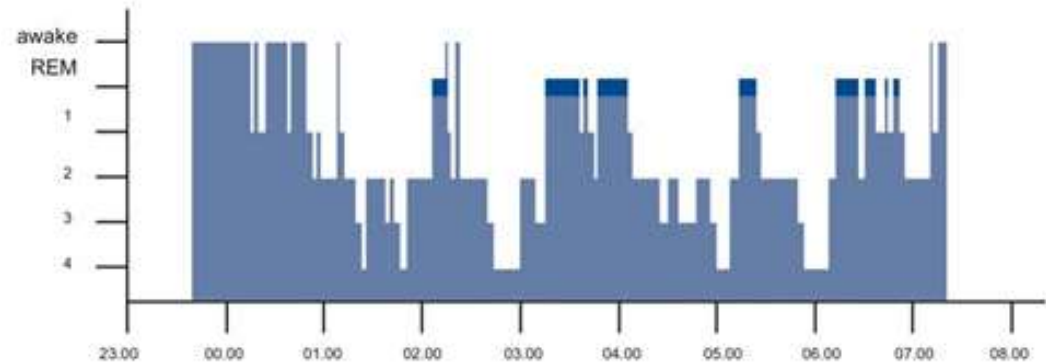




# Биоритам теорија

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

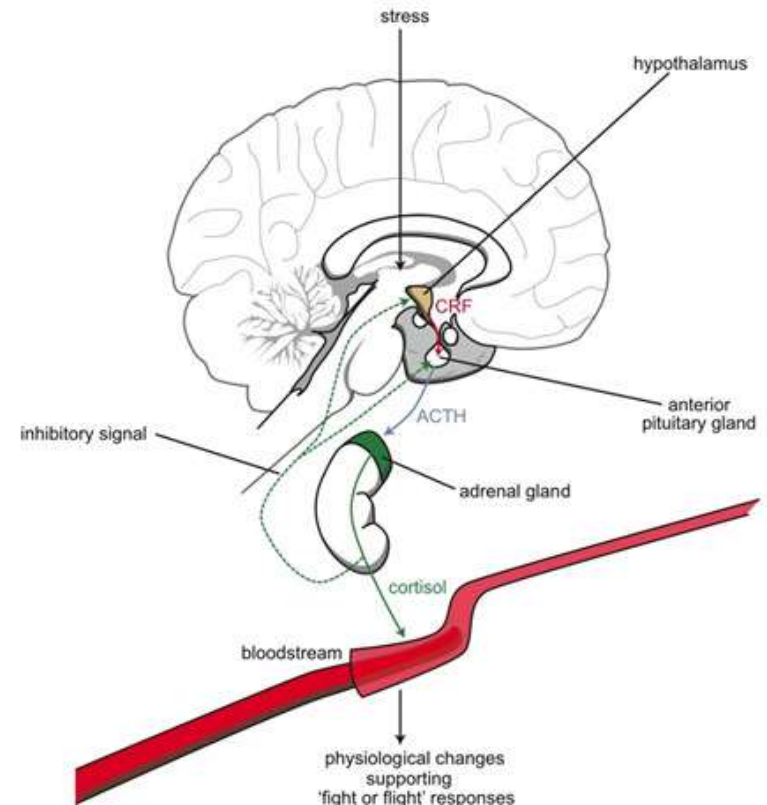
## Хипнограм код депресије



## Хипнограм после лечења депресије

# Неуроендокрина теорија

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



# Неуроимунска теорија

- Повећани проинфламаторни цитокини  
(IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , C-реактивни протеин)
- Смањени антиинфламаторни цитокини  
(IL-4, IL-10)
- Смањени репараторни механизми нервног система  
(неуротрофни мождани фактор (**BDNF**) и други неутрофински фактори раста)
- Повећање ендогених неуротоксина
- Неуродегенерација

# Шизофренија

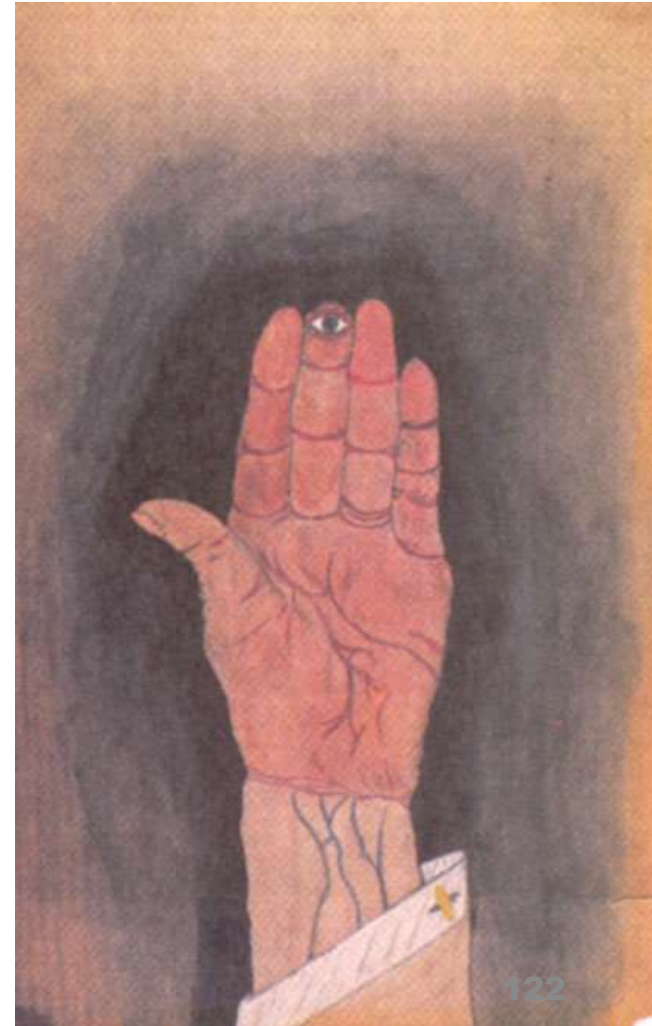
# Шта је шизофренија?

- **Шизофренија (*Shizofrenija*)** је скуп психотичних поремећаја који онемогућавају разликовање реалних од нереалних доживљаја или искустава, ометају логичко размишљање, а праћени су неодговарајућим емоционалним реакцијама.
- Eugen Bleuler (1857-1939) - уводи термин *shizophrenia* према грчким речима *schizein* (расцепити) и *phren* (ум, дух)
- Испољава се између 17-25 године живота

- **Позитивни симптоми (или психотични симптоми):** делузије (лажна уверења), халуцинације (углавном слушне), кататонија (поремећај започињања или организације вољних покрета и положаја).
- **Негативни симптоми (дефицитарни симптоми):** осећајна отупелост, осиромашен говор, анхедонија, недруштвеност.

# Шизофренија: поремећај *selfa* (свести о себи)

- **Дереализација:** околина је чудна, другачија
- **Деперсонализација:** непрепознавање самог себе, губљење идентитета
- **Трансформација:** преузимање новог идентитета - животиње, друге особе
- **Аутизам:** повлачење у себе



# Шизофреније: теорије (етиологија?)

- **Генетска** теорија
- **Неуроанатомска** теорија
- **Неурохемијска** (неуротрансмитеска; неуромодулативна) теорија: повећана активност допамина
- **Социолошка** теорија (шизофренија је обољење савремене цивилизације)



# Значај наслеђа у настанку шизофреније

- Постоје докази о генетској предиспозицији за настанак шизофреније
- Ризик од оболевања се повећава са степеном генетске сродности

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

# Неуроанатомска теорија шизофреније

- Атрофија фронталног, темпоралног режња, проширене мождане коморе
- Редукован број неурона у таламусу и хипокампусу
- Редукована циркулација и искоришћавање глукозе у фронталном кортексу

# Неурохемијска (неуротрансмитеска, неуро-модулациона) теорија шизофреније

Неуротрансмитери:

1. Допамин – повећан
2. Серотонин-смањен
3. Глутамат – смањен
4. Норадреналин и ГАБА - смањени

# Етиопатогенеза шизофреније

Допаминаргичка активност повећана:

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

