PATOFYZIOLOGIE NERVOVÉHO SYSTÉMU 1

Ústav patofyziologie, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova

Úvod

Mozek je nejorganizovanější známá hmota a zdaleka není probádán.

Neurony - více než 100 miliard (80 % v mozečku, přestože tvoří objemově pouze 1/10 celého mozku)

Glie - důležitá funkční součást NS asi 10x početnější než neurony
- obaly, metabolismus, výživa, obrana (fagocytóza), tvorba cytokinů, modulace synaptického přenosu, aj.

Funkční a strukturální složky nervového systému, které se uplatňují v jeho normální funkci i patogenezi nemocí a poruch:

- neurony
- glie
- neurogeneze
- vývoj mozku (brain growth spurt - poslední trimestr gravidity až 18 měsíců postnatálně)
- synapse, neuromediátory, receptory
- cévní zásobení mozku
- mozkomíšní mok
- meningy
- lebka, páteř - ochrana a vymezení prostoru pro CNS

Glie

Astroglie -podpora, homeostáza neuronů (glukóza, ionty), účast na hematoencefalické bariéře

Oligodendroglie – myelin v CNS

Ependymální buňky - výstelka dutin CNS

Mikroglie – specializované makrofágy s imunitními funkcemi (cytokiny, fagocytóza), ale význam i v synaptickém přenosu

Schwannovy buňky - myelin v PNS

Úhly pohledu na patofyziologii nervového systému

Podle anatomických struktur

- poruchy periferního nervového systému
- poruchy centrálního nervového systému (poruchy míchy, jednotlivých částí mozkového kmene, mozečku, hypotalamu, bazálních ganglií, talamu, jednotlivých oblastí mozkové kůry...)

Podle porušených funkčních systémů

- poruchy motoriky, senzorických systémů, učení a paměti, chování, vegetativních funkcí, biologických rytmů, endokrinních funkcí mozku...

Podle příčiny a podstaty onemocnění

- vývojové vady, úrazy, cévní poruchy, záněty, neurodegenerativní onemocnění...

Často kombinovaný přístup

Léze nervového systému

1) zánikové - onemocnění potlačuje nebo vyřazuje funkci postižené struktury
2) iritační - onemocnění aktivitu postižené struktury zvyšuje (dráždí)

Specifika onemocnění nervového systému

- Nervový systém se podílí na řízení funkce ostatních orgánů a na řízení homeostázy (spolu s endokrinním a imunitním systémem).
- Mozek = vitální orgán, sídlo paměti, vědomí, sebeuvědomění
- Smrt mozku = smrt jedince
- Značná citlivost ke škodlivým vlivům (např. hypoxie, hypoglykémie...)
- Nízká schopnost regenerace, ač neurogeneze v dospělosti prokázána i u savců
- Plasticita dokáže modifikovat funkce nervového systému a kompenzovat tak někdy i značná poškození. Plasticita výrazně klesá s věkem.

Metody vyšetření a výzkumu nervového systému

Funkční vyšetření

- **Vyšetřování reflexů** (dle receptorů: extero-, intero-, proprio-; dle úrovně v CNS: míšní, bulbární, mezencefalické...)
  Možnosti: normální, areflexie, hyporeflexie, hyperreflexie, patologické reflexy

- **Studium motorických funkcí** (posouzení motorické aktivity celkové i místní a to složky fázické – pohyby, tonické - svalový tonus)
  Možnosti: norma, hypokineze, hyperkineze; atonie, hypotonie, flacidita, hypertonie, spasticita, rigidita, obrny, parézy, plegie, ataxie, astasie-abasie

- **Studium smyslového vnímání**

- **Vyšetření chování a psychiky**
  Metody výzkumu vyšších funkcí nervstva - kladné (apetitivní), záporné (averzivní)
  Etologické sledování
  Kognitivní testy, psychotesty....

Metody vyšetření a výzkumu nervového systému

Elektrofyziologické metody

- rovněž funkční

- **stimulační** - stimulace různých oblastí CNS a detekce reakce
- **registrační**

EEG, EMG, EP, LTP aj.

Makroelektrofyziologické metody

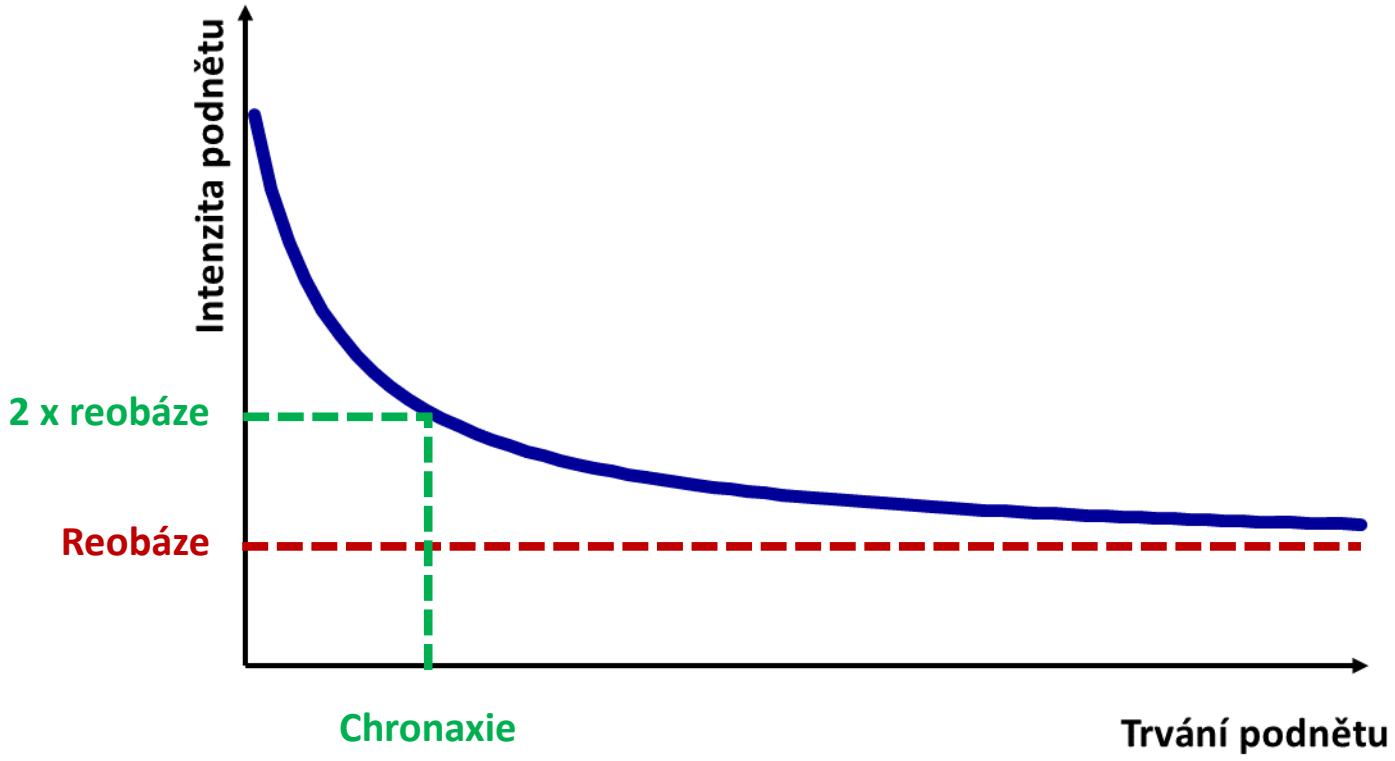
- EEG, ECoG, EMG

Mikroelektrofyziologické metody

- jednotková elektrická aktivita, voltage clamp, patch clamp

Metody vyšetření a výzkumu nervového systému

Reobáze = nejmenší potřebná intenzita podnětu, která vyvolá AP (za předpokladu působení po maximální užitečný čas)
Chronaxie = délka trvání podnětu o dvojnásobné intenzitě reobáze potřebná ke vzniku AP



Metody vyšetření a výzkumu nervového systému

Stereotaxe

= přesné zasažení libovolné struktury v mozku (míše) na základě systému souřadnic (stereotaxické atlasy a přístroje)

Zobrazovací metody

Termografie, sonografie, RTG, počítačová tomografie, nukleární magnetická rezonance (NMR) + funkční magnetická rezonance, pozitronová emisní tomografie (PET)

Morfologické metody

anatomie, patologická anatomie, histologie

Přehled základních neuropatofyziologických pojmů

Inhibiční (hypofunkční, zánikové) **a excitační** (hyperfunkční) **poruchy** (léze)

Inhibiční postižení motorického systému

- **Obrna** = úplná neschopnost volního pohybu (**plegie**) nebo omezení volního pohybu, tj. snížení svalové síly (**paréza**)

Lokalizace postižení: mono- = jedna končetina, para- =2 končetiny stejného pletence (častěji dolní), hemi- = horní a dolní končetina na stejné straně těla, kvadru- = všechny 4 končetiny

Dělení obrny:

1) **obrna centrální** (spastická)
   - poškození centrálního motorického neuronu
   - neschopnost (omezení) volního pohybu, hypertonie, hyperreflexie, patologické reflexy

2) **obrna periferní** (chabá)
   - poškození periferního motoneuronu
   - neschopnost (omezení) volního pohybu, hypotonie (atonie), areflexie, atrofie

Přehled základních neuropatofyziologických pojmů

Inhibiční postižení motorického systému

- **ataxie** - porucha koordinace pohybů (spinální, cerebelární, vestibulární)
- **abázie** - porucha chůze
- **astázie** - porucha stoje
- **akineze (hypokineze)** - nemožnost (obtížnost) zahájení pohybu

Excitační postižení motorického systému

- **epilepsie** zasahující motorické struktury
  - např. Jacksonova motorická epilepsie
- **tremor**
- **myoklonie**
- **hyperkineze**

Avšak: Některé z těchto plus projevů mohou být důsledkem zánikové léze určité struktury, která pak vyvolá nerovnováhu v příslušných okruzích a relativní funkční převahu jiné struktury (např. statický tremor jako součást Parkinsonova syndromu při poškození substantia nigra).

Přehled základních neuropatofyziologických pojmů

Inhibiční (zánikové) postižení aferentních systémů

- snížení až zánik senzitivních a senzorických funkcí
- anestezie (hypestezie), termoanestezie, disociace čití, anacusis (hypacusis), amaurosis, hemianopsie, skotomy, ageusie (hypogeusie), anosmie (hyposmie)...

Excitační postižení aferentních systémů

- Jacksonova senzitivní epilepsie, parestezie, hyperestezie, dysestezie, kauzalgie, neuralgie, fantomové bolesti, hyperalgezie, aura (v podstatě pseudohalucinace - klamné vnímání zrakových, čichových či senzitivních kvalit), při dráždění postižení vestibulárního aparátu nystagmus či vertigo (může být i ze zánikové léze vestibulárního aparátu, jde o nerovnováhu aktivity pravého a levého vestibulárního aparátu)

Vliv stimulace a deprivace na vývoj nervového systému

- Motorem správného vývoje NS a zejména mozku je adekvátní stimulace. Rozvoj nervových funkcí je v jistém smyslu reakcí na tuto stimulaci. Tzn., že genetickou vlohou obdarovaný mozek potenciálního genia by se nevyvinul ani do stavu blízkého normě, bez patřičné zevní stimulace - dostatečně komplexní, přiměřeně silné a ve správném čase (viz kritické vývojové periody).
- Nedostatečná stimulace (nedostatek komplexních stimulů ze zevního prostředí) brzdí, ba dokonce znemožňuje normální vývoj mozku a vzniká stav deprivace.
- Důsledky dlouhodobé deprivace, zejména v kojeneckém a raném předškolním věku jsou trvalého rázu a ani následná stimulace (z důvodu, že přišla pozdě) už nemůže stav napravit.
- Je-li nedostatečná stimulace kombinována např. s ranou podvýživou, zlepšení v obou podmínkách (čím dříve, tím lépe) může nejhorším následkům zabránit.
- Na druhé straně, přesáhne-li úroveň stimulace (intenzitou, komplexností, trváním) kapacitu vyvíjejícího se organismu (normálního nebo patologicky poškozeného), má negativní efekt.

Plasticita a kompenzace v nervovém systému

Plasticita mozku (nervová plasticita)

= schopnost organismu adekvátně reagovat na zevní vlivy a přizpůsobit jeho další chování potřebám organismu.

- Mechanismy plasticity jsou také součástí procesů paměti, učení a chování.
- Nervový systém se v reakci na podněty a aktivitu vyvíjí určitou měrou po celý život. Dokáže modulovat své funkce a v určitých mezích i měnit morfologii (např. větší hipokampus u lidí s velmi trénovanou prostorovou pamětí).
- Možnosti plasticity mají samozřejmě své meze a s věkem plasticita klesá.

Př.: Po vytvoření nervových anastomóz (např. řešení obrny jednoho hlavového nervu napojením jeho vláken na část vláken jiného, fungujícího nervu; např. n. facialis - n. hypoglossus), dochází k vysílání signálů z korových oblastí reprezentujících motoriku určitých svalů do svalů řízených původně z jiné oblasti. Po dostatečně dlouhé době a intenzivní rehabilitaci dojde k reorganizaci somatotopické organizace kůry a příslušný okrsek kůry přijme reprezentaci oblasti, kterou nyní skutečně kontroluje (remapping).

Plasticita a kompenzace v nervovém systému

Mechanismy nervové plasticity jsou:

- **Synaptická plasticita**
  - změny synapsí - vznik nových synapsí, zánik, funkční změny
- **Neurogeneze** (=vznik nových neuronů), která se rovněž podílí na vývoji funkce nervového systému a na učení a paměti, byla prokázána i v dospělém lidském mozku.

Míra plasticity a neurogeneze se liší v jednotlivých částech mozku. Mezi oblasti s velkým neurogenním potenciálem patří hipokampus, ve kterém mají neurální kmenové buňky relativně velkou tendenci diferencovat se neuronálním směrem. V řadě oblastí je naopak výrazná tendence k diferenciaci v glii.

Neurogenní potenciál může být též ovlivněn patologickými změnami nervové tkáně, a to teoreticky oběma směry. Poškození může na jednu stranu aktivovat reparační procesy, na druhou stranu se ukazuje, že např. zánět, zmnožení glie v reakci na poškození neurogenní potenciál tkáně snižují.

Plasticita a neurogeneze jsou značnou měrou ovlivňovány nervovými trofickými faktory (BDNF, GDNF, NGF...).

Plasticita a kompenzace v nervovém systému

Kompenzace je obecný termín, znamenající obnovu či náhradu (úplnou anebo částečnou) funkcí zaniklých (poškozených) z různých důvodů.

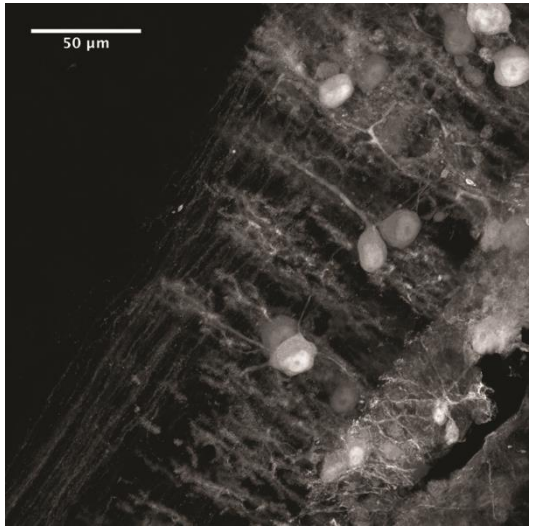
Složky a mechanismy kompenzace a plasticity

- **redundance** – v mozkových centrech je více neuronů, než je zapotřebí, proto částečný zánik (i fyziologický) nemusí být vždy funkčně patrný
- **alternace** – funkci zaniklého centra (zejména v mládí) převezme jiná struktura
- **vikarující funkce** – zaniklou funkci částečně kompenzuje jiná funkce (např. ztrátu zraku částečně kompenzuje zlepšení sluchu, hmatu)
- **diaschiza** - dočasné vyřazení z funkce

Neurotransplantace

Specifika CNS

- mozek = vitální orgán, sídlo paměti, vědomí, sebeuvědomění
- nízká schopnost regenerace
  - nepatrná přirozená obměna buněk – proč?
- neurogeneze v dospělosti prokázána i u savců (Altman, 1962, 1963; Altman a Das, 1965; Gould a Gross, 2002; Dayer a spol., 2003)
- obvykle nutno zachovat přesnou strukturu tkáně (propojení konkrétních buněk synapsemi), problematická je zejména obnova vzdálených spojů
- nelze transplantovat zralé neurony
- transplantace nezralých buněk – odolnější, dokončení vývoje po transplantaci
- mozek = tzv. „privilegovaný orgán“, u experimentálních zvířat úspěšné xenotransplantace



Poruchy funkce mitochondrií

4 základní funkce mitochondrií

- tvorba ATP = univerzální zdroj energie pro buněčné pochody
- zprostředkování buněčné smrti apoptózou
- tvorba tepla
- genetická informace v mitochondrii (mitochondriální DNA)

Mitochondrie se podílejí významně na homeostáze a energetickém metabolismu buňky.

Poruchy mitochondrií vznikají na podkladě:

- **spontánní mutace** mtDNA anebo nDNA v genech kódujících mitochondriální proteiny tím vlastnosti a funkce mitochondrií.
- **zevních vlivů** - léky, drogy, toxiny, infekce

Vzhledem k významu mitochondrií ve tkáních se většinou jedná o multisystémová onemocnění s výraznějšími projevy především ve tkáních a orgánech s vysokou spotřebou O_2 (nervový systém, srdce, svaly, endokrinní systém a zrakový systém).

Excitotoxicita

= nadměrná excitace neuronů vedoucí k jejich poškození

V excitotoxicitě se uplatňuje zejména glutamát, jeden z nejdůležitějších excitačních neurotransmiterů.

Nadměrná aktivace glutamátergních receptorů provázená zvýšením hladiny glutamátu v extracelulárním prostoru (norm. 0,6 µmol/l, excitotoxické poškození od 2-5 µmol/l, u traumat někdy až 10 µmol/l).

Aktivace ionotropních glutamátergních receptorů vede k vtoku kationtů (Ca^{2+}, Na^{+}) do buněk a tedy depolarizaci membrány. Ta přibližuje buňku k prahu vzniku akčního potenciálu. Nadměrná excitace představuje pro buňku zátěž (potřeba obnovy rozložení iontů, spotřeba energie) a může vést ke spuštění excitotoxické apoptózy neuronu.

Excitotoxicita se uplatňuje v patogenezi řady patologických stavů:

- **akutních stavy** - úrazy, ischemie, infekce, záněty, hypoglykémie, epilepsie
- **chronické stavy** - neurodegenerativní nemoci (Alzheimerova, Parkinsonova, Huntingtonova), pravděpodobně i roztroušená skleróza

Příčiny a mechanismy onemocnění a poruch nervového systému

- dědičnost
- vrozené vývojové vady (vliv dědičnosti, teratogenních faktorů)
- perinatální poškození (hypoxie, mechanická poškození při porodu)
- úrazy
- chemické látky - jedy, drogy, nežádoucí účinky léků
- infekce
- autoimunitní procesy
- nádory, paraneoplastické syndromy
- vaskulární příčiny - ischemie, hemoragie
- metabolické poruchy a endokrinopatie
- poruchy výživy - karence esenciálních látek
- hypoxie - různé typy z různých příčin
- neurodegenerativní onemocnění různé nebo neznámé etiologie
- psychogenní vlivy, neadekvátní stimulace (zahlcení nebo naopak deprivace)

Vývojové vady nervového systému

- Vrozené vývojové vady vzniklé prenatálně a manifestující se od narození
- Vývojové vady vzniklé postnatálně

- Formování neurální rýhy v průběhu 3. týdne intrauterinního vývoje
- 4. - 6. týden formování mozkových váčků
- Neuronální proliferace a migrace od 2. gestačního měsíce, vyzrávání v neuronální buňky
- 6. měsíc gestace - začátek migrace glií, proliferace a migrace glie pokračuje i postnatálně
- Intenzivní synaptogeneze 20.-30. týden
- Myelinizace od 2. trimestru až do adolescence

Příčiny vývojových vad nervového systému

Genetické vlivy, významné jsou chromosomální aberace

Až 10 % embryí údajně nese chromosomální aberaci. Většina je neslučitelná s dalším vývojem a embryo zaniká. Chromosomální aberace se vyskytují u cca 0,5 % živě narozených dětí.

Genetické vlivy se uplatňují i prostřednictvím např. dědičných metabolických onemocnění (fenylketonurie, galaktosemie, střádavé choroby...)

Chemické vlivy

- Alkoholový fetální syndrom
  - nízká porodní hmotnost, mikrocefalie, porucha proliferace, migrace (→ neuronální heterotopie) buněk, synaptogeneze, dysplazie bílé hmoty
  - těžká mentální retardace, často epilepsie
  - zpomalení růstu, často srdeční vady, dysmorfie obličeje
- Drogy, léky, těžké kovy, toluen, rozpouštědla...

Příčiny vývojových vad nervového systému

Výživa

- nedostatek jódu
- proteinová malnutrice

Metabolická onemocnění

fenylketonurie, galaktosemie, střádavé choroby...

Endokrinní poruchy

- hypotyreóza

Příčiny vývojových vad nervového systému

Záření

- vč. rentgenového

Infekce - TORCH

- Toxoplasma - jen v případě akutní infekce matky během těhotenství, kalcifikace v mozku, hydrocefalus, psychomotorická retardace
- Rubeola - očkování
  - strukturální změny mozku, mentální retardace, hydrocefalus
- Cytomegalovirus - u dospělých často bez příznaků
  - mikrocefalie (nebo při hydrocefalu zvětšení hlavy), mentální retardace, epilepsie

Vrozené vývojové vady nervového systému

Anencefalie = chybění mozkových hemisfér

Mikrocefalie = malá velikost hlavy

Encefalokéla = výhřez mozkové tkáně a mening defektem v lebce

Myelokéla = výhřez míšní tkáně v důsledku defektního uzávěru páteře (spina bifida)

Meningokéla = výhřez pouze mening

Vrozený hydrocefalus

Arnoldova-Chiariho malformace

Dandyho-Walkerova cysta = cystická 4. komora

atd.

Perinatální poškození

Mechanická poškození

Hypoxicko-ischemická encefalopatie

- nekróza neuronů v různých oblastech → různá symptomatologie, různé formy dětské mozkové obrny, parézy, extrapyramidové poruchy, mentální retardace, epilepsie....

Periventrikulární, intraventrikulární hemoragie

- zejm. u nedonošených novorozenců
- riziko hydrocefalu a spastických forem dětské mozkové obrny

Fetální erytroblastóza - jádrový ikterus

Vývojové poruchy nervového systému v dětství

Lehká mozková dysfunkce

- motorická neobratnost, avšak bez jasných morfologických změn mozku
- mírné neurologické poruchy různého charakteru (spastické jevy, extrapyramidové poruchy, mozečkové poruchy...), dyspraxie, dysgnozie, poruchy orientace v prostoru
- poruchy učení a chování
- často v anamnéze perinatální komplikace

Vývojové poruchy nervového systému v dětství

Vývojové poruchy chování

- Attention Deficit/Hyperactivity Disorder syndrome = ADHD
  - 3-5 % předškolních dětí
  - považován za součást lehké mozkové dysfunkce
  - nepozornost, hyperaktivita, poruchy usínání, impulsivní chování, agresivita nebo anxieta, riziko sklonu k závislostem a poruchám sociálního chování
  - často kombinace s jinými poruchami
- Poruchy autistického spektra (autismus, Aspergerův syndrom...)
  - předpoklad genetické predispozice + v anamnéze perinatální komplikace
  - častější u chlapců
  - celkově větší mozek + změny v různých oblastech mozku
  - manifestace od 1.-3. roku věku
  - porucha sociální komunikace a interakce, problematický kontakt s okolím, stereotypní chování, perseverace

Vývojové poruchy nervového systému v dětství

Vývojové poruchy řeči a fatických funkcí

- dyslexie, dysgrafie, poruchy rozumění řeči, poruchy rozlišování hlásek při normálním intelektu
- někdy zároveň známky lehké mozkové dysfunkce
- genetická predispozice + perinatální komplikace

Další poruchy

- dyskalkulie...

Mentální retardace X demence

Geneticky podmíněné nemoci NS

- Různé typy mutací
- Různé typy dědičnosti (vč. polygenní dispozice uplatňující se v kombinaci se zevními faktory = podíl dědičnosti na multifaktoriálních onemocněních)

- Onemocnění s dominujícím postižením nervového systému
- Onemocnění, při němž je postižení nervového systému jen součástí komplexního patologického fenotypu, případně je postižení nervového systému druhotným důsledkem

Geneticky podmíněné nemoci NS - chromosomální aberace

Downův syndrom = trisomie 21. chromosomu

- mentální retardace různé tíže

Edwardsův syndrom = trisomie 18. chromosomu

- mikrocefalie, psychomotorická retardace

Patauův syndrom = trisomie 13. chromosomu

- malformace mozku, mentální retardace, hluchota)

Turnerův syndrom = 45 X0, žena

- porucha růstu s neplodností a potenciální mírnou mentální retardací

Klinefelterův syndrom = 47 XXY, muž

- gynekomastie, hypogonadismus a potenciální mírný pokles inteligence

Syndrom „supermuže“ = 47 XYY, muž

- vyšší postava, často asociální chování, lehká duševní retardace, sklon k agresivitě

Syndrom „superženy“ = 47 XXX, žena

- lehčí porucha intelektu

Geneticky podmíněné nemoci NS - chromosomální aberace

Sy kočičího křiku = delece 5. chromosomu

- mikrocefalie, psychomotorická retardace a snížený intelekt

Praderův-Williho syndrom = delece (nebo jiné poškození) dlouhého raménka otcovského 15. chromosomu

- mentální retardace, obezita, poruchy spánku

Angelmanův syndrom = delece dlouhého raménka mateřského 15. chromosomu

- mikrocefalie, psychomotorická retardace, epilepsie, „happy puppet child“

Geneticky podmíněné nemoci NS

Syndrom fragilního X

- častá příčina mentální retardace u chlapců (1:1500 narozených chlapců)
- expanze tripletové sekvence CGG v promotoru genu FMR1 na dlouhém raménku chromosomu X
  - normálně 6-50, tzv. premutace 50-200, amplifikace nad 200 → metylace → zástava exprese → klinická manifestace
- mentální retardace, protáhlý obličej, neurologické potíže
- patologie související s FMR1:
  - fragile-X associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS)
  - fragile X-associated primary ovarian insufficiency (FXPOI)
  - fragile X-associated neuropsychiatric disorders (FXAND)

Geneticky podmíněné nemoci NS

Huntingtonova choroba

- autosomálně dominantní
- prodloužený CAG repeat v genu kódujícím huntingtin → prodloužený polyglutaminový trakt v proteinu huntingtinu
- manifestace v dospělosti (juvenilní forma před 20. rokem)
- degenerace bazálních ganglií (striata) a mozkové kůry
- choreatické pohyby, hypotonicko-hypokinetický syndrom, poruchy chování, demence

Degenerativní onemocnění mozečku

- AR: Friedreichova ataxie (2:100 000), ataxia teleangiectasia...
- AD: spinocerebelární ataxie (SCA1-....), epizodické ataxie
- X-vázané: syndrom fragilního X
- mitochondriální

Geneticky podmíněné nemoci NS

Hepatolentikulární degenerace = Wilsonova nemoc

- autosomálně recesivní, defekt ceruloplasminu
- porucha vylučování mědi játry → poškození jater, ukládání mědi do mozku (→atrofie mozkové kůry, bazálních ggl., mozečku) i dalších orgánů
- jaterní insuficience, neurologické příznaky, Kayser-Fleisherův prstenec, endokrinní poruchy, poškození srdce, ledvin
- bez léčby smrtelná (penicilamin, omezení přísunu mědi)

Spinální svalové atrofie

- skupina heterogenních AR dědičných onemocnění
- degenerace motoneuronů předních rohů míšních a mozkového kmene

  → hypotonie svalů, hyporeflexie, svalové atrofie, fascikulace
- těžké formy vedoucí ke smrti v kojeneckém věku (bulbární syndrom, respirační insuficience), mírnější formy se začátkem v dospělosti

Geneticky podmíněné nemoci NS

Hereditární motoricko-senzitivní neuropatie = Charcot-Marie-Tooth

- různé mutace vedoucí k poruše myelinu v periferním nervovém systému
- nástup příznaků v dětství nebo časné dospělosti
- parézy a atrofie svalů, méně výrazný senzitivní deficit, charakteristická deformita nohy

Neurofibromatóza

- AD dědičnost, mnohočetné nádory nervové soustavy
- **typ I** = m. von Recklinghausen
  - pigmentové skvrny na kůži
  - v časné dospělosti mnohočetné (několik až tisíce) neurofibromy (nádory ze Schwannových bb. a fibroblastů) v podkoží, deformity kostí v blízkosti nádorů, u cca 1/3 pacientů neurologické příznaky (útlaky míchy nádory vyrůstajícími z míšních kořenů, mentální retardace, neurinom akustiku, gliom optiku, epilepsie)
- **typ II** = oboustranný neurinom akustiku

Dědičné metabolické poruchy s dopadem na NS

Poruchy metabolismu sacharidů

Galaktosémie

- AR, defekt metabolismu galaktózy

Glykogenózy

- skupina chorob, většinou AR
- porucha syntézy nebo štěpení glykogenu → dle typu: porucha jater, svalů, srdce, hypoglykémie, zpomalení růstu, mentální retardace

Mukopolysacharidózy

- dědičné poruchy lyzozomálních enzymů → hromadění mukopolysacharidů v buňkách → poškození CNS (zpomalení psychomotorického vývoje), kostí (disproporční poruchy růstu, deformity skeletu, dysmorfismus obličeje), orgánů (hepatosplenomegalie, kardiomyopatie)
- Typ I = syndrom Hurlerové = gargoylismus
  - v těžších formách smrt v dětství

Dědičné metabolické poruchy s dopadem na NS

Poruchy metabolismu aminokyselin

Fenylketonurie

- AR, defekt hydroxylace fenylalaninu na tyrozin
- porucha myelinizace, mentální retardace
- působení patologických metabolitů (fenylpyruvát, fenylacetát), fenylalaninu, interference s transportem tryptofanu a tyrozinu přes hematoencefalickou bariéru, nedostatek tyrozinu

Hartnupova choroba

- porucha transportu neutrálních AK (tryptofanu, fenylalaninu, methioninu)
- defektní konverze tryptofanu na niacinamid (vit. B)
- fotosenzitivita kůže, nervové poruchy (mozečková ataxie, psychické poruchy)

S neurologickými poruchami a mentální retardací jsou spojeny i další poruchy metabolismu aminokyselin.

Dědičné metabolické poruchy s dopadem na NS

Lipidózy

- AR, zpravidla enzymopatie, hromadění lipidů ve tkáních (střádavé choroby)

Niemann-Pickova nemoc (sfingomyelinóza)

- střádání sfingomyelinu v makrofázích RES
- typ A: neuroviscerální postižení, smrt v dětství
- typ B: chronické onemocnění se začátkem v pozdějším dětství až dospělosti, postižení jater, sleziny plic, ne NS
- typ C (porucha transportu): různé projevy - orgánové postižení, ataxie, epilepsie, mentální retardace, hypotonie nebo spasticita, dysartrie

Gaucherova nemoc (cerebrozidóza)

- hromadění cerebrosidů v RES
- infantilní, juvenilní a adultní forma
- splenomegalie, hepatomegalie, postižení kostní dřeně a lymfatických uzlin
- neurologické postižení zejm. u infantilní formy

Dědičné metabolické poruchy s dopadem na NS

Lipidózy

Krabbeho nemoc

- AR, defekt lyzozomální galaktosidázy (hydrolýza galaktocerebrosidu na galaktosu a ceramid)
- leukodystrofie, degenerace myelinu
- projevy několik týdnů po narození, smrt do 2 let

Amaurotická familiární idiocie (Tay-Sachsova nemoc)

- hromadění gangliosidů
- mentální retardace, slepota, hluchota, porucha polykání, poruchy hybnosti, smrt v dětství (jsou i velmi vzácné mírnější formy - juvenilní a pozdní)

Dědičné endokrinní poruchy s poruchami NS

Laurence-Moon-Bardet-Biedl sy

- AR
- hypogonadismus, hypotalamická obezita, retinitida, centrální diabetes insipidus, mentální retardace

Praderův-Williho syndrom

- viz dříve

Kallmannův syndrom

- různé typy dědičnosti
- hypogonadotropní hypogonadismus + poruchy čichu + poruchy skeletu a růstu

Další onemocnění NS s genetickými vlivy

Genetická predispozice se uplatňuje u řady onemocnění nervového systému.

Dědičných je např. 10 % případů Alzheimerovy nemoci. U zbývajících 90 % může hrát nějakou roli genetická predispozice.

Metabolická a endokrinní onemocnění s dopadem na NS

- Dědičná metabolická onemocnění (viz. dědičná onemocnění NS)
- Jaterní encefalopatie
- Uremie, uremické koma
- Hypothyreóza, hypertyreóza
- Steroidní encefalopatie
- Hypoglykémie, hyperglykémie, diabetes mellitus
- Iontové dysbalance
- Poruchy výživy
- atd.

KONEC