

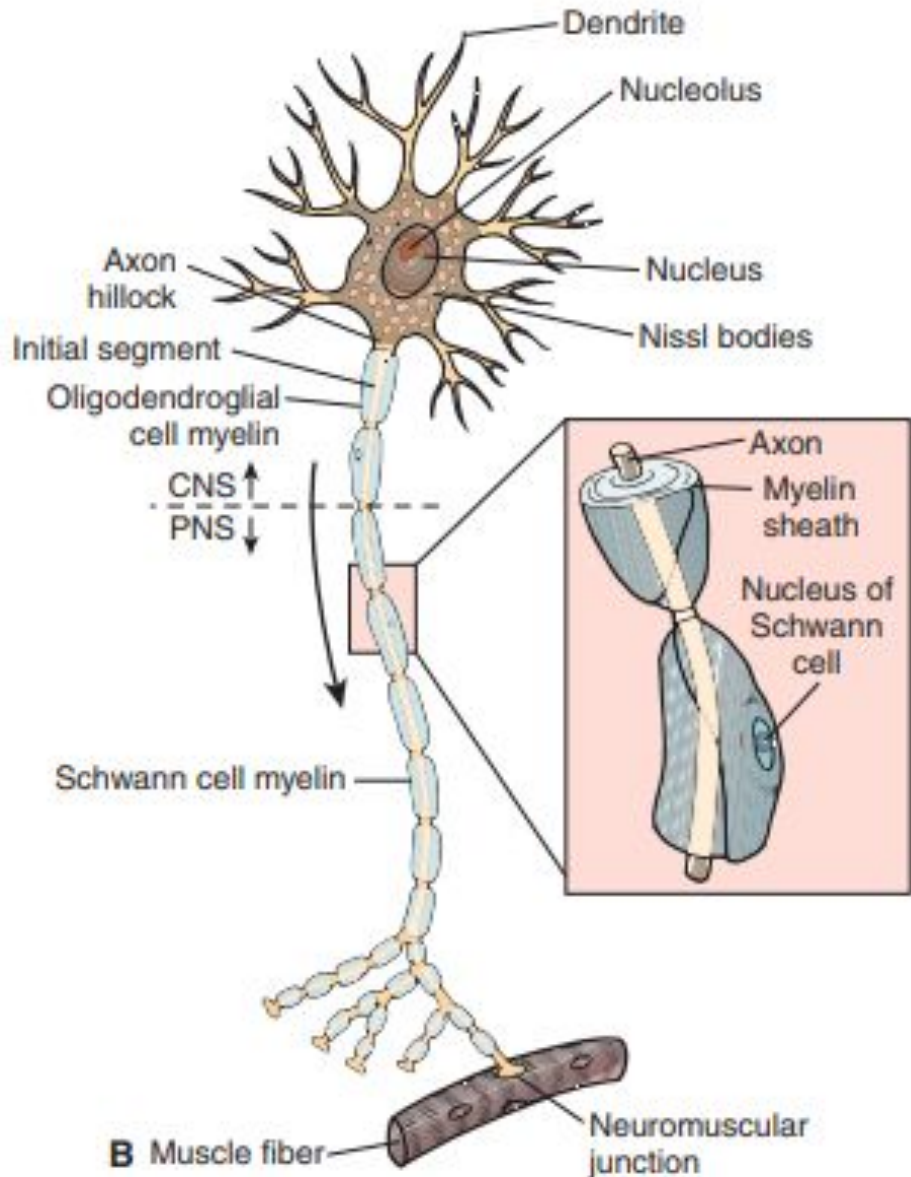
FIZIOPATOLOGIA SNC

Leziuni neuronale tipice

NEURONI

CELULELE SNC

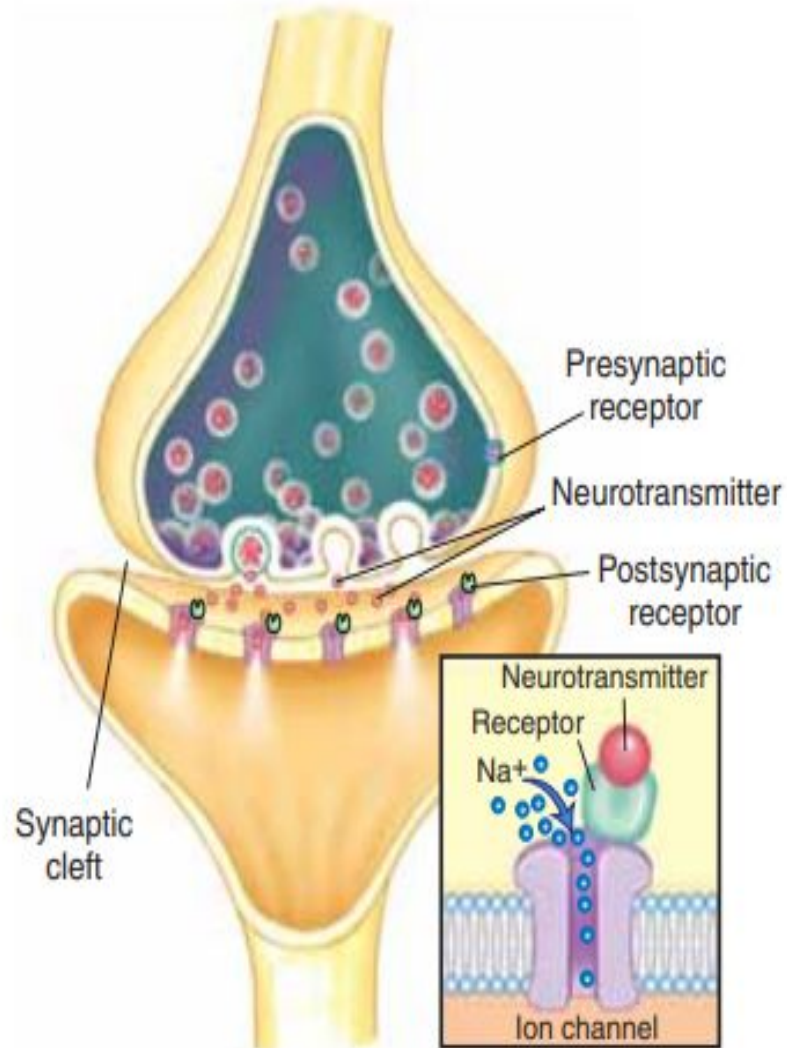
CELULE SUPORT



1. Primirea informației (receptori membranari)
2. Eliberarea neurotransmițătorilor
3. Acetilcolina permite deschiderea canalelor ionice nespecifice
4. Pasajul Na^+ , K^+
5. Depolarizarea membranei
6. Deschiderea canalelor Na și Ca -voltaj dependente

Molecule mesageri:

- Neurotransmițatori
- Neuromodulatori
- Factori neurotrofici
(factori de creștere neuronală)
- Glutamina
- Glicina
- GABA



Neurotransmițătorii:

1. Benzodiazepinele-
diazepam (Valium)

2. Barbituricele
(fenobarbital)

● Neuromodulatorii:

- Reacționează cu receptori presinaptici sau/și postsinaptici;

- Modifică excitabilitatea membranei:

*(receptorii-postsinaptici
 α 1-adrenergici)*

*receptorii presinaptici
 α 2-adrenergici*

● Factorii neurotrofici

- Supraviețuirea îndelungată a celulelor postsinaptice

- Secrețai de terminațiunile axonilor:

- *neuron-neuron*

- *celula țintă-neuron*

Capillary

Astrocyte

Perivascular feet

Ependymal cells

Cerebrospinal fluid

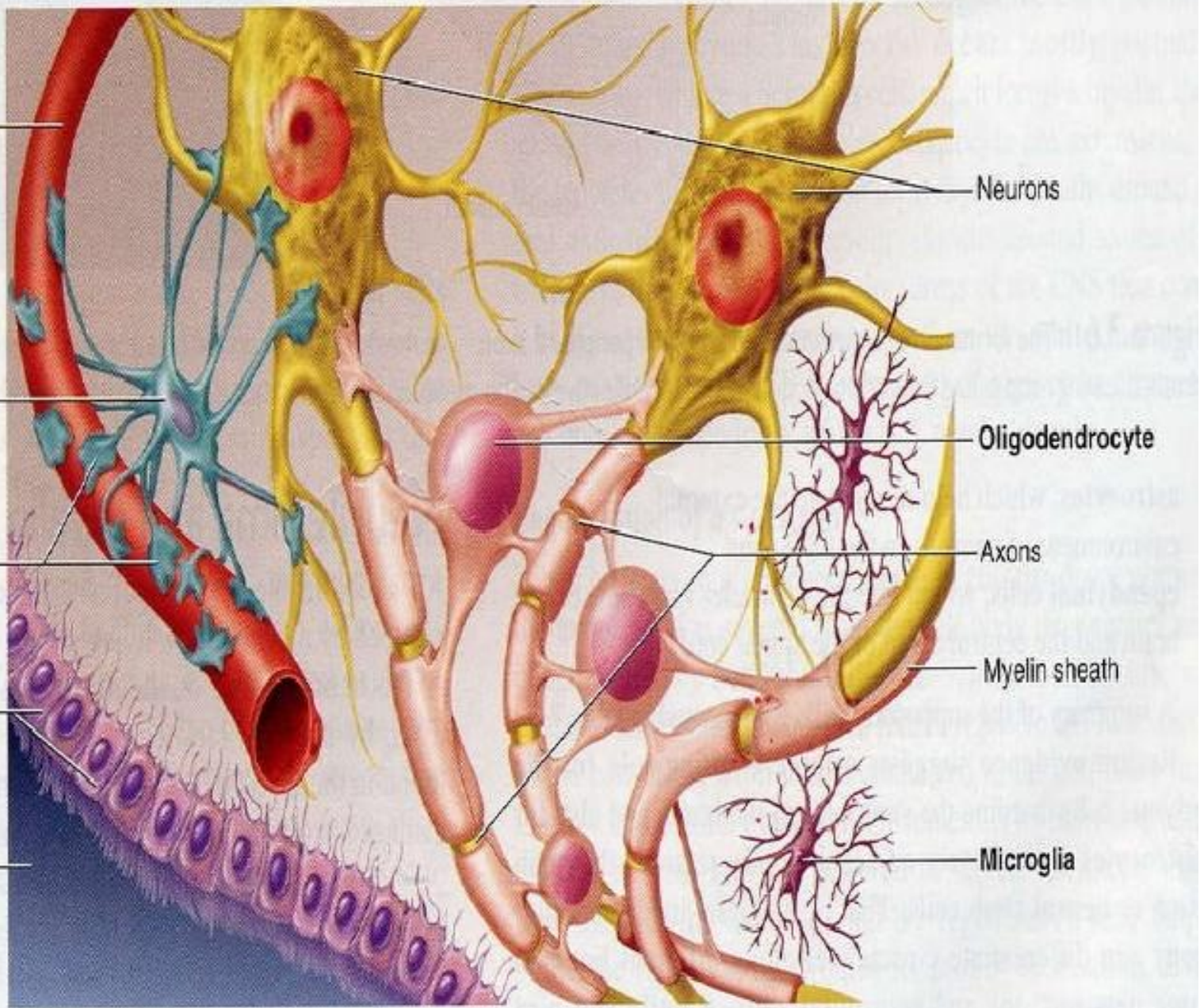
Neurons

Oligodendrocyte

Axons

Myelin sheath

Microglia



CELULELE SUPORT

Protecție /suport metabolic/suport interstițial/mielinizare/trofică/izolare/ supraviețuire/ secretorie

**Celule Schwann
Celule Satelit**

**Astrocite
Oligodendrocite
Microglia
Celule ependimale**

**Formarea barierei
hemato-encefalice/prevenirea pătrunderii
substanțelor toxice în SNC**

Schwann cells/Astrocite

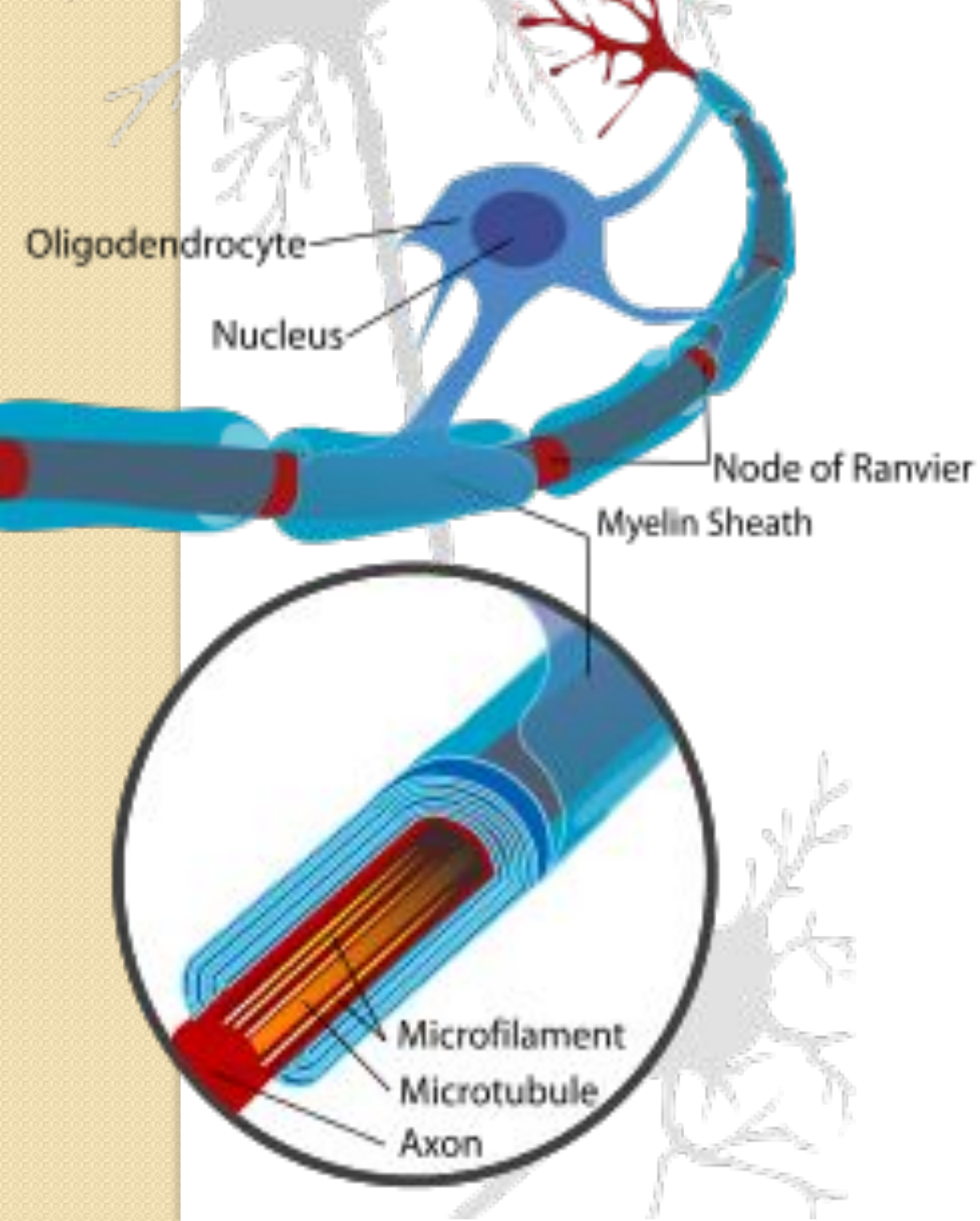
- Eliberează semnale pentru dezvoltarea intrauterină a țesutului nervos și supraviețuirea neuronilor neonatali;
- Postnatal-sintetizează și eliberează substanțe autocrine, facilitând regenerarea nervilor periferici;
- Eliberează molecule pentru interconexiunea celulelor neurogliei;
- Secreția compușilor neurotrofici;
 - Facilitează formarea barierei hemoato-encefalice, evitarea pătrunderii toxinelor.

CELULE

Oligodendrocite

- Produce mielinizarea axonilor, crescând viteza de transmitere a impulsului nervos;
- Secreția compușilor neurotrofici;
- Produce mielinizarea axonilor;

SUPPORT



Mielina

80% - lipide

20% - proteine

**Un oligodendrocit
asigură
mielinizarea a
50 axoni**

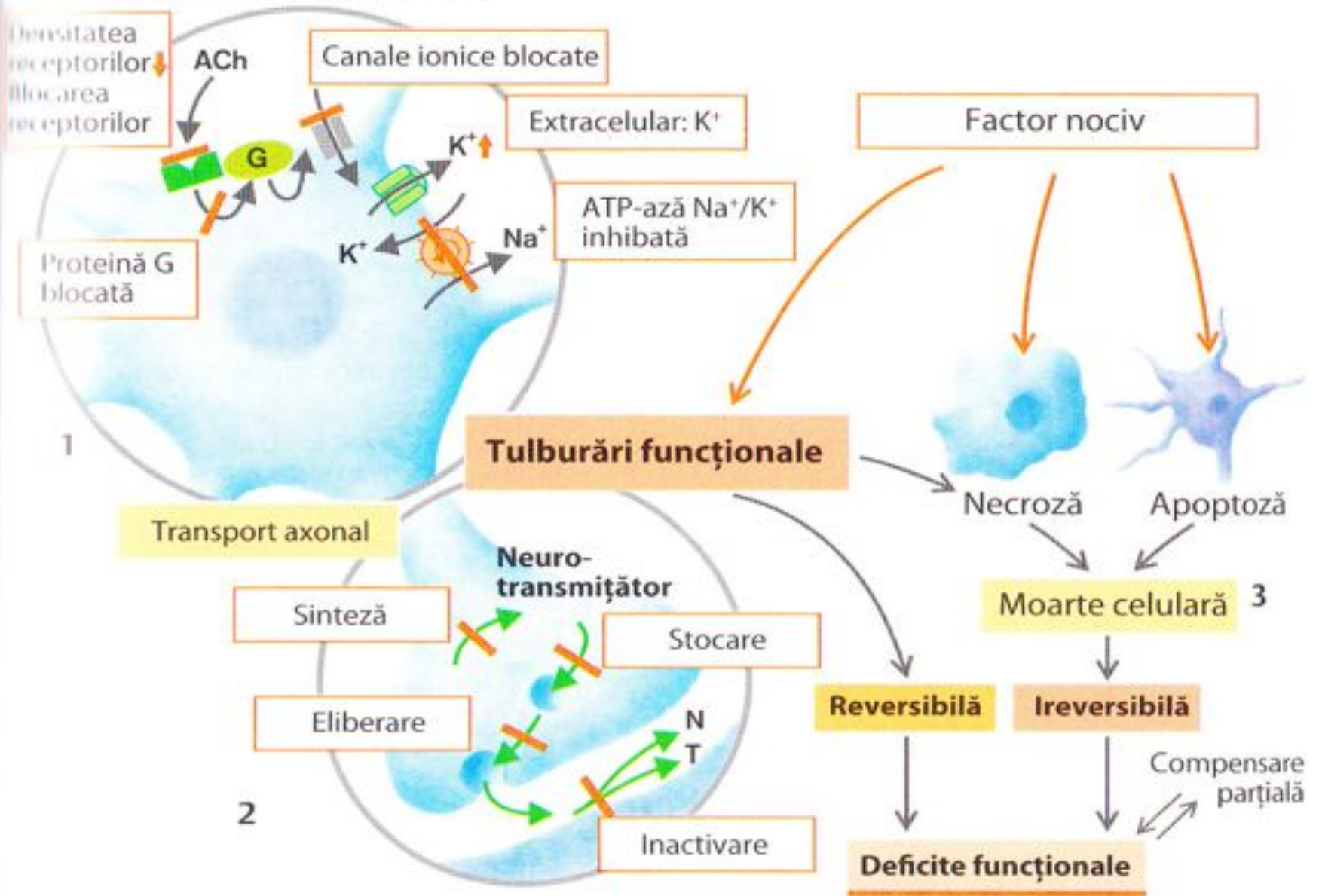
Clasificarea leziunilor SNC:

- Leziunile neuronilor ;
- Leziunile macrogliei;
- Leziunile microgliei;
- Dereglarea sistemelor de control al echilibrului hidro-electrolitic;
- Dereglarea sistemelor pentru restabilirea structurilor deteriorate (neuronul matur nu proliferază)

Etiologia leziunilor neuronale:

- Hypoxia/ischemia, deficitul energetic ;
- Dereglări metabolice (hipoglicemie, enzimopatii, hipo-avitaminoza);
- Trauma, radiația, vibrația;
- Infecții neurotrope (poliomielita, rabia)
- Intoxicații
- Factorii psihogeni
- Factorii genetici (boli neurodegenerative)

A. Disfuncții de ordin general



Barieră hemato-encefalică

Toxine

Stimuli

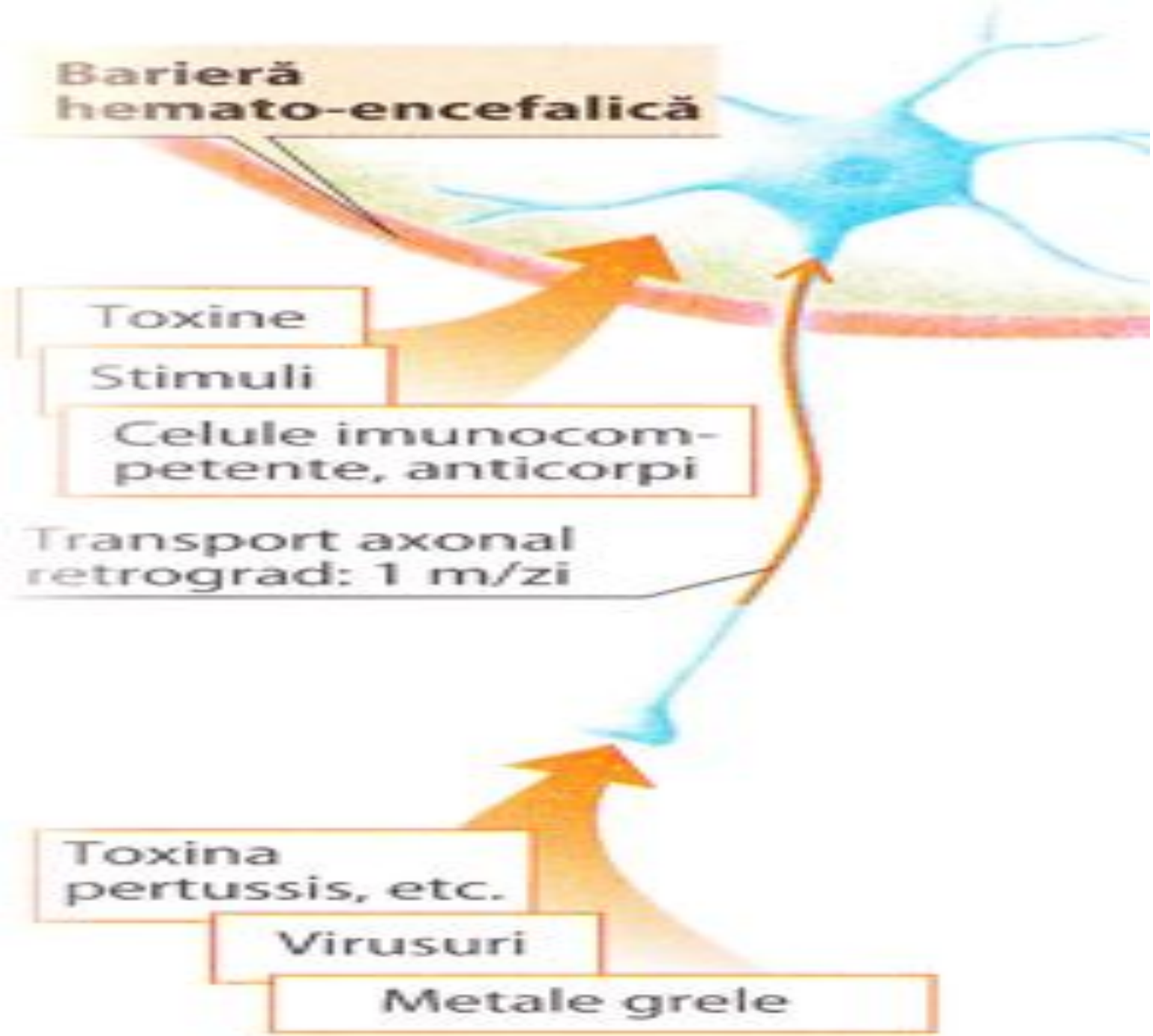
Celule imunocompetente, anticorpi

Transport axonal retrograd: 1 m/zi

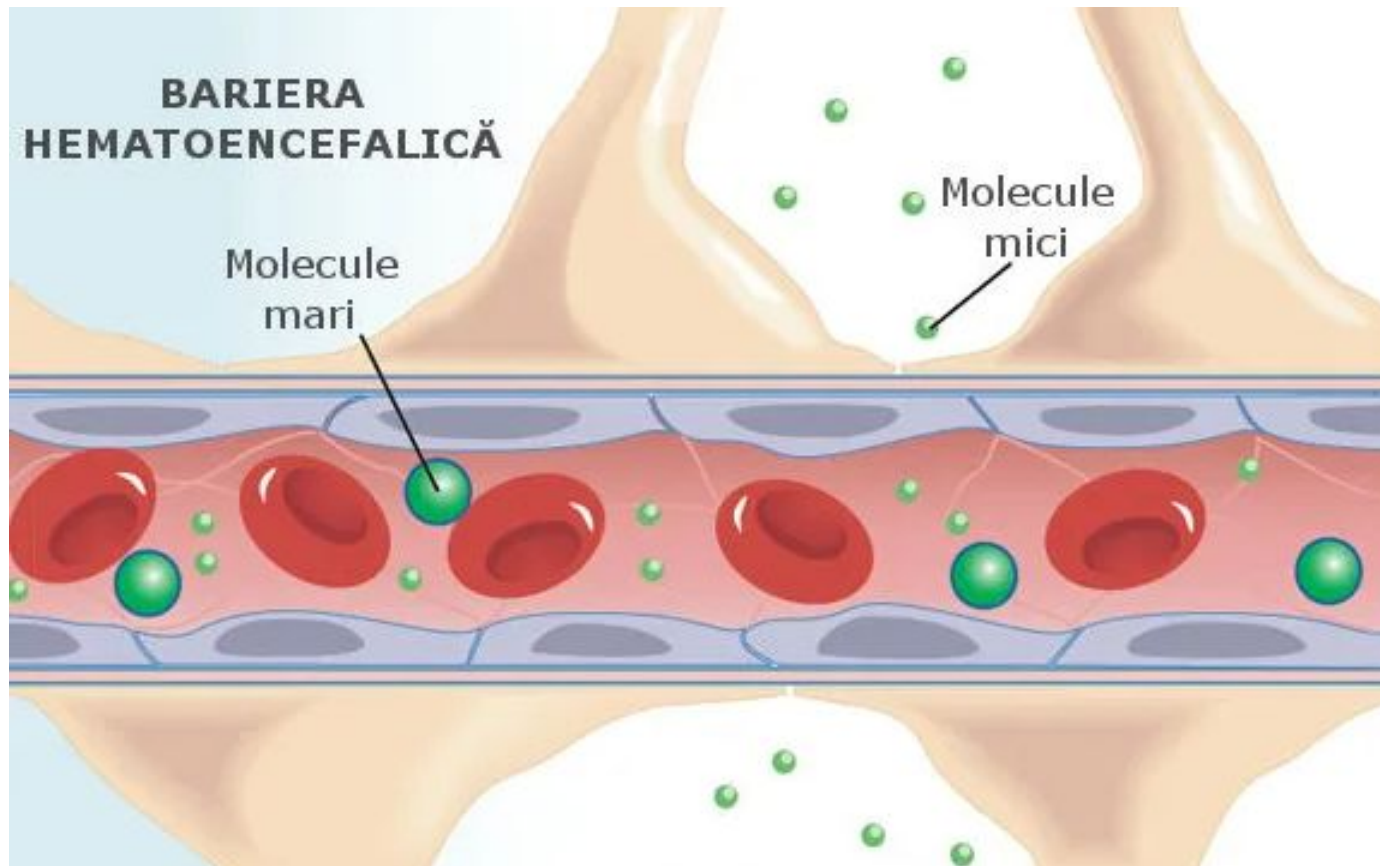
Toxina pertussis, etc.

Virusuri

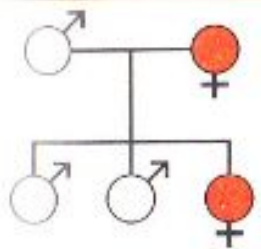
Metale grele



- **Toxina pertusis și botulinică**
- **Virusuri**
- **Scleroza multiplă**
- **Stresul acut**



II. Scleroza multiplă



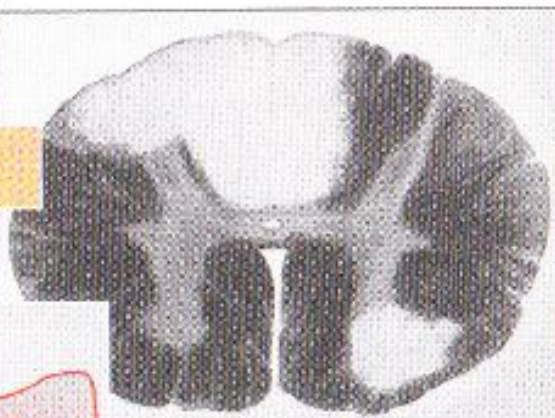
Predispoziție genetică

Boală autoimună, posibil cauzată de virusuri

?

MHC
receptor IL-2
receptor IL-7

Inflamație



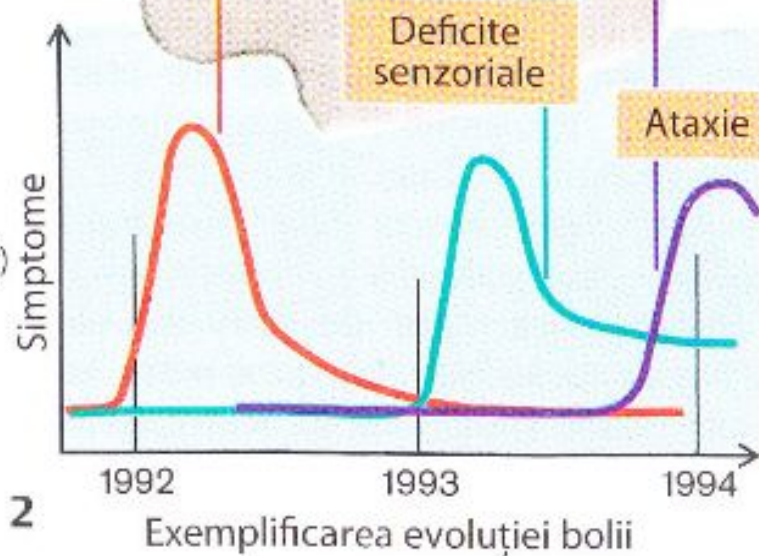
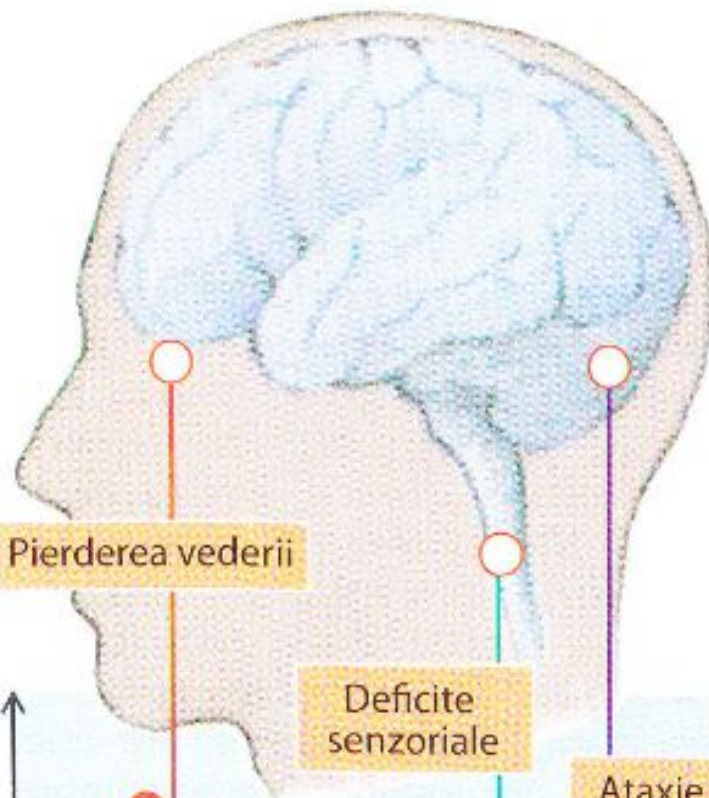
Focare de demielinizare în măduva spinării (după Netter)

Demielinizare la nivelul SNC

Scleroză multiplă

distrucții neuronale periodice recurente

1

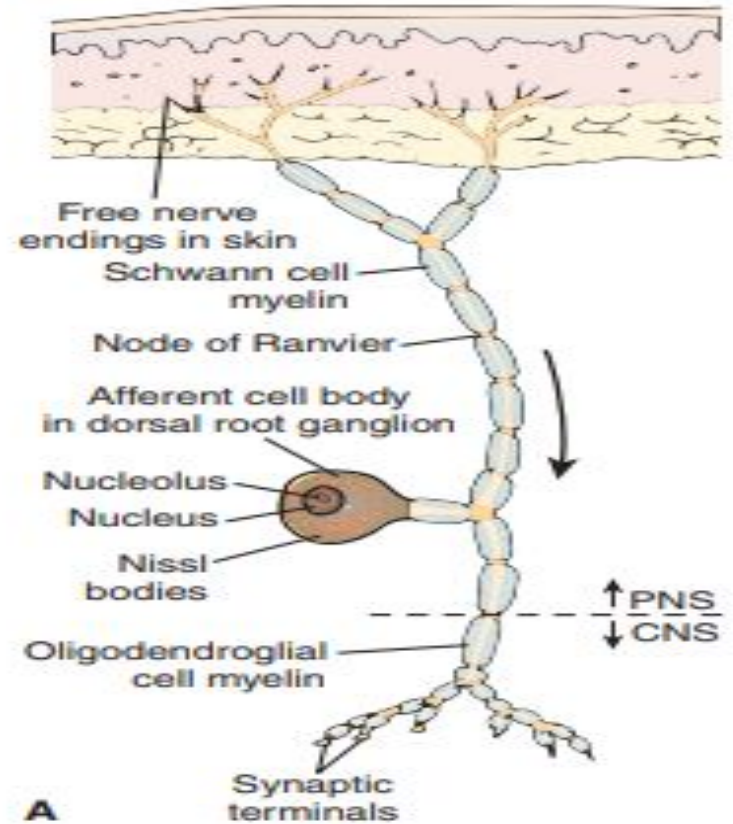
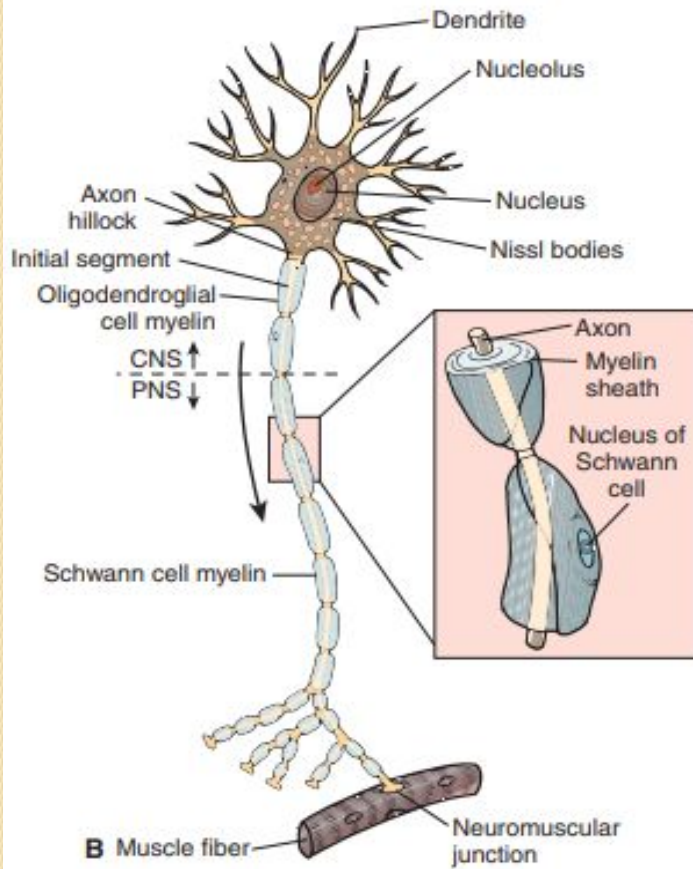


2

Exemplificarea evoluției bolii

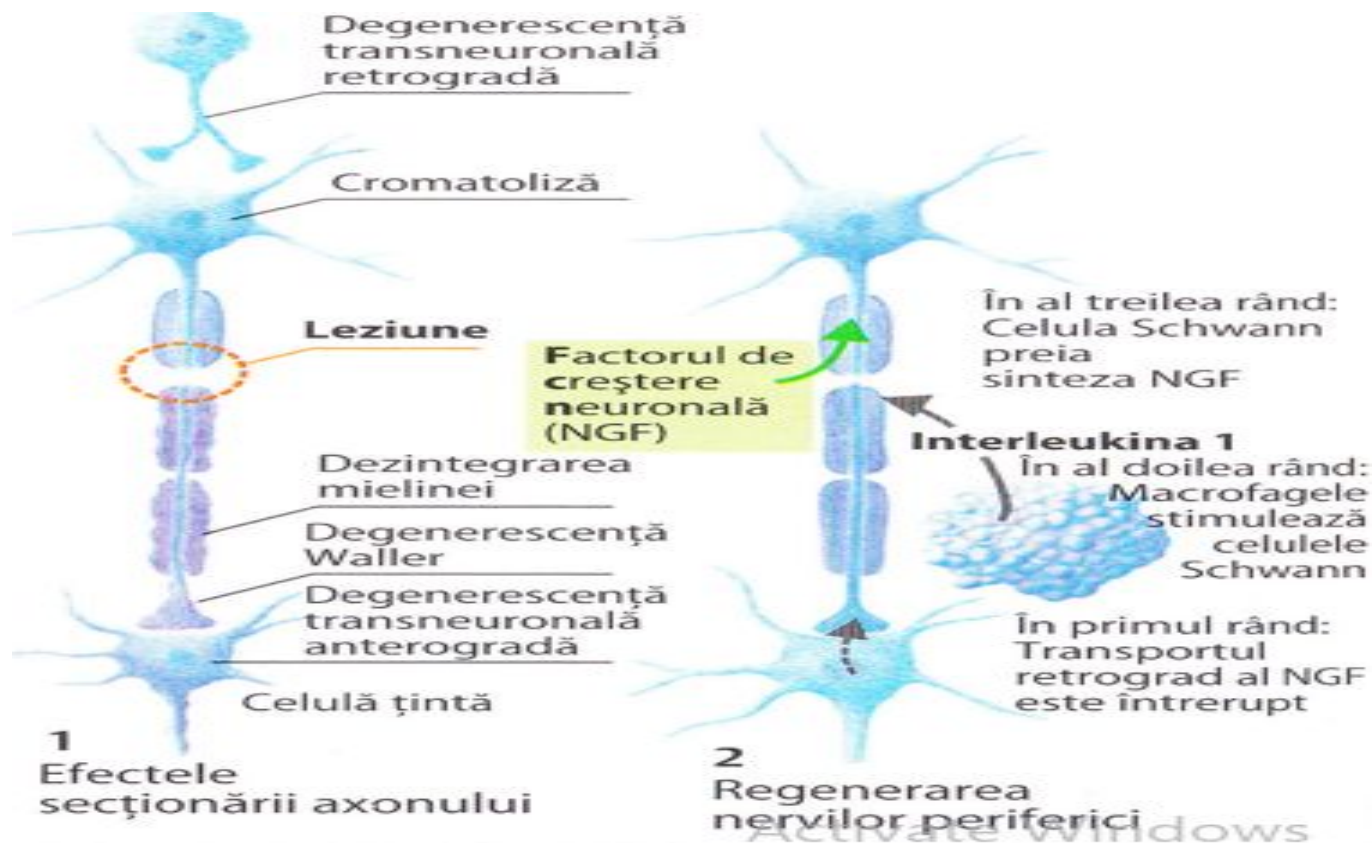
Neuronul periferic

Neuronul central

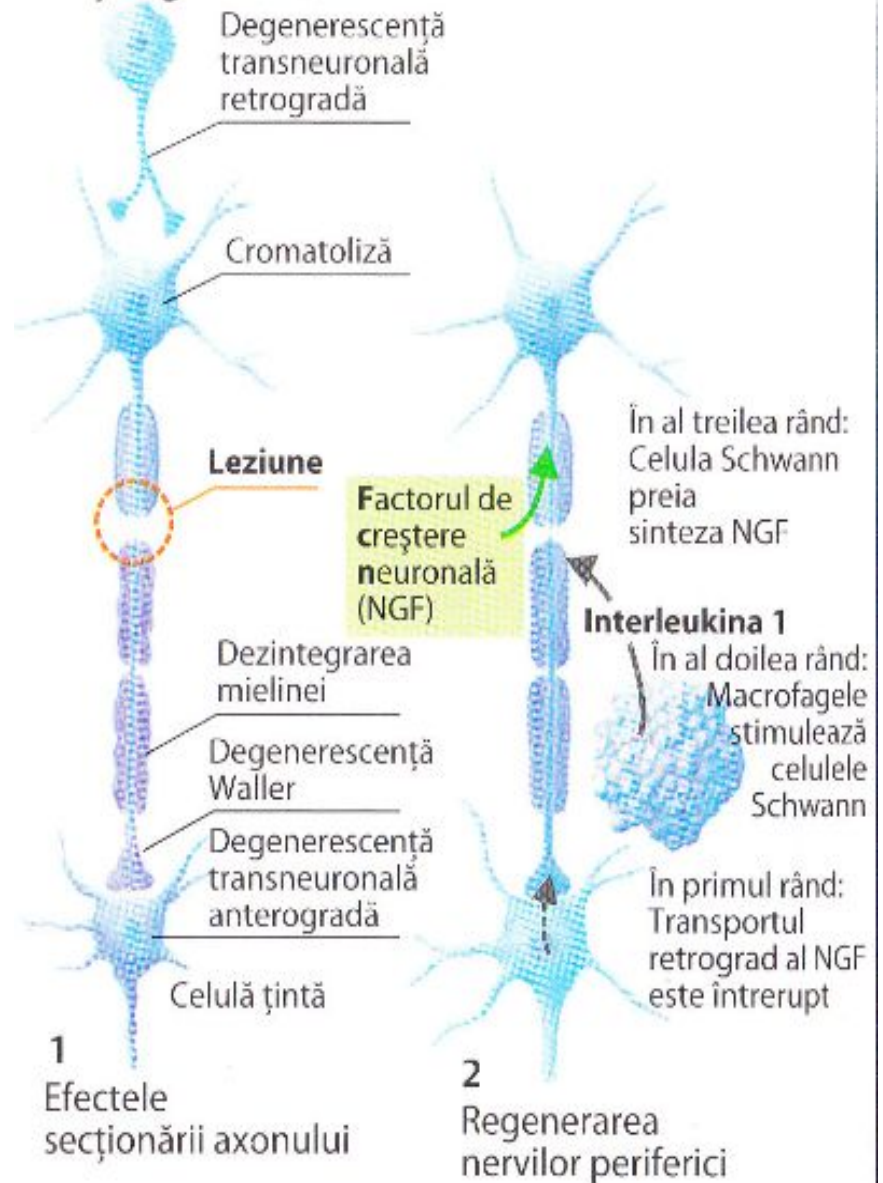


ea t

Secționarea transversală a axonului



– C. Secționarea transversală a axonului și regenerarea



1. Dereglarea transportului retrograd a (NGF).

2. Dereglarea sintezei mielinei în teaca Schwann.

3. Degenerarea nervilor la trauma mecanică

Mecanisme patogenetice generale:

- 1. Stresul oxidativ
- 2. Răspuns inflamator crescut
- 3. Moartea neuronului prin apoptoză, autofagie, oncoză și necroză
- 4. Disfuncția canalelor ionice prin deficit energetic
- 5. Dereglarea gradientului osmotic între matricea intra-și extracelulară
- 6. Leziunea mecanică a țesuturilor
- 7. Tumori

Mecanisme patogenetice specifice:

1. Dereglarea sintezei mediatorului,
2. Dereglarea transportului mediatorului,
3. Dereglarea depozitării mediatorului,
4. Dereglarea recaptării mediatorului,
5. Dereglarea eliberării mediatorului în fanta sinaptică,
6. Dereglarea transportului mediatorului spre membrana postsinaptică

Mecanisme patogenetice specifice:

- 7. Dereglarea fixării mediatorului cu membrana postsinaptică
- 8. Dereglarea metabolizării mediatorului
- 9. Dereglarea resintezei mielinei
- 10. Dereglarea acțiunii neurotransmițătorilor cu efect excitator (glutamatul, aspartatul) – **teoria excitotoxicității**
- 11. Creșterea presiunii intracraniene
- 12. Edemul cerebral

Factorii care induc apoptoza neuronală

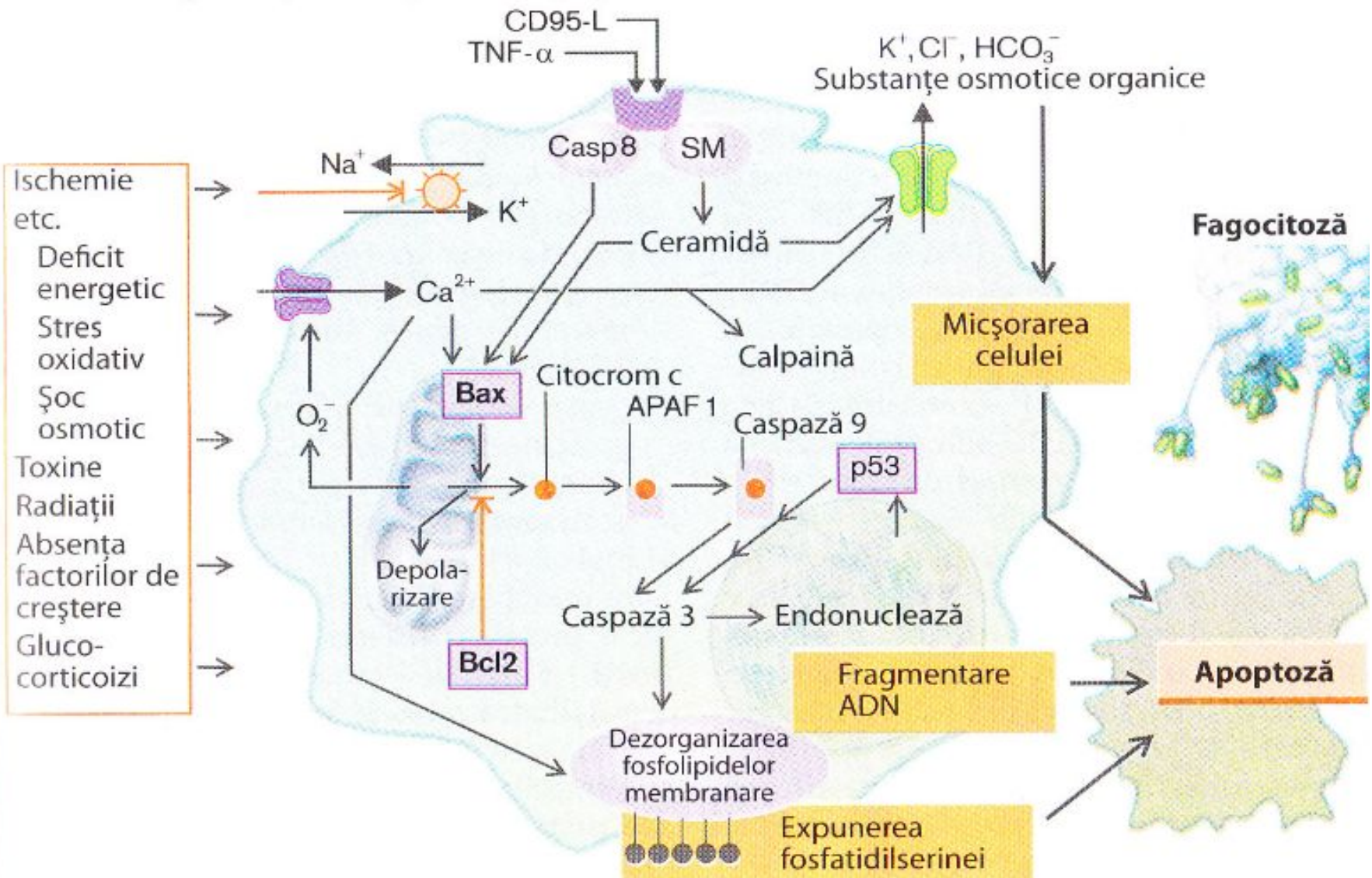
1. Factorii de creștere – negativi
- 2. Hipoglicemie, hipoxie, deficit ATP → mecanism intrinsec.
- 3. Factorul necrozei tumorale – pozitiv (expresia TNF- α se intensifică și expresia citochinelor de către micro- și macroglie).
- 4. Alcoolul-factor pozitiv

APOPTOZA INDUSĂ DE ALCOOL

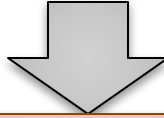
- **MECANISME:**

- 1. Perturbarea expresiei p53 și reducerea eficienței proceselor de reparare a ADN-ului. 2. Creșterea expresiei BAK, BAX, BID.

APOPTOZA NEURONALĂ



Apoptoza crescută a neuronilor



BOLI NEURODEGENERATIVE

**I. LIPSA FACTORILOR DE CREȘTERE
APOPTOZA NEURONILOR NORADRENERGICI
INDUSĂ DE LIPSA NGF**

IRIZINA

- Se eliberează din miocitele musculaturii scheletice la efort fizic;

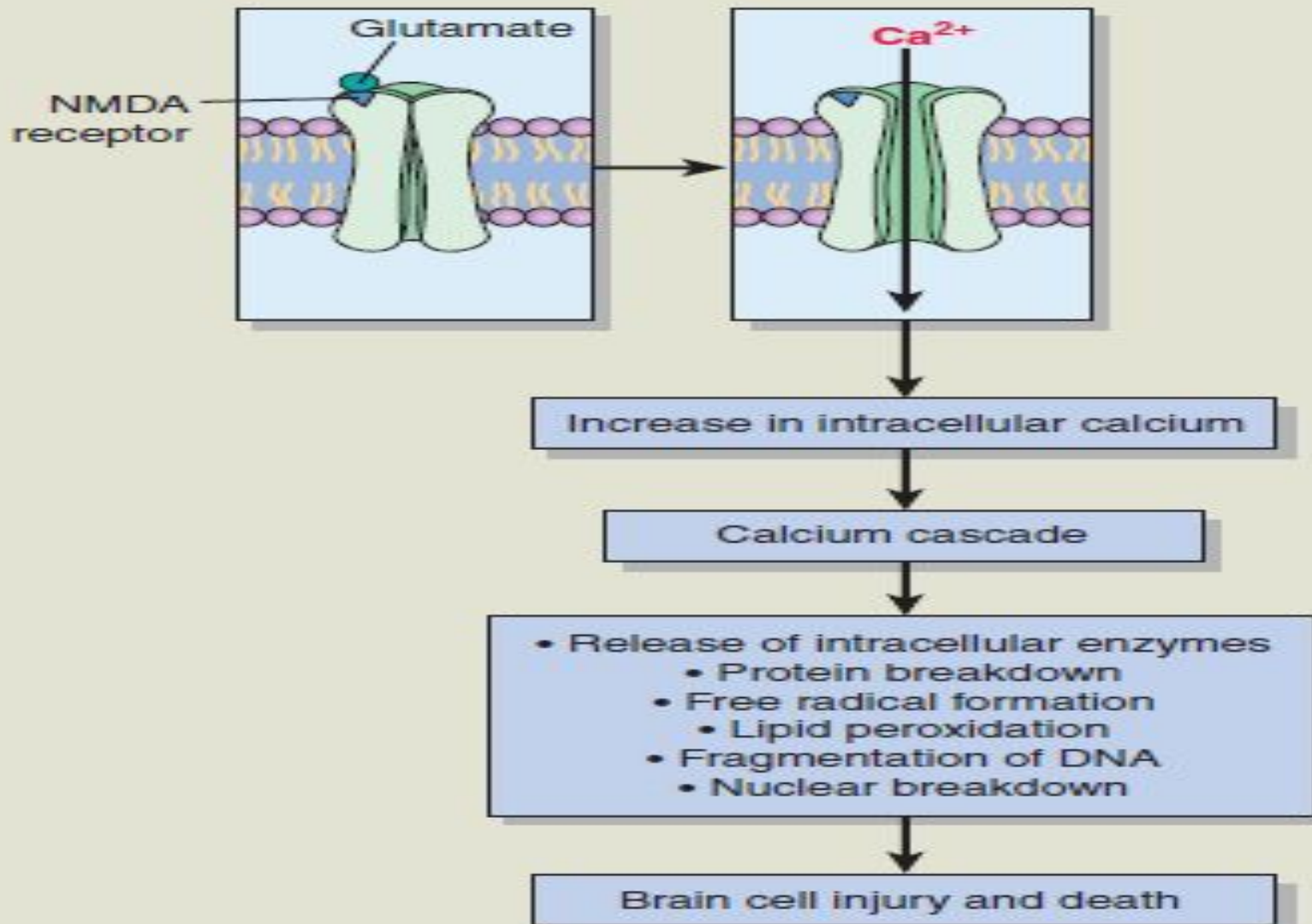
- **POSEDĂ PROPRIETĂȚI:**

1. Trece bariera hematoencefalică și demonstrează efecte similare factorului de creștere –factor neuronal derivat din creier (**BDNF**).
2. Stimulează expresia **BDNF**.
3. Reduce degenerarea neuronilor și împiedică bolii Alzheimer.
4. Stimulează funcția neuronilor hipocampului și facilitează activitatea cognitivă

NEUROGLOBINA-NEUROPROTECTOR

- **1. Inhibă calea intrinsecă a apoptozei neuronale.**
- **2. Aceasta complică interacțiunea citocromului c cu caspase 9.**
- **3. Poate forma un complex cu citocromul c, prin care activitatea ultimei este neutralizat.**
- **4. Este imposibilă formarea apoptosomei**

Rolul aminoacizilor excitatori în leziunea neuronală



RECEPTORII

N-Metil-D-Aspartat

- **Demonstrat că la ischemie 6-8 ore:**

1. Nivelul glutamatului în sânge crește de 8 ori.
2. Nivelul aspartatului de 60 ori.

- **În timp ce:**

1. Nivelul GABA nu crește.
2. Nivelul glicinei crește nesemnificativ.
3. Creșterea lor de 1,5-3 ori se observă peste 20-24 ore de la debutul ischemiei.

EFECTELE TOXICITĂȚII ACUTE A GLUTAMATULUI

● **Moartea neuronală**

● **Efect reversibil**

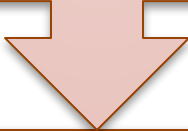
Neuroprotective

1. Inhibă sinteza și eliberarea neurotransmițătorilor cu efect excitator;
2. Blochează NMDA-receptorii;
3. Stabilizează potențialul membranal previne cascada Ca

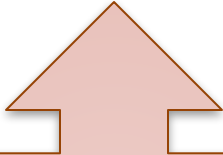
Riluzol

Nimodipina

Procese patologice acute
(atac ischemic cerebral, leziunea hipoglicemică,
trauma mecanică)

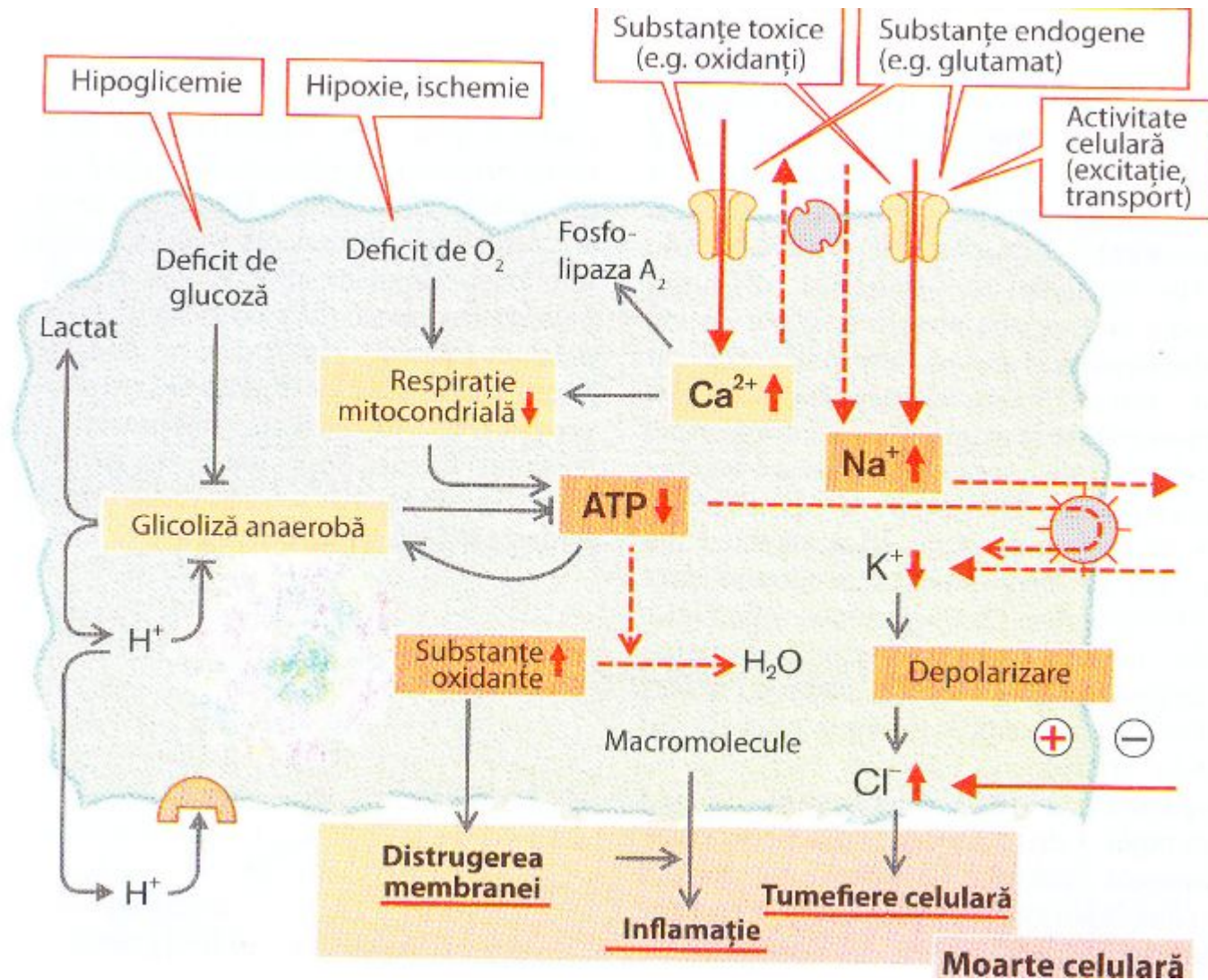


Excitotoxicitatea



Bolile degenerative cronice
Boala Huntington, demența Alzheimer

Necroza neuronală



Consecințele patofiziologice ale perfuziei cerebrale perturbate

Deficit de O₂



10 sec

Deficit de glucoză



2-4 min

**Convertirea la
metabolismul anaerob**



2-4 min

Deficit ATP celular



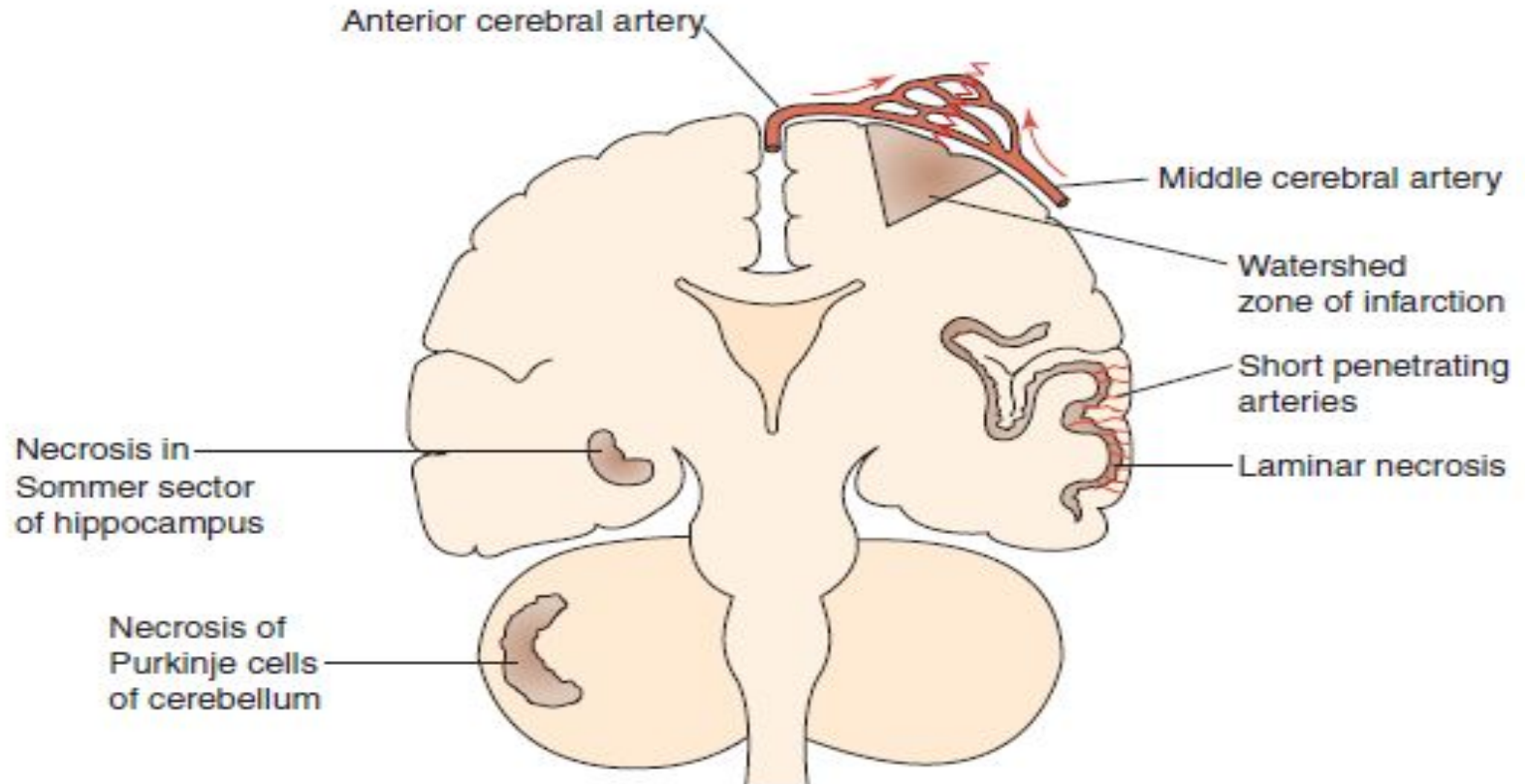
4-5 min

CONSECINȚE:



**Efluxul K
Influxul Na
Influxul Ca**

Consecințele ischemiei globale

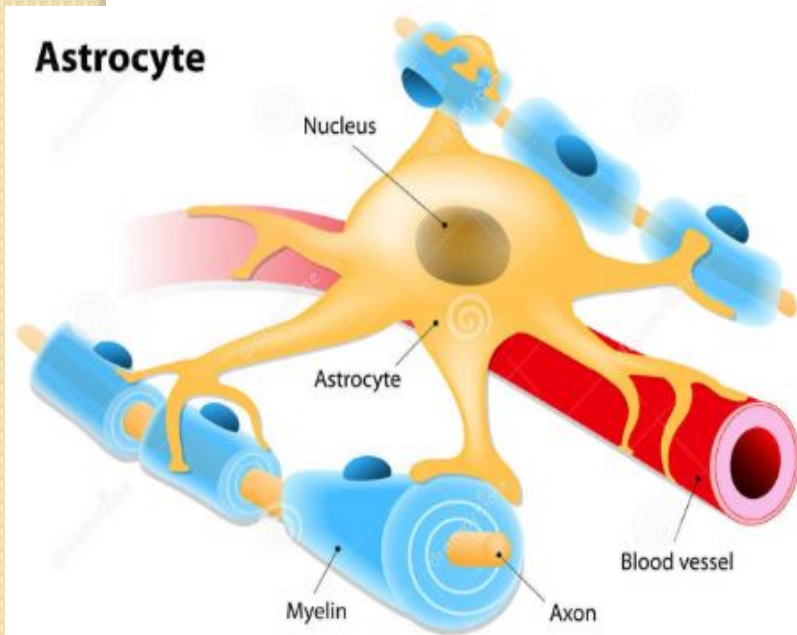


Astrocitul cu rol în controlul funcției și apoptozei neuronului

Eliberarea moleculelor de comunicare, influențând reglarea feed-back a funcției neuronului

- 1. Eliberează 4 factori de creștere neuronală: PDGF (factor de creștere trombocitar), FGF, BDGF, NGF ;**
- 2. PDGF are efect citoprotector**
- 3. Sintetizează radicali liberi de oxigen.**

Reactivitatea astrocitelor la leziuni



1. Controlează mediul chimic
2. Suport metabolic și p/u neuroni
3. Reglează c ionilor în spațiul extracelular (K^+)
4. Realizează bariera hematoencefalică
5. Repară și cicatrizează SN

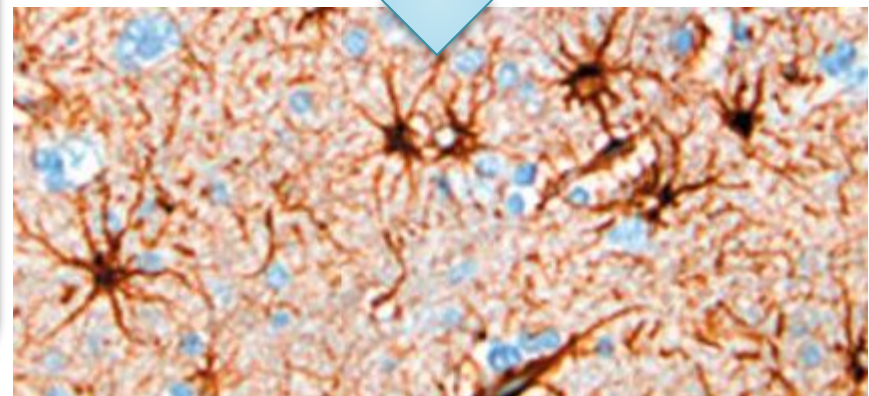
LEZIUNI ACUTE (HIPOXIA, HIPOGLICEMIA, INTOXICAȚII)

DEFICIT ATP

EDEMUL ASTROCITAR

ASTROCITE GEMISTOCITARE

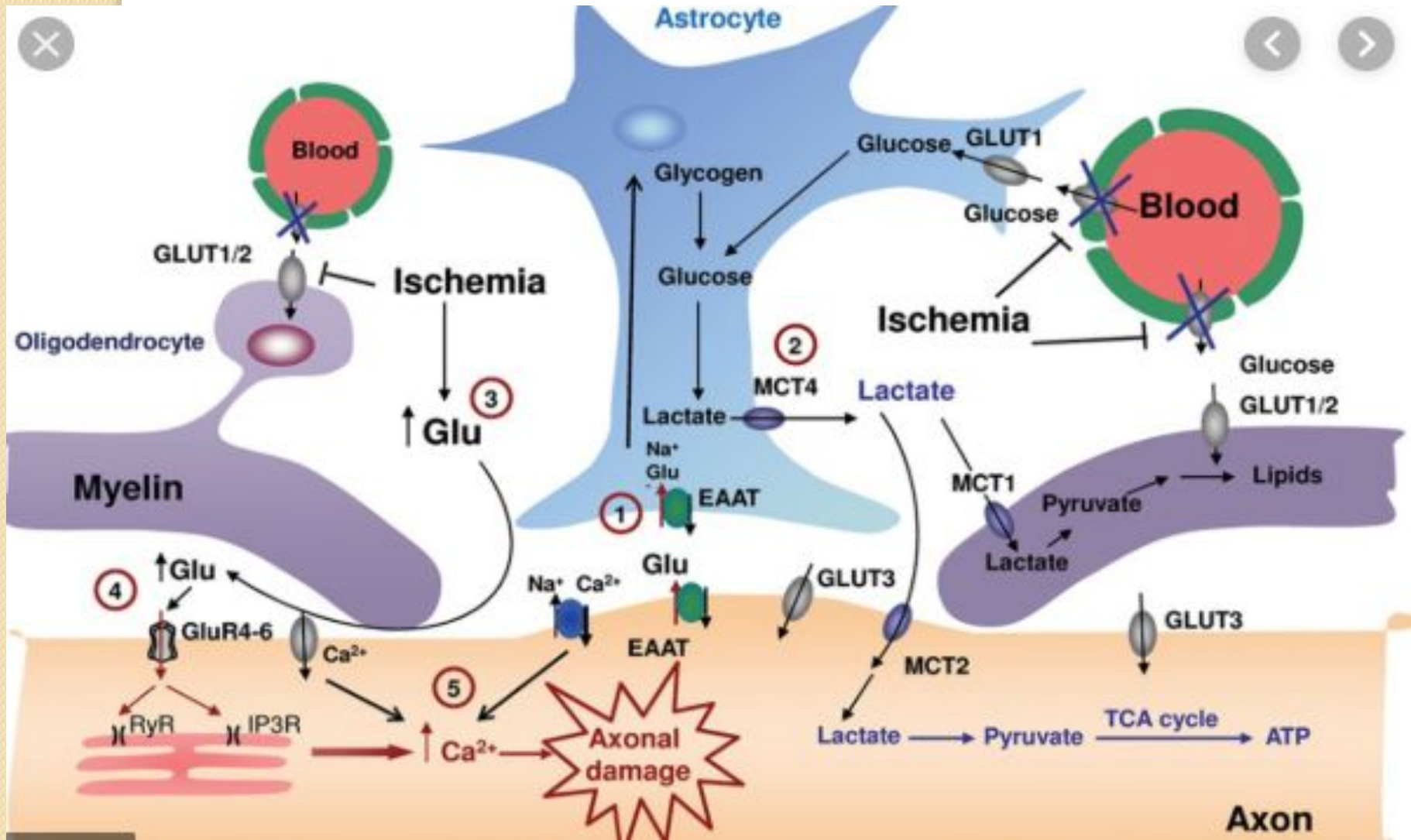
GLIOZA



Astrocitele și AVC

- Protecția antioxidantă neuronală;
- Neuroprotecție în fază acută;
- Neuroregenerare în fază cronică postleziune ;
- Captarea glutamatului ;
- Eliberarea neutrofinelor
- Contribuie la angiogeneză, plasticitate neuronală și recuperare funcțională.

Astrocitele și AVC



Microglia

- Fagocitoza perioadei dezvoltării intrauterine și a neuronilor în perioada postnatală;
- Monitorizarea sinapselor, cu extindere dinamică și retragere a proceselor lor celulare extrem de ramificate,
- Fagocitoza sinapselor în timpul dezvoltării sinaptice normale.

REACTIVITATEA MICROGLIEI LA LEZIUNE

MACROFAGII REZIDENȚI
EXPUN MARKERII DE
SUPRAFAȚĂ (CR3, CD68)

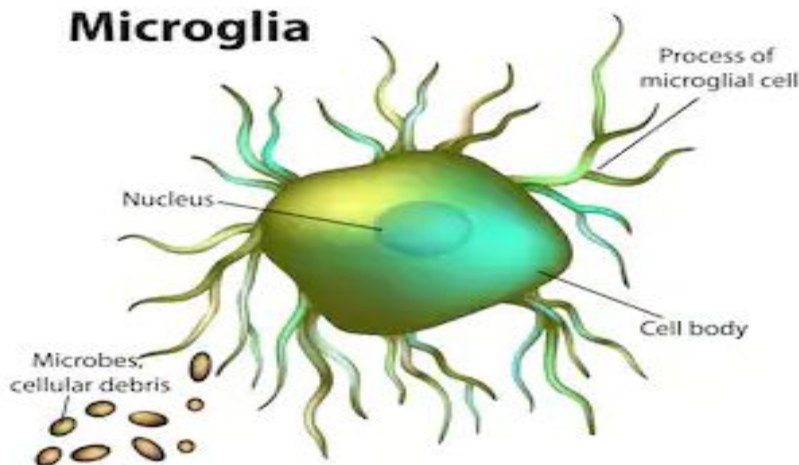
PROLIFERARE

DEZVOLTĂ NUCLEE
ALUNGITE
(celule tije)

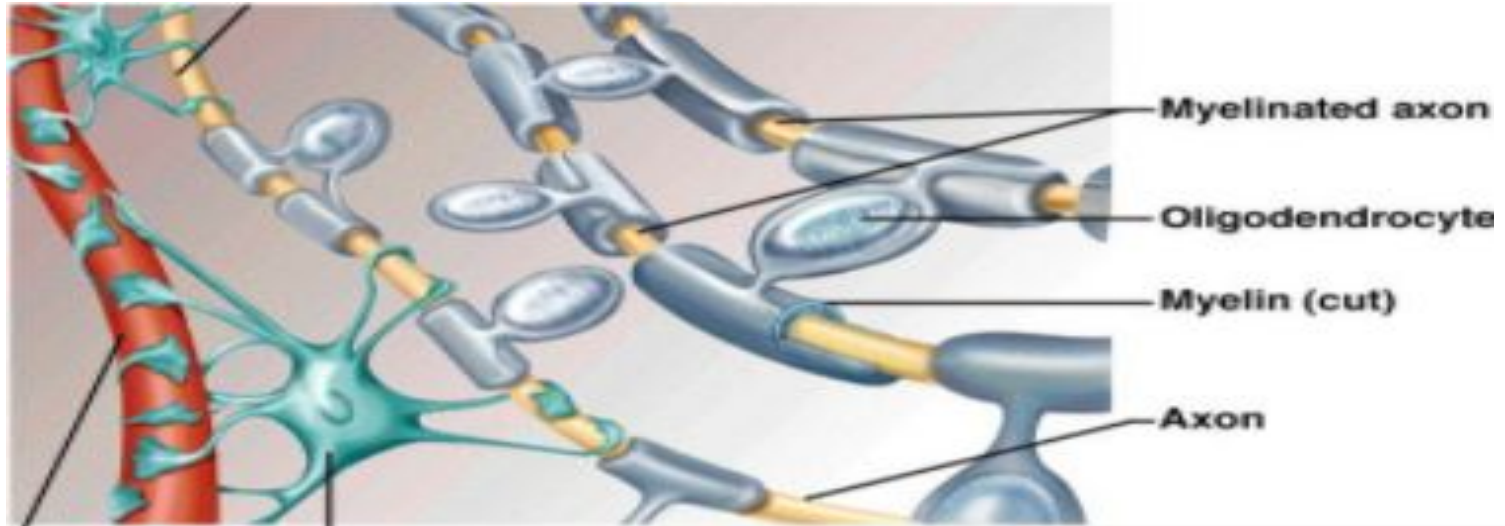
CONGREGEAZĂ ÎN JURUL
CORPURILOR
NEURONILOR MORTI
(NEURONOFAGIA)
SAU FIBRE NERVOASE
DEZAFECTATE

FORMEAZĂ AGREGATE ÎN JURUL
FOCARELOR DE NECROZĂ
(NODULI MICROGLIALI)

Microglia



Reactivitatea oligodendrocitelor

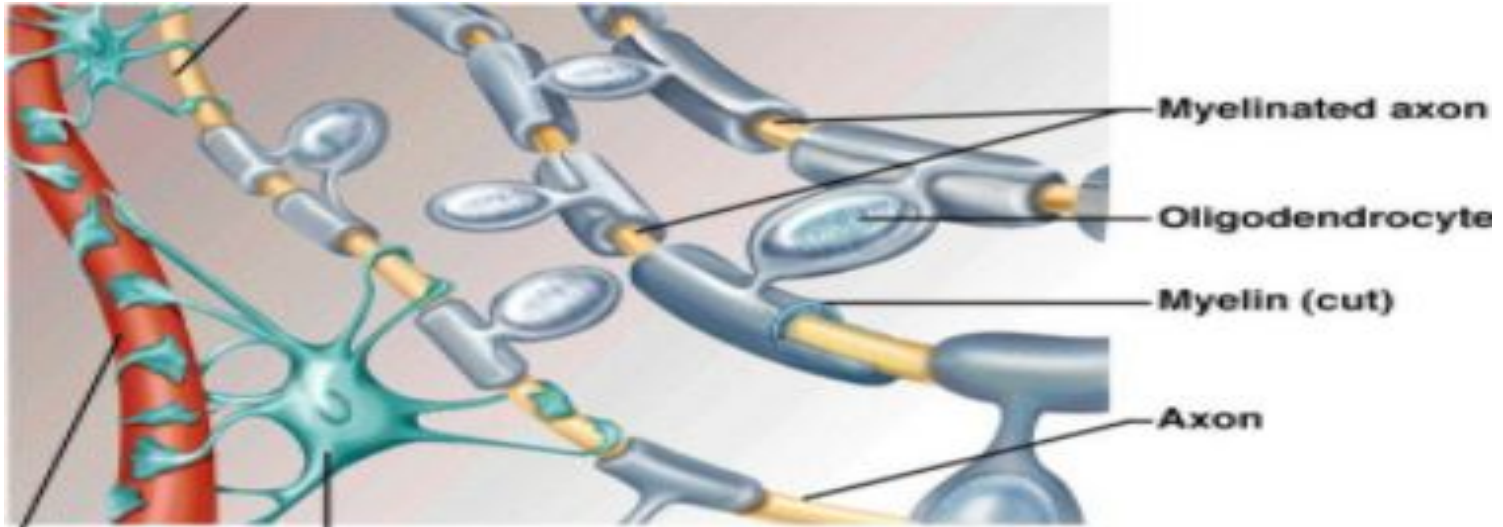


**BOLI DEMIELINIZANTE ACHIZITIONATE ȘI
LEUCODISTROFII**



**LEZIUNEA SAU AOPTOZA
OLIGODENDROCITELOR**

Reactivitatea oligodendrocitelor

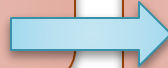


**Nucleii oligodendrogliali pot adăposti incluziuni virale
în leucoencefalopatia multifocală progresivă**

**Incluziunile citoplasmaticice gliale, compuse în principal
din α -sinucleină, se găsesc în oligodendrocite în
atrofia sistemică multiplă (MSA)**

REACTIVITATEA CELULELOR EPENDIMALE

**Agenți infecțioși virali
(CMV)**



**Leziuni ependimale
extinse, cu incluziuni
virale în celulele
ependimale**

**Perturbarea căptușelii
ependimale este asociată
cu proliferarea
astrocitelor
subependimale pentru a
produce mici nereguli pe
suprafețele ventriculare
(granulații ependimale)**

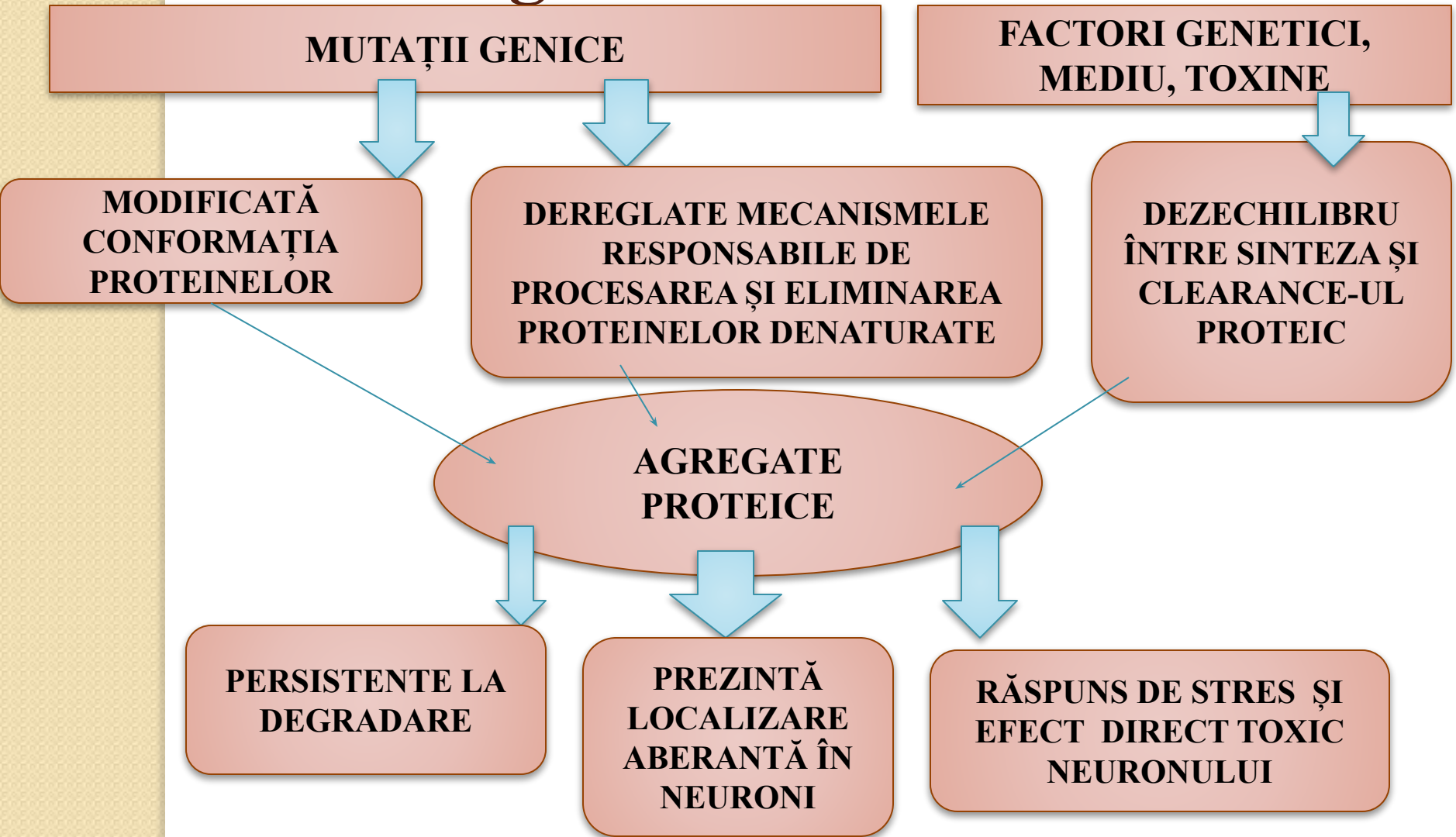


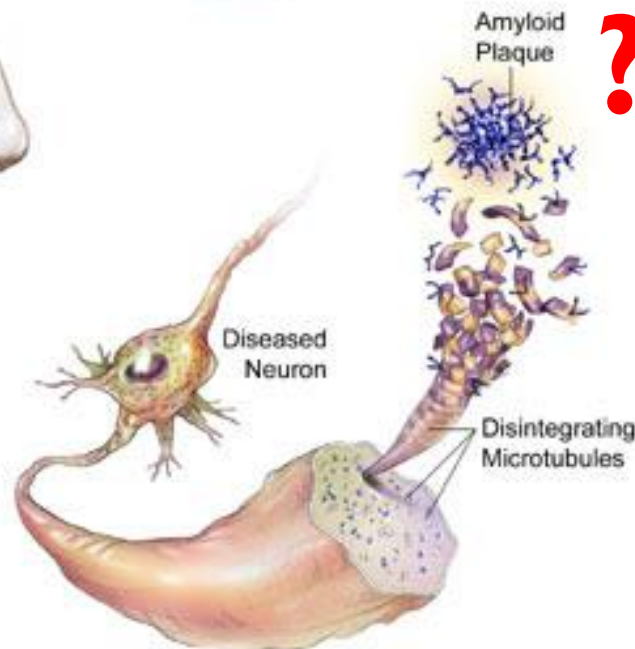
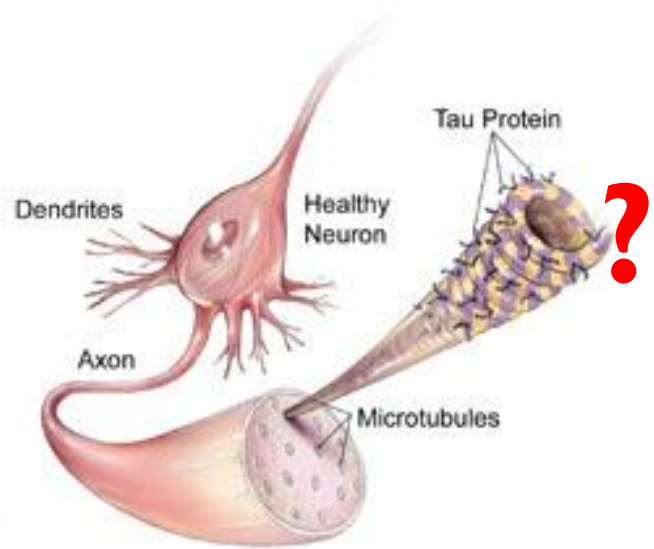
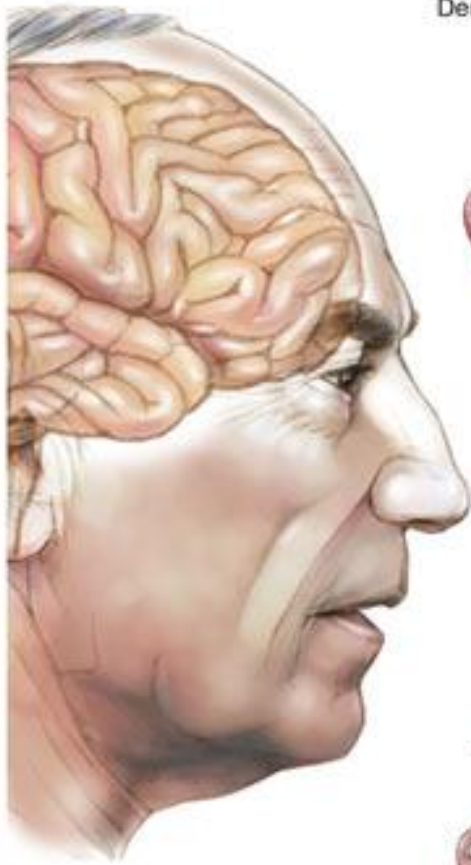
**Inflamația sau dilatarea
marcată a sistemului
ventricular**

BOLI EVOLUTIVE CU DEMENTĂ

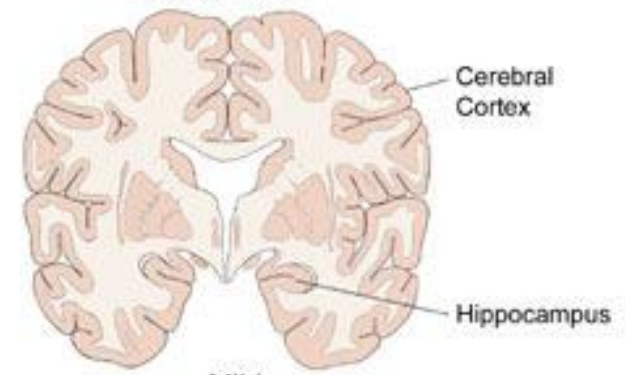
- Boala Alzheimer (proteina Tau și amiloidul B),
- **Demența vasculară,**
- **Alcoolismul,**
- **Boala Parkinson** (deficit de Dopamină),
- **Corea Huntington** (boală congenitală),
- **Demența fronto-temporală,**
- **Demența cu corpi Lewy,**
- **CA-DASH** (arteriopatia cerebrală autozomal dominantă cu infarcte subcorticale și leucoencefalopatie)
- **Encefalopatie Wernicke**

Bolile neurodegenerative

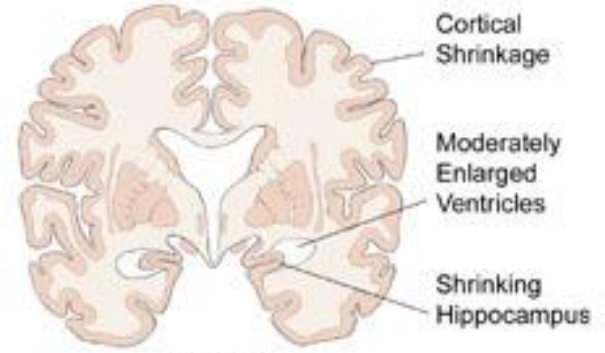




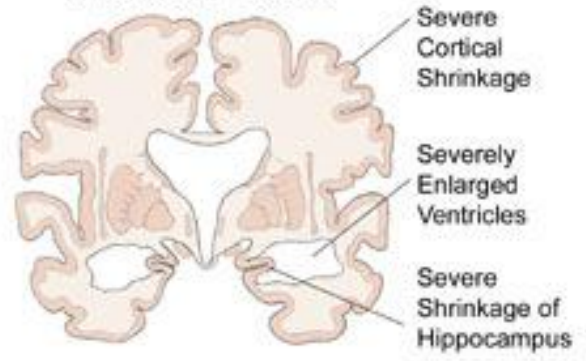
Healthy Brain



Mild Alzheimer's Disease



Severe Alzheimer's Disease



Healthy Neuron

Microtubules

Stabilizing
Tau Molecules

Diseased Neuron

Disintegrating
Microtubules

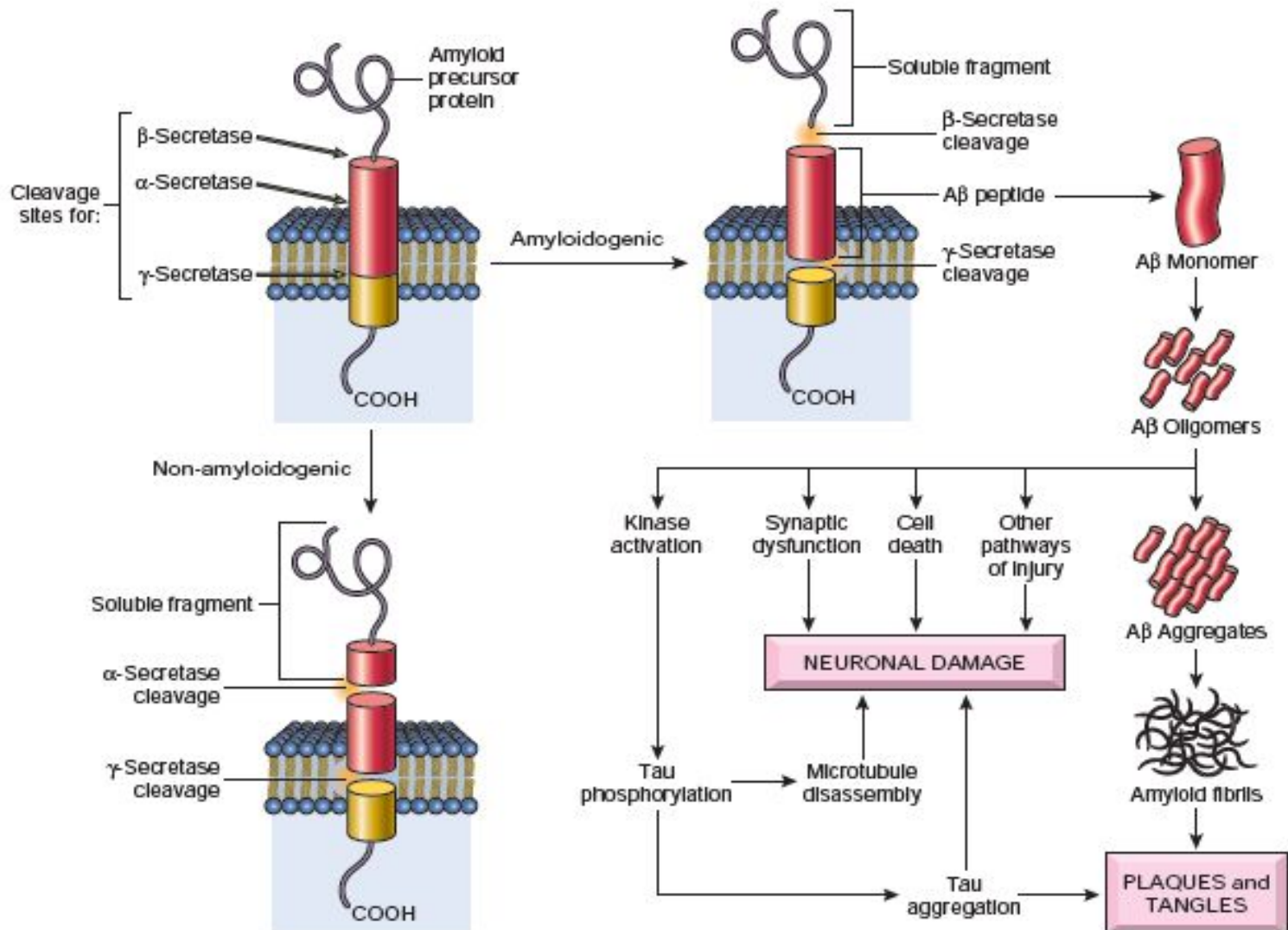
Disintegrating
Microtubule

Microtubule Subunits
Fall Apart

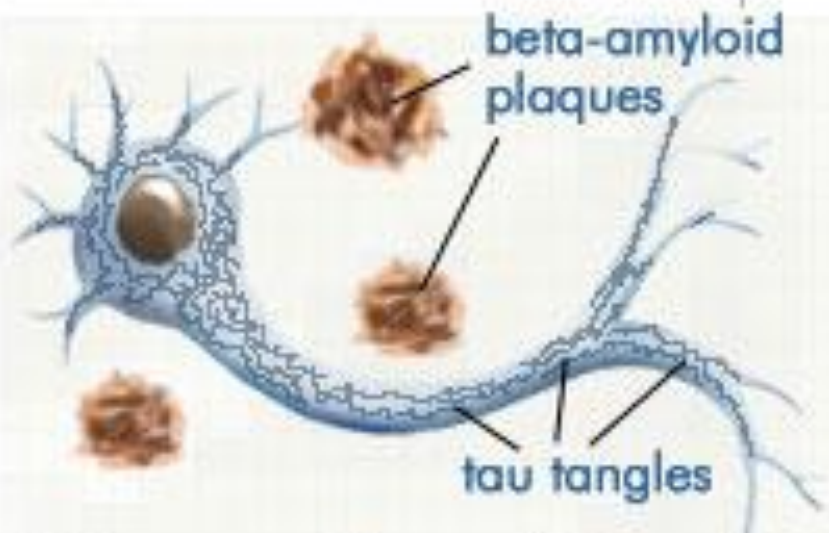
Tangled Clumps
of *Tau* Proteins

Белки тау - маркер Альцгеймера

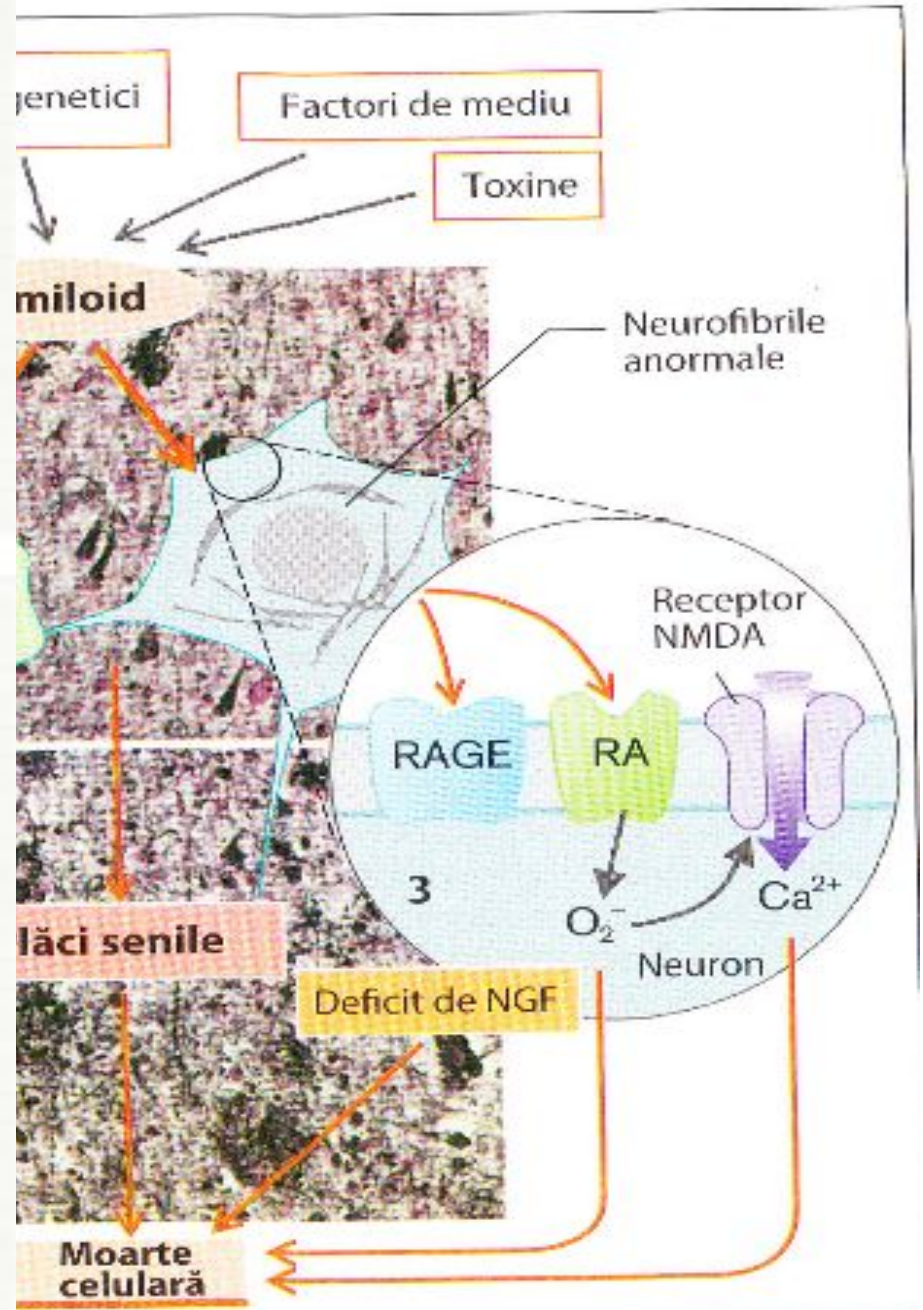
Boala Alzheimer



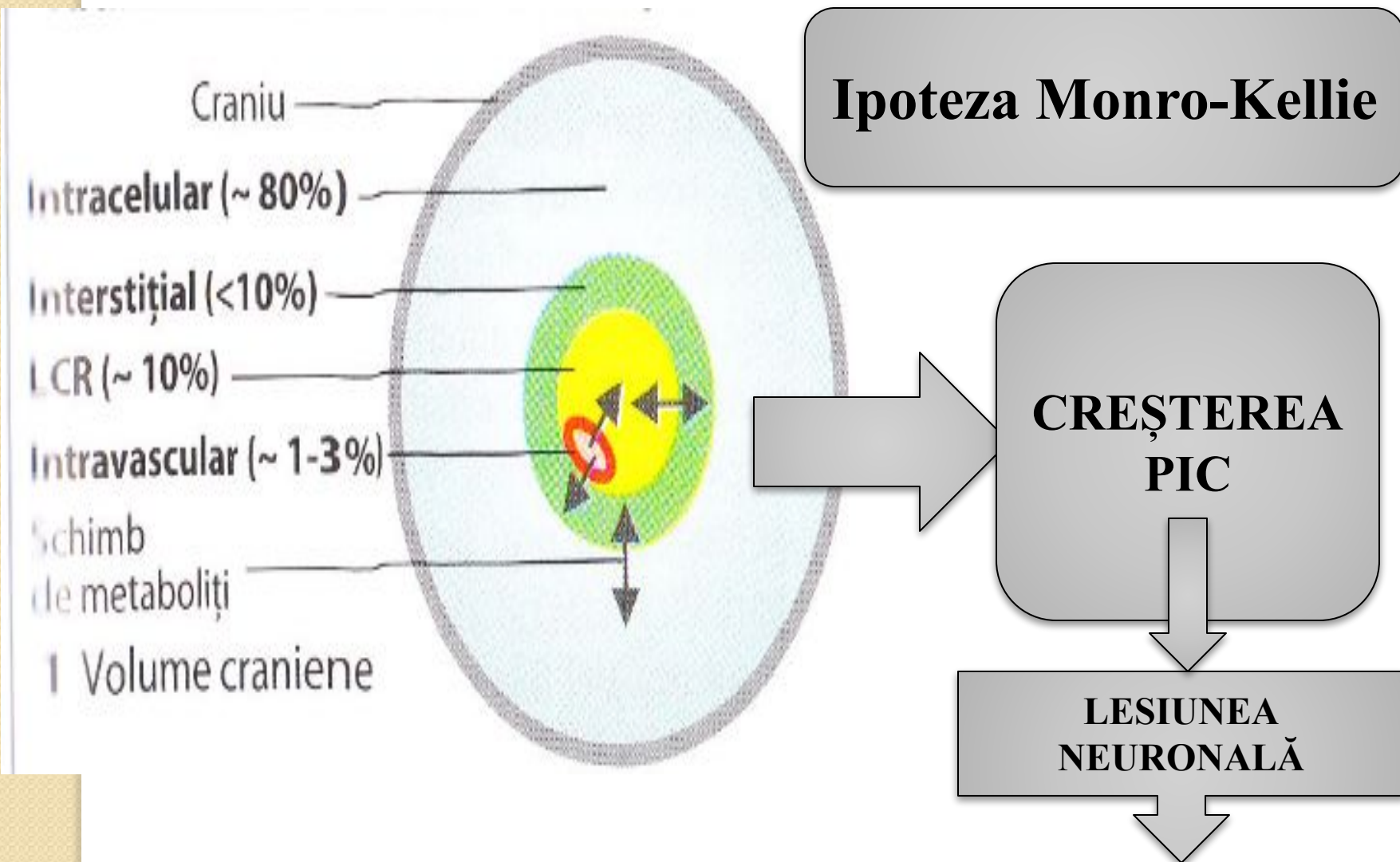
Normal neuron



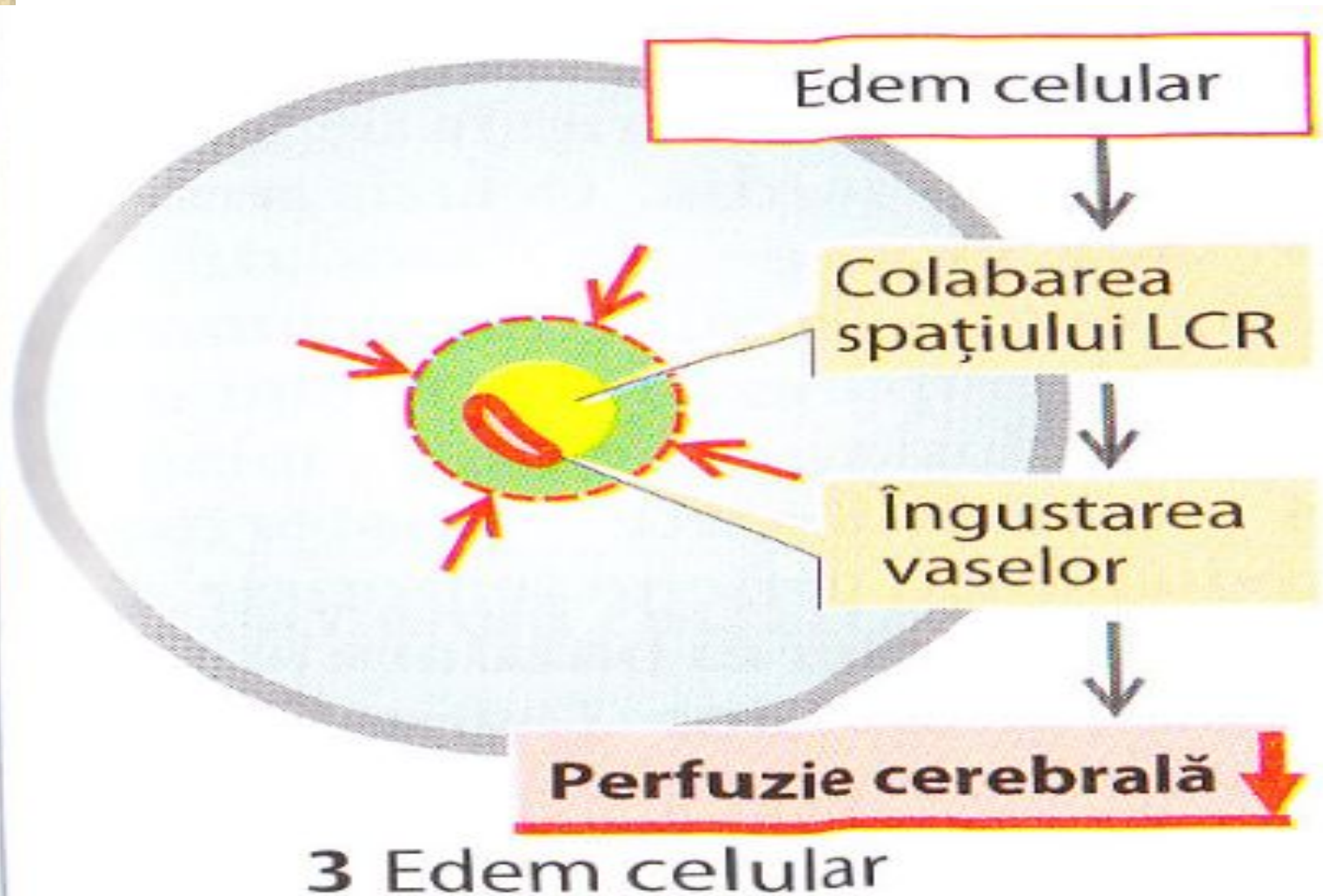
Neuron affected by tau tangles and beta-amyloid plaques.



LEZIUNEA NEURONALĂ PRIN VOLUMUL ȘI PRESIUNEA INTRACRANIANĂ CRESCUTE



Edemul neuronal

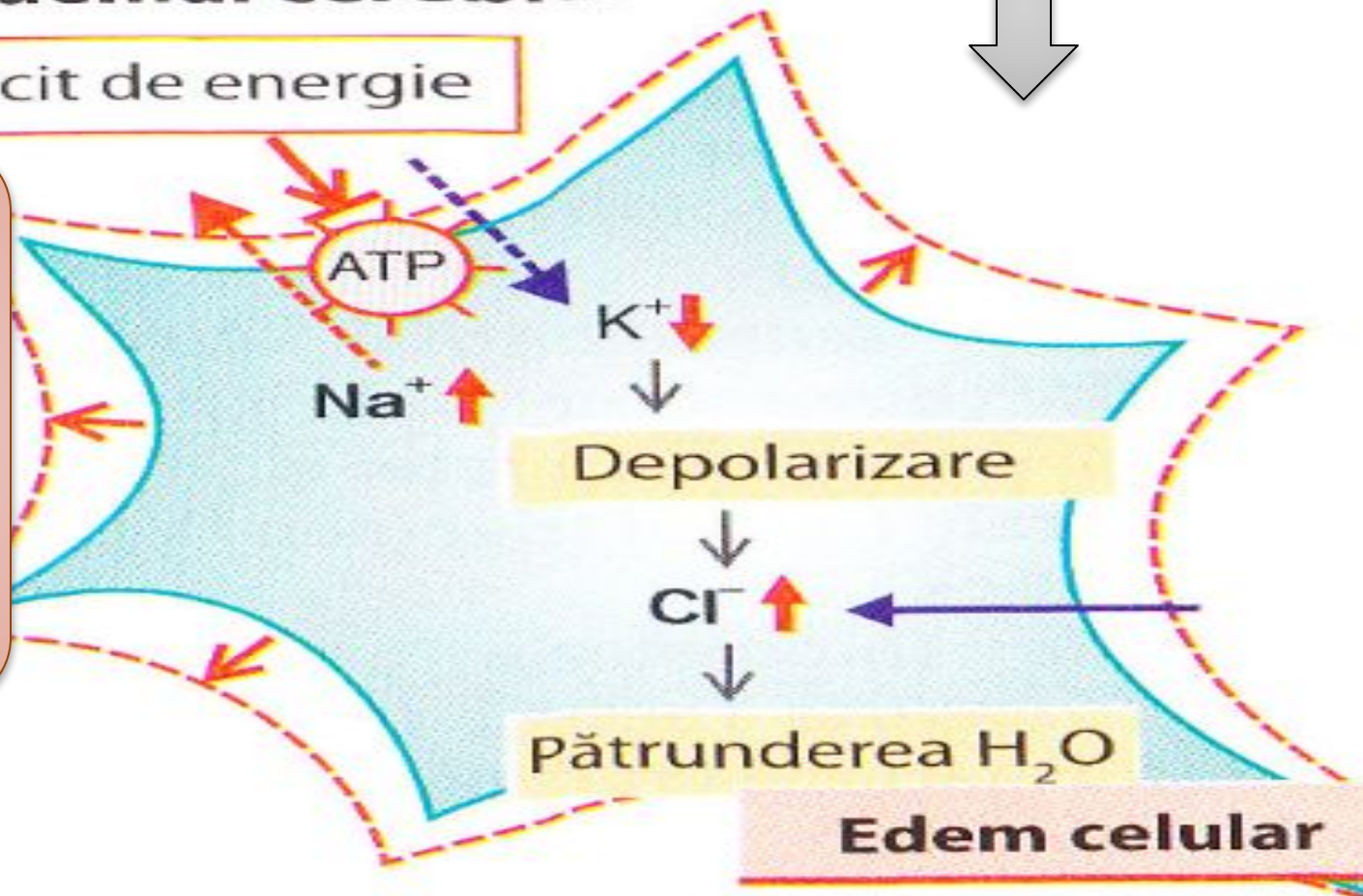


HIPOXIA/ISCHEMIA

B. Edemul cerebral

Deficit de energie

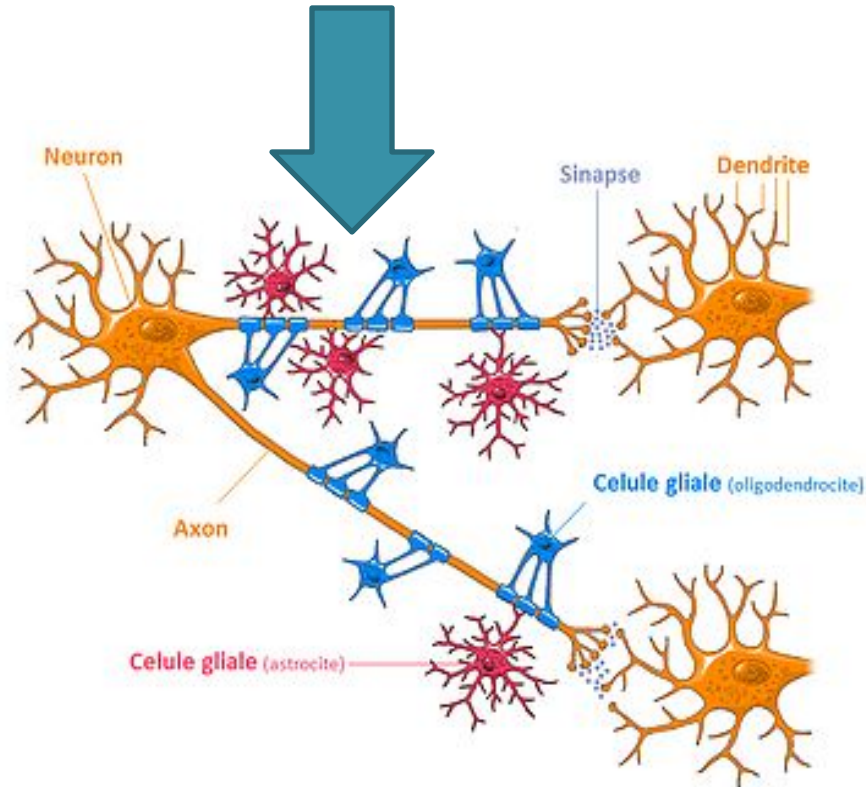
TRATAMENTU
L
HIPERNATRIE
MIEI
PRELUNGITE



1 Edem cerebral citotoxic

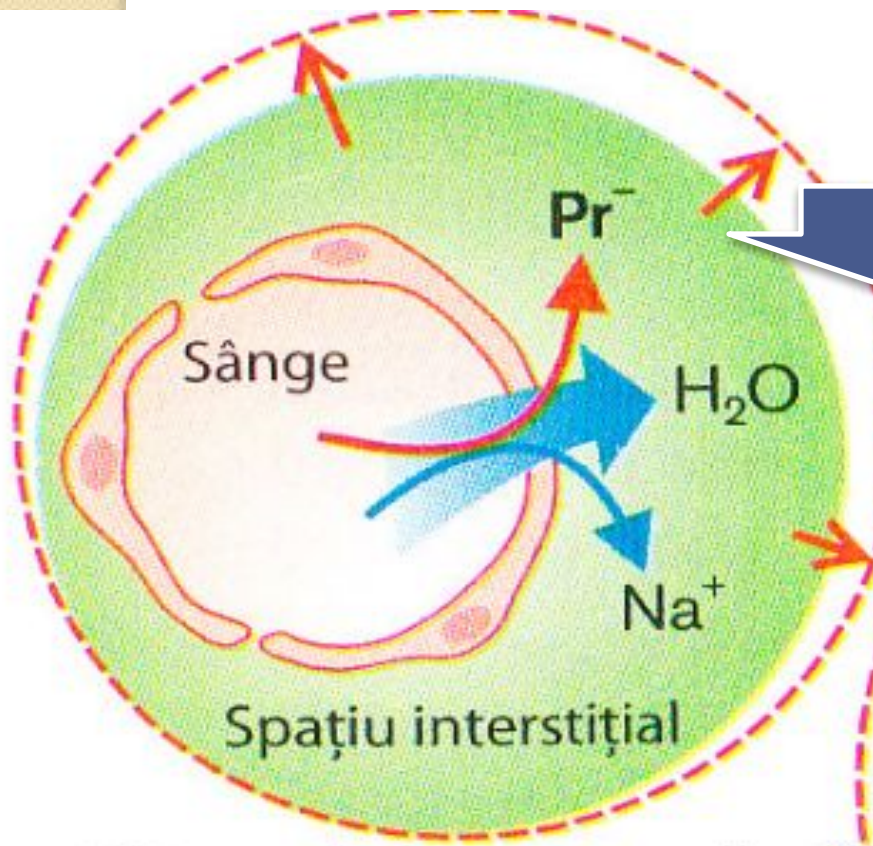
REDUCEREA OSMOLARITĂȚII EXTRACELULARE

HIPEROSMOLARITATEA EXTRACELULARĂ



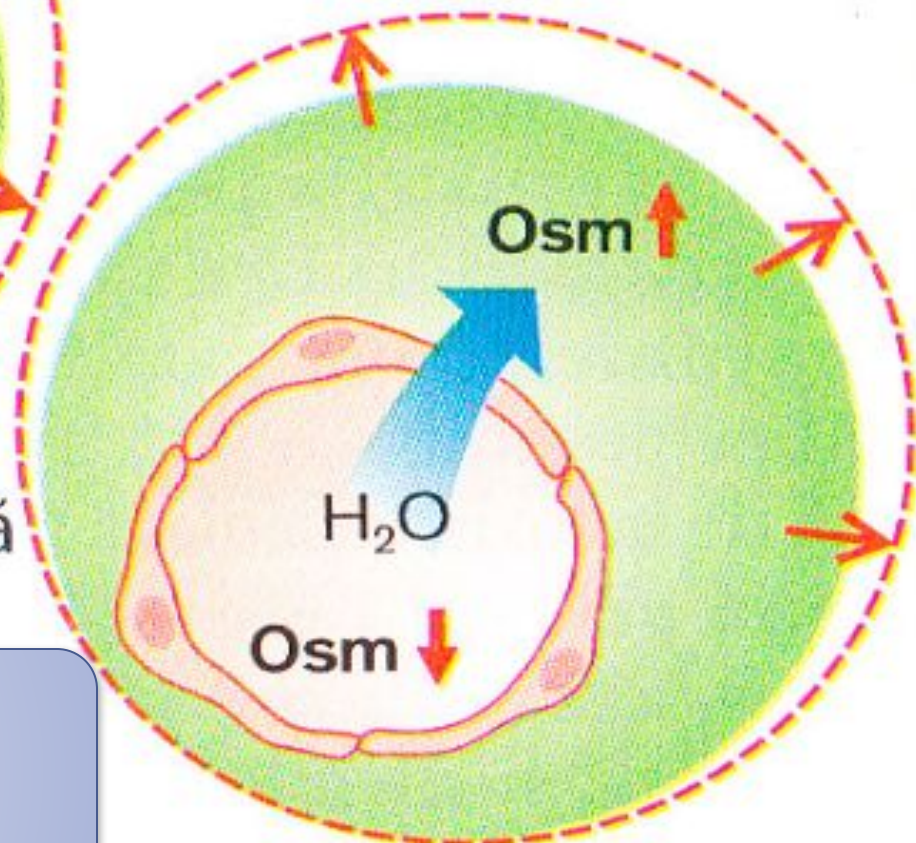
**ACUMULAREA INTRACELULARĂ DE OSMOLIȚI
(INOZITOL)**

Tumori, infecții, abcese, infarcte,
hemoragii, intoxicații



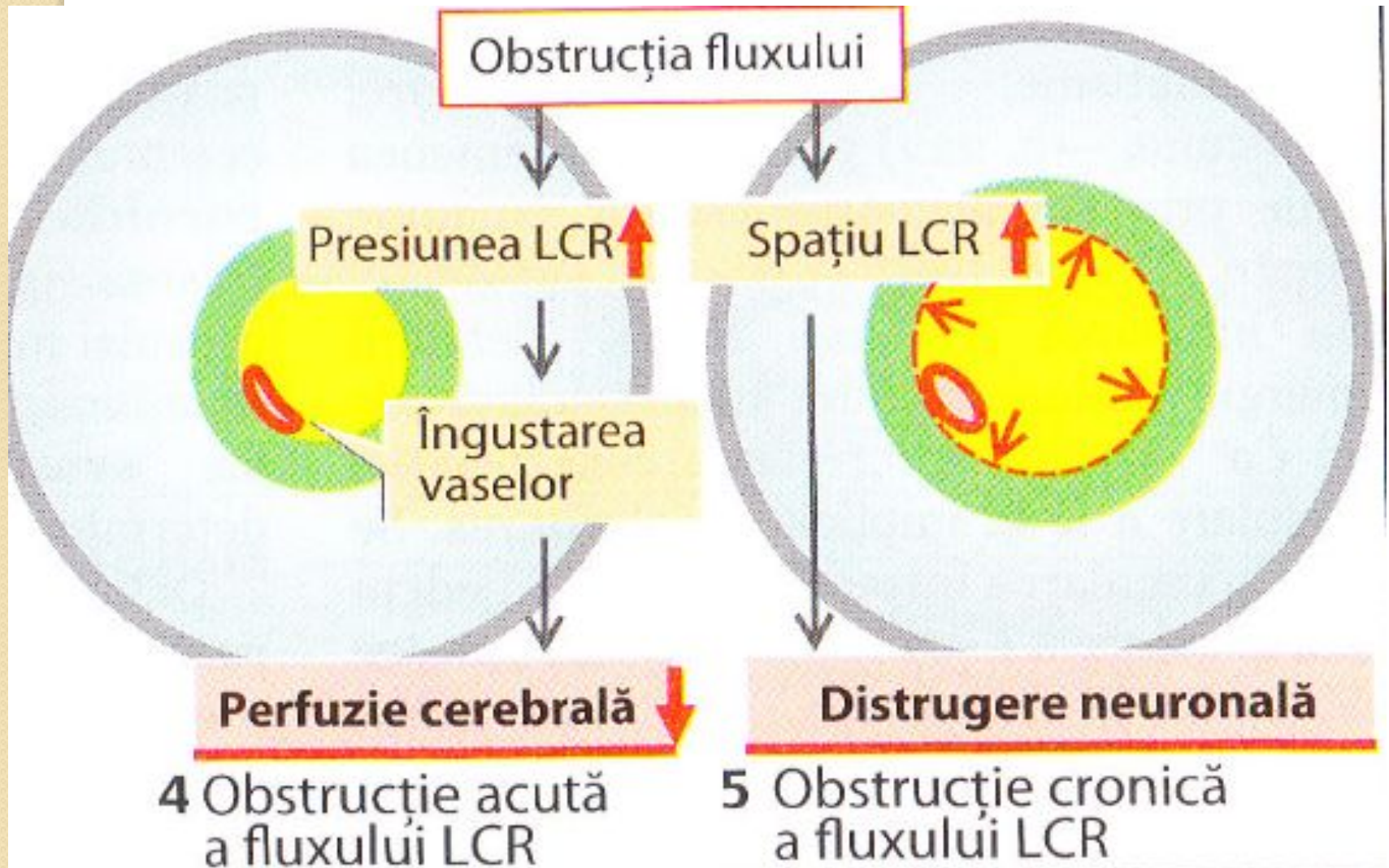
2 De origine vasculară

Tratamentul DZ, dializă



3 Interstițial

ACUMULAREA EXCESIVĂ A LCR



C. Consecințele creșterii presiunii intracraniene

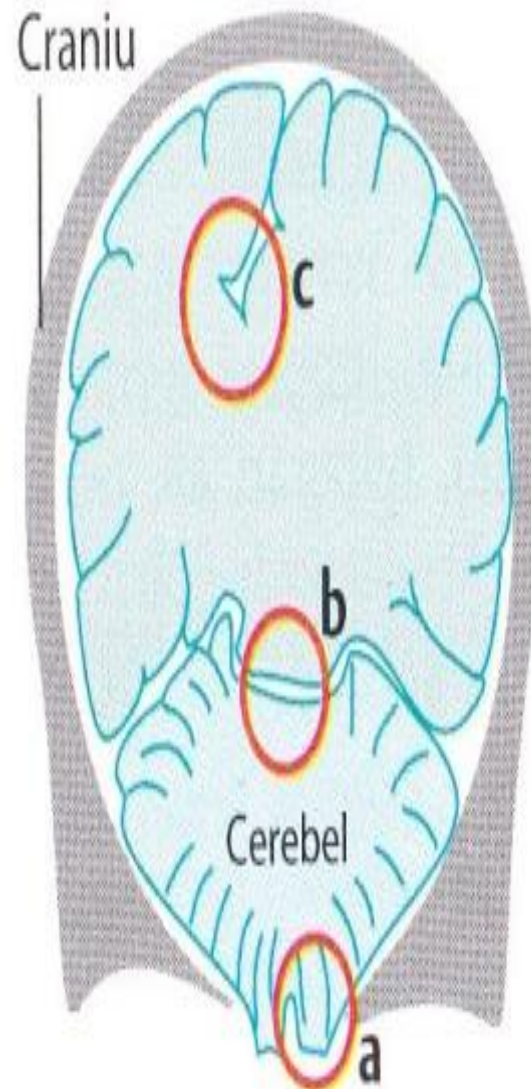


Fotografie: Hollwich F. Taschenatlas der Augenheilkunde. 3rd ed. Stuttgart: Thieme; 1987

1 Edem papilar

Cefalee
Greață
Vărsături
Comă
Bradycardie
Hipertensiune
Strabism
Pupile fixe

2 Efecte adiționale



3 Herniere