

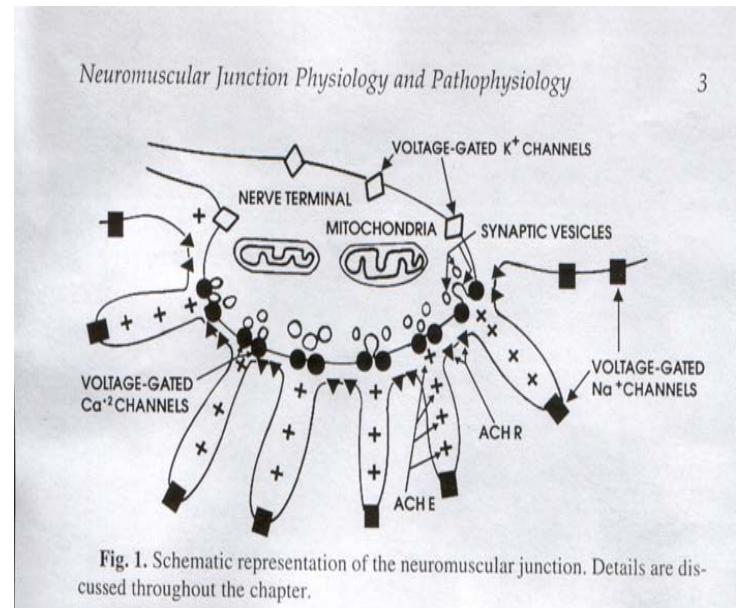
# Toxické poruchy nervosvalového přenosu

Karel Kalous

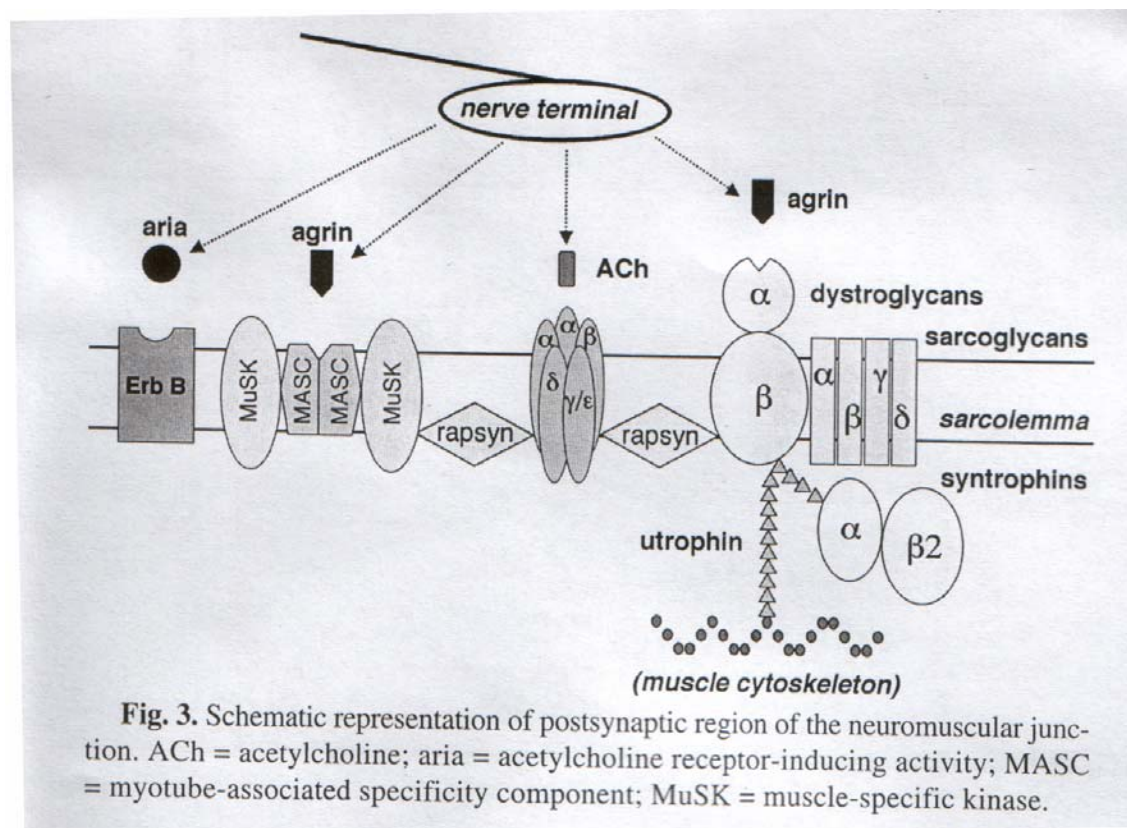
Neurologická klinika 1.LF UK

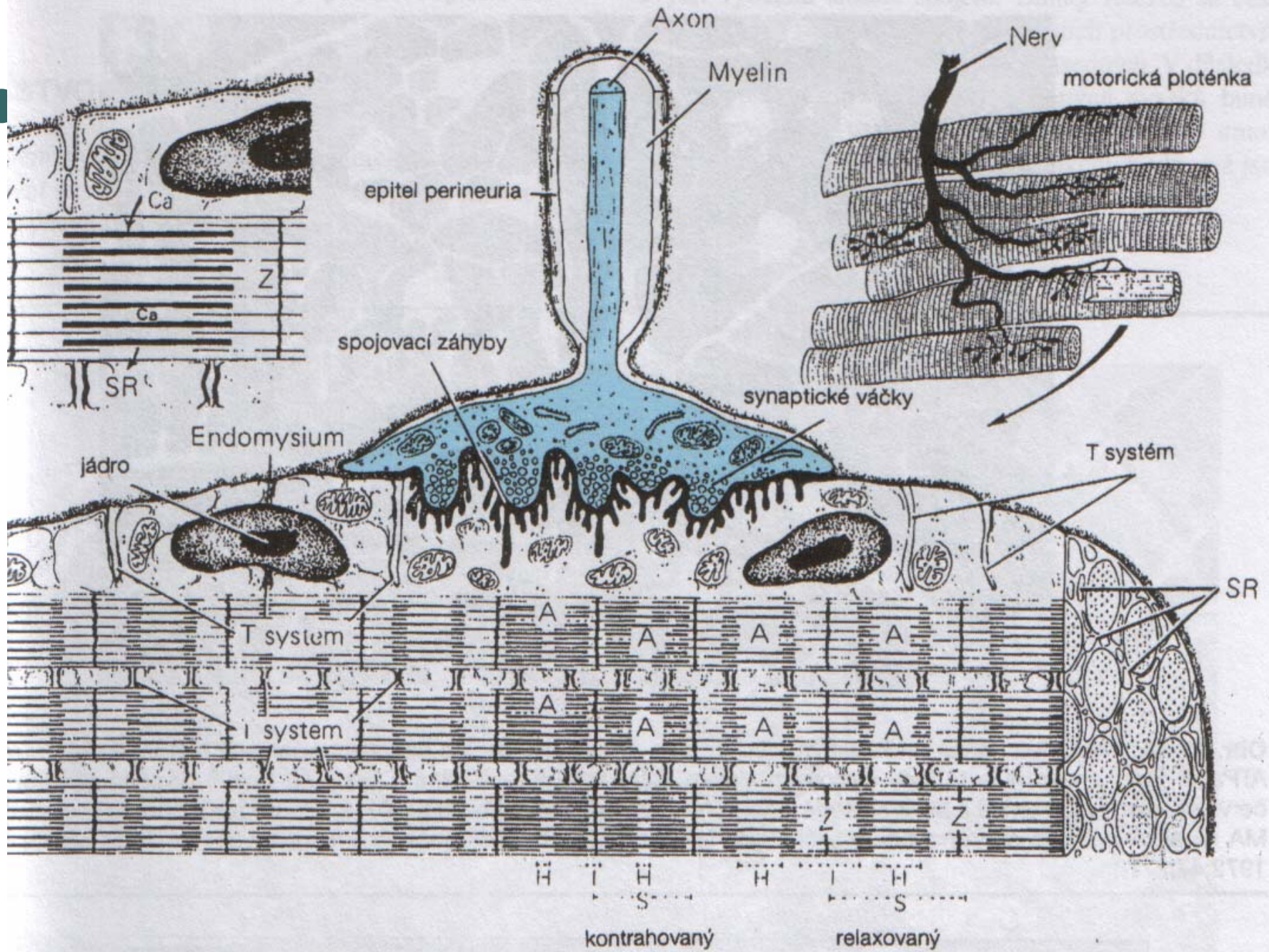
# Vlastnosti distálního motorického zakončení

- Opačný poměr mezi  $\text{Na}^+$  a  $\text{K}^+$  kanály
- Zvýšené množství  $\text{K}^+$  kanálů brání reverberaci akčního potenciálu, regulují tak excitabilitu terminální nervové membrány



# Synaptická štěrбина







# End-Plate Potencial

- ACH otevře iontový kanál ACHR
- Vstup  $\text{Na}^+$  iontů, později výstup  $\text{K}^+$
- Depolarizace membrány - end plate potencial
- Je-li dostatečně velký vyvolá akční potenciál, který se šíří podél svalového vlákna a vyvolá svalovou kontrakci



# Bezpečnostní faktor SP

- $SF = EPP / E_{AP} - E_M$
- $EPP$  – endplate potencial amplitude
- $E_M$  - membránový potenciál
- $E_{AP}$  - prahový potenciál pro vznik akčního potenciálu



# Bezpečnostní faktor synaptického přenosu

- Velikost výsledné depolarizace ploténkové membrány je určena počtem uvolněných vesikul s ACH (kvantální obsah) a velikostí ploténkové depolarizace na jednotlivou vesikulu (kvantální velikost).



# Bezpečnostní faktor SP

- Liší se pro rychlá a pomalá vlákna
- Např. myšička m. soleus má SF při frekvenci pálení 10Hz 1.8
- M. extensor dig. longus při frekvenci 40Hz 3.7 a po 200 stimulech 2.0





## Toxické poruchy nervosvalového přenosu

- Relativně zvýšená citlivost nervosvalové synapse k toxinům
  - chybí hematosynaptická bariera
  - narušení bezpečnostního faktoru nervosvalové transmise
  - často systémový efekt neurotoxinů



## Toxické poruchy nervosvalového přenosu

- Klinické projevy:

- progresivní svalová slabost:
  - oční svaly, šíjní svaly, bulbární a respirační svaly, pletencové svaly
- kognice a vnímání zachováno



## Toxické poruchy nervosvalového přenosu

- Výzkum účinků neurotoxinů vede k poznání:
    - molekulární fyziologie a farmakologie nervosvalové synapse
    - pochopení a možnosti léčení onemocnění nervosvalové synapse
- $\alpha$ -bungarotoxin (hadí jed vážící se na ACHR)



## Toxické poruchy nervosvalového přenosu

- Farmakologické neurotoxiny
- Biologické neurotoxiny
- Průmyslové neurotoxiny



## Toxické poruchy nervosvalového přenosu

- Farmakologická neurotoxicita
  1. presynaptická - redukce uvolněného kvanta ACH nebo Ca iontů
  2. postsynaptická - blokáda ACHR (curare like efekt) nebo potenciace depolarizace nebo nondepolarizace (bloking efekt)
  3. obojí účinek



## Toxické poruchy nervosvalového přenosu

- Farmakologická neurotoxicita
  - klinický obraz:  
svalová únava a slabost připomínající MG
  - léčení:  
přerušení podávaných léků  
infuse K, Ca iontů, inhibitory ACHE



## Toxické poruchy nervosvalového přenosu

- Celá řada léků může být potenciálně nebezpečných pro pacienty s MG neustále doplňovaný seznam léků na oficiálních [www.strankách](http://www.strankach.org) The Myasthenia Gravis Foundation of America  
[www.myasthenia.org/drugs/reference.htm](http://www.myasthenia.org/drugs/reference.htm)



## Toxické poruchy nervosvalového přenosu

- Antibiotika

- aminoglykosidová antibiotika

- neomycin je nejtoxičtější, tobramycin  
nejméně

- erytromycin, azithromycin

- penicilliny, sulfonamidy, tetracykliny

- lincomycin, clindamycin

- polymyxin





## Toxické poruchy nervosvalového přenosu

### ○ Kardiovaskulární léky

#### - $\beta$ adrenergní blokátory

exacerbace MG nebo koincidence s počátkem MG  
atenolol, labetalol, metoprolol, nadolol, propranolol, timonol  
propranolol má nejvýraznější účinek, atenolol nejmenší

#### -blokátory Ca kanálů

mohou produkovat svalovou slabost hlavně dýchacích svalů u pacientů s MG nebo LEMS (verapamil)

#### -procainamid

akutní zhoršení síly u MG pacientů rychlý nástup a ústup  
po vysazení svědčí pro přímý efekt na synapsi



## Toxické poruchy nervosvalového přenosu

- Revmatologické léky  
DMARDs disease-modifying antirevmatic drugs (soli zlata, penicillamin, antimalarika, sulfasalazin)
  - D penicillamin navozuje MG po prolongovaném užívání pravděpodobně stimulací imunologické reakce proti ACHR
  - chloroquin (delagil) může navodit poruchu nervosvalového přenosu



## Toxické poruchy nervosvalového přenosu

- Interferon  $\alpha$ 
  - produkován lidskými lymfocyty
  - používán k léčbě leukemie, hepatitidy C...
  - může vést ke vzniku generalizované MG
  - mechanismus indukované MG je neznámý



## Toxické poruchy nervosvalového přenosu

- Biologické neurotoxiny

Bakterie

Členovci

Hadi

Mořští živočichové

Rostliny



## Toxické poruchy nervosvalového přenosu

- Bakteriální neurotoxiny

Botulotoxin blokuje uvolnění ACH ze zakončení motorického nervu

Dlouhodobá těžká svalová paralýsa



## Toxické poruchy nervosvalového přenosu

- Klinická klasifikace botulismu
  - klasická forma
  - infantilní forma
  - ranný botulismus
  - traumatický nebo chirurgický botulismus
  - drogový botulismus
  - intranasální botulismus
  - intravenosní botulismus
  - skrytá forma botulismu

# Toxické poruchy nervosvalového přenosu

- 8 různých druhů botulinového toxinu

Nejčastější typy A a B

V mořských  
potravinách typ E





## Toxické poruchy nervosvalového přenosu

- Klinické příznaky otravy botulotoxinem
  - první příznaky nausea a zvracení
  - po 12-36 hodinách nervosvalové příznaky, ptosa, rozmazané vidění, dysfagie, dysartrie, respirační paralýsa, descendendní paralýsa progredující 4-5 dní
  - autonomní dysfunkce





## Toxické poruchy nervosvalového přenosu

- Terapie botulismu
  - na navázaný toxin antitoxinová terapie neúčinná
  - antibiotická terapie neúčinná (kromě infantilní a skryté formy)
  - podpůrná terapie (inhibitory CHE, guanidin, podpora ventilace)
  - úprava trvá řadu měsíců



## Toxické poruchy nervosvalového přenosu

- Členovci

- jed má učinit oběť neschopnou úniku či obrany

Mechanismy účinku:

- facilitace uvolnění ACh s následným presynaptickým vyčerpáním neurotransmitteru

# Toxické poruchy nervosvalového přenosu

## ○ Členovci

### Pavouci

- v Australii redback spider
- v Severní Americe černá vdova (black widow)



## Toxické poruchy nervosvalového přenosu

- Lathrotoxin  
(černá vdova)
  - facilitace uvolňování ACh depolarizací a zvýšeným influxem  $\text{Ca}^{2+}$  do nervového zakončení vede k vyčerpání neurotransmiteru a následné blokádě synapse





## Toxické poruchy nervosvalového přenosu

- Příznaky kousnutí černé vdovy
  - postižení periferních, autonomních i centrálních synapsí
  - těžká svalová rigidita a křeče přecházející v generalizovanou svalovou slabost následkem depolarizační nervosvalové blokády
  - kardiovaskulární selhávání
  - málokdy smrtelné



## Toxické poruchy nervosvalového přenosu

- Terapie
  - podpůrná
    - Calcium gluconat
    - Soli magnesia
    - Antitoxické serum

# Toxické poruchy nervosvalového přenosu

- Klíšťata
  - klíšťové ochrnutí (60 druhů klíšťat)
  - nejvíce západně od Skalistých hor, v Britské Columbii a v Albertě.





## Toxické poruchy nervosvalového přenosu

- Příznaky klíšťového ochrnutí
  - během 5-6 dnů prodromy –bolesti hlavy,parestesie,malátnost,nausea
  - následně ascendendní paralýsa
  - připomíná Landry-Guillain-Barré syndrom





## Toxické poruchy nervosvalového přenosu

### ○ Srovnání ascendendní paralýsy

Klinika a laboratoř	klíště	Landry-Guillain-Barré sy
Progrese	hodiny až dny	dny až 1-2 týdny
Porucha citlivosti	chybí	střední
Svalové reflexy	snížené nebo	chybí
Klinická úprava	do 24 h.po odstranění	týdny až měsíce
CSF protein	normální	zvýšený

# Toxické poruchy nervosvalového přenosu

## ○ Škorpioni

- jejich toxiny způsobují rozmanité neurologické efekty
- modulují funkci  $\text{Na}^{2+}$  a  $\text{Ca}^{2+}$ kanálů
- postihují nervosvalovou synapsi presynapickou depolarizací
- zvyšují excreci katecholaminů





## Toxické poruchy nervosvalového přenosu

- Jedovatí hadi – 4 hlavní skupiny
  - Viperidae (zmije)
  - Crotalidae (chřestýši)
  - Elapidae  
(korálovci, kobry, krajty, mamby)
  - Hydrophidae (mořští hadi)

# Toxické poruchy nervosvalového přenosu

- zmijovití



# Toxické poruchy nervosvalového přenosu

- chřestýši



# Toxické poruchy nervosvalového přenosu

- korálovci





## Toxické poruchy nervosvalového přenosu

- Hadí jedy působí
  - blokádu nervosvalové synapse
  - kardiovaskulární problémy
  - poruchy hemokoagulace a hemolýsu
- Jed je produkován a skladován ve slinných žlázách



## Toxické poruchy nervosvalového přenosu

- Působení hadích neurotoxinů
  - presynaptické toxiny  $\beta$ -neurotoxiny ( $\beta$ -bungarotoxin, notexin, taipoxin) inhibují uvolnění ACh
  - postsynaptické toxiny  $\alpha$ -neurotoxiny ( $\alpha$ -bungarotoxin) způsobují nedepolarizační neuromuskulární blok
- Většina hadích jedů je směs obou typů





## Toxické poruchy nervosvalového přenosu

- $\alpha$ -neurotoxiny (postsynaptické, curare like)
  - váží se na svalový nicotinový AChR
  - mají pomalejší začátek nástupu ale delší trváním účinku a jsou 15-40x účinnější než D-tubocurarin
- Jed thajské kobry je čistě postsynaptický neurotoxin

# Toxické poruchy nervosvalového přenosu

- kobra





## Toxické poruchy nervosvalového přenosu

- $\beta$ -neurotoxiny (presynaptické)
  - obsahují fosfolipasovou komponentu nezbytnou pro účinek toxinu
  - potlačují uvolnění ACh z nervového zakončení
- Taipoxin u taipanu (Austrálie, Papua Nová Guinea) je čistě presynaptický toxin obsahuje však i přímé myotoxické komponenty vedoucí k rychlé svalové nekrose a degeneraci

# Toxické poruchy nervosvalového přenosu

- tajpan





## Toxické poruchy nervosvalového přenosu

- Jsou i druhově specifické variace vnímavosti k toxické expozici
  - australská mulga je smrtelná pro člověka
  - u opic produkuje jen ptosu
  - u králíka nepůsobí žádnou nervosvalovou blokádu



## Toxické poruchy nervosvalového přenosu

- Klinické projevy hadího uštknutí
  - lokální bolest u zmije, naopak chybí u krajty, korálovců
  - lokální otoky
  - preparalytické stadium-bolesti hlavy, zvracení, parestesie, hematurie, hemoptysis, ztráta vědomí (chybí u kobry a mamby)
  - paralytické stadium za ½ až 20 hodin začíná ptosou a oftalmoparesou, dále faciální a bulbární slabost
  - kardiovaskulární kolaps, křeče, koma
  - koagulační deficit vede k mozkovému a subarachoidálnímu krvácení, což je vedoucí příčina smrti po zmijím uštknutí



## Toxické poruchy nervosvalového přenosu

- Terapie hadího uštknutí
  - antiserum (větší efekt u postsynaptických toxinů)
  - podpora respirace, kardiovaskulárního aparátu
  - intenzivní terapie podobná terapii u MG včetně inhibitorů ChE (u postsynaptických toxinů)

# Toxické poruchy nervosvalového přenosu

- Mořské toxiny
  - neurotoxiny postihující nervosvalový přenos se vyskytují u jedovatých ryb, některých měkkýšů, řas







## Toxické poruchy nervosvalového přenosu

- Conotoxiny skupina jedů z mořských hlemýždů
  - $\alpha$ -conotoxin postsynaptický jed podobně působící jako hadí  $\alpha$ -bungarotoxin
  - $\omega$ -conotoxin blokuje napěťové kalciové kanály na presynaptickém nervovém zakončení (velký význam ve studiu LES)

## Toxické poruchy nervosvalového přenosu

- Rostliné toxiny
- Coniin ( neurotoxin z conium maculatum) /bolehlav/ vyvolává rychlou ascendendní paralýsu. Smrt Socratova je přisuzována právě bolehlavu



# Toxické poruchy nervosvalového přenosu

- Tubokurarin
  - alkaloid z kurare (šípový jed), což je vodný extrakt z jihoamerické rostliny *Strychnos toxifera* (Kulčiba).





## Toxické poruchy nervosvalového přenosu

- Průmyslové neurotoxiny
  - těžké kovy
  - organofosfáty
  - pesticidy
  - zbraně hromadného ničení



## Toxické poruchy nervosvalového přenosu

- Těžké kovy  
barium, erbium, cadmium, cobalt, gadolinium, lanthanum, mangan, nikl, praseodymium, zinek
- Převážně blokují uvolnění ACh  
blokádou  $\text{Ca}^{2+}$



## Toxické poruchy nervosvalového přenosu

- Organofosfáty

- užívány v zemědělství, průmyslové výrobě, farmaceutickém průmyslu, ale i pro zbraně hromadného ničení
- irreversibilně blokují cholinesterázy
- otrava vede k akumulaci ACh na synapsi s depolarizačním blokem



## Toxické poruchy nervosvalového přenosu

- Zbraně hromadného ničení
  - organofosfáty jsou součástí bojových plynů
  - GB (sarin)1932,GA (tabun)1937,GD (soman)1944,VX(venom X)1952
  - GA byl použit během Irácko-Íránské války,teroristický útok v Japonsku byl proveden GB a VX