Nasljedni neuromuskulatorni poremećaji u pasa

Bago, Anamarija

Master's thesis / Diplomski rad

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Veterinary Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Veterinarski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:178:560696

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-24**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Veterinary Medicine - Repository of PHD, master's thesis

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

VETERINARSKI FAKULTET ZAGREB

Anamarija Bago

NASLJEDNI NEUROMUSKULATORNI POREMEĆAJI U PASA

Diplomski rad

Zagreb, 2016.

Diplomski rad je izrađen u Zavodu za patološku fiziologiju Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

PREDSTOJNICA: Prof. dr. sc. Nina Poljičak Milas

MENTORI: Doc. dr. sc. Maja Belić

Doc. dr.sc. Zoran Vrbanc

ČLANOVI POVJERENSTVA ZA OBRANU DIPLOMSKOG RADA:

1. Prof. dr. sc. Mirna Robić
2. Doc. dr. sc. Maja Belić
3. Doc. dr. sc. Zoran Vrbanac
4. Prof. dr. sc. Damir Stanin (zamjena)

ZAHVALA

Najiskrenije se zahvaljujem svojim mentorima doc. dr.sc. Maji Belić i doc. dr. sc. Zoranu Vrbancu, na ukazanoj pomoći, podršci i savjetima prilikom izrade ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem se mojoj obitelji i prijateljima koji su mi bili oslonac tijekom svih ovih godina moga školovanja.

SADRŽAJ

1. UVOD 5
2. ANATOMIJA I FIZIOLOGIJA ŽIVČANOG SUSTAVA 6
2.1. ANATOMIJA ŽIVČANOG SUSTAVA 6
2.2. FIZIOLOGIJA ŽIVČANOG SUSTAVA 10
3. ANATOMIJA I FIZIOLOGIJA MIŠIĆNOG SUSTAVA 16
3.1. ANATOMIJA MIŠIĆNOG SUSTAVA 16
3.2. FIZIOLOGIJA MIŠIĆNOG SUSTAVA 19
4. NASLJEDNI NEUROMUSKULATORNI POREMEĆAJI U PASA 28
5. FIZIKALNA TERAPIJA KOD PASA KAO METODA LIJEČENJE NEUROMUSKULATORNIH POREMEĆAJA 46
6. ZAKLJUČAK 48
7. LITERATURA 50
8. SAŽETAK 51
9. SUMMARY 52
10. ŽIVOTOPIS 54

1.UVOD

Nasljednost je određena genetikom. Genetika je znanost koja se bavi proučavanjem nasljeđivanja u živih bića, te pojava i uzroka međusobne sličnosti , ali i različitosti. Ona se bavi molekularnom strukturom i funkcijom gena, ponašanjem gena u kontekstu stanice ili organizma, nasljeđivanjem roditeljskih gena od strane potomaka, rasprostranjenost gena, varijacijama i promjenama u populaciji. Karakteristično svim živim bićima je sposobnost razmnožavanja, a upravo je to način prenošenja nasljednih osobina. Genetika koju danas poznajemo počela se razvijati sredinom 19. stoljeća i za to je zaslužan Gregor Johann Mendel. Uočio je da organizmi nasljeđuju osobine preko diskretnih jedinica za nasljeđivanje koje danas zovemo *geni*. Geni odgovaraju područjima u DNK, molekuli koja se sastoji od različitih tipova *nukleotida*. Sekvenca ovih nukleotida je genetička informacija koju organizmi nasljeđuju. DNK se prirodno pojavljuje u obliku dviju spirala, a nukleotidi se nalaze na svakoj spirali i dopunjavaju jedni druge. Svaka spirala može poslužiti za stvaranje još jedne spirale što se naziva fizička metoda stvaranja kopija gena. Sekvencu nukleotida u genu provode stanice kako bi stvorile lanac aminokiselina i tako stvaraju proteine. Proteini obavljaju gotove sve funkcije koje su stanicama potrebne za život. Veza između nukleotida i sekvenci aminokiselina naziva se genetski kod. Promjena DNK u genu može promijeniti aminokiseline proteina, mijenjajući njegov oblik i funkciju, što može dovesti do dramatičnih promjena u stanici i cijelom organizmu. Mutacija koja nastaje se definira kao zbivanje koje uzrokuje nasljednu promjenu genotipa. Imamo dvije glavne mutacije, i to mutacije broja ili građe pojedinih kromosoma i mutacije pojedinog gena (LEVINE, 1982.). Iako genetika igra važnu ulogu, krajnji rezultat ipak nastaje kao kombinacija genetike i onoga što ja organizam iskusio. Medicinska genetika je istovremeno područje medicine i genetike koja uključuje dijagnozu i upravljanje *nasljednim poremećajima.*

U ovom radu najveću važnosti posvetiti ćemo nasljednim neuromuskulatornim poremećajima, odnosno onim poremećajima kod kojih, laički rečeno, dolazi do greške u komunikaciji između živčanog i mišićnog sustava. Uzrok poremećajima su prethodno nastale mutacije u genima, odnosno u redoslijedu aminokiselina - ako se spuštamo na najnižu jedinicu koja čini gen. Kako bi nam neuromuskulatorni poremećaji bili jasniji ovaj diplomski rad ćemo započeti detaljnim opisom građe i funkcije mišićnog sustava i živčanog sustava.

2. ANATOMIJA I FIZIOLOGIJA ŽIVČANOG SUSTAVA

2.1. ANATOMIJA ŽIVČANOG SUSTAVA

Kada govorimo o živčanom sustavu, zapravo je riječ o sustavu koji je zajedno s endokrinim, imunosnim i osjetnim organima zadužen za regulaciju i koordinaciju rada drugih tjelesnih sustava te za interakciju okoliša i organizma smislu podražaj-odgovor (KONIG i LIEBICH, 2006.). Kod jednostavnih organizama sama osjetna (receptorna) stanica koja prima podražaj povezana je neposredno s efektornom stanicom koja odgovara na podražaj. Kod viših organizama receptorni i efektorni organi leže odvojeno i povezani su neuronima koji prenose informacije o podražaju od receptorne stanice do efektorne stanice.

Da bi se shvatio princip građe i sama funkcija živčanog sustava potrebno je poznavati osnovne termine.

Živčana stanica ili neuron je najmanja osnovna funkcionalna jedinica od koje je građen živčani sustav (KONIG I LIEBICH, 2009.). Uloga neurona je da prenose električne impulse, odnosno da imaju svojstvo primanja i prenošenja živčanih podražaja s jedno neurona na drugi. U središnjem živčanom sustavu ima ih više od stotinu milijardi. Neuroni su građeni od tijela stanice sa jezgrom i od izdanaka. Dendriti su obično višestruki izdanci i prenose impulse prema staničnom tijelu dok je akson uvijek jedan na svojem početku i provodi impulse od staničnog tijela prema drugom neuronu sa kojim se spaja. Ulazni signal dospijeva u neuron uglavnom preko sinapsa na neuronskom dendritu, ali i preko sinapse na staničnom tijelu. Izlazni signal pak putuje jednim jedinim aksonom koji odlazi iz neurona (GUYTON, 2003.). Posebna značajka većine sinapsa jest da signal putuje prema naprijed, odnosno, od aksona prema dendritima (GUYTON, 2003.). Prema izgledu izdanaka koji variraju u broju, dužini i obliku, neuroni se mogu podijeliti u unipolarne, bipolarne i multipolarne.

Prema ulozi razlikujemo 3 vrste neurona:

1. Osjetni ili senzibilni neuroni koji primaju osjetne podražaje iz periferije odnosno iz osjetnih organa i sa kože.
2. Motorički neuroni koji prenose električne impulse iz mozga i leđne moždine na periferiju odnosno do skeletnih mišića, do žlijezda, do krvnih žila
3. Interneuroni koji povezuju različite neurone pa se nazivaju i asocijativni neuroni.

Glija stanice su potporne stanice koje pomažu u ishrani neurona i koje drže neurone u položaju, daju im citoplazmatsku ovojnicu i odjeljuju ih od njihove okoline sprečavajući širenje impulsa re na druga vlakna. Glija stanice tvore krvno-moždanu barijeru i imaju važnu ulogu u nespecifičnoj obrani mozga. Njihova je uloga analogna ulozi vezivnog tkiva u drugim organima. U skupinu glija stanica spadaju četiri vrste stanica koje se međusobno razlikuju po obliku i po funkciju, i to su: astrociti, oligodendrociti, mikroglija i ependimske stanice. Broj glia stanica u mozgu je veći od broja neurona.

Neuroni i glija stanice-neuroglia zajedno tvore **živčano tkivo** (textus nervosus) (KONIG i LIEBICH, 2009.).

Živčana vlakna su dugi izdanci neurona. Neka živčana vlakna su obavijena mijelinskom ovojnicom i brže prenose električne impulse, te takva živčana vlakna zovemo bijela živčana vlakna. Ona živčana vlakna koja nemaju mijelinsku ovojnicu nazivamo siva živčana vlakna.

Živčana vlakna se dijele u dvije skupine. Prva skupina vlakana se dijeli prema prirodi podražaja koje provode vlakna na motorička, senzibilna i autonomna živčana vlakna. Druga skupina vlakana se dijele prema smjeru kretanja impulsa. tu spadaju aferentna vlakna koja provode impulse od periferije prema središnjem živčanom sustavu i eferentna vlakna koja provode impulse od središnjeg živčanog sustava prema periferiji, tj. žilama, žlijezdama i skeletnim mišićima te ih podražuju na rad.

Živac je složena struktura koja se sastoji od snopova živčanih vlakana zajedno povezanih potpornim stanicama i vezivnotkivnim ovojnicama.

Razlikujemo tri vrste živaca:

1. Senzibilni ili senzorički živci su izdanci osjetnih neurona i prenose impulse u aferentnom smjeru tj. Iz osjetnih organa i kože prema leđnoj moždini i mozgu.

2. Motorički živci su izdanci motoričkih neurona i prenose impuls u eferentnom smjeru tj. iz mozga i leđne moždine u skeletne mišiće, žlijezde.

3. Mješoviti živci su živci koji sadrže i osjetna i motorička živčana vlakna.

Ganglij (ganglion) je nakupina tijela živčanih stanica okruženih vezivnim tkivom i gustim spletom krvnih žila povezanih sa živcem izvan središnjeg živčanog sustava.

Jezgre (nucleus) u nakupine tijela živčanih stanica unutar središnjeg živčanog sustava i obično imaju sličnu funkciju.

Živčani putovi (tractus) su snopovi živčanih vlakana u mozgu ili u kralježničnoj moždini koji izlaze iz područja jezgara ili iz nakupina živčanih stanica slične funkcije. Oni čine **bijelu moždanu tvar** – substantia alba.

Tijela živčanih stanica i glija stanice čine **sivu moždanu tvar** – substantia grisea.

Pletež ili splet (plexus) je fina mreža međusobno povezanih živaca.

Sinopse (synapsis) su interneuralni i neuromuskularni spojevi preko kojih se impulsi prenose s jedne stanice na drugu. Jednostavnije rečeno to je mjesto povezivanja jedne živčane stanice s drugom. Na presinaptičkoj membrani živčani impuls izaziva otpuštanje specifične kemijske tvari tzv neurotransmitere koji djeluju ili kemijskim ili električnim putem. Neurotransmiteri su tvari prijenosnici električnog impulsa koji se izlučuju u sinapsi iz prvog neuron. Na membrani drugog neurona su tvari prijemnici ili receptori za neurotransmitere. Kada se neurotransmiter ulovi za receptor prenosi se električni impuls sa prvog na drugi neuron i on se podraži. Otpuštanjem neurotransmitera započinje novi impuls i tako izaziva ili podražavajući ili suprotno od tog inhibitorni učinak na postsinaptičkoj staničnoj membrani. Djelovanje sinapsi je selektivno, one često zaustavljaju slabe, a propuštaju jake signale. Osim toga ponekad odabiru i pojačavaju slabe signale te ih usmjeravaju u više različitih pravaca.

Što se tiče same funkcije živčanog sustava ona se može podijeliti na osjetnu i motoričku. U ovom radu ćemo se pobliže pozabaviti motoričkom funkcijom živčanog sustava. Spomenut ćemo da se osjetna funkcija dijeli na eksteroceptivnu, proprioceptivnu i vegetativnu osjetljivost. Eksteroceptivna osjetljivost su osjeti povezani s osjetom dodira, temperature i boli. Proprioceptivnu osjetljivost se odnosi na položaj i držanje tijela (KONIG i LIEBICH, 2009.).

Motorička funkcija živčanog sustava tzv. kontrola različitih tjelesnih aktivnosti je najvažnija konačna uloga živčanog sustava. Ona nadzire kontrakciju odgovarajućih skeletnih mišića u tijelu, kontrakciju glatkih mišića u unutarnjim organima, lučenje endokrinih i egzokrinih žlijezda posvuda u tijelu. U tom su slučaju žlijezde i mišići efektori jer obavljaju funkciju kojima upravljaju živčani signali. Skeletne mišiće mogu nadzirati mnoge razine središnjeg živčanog sustava: kralježničnu moždinu, retikularnu tvar produljene moždine, ponsu i mezencefalone, bazalne ganglije, mali mozak i motoričku koru. Svaki od njih ima

svoju vlastitu ulogu tako da niži dijelovi sudjeluju u automatskim, trenutačnim motoričkim reakcijama tijela na osjetne podražaje, a viši dijelovi u hotimičnim pokretima što ih mozak nadzire procesima mišljenja.

Anatomski se živčani sustav dijeli na središnji i periferni živčani sustav (KONIG i LIEBICH, 2009.).

Središnji živčani sustav se sastoji od mozga i kralježnične moždine (KONIG i LIEBICH, 2009.). **Mozak** (encephalon) je smješten u lubanjskoj šupljini i okružen kostima glave. **Kralježnična moždina** (medulla spinalis) leži u kralježničnom kanalu. Anatomski gledano, mozak se dijeli na cerebrum – veliki mozak, cerebellum – mali mozak, truncus encephali – moždano deblo, medulla oblongata – produžena moždina, pons – most, mesencephalon – srednji mozak. Osim anatomske podijele mozga razlikujemo i embrionalnu podjelu.

Kralježnica i kralježnična moždina dijele se na: pars cervicalis - vratni dio, pars thoracica – prsni dio, pars lumbalis – slabinski dio, pars sacralis – križni dio i pars caudalis – repni dio.

Periferni živčani sustav izgrađuju živci (nervus) i gangliji.

Živci izlaze iz mozga i leđne moždine i granaju se po tijelu i poput kabela spajajući središnji živčani sustav sa svim dijelovima našeg tijela. Iz mozga izlazi 12 pari moždanih živaca ili nervi craniales. Oni izlaze s donje strane mozga i prolaze kroz otvore na lubanjskoj bazi. Granaju se na području glave i vrata i živčano podražuju, inerviraju to područje. Samo jedan od njih, deseti po redu, lutajući živac odlazi u prsnu i trbušnu šupljinu.

Imamo 12 kranijalnih živaca i to po redu: n.olfactorius - njušni živac, n.opticus - vidni živac, n.oculomotorius - okulomotorni živac, n.trochlearis - trohlearni živac, n.trigeminus - trodijelni živac, n.abducens - odmicački živac, n.facialis - lični živac, n.vestibulocochlearis - ravnotežno slušni živac, n.glossopharyngeus - jezično-ždrijelni živac, n.vagus - lutajući živac, n.accessorius - dodatni živac, n.hypoglossus - podjezični živac. Iz leđne moždine izlazi 31 par moždinskih živaca ili nervi spinales. Oni izlaze iz kralježničnog kanala kroz otvore među kralješcima. Nose nazive prema dijelu kralježnice kroz koji prolaze, te tako imamo: 8 pari vratnih živaca ili nervi cervicales, 12 pari prsnih živaca ili nervi thoracici, 5 pari slabinskih živaca ili nervi lumbales, 5 pari križnih živaca ili nervi sacrales, 1 par trtičnih živaca ili nervi coccygei (KONIG i LIEBICH, 2009.).

Gangliji izgrađuju nakupine tijela neurona na periferiji, izvan središnjeg živčanog sustava. U ganglijima se nalaze sinapse neurona na periferiji (KONIG i LIEBICH, 2009.).

Funkcionalna podjela središnjeg živčanog sustava na somatički i vegetativni ili autonomni živčani sustav (KONIG i LIEBICH, 2009.).

Somatički živčani sustav je sustav koji radi pod utjecajem naše volje i svijesti. To su veliki dijelovi mozga, leđne moždine i živaca kojima primamo podražaje iz vanjskog svijeta, obrađujemo ih i reagiramo na njih govorom, kretanjem, razmišljanjem, pamćenjem, osjećajima i sl.

Autonomni živčani sustav (vegetativni, visceralni) je sustav povezan s koordinacijom djelovanja unutrašnjih organa bitnih za život, između ostalog regulira disanje, krvotok, probavu, metabolizam, tjelesnu temperaturu, sekreciju, ravnotežu vode i elektrolita, reprodukciju te mnoge druge tjelesne funkcije. Znači on djeluje autonomno, bez kontrole svijesti, mimo naše volje i svijesti regulira sve životne funkcije. Zauzima manje dijelove mozga, leđne moždine i živaca. On se u funkcionalnom smislu dijeli na simpatikus i parasimpatikus. Simpatički živčani sustav djeluje katabolički i aktivira se kao odgovor na obranu organizma. Simpatikus ubrzava srčani rad, kontraktilnost mišića, bronhodilataciju, pojačava snagu mišića, znojenje dlanova, pojačava rad nadbubrežne žlijezde koja luči hormon adrenalin, raste arterijski krvni tlak itd. On zapravo pojačava rad organa koji su nužni za savladavanje neke stresne situacije: strah, ljutnja, uzbuđenje. Simpatikus lagano dominira danju. Parasimpatikus djeluje anabolički, tj on stimulira sekreciju i motilitet probavnog sustava, usporava srčani ritam i snižava krvni tlak. Parasimpatikus lagano dominira noću.

Dva glavna neurotransmitera u autonomnom živčanom sustavu su acetilkolin i noradrenalin. Vlakna koja luče acetilkolin nazivaju se kolinergička i uključuju sva preganglijska vlakna te postganglijska parasimpatička vlakna. Vlakna koja luče noradrenalin nazivaju se adrenergičkim i uključuju većinu postganglijskih simpatičkih vlakana.

2.2. FIZIOLOGIJA ŽIVČANOG SUSTAVA

Sve se informaciju središnjem živčanom sustavu prenose nizom neurona uglavnom u obliku živčanih akcijskih potencijala nazvanih jednostavno živčani impulsi. Svaki od tih impulsa može biti zaustavljen u tijeku prenošenja s neurona na neuron, promijenjen tako da jedan impuls uzrokuje više uzastopnih impulsa ili integriran s impulsima iz drugih neurona. Sve se

te funkcije mogu svrstati u sinaptičke funkcije neurona. Dvije su glavne vrste sinapsa i *to kemijske sinapse i električne sinapse* (GUYTON, 2003.). Gotovo sve sinapse koje služe za prijenos signala u središnjem živčanom sustavu jesu kemijske sinapse. U njima prvi neuron luči kemijsku tvar nazvanu neurotransmiteri ili, jednostavno, prijenosna tvar. Neurotransmiter djeluje na receptorsku bjelančevinu u membrani sljedećeg neurona te ga pobuđuje, koči ili na neki drugi način mijenja njegovu osjetljivost. Do danas je otkriveno više od 40 prijenosnih tvari, a među tvarima o kojima se najviše zna jesu acetilkolin, noradrenalin, histamin, gama-aminomaslačna kiselina GABA, glicin, serotonin i glutamat (GUYTON, 2003.). Kemijske sinapse imaju izvanredno važno obilježje, a to je da prenose signale uvijek u jednom smjeru tj. od neurona koji luči prijenosnu tvar - presinaptički neuron pa do neurona na koji ta tvar djeluje - postsinaptički neuron. To je načelo jednosmjernog provođenja kroz kemijske sinapse, veoma bitan te živčanom sustavu omogućuje obavljanje mnoštvo funkcija, dok se kroz električne signal prenosi u oba smjera (GUYTON, 2003.).Glavna značajka **električne sinapse** jesu kanali otvoreni za izravni prijenos tekućine, koji provode električnu struju iz jedne stanice u drugu. Većinu tih kanala tvore male bjelančevinaste tubularne tvorbe, nazvane pukotinska spojišta, koje omogućuju nesmetano gibanje iona iz unutrašnjosti jedne stanice u unutrašnjost druge stanice (GUYTON, 2003.).

Fiziološka građa sinapse

Tipični motoneuron građen je od tri glavna dijela: od tijela ili some koje je glavni dio neurona, jedan akson koji se od some proteže u periferni živac što napušta moždinu i dendrita, brojnih izdanaka some koji se prostiru do jedan milimetar u okolna područja. Na površini dendrita i some motoneurona nalazi se između 10.000 do 200.000 čvorića koje nazivamo presinaptičkim završecima. Elektronskim mikroskopom ustanovljeno je da presinaptički završeci nalikuju malim okruglim ili ovalnim čvorićima, pa ih se naziva završni čvorići, dugmad (GUYTON ,2003.)

Presinaptički završetak odvojen je od some postsinaptičkog neurona *sinaptičkom pukotinom.* U završetku su dvije tvorba koje su važne za ekscitacijske odnosno inhibicijske funkcije sinapse, a to su transmiterski prijenosni mjehurići i mitohondrij. *Tranmsiterski mjehurići* sadrže transmitersku tvar koja kad se oslobodi u sinaptičku pukotinu ekscitira ili inhibira postsinaptički neuron. Do ekscitacije će doći ako se na neuronskoj membrani nalaze ekscitacijski receptori, a do inhibicije ako se nalaze inhibicijski receptori. Uloga *mitohondrija* je da namiču energiju za sintezu nove prijenosne tvari, odnosno da pribavljaju adenozin

trifosfat. Kada se akcijski potencijal proširi presinaptičkim završetkom, depolarizacija membrane uzrokuje da se u sinaptičku pukotinu isprazni mali broj transmiterskih mjehurića, oslobođeni mjehurići uzrokuju promjene na membrani postsinaptičkog neurona i to u vidu ekscitacije ili inhibicije ovisno o njegovim receptorskim karakteristikama (GUYTON, 2003.).

Da bi akcijski potencijal uzrokovao oslobađanje transmiterskih mjehurića iz presinaptičkih završetaka važna je uloga kalcijevih iona što ćemo ukratko objasniti. Stanična membrana koja prekriva presinaptički završetak se naziva presinaptička membrana. Ona sadrži veliki broj kalcijevih kanala. Kada akcijski potencijal djeluje na završetak, kanali se otvoraju pa u završetak ulazi velika količina kalcijevih iona. Potom se oslobađa ona količina prijenosne tvari koja je razmjerna broju kalcijevih iona što ulaze u završetak. Kalcijevi ioni nakon što uđu u presinaptički završetak vežu se s posebnim molekulama bjelančevina na unutarnjoj površini presinaptičke membrane nazvanim mjestima za oslobođenje. To vezanje kalcijevih iona s molekulama bjelančevine uzrokuje stapanje transmiterski mjehurići s mjestom za oslobađanje i izbacivanje van procesom egzocitoze. Poslije jednog akcijskog potencijala iz nekoliko se mjehurića oslobađa prijenosna tvar u pukotinu (GUYTON, 2003.).

U presinaptičkom završetku ima dovoljno mjehurića za prijenos od nekoliko stotina do više od 10.000 akcijskih potencijala.

Funkcija receptorskih bjelančevina - membrana postsinaptičkog neurona sadrži velike količine receptorskih bjelančevina. Ti receptori imaju dvije važne komponente, i to:

1. Veznu komponentu koja iz membrane strši prema van u sinaptičku pukotinu, te se tu veže s neurotransmiterom iz presinaptičkog završetka.

2. Ionofornu komponentu koja se proteže cijelom membranom do unutrašnjosti postsinaptičkog završetka. Postoje dvije vrste ionofora. Ionski kanal koji omogućuje prolazak specifične vrste iona, te s obzirom da imamo katione i anione kao ionofore, jednako tako unutar ionski kanala razlikujemo anionske i kationske kanale. Kationski kanali omogućuju prolazak natrijevih iona, a katkad propuštaju kalcijeve i kalijeve. Prijenosna tvar koja otvara kationske kanale naziva se ekscitacijski transmiter, jer je zbog otvaranja kationskih kanala omogućeno ulaženje pozitivno nabijenih natrijevih iona, što ekscitira postsinaptički neuron. Anionski kanali uglavnom propuštaju kloridne ione, te otvaranje pak anionskih kanala omogućuje ulaženje negativnih

električnih naboja što inhibira živčanu stanicu. Prijenosna tvar koja otvara te kanale se naziva inhibicijski transmiter (GUYTON, 2003.).

Već smo prije spomenuli takozvane **ekscitacijske** i **inhibicijske receptore**. Njihovo postojanje nam je od izuzetne važnosti jer daje dodatnu dimenziju živčanoj funkciji tj. omogućuje obuzdavanje i poticanje živčane aktivnosti.

Ekscitacija je otvaranje natrijevih kanala što omogućuje ulaženje velike količine pozitivnih električnih naboja u unutrašnjost postsinaptičke stanice, smanjeno provođenje kroz kloridne ili kalijske kanale ili kroz obje vrste kanala te membranski potencijal na unutarnjoj strani postaje pozitivniji od normalnog što uzrokuju ekscitaciju.

Inhibicija je otvaranje kloridnih kanala kroz receptorsku molekulu, povećanje vodljivosti za kalijeve ione kroz receptor te to omogućuje pozitivnim ionima difuziju prema van, što u neuronu uzrokuje posvećenje negativnosti i inhibicijski učinak (GUYTON, 2003.).

Kemijske tvari koje djeluju kao sinaptički prijenosnici su uglavnom niskomolekularni prijenosnici brzoga djelovanja koji uzrokuju većinu akutnih reakcija živčanog sustava. Nasuprot njima imamo i neuropeptidne prijenosnike koji potiču trajnije aktivnosti, kao što su dugotrajnije promjene broja neuronskih receptora, trajniju otvorenost ili zatvorenost nekih ionskih kanala. Niskomolekularni prijenosnici građeni su od malih molekula i sintetiziraju se u citosolu presinaptičkih završetaka, a zatim se aktivnim prijenosom apsorbiraju u brojne transmiterske mjehuriće. Kad god akcijski potencijal dospije do presinaptičkog završetka, istodobna se iz nekoliko mjehurića prijenosna tvar oslobađa u sinaptičku pukotinu (20-30nm). Mjehurići u kojima su pohranjeni i iz kojih se oslobađaju niskomolekularni prijenosnici neprestano se ponovno iskorištavaju. Pošto se mjehurići spoje sa sinaptičkom membranom i otvore prema van kako bi oslobodili prijenosnu tvar, membrana mjehurića najprije jednostavno postane dijelom sinaptičke membrane, no nakon nekoliko sekunda ili minuta vezikularni se dijelovi membrane uvrnu prema natrag, u unutrašnjost presinaptičkog završetka, te se odvoje tako tvoreći nove mjehuriće. Acetilkolin je tipičan niskomolekularni prijenosnik koji udovoljava načelima sinteze i oslobađanja što smo ih naveli. Acetilkolin se u presinaptičkim završecima sintetizira iz acetil-koenzima A i kolina u nazočnosti enzima kolin-acetil-transferaze, nakon čega se acetilkolin prenosi u specifične mjehuriće. Kada se acetilkolin oslobodi iz mjehurića u sinaptičku pukotinu, opet se brzo razgradi na acetat i kolin, pritom sudjeluje enzim kolinesteraza (GUYTON, 2003.).

Od važnijih niskomolekularnih prijenosnika imamo acetilkolin, koji smo detaljno opisali, noradrenalin, dopamin, GABA gama-aminomaslačnu kiselinu, glutamat, serotonin i dušikov oksid (GUYTON, 2003.).

Posebne značajke sinaptičkog prijenosa:

- Zamor sinaptičkog prijenosa je pojava koja se događa kada se ekscitacijske sinapse podražuju velikom učestalošću, te je frekvencija izbijanja postsinaptičkih neurona u početku vrlo velika, a u sljedećim se milisekundama ili sekundama postupno smanjuje. Zamor je najvjerojatniji razlog što jenjava prevelika podraženost mozga za vrijeme epileptičnog napadaja, te sam napadaj prestaje. Uglavnom nastaje zbog iscrpljenja zaliha prijenosne tvari u sinaptičkim završecima (GUYTON, 2003.).

- Učinak acidoze i alkaloze na sinaptički prijenos - neuroni su vrlo osjetljivi na promjene pH u okolnoj intersticijskoj tekućini. Tako alkaloza znatno povećava podražljivost neurona. U slučaju da arterijski pH naraste s normalne vrijednosti 7.4 na 7.8 ili 8.0, često će zbog povećanje podražljivosti neurona nastati cerebralni epileptički grčevi. Suprotno ovom alkaloza izrazito smanjuje aktivnost neurona. Tako će smanjenjem pH sa vrijednosti 7.4 na vrijednost koja je manja od 7.0 doći do razvoja komatoznog stanja (GUYTON, 2003.).

- Učinak hipoksije na sinaptički prijenos-podražljivost neurona uvelike ovisi i o samoj opskrbi kisikom. Prestanak opskrbe kisikom tijekom samo nekoliko sekundi može uzrokovati potpunu nepodražljivost neurona (GUYTON, 2003.).

- Učinak lijekova na sinaptički prijenos- neki lijekovi će povećati, a neki će pak smanjiti podražljivost neurona. Tako će kofein, teofilin, teobromin povećati podražljivost neurona, i to na način da snize njihov prag podražljivosti. Strihnin je jedna od najpoznatijih tvari koja povećava podražljivost neurona , ali ne tako da snižava prag, već sprječavanjem djelovanja nekih normalnih inhibicijskih prijenosnika na neurone. Posljedica toga su teški tonični grčevi mišića. Nasuprot tome većina anestetika uzrokuje smanjenje sinaptičkog prijenosa na mnogim mjestima živčanog sustava (GUYTON, 2003.).

- Sinaptičko usporenje - u tijeku prijenosa živčanog signala s presinaptičkog neurona na postsinaptički neuron određeno se vrijeme potroši na ove procese: oslobađanje

prijenosne tvari iz presinaptičkog završetka, difuzija prijenosnika do membrane postsinaptičkog neurona, djelovanje prijenosnika na membranski receptor, učinak prijenosnika na povećanje propusnosti membrane te difuzija natrija u unutrašnjost, a najkraće vrijeme za sva ta zbivanja iznosi 0.5 milisekunda. To se vrijeme naziva sinaptičkim usporenjem. To je vrijeme dostatno ekscitacijskom postsinaptičkom potencijalu da se poveća na vrijednost dostatno veliku da potakne akcijski potencijal (GUYTON, 2003.).

3. ANATOMIJA I FIZIOLOGIJA MIŠIĆNOG SUSTAVA

3.1. ANATOMIJA MIŠIĆNOG SUSTAVA

Mišići su građeni od mišićnog tkiva, a prema tipu mišićnog tkiva koje ih izgrađuje možemo razlikovati glatke i poprečnoprugaste mišiće. Postoje tri tipa mišićnog tkiva u tijelu koja se međusobno razlikuju po svojoj strukturi i funkciji, a to su poprečnoprugasto skeletno mišićno tkivo, glatko mišićno tkivo i poprečnoprugasto srčano mišićno tkivo. Radom glatkog i srčanog mišićnog tkiva ne upravljamo svjesno.

Mišićne stanice su duge i tanke i često ih nazivamo mišićnim vlaknima. One predstavljaju osnovnu strukturnu i funkcionalnu jedinicu te, za razliku od vezivnog tkiva gdje vlakno predstavlja nestaničnu strukturu, ovdje vlakno označava pravu stanicu čija je osnovna fiziološka značajka sposobnost kontrakcije (KOZARIĆ, 1998.). To ćemo kasnije i objasniti. Riječ je o multineuklearnoj stanici, odnosno o stanici s jednom ili većim brojem jezgara, što varira u odnosu na dužinu samog vlakna. Građena je od **sarkoleme,** koja je analogna staničnoj membrani ostalih stanica, u kojoj se nalazi **sarkoplazma** - citoplazma sa staničnim organelima. Kontraktilni elementi – **miofilamenti**, sastavljeni su od proteinskih molekula, aktina i miozina i nalaze se pravilno razmješteni u sarkoplazmi. Dužinom vlakna u sarkoplazmi se pružaju mišićna vlakanca odnosno **miofibrile.** Između miofibrila nalaze se mitohondriji koji služe za dobivanje energije u stanici, a u sarkoplazmi se nalazi velika količina glikogena. To omogućuje mišićnom vlaknu kao osnovnoj jedinici mišićnog tkiva da se može skratiti i rastegnuti za polovicu svoje duljine od one u mirovanju. Između mišićnih vlakana nalazi se rahlo vezivno tkivo - **endomizij.** Vlakna se udružuju u snopiće koji su isto obavijeni vezivom kojeg čini neformirano vezivno tkivo, a naziva se **perimizij.** Sloj vezivnog tkiva obavija cijeli mišić, a nazivamo ga **epimizij.** On je povezan s ovojnicom od formiranog vezivnog tkiva, a zove se fascija. Mišići sa sličnim djelovanjem obično se udružuju u skupine, a nalaze se u odjeljcima, koje odjeljuju vezivne pregrade odgovarajuće fascije koja obavija taj dio tijela.

Mišić možemo gledati kao parenhimatozni organ koji se sastoji od mišićnog tkiva i strome. **Stromu** čini rahlo vezivno tkivo koje mišićna vlakna povezuje u jedinicu, dajući joj oblik, a pritom još osiguravajući dovod krvnih žila, limfnih žila i živčanih vlakana do svakog mišićnog vlakna.

Na svakom mišiću razlikujemo njegovo hvatište ili insertio, potom glavu ili caput te trbuh ili venter. Mišići obično prelaze preko bar jednog zgloba i hvataju se na krajeve kostiju. Neki se mišići hvataju na kožu kao što su mišići lica, a neki na sluznicu kao što su mišići jezika, neki su učvršćeni za fasciju, a neki tvore kružne vrpce.

Poprečnoprugasto mišićno tkivo nalazimo u uobičajenim skeletnim mišićnim skupinama i mišićima koji se nalaze ispod kože i daju oblik tijelu, a njegovim kontrakcija upravlja središnji živčani sustav i pod utjecajem je naše volje. **Glatko mišićno tkivo** nalazi se u stjenci šupljih organa kao što su crijeva, mokraćni mjehur, krvne žile, maternica te je van naše volje i neovisno o njoj upravlja radom mišića, odnosno pod izravnom je kontrolom vegetativnog ili autonomnog živčanog sustava**. Srčano mišićno tkivo** također je poprečnoprugasto mišićno tkivo, a njegovim kontrakcijama upravlja autonomni živčani sustav.

Poprečnoprugasto mišićno tkivo izgrađeno je od velikog broja izduženih cilindričnih stanica (vlakana) koje formiraju snopove. Vlakna su okružena vezivnim tkivom koje okružuje i vanjske rubove mišića formirajući ovojnicu-epimizij (MATONIČKI I ERBEN, 1994.). Stanična membrana mišićne stanice sarkolema, a citoplazma sarkoplazma i ona sadrži puno mitohondrija potrebnih za kontrakciju. U citoplazmi mišićnih stanica nalaze se dugi proteinski lanci miofilamenti koji formiraju snopove tzv. mišićna vlakanca ili miofibrile.

Miofilamente grade tri vrste bjelančevina i to: tropomiozin te aktin i miozin koji sudjeluju u samoj kontrakciji vlakna. Tanki filamenti uglavnom građeni od aktina i debeli filamenti građeni od miozina pravilno su naizmjenično raspoređeni u mišićnom vlakancu što rezultira karakterističnim vidnim svojstvom poprečne prugavosti, po čemu je i sam mišić dobio ime. Debeli filamenti miozina zauzimaju središnji dio sarkomere i djelomično se preklapaju s tankim filamentima aktina. To mjesto na mikroskopskom preparatu je deblje, dvostruko lomi svjetlost, što rezultira tamnom anizotropnom prugom (A pruga) na preparatu. Tanki filamenti se djelomično protežu između debelih filamenata dok su drugim krajem pričvršćeni za Z-membranu. Prostor između dvije Z-membrane čini funkcionalnu jedinicu mišićnog vlakna - sarkomeru. Mjesta na mikroskopskom preparatu gdje se nalaze samo filamenti aktina čine svjetliju izotropnu prugu (I pruga). Anizotropna-tamna i izotropna-svijetla pruga se izmjenjuju na mikroskopskom preparatu i to daje dojam poprečne prugavosti. U središnjem dijelu tamne A pruge nalazi se H pruga, malo svjetlija i to su samo filamenti miozina koji se ne preklapaju s aktinom, a u njenom središtu je svjetlija M-crta.

Za ovaj tip mišića karakteristične su brze kontrakcije jakog intenziteta. Mišićno vlakno povezano je sa živčanom vlaknom (aksonom) tvoreći tako neuro-mišićnu ploču.

Skeletno mišićno tkivo heterogena je sastava i građeno je od triju tipova mišićnih vlakana čije je međusobni odnos različit u pojedinim mišićima. Znači postoji tri tipa vlakana koja su označena kao crvena, bijela i intermedijarna. Crvena mišićna vlakna su u pravilu malog promjera s mnogo mitohondrija i s mnogo mioglobina. Upravo taj pigment u mitohondrijima takozvani citokromi i mioglobin daju im crvenu boju. Metabolizam crvenih vlakana temelji se na aerobnim procesima razgradnje masnih kiselina, a kontrakcije su im spore i dugotrajne.

Bijela mišićna vlakna su većeg promjera i imaju malu količinu mioglobina i malo mitohondrija. Upravo zbog malog broja mitohondrija i slabe krvožilne opskrbe njihov metabolizam se temelji na anaerobnoj glikolizi, a kontrakcije su im brze, ali kratke. Intermedijarna mišićna vlakna imaju strukturne i metaboličke karakteristike i bijelih i crvenih mišićnih vlakana. Za racionalan potrošak energije u mišićnim vlaknima bitan je njihov promjer. Tako se vlakna manjeg promjera uključuju u rad prva, a zatim se i prema stupnju opterećenja mišića, uključuju i vlakna većeg promjera (KOZARIĆ, 1998.).

Glatko mišićno tkivo posjeduje stanice, odnosno vlakna koja su vretenasta oblika, ali ne formiraju snopove, već stvaraju naslage ili slojeve koji prstenasto okružuju stjenku šupljih organa ili se pružaju uzdužno 1994) Pod elektronskim mikroskopom stanica glatkog mišićnog tkiva izgleda prozračno tj. u njezinoj se sarkoplazmi ne nalaze izrazito kontrastni elementi. A osobitost građe glatkog mišićnog tkiva jest međusobni odnos aktinskih i miozinskih niti. Snopovi su miofilamenata u stanici međusobno raspoređeni tako da tvore rešetkastu mrežu. Svaki se snop sastoji od tankih filamenata aktina i tropomiozina promjera 5-7 nm te debelih miozinskih filamenata promjera 12-16 nm. Miozin u glatkom mišićnom tkivu ima miozinske glavice raspoređene duž cijele svoje dužine, a prazna se područja nalaze na krajevima filamenata. Takva molekularna građa miozinskih filamenata omogućuje veće prekrivanje aktinskih molekula i veći stupanj kontrakcije. U glatkom mišićnom tkivu nema neuromuskularnih veza pa aksoni živaca završavaju nizom proširenja u vezivnom tkivu endomizija. Kako miofilamenti u sarkoplazmi glatkih mišićnih vlakana nisu pravilno raspoređeni, izostaje pravilna ispruganost pod mikroskopom kao kod poprečnoprugastog mišićnog tkiva.

Na osnovi inervacije i funkcije mogu se razlikovati dva tipa glatkog mišićnog tkiva:

1. Glatko mišićno tkivo koje ima bogatu inervaciju kontrahira se brzo i simultano. Takvo mišićje nalazimo u šarenici, srednje velikim arterijama i u ductus deferens.

2. Glatko mišićno tkivo inervirano s malo živčanih okončina i kontrakcije su spore jer se podražaj širi s jednog na drugo vlakno preko neksusa. Takav tip inervacije nalazimo u utrobnim organima i malim krvnim žilama. U utrobnim se organima opažaju dva tipa kontrakcija. Ritmične kontrakcije su spontane valovite kontrakcije koje nastaju impulsima iz samoga tkiva. Tonička se kontrakcija očituje djelomičnom kontrakcijom mišićnog tkiva tako da ono dobiva određenu napetost ili tonus (KOZARIĆ, 1998.).

Srčano mišićno tkivo je građeno od stanica odnosno vlakana koja su puno kraća nego kod poprečnoprugastog mišićnog tkiva, ali zbog pravilnog rasporeda miofilamenta u sarkoplazmi također pokazuju poprečnu ispruganost pod mikroskopom (MATONIČKIN i ERBEN, 1994.). Stanice srčanog mišićnog tkiva se granaju i međusobno su povezane jedna s drugom. Dodirno mjesto susjednih stanica u jednom vlaknu naziva se spojna ploča ili disci intercalares, a preko svih njih se šire kontrakcije u valovima. To rezultira pravilnom ritmom koji započinje u srčanim stanicama najbržeg ritma, u takozvanom području sinus-atrijskog čvora. Ukoliko bi stanice ovog područja prestale odašiljati impulsni ritam, tu bi ulogu preuzele ostale srčane stanice samo u sporijem ritmu. Ovaj tip srčanog mišićnog tkiva dolazi samo u srcu i u početnom dijelu velikih krvnih žila koje izlaze iz srca. U srčanom mišićnom tkivu razlikujemo ventrikularna, atrijalna i Purkinijeva mišićna vlakna. Metabolizam mišićnih stanica srca je izrazito aeroban, pa je srčani mišić vrlo dobro vaskulariziran.

3.2. FIZIOLOGIJA MIŠIĆNOG SUSTAVA

Osnovna fiziološka karakteristika mišićnog sustava je sama sposobnost kontrakcije koju ćemo i opisati. Poticanje i tijek mišićne kontrakcije pojavljuje se sljedećim uzastopnim redoslijedom:

1. Akcijski potencijal putuje uzduž motoričkog živca do njegovih završetaka na mišićnim vlaknima.

2. Na svakom završetku živac luči malu količinu neurotransmiterske tvari acetilkolina.

3. Acetilkolin lokalno djeluje na membranu mišićnog vlakna te otvara brojne kanale regulirane acetilkolinom što se protežu kroz bjelančevinske molekule koje plutaju u membrani.

4. Otvaranje kanala reguliranih acetilkolinom omogućuje ulaženje velikih količina natrijevih iona u unutrašnjost membrane mišićnog vlakna. To potiče stvaranje akcijskog potencijala u mišićnom vlaknu.

5. Akcijski potencijal putuje uzduž membrane mišićnog vlakna na isti način kao i uzduž membrane živčanog vlakna.

6. Akcijski potencijal depolarizira mišićnu membranu, a veliki dio električne struje akcijskog potencijala ide duboko unutar mišićnog vlakna. Time se iz sarkoplazmatske mrežice oslobađa velika količina kalcijevih iona koji su bili pohranjeni unutar mrežice.

7. Kalcijevi ioni potiču privlačne sile između aktinskih i miozinkih niti, što uzrokuje njihovo međusobno klizanje. To je **kontraktilni proces**.

8. U djeliću sekunde membranska kalcijska crpka vraća kalcijeve ione u sarkoplazmatsku mrežicu gdje oni ostaju pohranjeni do novog akcijskog potencijala. To uklanjanje iona kalcijevih iona iz miofibrila odgovorno je za završetak mišićne kontrakcije (GUYTON, 2003.).

Klizni mehanizam kontrakcije. U relaksiranom stanju krajevi aktinskih niti, koje potječu iz susjednih Z-ploča,međusobno se vrlo malo preklapaju, a istodobno priliježu uz miozinske niti. Suprotno tome, pri kontrahiranom stanju te su aktinske niti uvučene među miozinske niti pa se njihovi krajevi tada međusobno mnogo više preklapaju. Nadalje aktinske niti privuku Z-ploče prema krajevima miozinskih niti. Prema tome, mišićna kontrakcija nastaje mehanizmom klizanja niti. Uzrok klizanja su mehaničke sile koje nastaju međusobnim djelovanjem poprečnih mostova na miozinskim nitima s aktinskim nitima. Dok traje stanje mirovanja te su sile inhibirne. No ako se akcijski potencijal proširi po membrani mišićnog vlakna, to će dovesti do otpuštanja velike količine kalcijevih iona iz sarkoplazmatske mrežice. Ti ioni brzo prodiru u miofibrile i aktiviraju sile između aktinskih i miozinskh niti pa započne proces kontrakcije. Za taj proces je potrebna energija, koja potječe iz veza bogatih energijom u ATP, koji se razgrađuje u adenozin-difosfat (ADP) pri čemu se oslobađa energija (GUYTON, 2003.).

Motorička jedinica. Svaki motoneuron koji izlazi iz kralježnične moždine inervira veći broj mišićnih vlakana. Broj vlakana ovisi o vrsti mišića. Sva mišićna vlakna koja inervira jedno jedino motoričko živčano vlakno zovu se motorička jedinica. Općenito govoreći, mali mišići

koji brzo reagiraju i koji se moraju precizno nadzirati, u svakoj motoričkoj jedinici imaju samo nekoliko mišićnih vlakana (npr. u nekim mišićima grkljana postoje samo dva do tri vlakna). Veliki mišići koji ne zahtijevaju precizan nadzor, kao soleus, mogu imati nekoliko stotina mišićnih vlakana u motoričkoj jedinici. Mišićna vlakna u svakoj motoričkoj jedinici ne drže se sva unutar mišića na okupu, nego se s drugim motoričkim jedinicama isprepleću mikrosnopićima od 3-15 vlakana. Takvo isprepletanje omogućuju da se pojedine motoričke jedinice kontrahiraju tako da se kontrakcija jedne potpomaže kontrakcijom druge, a ne tako da se kontrahiraju kao odijeljeni segmenti mišića (GUYTON, 2003.).

Prijenos impulsa sa živca na vlakna skeletnih mišića: neuromuskularni spoj. Skeletna mišićna vlakna inervirana su debelim, mijeliniziranim živčanim vlaknima koji potječu iz motoneurona prednjih rogova kralježnične moždine. Svaki živčani završetak povezan je s mišićnim vlaknom u neuromuskularnom spoju koji se nalazi otprilike na sredini mišićnog vlakna, pa akcijski potencijal u vlaknu putuje u oba smjera prema njegovim krajevima. U svakom mišićnom vlaknu, osim u njih 2%, postoji jedan neuromuskularni spoj. Živčano se vlakno na svojem kraju grana, čineći splet razgranatih živčanih završetaka koji se utiskuju u mišićno vlakno. Cijela se struktura zove **motorička završna ploča**. Nju prekriva jedna ili više Schwannovih stanica koje završnu ploču izoliraju od okolne tekućine. Prostor između završetka aksona i membrane mišićnog vlakna naziva se **sinaptičkim prostorom** ili **sinaptičkom pukotinom.** Taj je prostor širok od 20 do 30 nm. Na dnu žlijeba nalaze se brojni mali nabori mišićne membrane koje nazivamo **subneuralne pukotine**, a uloga im je da povećavaju površinu na koju može djelovati sinaptička prijenosna tvar. U završetku aksona nalaze se brojni mitohondriji koji priskrbljuju adenozin-trifosfat ATP, izvor energije potreban za sintezu ekscitacijskog transmitera acetilkolina, koji podražuju membranu mišićnog vlakna. Acetilkolin se stvara u citoplazmi živčanog završetka i odande se apsorbira u brojne sinaptičke mjehuriće, kojih u završecima jedne završne motoričke ploče ima oko 300.000. U sinaptičkom prostoru nalazimo i enzim acetilkolin-esteraze koji razgrađuje acetilkolin nakon što se izlučio iz sinaptičkih mjehurića, dok ga manja količina difuzijom izlazi iz sinaptičkog prostora. Kada živčani impuls stigne do neuromuskularnog spoja iz živčanih se završetaka u sinaptički prostor ispusti oko 125 mjehurića s acetilkolinom. S unutarnje strane živčanog vlakna nalaze se guste prečke. S obiju strana svake prečke nalaze se nalaze se bjelančevinske čestice, a pretpostavlja se da su to kalcijski kanali regulirani naponom. Kada se akcijski potencijal proširi ovi se kanali otvore, te velika količina kalcije difundira iz sinaptičkog prostora u unutrašnjost živčanog završetka. Smatra se kako kalcijevi ioni privlače mjehuriće s

acetilkolinom i pomiču ih prema onom dijelu živčane membrane gdje se nalaze guste prečke. Mjehurići se zatim stope s membranom živčanog završetka te procesom egzocitoze izluče acetilkolin u sinaptički prostor. Osim kalcijskih kanala postoje još ionski kanali regulirani acetilkolinom. Ionski kanali su uglavnom smješteni oko ulaznog dijela subneuralnih pukotina, neposredno ispod područja gustih prečki odakle se acetilkolin oslobađa u sinaptičku pukotinu. Kada dođe do otvaranja tih kanala ostvaruje se njihov glavni učinak - naviranje velikog broja natrijevih iona, a time i velike količine pozitivnog naboja u unutrašnjost vlakna. Tako na unutrašnjoj strani membrane mišićnog vlakna nastaje lokalna pozitivna promjena potencijala, koju nazivamo **potencijalom završne ploče**. **On pobuđuje akcijski potencijal** koji se širi duž mišićne membrane te uzrokuje mišićnu kontrakciju. Kroz ove kanale prolazi veliki i najveći broj natrijevih iona i to iz dva razloga. Prvi razlog je taj da su samo dva pozitivna iona u dovoljno velikoj koncentraciji da bi došla u obzir - natrijevi ioni u izvanstaničnoj i kalijevi ioni u staničnoj tekućini. Drugo, izrazito negativni potencijal s unutarnje strane mišićne membrane -80 do -90mV privlači pozitivno nabijene natrijeve ione u unutrašnjost vlakna (GUYTON, 2003.).

Tvari koje podražuju mišićno vlakno, a djeluju slično acetilkolinu su metakolin, nikotin, karbakol i ostali, a razlika između tih tvari i acetilkolina je da na njih ne djeluje enzim acetilkolin-esteraza (GUYTON, 2003.).

Tvari koje prekidaju prijenos u neuromuskularnom spoju su kurariformne tvari. To je skupina tvari koje mogu spriječiti prijenos impulsa sa završne ploče na mišić na način da blokiraju djelovanje acetilkolina na mjestu gdje se nalaze acetilkolinski receptori.Na taj način oslobođeni acetilkolin ne može dovoljno povećati propusnost kanala mišićne membrane da bi nastao akcijski potencijal (GUYTON, 2003.).

Tvari koje podražuju neuromuskularni spoj inaktivacijom acetilkolin-esteraze su neostigmin i fiziostigmin, a inaktivacijom tog enzima, koji se inače normalno luči u sinapsi, neće hidrolizirati acetilkolin koji se luči na završnoj ploči. To izaziva mišićni spazam, a ako spazam zahvati mišiće grkljana može doći do smrti zbog ugušenja (GUYTON, 2003.).

Sustav poprečnih cjevčica. Skeletno mišićno vlakno toliko je debelo da akcijski potencijal koji se širi površinskom membranom gotovo i ne proizvode tok struje duboko unutar vlakna. Kako bi započela mišićna kontrakcija, električna struje mora doprijeti duboko u mišićno vlakno, do svake miofibile. To se postiže da se akcijski potencijal prenosi uzduž poprečnih

cjevčica, takozvanih T-cjevčica i promjena potencijala tim cjevčicama odlazi duboko u unutrašnjost. T-cjevčice su vrlo tanke i poprečno prolaze uz miofibrile (GUYTON, 2003.).

Sarkoplazmatska mrežica. Priliježe uz T-cjevčice, a jedno od njenih osnovni svojstava je što u mjehurićastim cjevčicama sadrži velike količine kalcijevih iona. Mnogi se od tih iona otpuštaju kada u T–cjevčici nastane akcijski potencijal. Kada sarkoplazmatske cjevčice otpuste kalcijeve ione i kada oni difundiraju u miofibrile, mišićna kontrakcija potraje sve dok je u tekućini miofibrila velika koncentracija kalcijevih iona. No kalcijska crpka koja se nalazi u stjenkama sarkoplazmatske mrežice i koja je uvijek aktivna, neprekidno prebacuje kalcijeve ione iz miofibrila natrag u sarkoplazmatske cjevčice. Ta crpka može kalcijeve ione unutar cjevčica koncentrirati oko 10.000 puta. Osim toga, unutar mrežice postoji bjelančevina **kalsekvestrin** koja može vezati i do 40 puta više kalcija nego što ga ima u ionskom stanju. Zbog tako obilnog prijenosa kalcija u sarkoplazmatsku mrežicu, kalcijevi ioni gotovo posve nestanu iz tekućine miofibrila. Stoga koncentracija kalcijevih iona u miofibrilama se održava na vrlo niskoj razini, a mišić ostaje relaksiran. S druge strane pri maksimalnom podraživanju sustav T-cjevčica i sarkoplazmatske mrežice otpušta se dovoljno kalcijevih iona da se njihova koncentracija u tekućini oko miofibrila poveća. To je oko deset puta više od koncentracije potrebne za maksimalnu mišićnu kontrakciju. Odmah nakon toga kalcijska crpka ponovno odstrani kalcijeve ione. Ta plima kalcija u prosječnom vlaknu skeletnog mišića traje oko 1/20 sekunde. U nekim skeletnim mišićnim vlaknima ta plima može trajati i do nekoliko puta dulje, a u drugima nekoliko puta kraće. U srčanom mišiću plima kalcija traje oko 1/3 sekunde jer akcijski potencijal u srcu traje dugo. **Mišićna kontrakcija nastaje upravo za vrijem plime kalcijevih iona** (GUYTON, 2003.).

Kontrakcija glatkog mišićnog sustava

Postoje dvije osnovne podjele glatkog mišića i to na:

1. Višejedinični glatki mišić - sastoji se od odijeljenih glatkih mišićnih vlakana gdje svako vlakno djeluje neovisno o drugim vlaknima i često ga inervira jedan živčani završetak. Vlakna ovog mišića nalazimo u cilijarnom mišiću oka, piloerekcijskim mišićima koji pod draženi simpatičkim živčanim završetkom, uspravljaju dlake.

2. Jednojedinični glatki mišić - riječ je o ukupnoj masi stotine do tisuće vlakana koja se zajedno kontrahiraju kao da je posrijedi jedna jedinica. Ova vrsta mišića nalazi se u stjenci crijeva, mokraćovoda, maternice... (GUYTON, 2003.).

Većina se skeletnih mišića kontrahira i relaksira brzo, dok kontrakcije glatkih mišića traju dugo i tonično. Prema ovom možemo očekivati da postoje neke fizikalne i kemijske razlike u kontrakciji ovih mišića. Neke od njih ćemo i navesti.

Sporost ciklusa miozinskih poprečnih mostova. Smatra se da je trajanje onog dijela ciklusa u kojem su poprečni mostovi vezani za aktinske niti, a to je najvažniji čimbenik koji određuje silu kontrakcije, u glatkom mišiću znatno produljen. Razlog sporosti ovog ciklusa može biti to što glavice poprečnih mostova imaju mnogo manju ATPaznu aktivnost od glavica u skeletnim mišićima. Time je veoma smanjena razgradnja ATP koji daje energiju za pomake glavica (GUYTON, 2003.).

Energija potrebna za održavanje kontrakcije glatkog mišića. Glatki mišić za postizanje iste kontrakcije napetosti troši 10 do 300 puta manje energije od skeletnog mišića. Smatra se da je to posljedica vrlo sporog ciklusa vezanja poprečnih mostova kao i činjenice da je za svaki ciklus potrebna samo jedna molekula ATP-a, bez obzira na trajanje ciklusa.

Sporost započinjanja kontrakcije i relaksacije glatkog mišića. Tipični glatki mišić počinje se kontrahirati 50 do 100 milisekundi poslije podražaja i otprilike nakon pola sekunde postiže maksimalnu kontrakciju. Zatim tijekom iduće 1 do 2 sekunde kontrakcija popušta. Prema tome ukupna kontrakcija traje 1 do 3 sekunde, što je oko trideset puta dulje od pojedinačne kontrakcije skeletnog mišića. Razlog ovom je sporost vezanja i odvajanja poprečnih mostova i aktinskih niti.

Sila mišićne kontrakcije. Maksimalna sila kontrakcije glatkog mišića često je čak i veća od kontrakcijske sile skeletnog mišića.

Održavanje dugotrajnih kontrakcija glatkog mišića mehanizmom „zasuna“. **E**nergija koja se troši za održavanje kontrakcije često je minimalna i katkad iznosi samo 1/300 energije koja se troši za sličnu kontinuiranu kontrakciju skeletnog mišića. To je tzv. mehanizam zasuna. On je važan zato što se dugotrajna tonična kontrakcija u glatkom mišiću može održavati satima uz mali potrošak energije.

Stres relaksacija glatkih mišića. Sila njihove kontrakcije, nekoliko sekundi ili minuta nakon produljenja ili skraćenja mišića, vrati se gotovo na početnu razinu. Ako se volumen naglo smanji, tlak se najprije znatno snizi, a u sljedećih nekoliko sekundi ili minuta ponovno vrati na početnu razinu ili blizu nje. To se naziva stres-relaksacija i one su važne zato što šuplji

organ može održati otprilike podjednak tlak unutar svojega lumena bez obzira na dugotrajne, velike promjene duljine svojih mišićnih vlakana (GUYTON, 2003.).

Glatki mišić ne sadrži troponin, regulacijsku bjelančevinu koja nakon aktivacije kalcijevim ionima pobuđuje kontrakcije skeletnog mišića. Umjesto troponina, stanice glatkog mišića sadrže veliku količinu druge regulacijske bjelančevine nazvane **kalmodulin,** te se aktivacija i kontrakcija odvijaju na slijedeći način:

1. Kalcijevi ioni se vežu s kalmodulinom.
2. Kompleks kalmodulina i kalcijevih iona spaja se zatim s fosforilacijskim enzimom miozin-kinazom i aktivira ga.
3. Miozin-kinaza fosforilira jedan od lakih lanaca svake miozinske glavice, nazvan regulacijskim lancem, miozinska se glavica može vezati za aktinsku nit pa se odvija cijeli ciklus, isto kao i u skeletnom mišiću, što uzrokuje kontrakciju. Kontrakcija prestaje kada je kontrakcija kalcijevih iona manja od kritične vrijednosti pa je potreban drugi enzim miozin-fosfataza koji odvaja fosfat od regulacijskog lakog lanca. Stoga vrijeme relaksacije ovisi o količini aktivne miozin-fosfataze u stanici (GUYTON, 2003.).

Živčani i hormonski nadzor nad kontrakcijom glatkog mišića

Skeletna se mišićna vlakna aktiviraju isključivo živčanim podražajem, dok kontrakciju glatkih mogu izazvati mnoge vrste podražaja i to: živčani signali, hormonska stimulacija, istezanje mišića, zato što membrana glatkog mišićnog vlakna sadrži mnogo različitih receptorskih bjelančevina. Postoje i receptorske bjelančevine koje inhibiraju kontrakciju što je jedna od razlika skeletnog i glatkog mišića (GUYTON, 2003.).

Neuromuskularni spojevi u glatkom mišiću

U glatkim mišićima ne nalazimo tako dobro organizirane neuromuskularne spojeve kao u vlaknima skeletnog mišićja. Autonomna živčana vlakna koja inerviraju glatki mišić općenito se difuzno granaju po površini sloja mišićnih vlakana. U većini slučajeva ta vlakna nisu u izravnom dodiru s vlaknima glatkih mišića, nego oblikuju difuzne spojeve koji izlučuju prijenosnu tvar u matriks što okružuje glatki mišić, nekoliko nanometara do nekoliko mikrometara podalje od mišićne stanice. Prijenosna tvar zatim difundira do stanice. Aksoni koji inerviraju glatka mišićna vlakna nemaju tipične razgranate završne nožice kakve

postoje u motoričkim završnim pločama skeletnih mišićnih vlakana. Umjesto toga, većina tankih aksonskih završetaka ima uzduž svoga toka brojne varikozitete (proširenja). Na tim su mjestima Schwannove stanice prekinute, pa se prijenosna tvar može izlučiti kroz stjenku proširenja. U proširenjima su mjehurići koji sadrže prijenosni tvar, a slični su mjehurićima u završnim pločama skeletnog mišića. Jedina je razlika što mjehurići u skeletnom mišićju uvijek sadrže acetilkolin, dok kod glatkog mišićja mogu sadržavati acetilkolin ili noradrenalin ili neku drugu tvar. Oni djeluju eksitacijski odnosno inhibicijski, ovisno o tom da li su se vezali na receptorsku bjelančevinu koja djeluje kao ekscitacijski receptor ili inhibicijski (GUYTON, 2003.).

Važnost kalcijevih kanala u nastanku akcijskog potencijala glatkog mišića

Stanična membrana glatkog mišića ima mnogo više kalcijskih kanala reguliranih naponom od stanične membrane skeletnog mišića, ali ima malo natrijskih kanala reguliranih naponom. Stoga natrijevi ioni u većini glatkih mišića vrlo malo sudjeluju u nastanku akcijskog potencijala. Umjesto toga, za nastajanje akcijskog potencijala uglavnom je odgovorno ulaženje kalcijevih iona u vlakno. Kalcijski se kanali otvaraju mnogo sporije od natrijskih, ali ostaju mnogo dulje otvoreni. To je uglavnom razlog nastanka produljenih akcijskih potencijala u glatkim mišićnim vlaknima (GUYTON, 2003.).

Kontrakcija glatkog mišićnog vlakna bez akcijskog potencijala

Polovica se svih kontrakcija glatkih mišića pobuđuje izravnim djelovanjem stimulacijskih čimbenika bez pojavljivanja akcijskog potencijala. Dvije su vrste stimulacijskih čimbenika koji djeluju mimo živčanog sustava i akcijskih potencijala i to su lokalni tkivni kemijski čimbenici i različiti hormoni (noradrenalin, adrenalin, acetilkolin, angiotenzin, vazopresin, oksitocin, serotonin...) (GUYTON, 2003.).

Podrijetlo kalcijevih iona koji uzrokuju kontrakciju

Sarkoplazmatska mrežica, iz koje se oslobađaju gotovo svi kalcijevi ioni potrebni za kontrakciju skeletnog mišićja, u većini je glatkih mišića vrlo oskudna. Kalcij potreban za kontrakciju dolazi iz izvanstanične tekućine. Budući da su glatka mišićna vlakna vrlo mala, kalcijevi ioni mogu difundirati u sve dijelove glatkog mišića i pobuditi proces kontrakcije. Vrijeme potrebno za difuziju iznosi 200 do 300 milisekundi i nazivamo ga razdobljem latencije prije nego započne kontrakcija. Ono je 50 puta dulje nego pri kontrakciji skeletnih mišića (GUYTON, 2003.).

Kalcijska crpka

Glatki mišić koji je kontrahiran, da bi se relaksirao mora odstraniti kalcijeve ione iz unutarstanične tekućine koja okružuje aktinske i miozinske niti. To se postiže kalcijskom crpkom, koja izbacuje kalcij iz glatkog mišićnog vlakna i izvanstaničnu tekućinu ili ih prebacuje u sarkoplazmatsku mrežicu. No ove crpke djeluju sporo u odnosu na brze crpke u skeltnom mišićju. Zbog toga se kontrakcija glatkog mišićja mjeri u sekundama, a ne stotinkama ili desetinkama sekunde kao u skeletnom mišićju (GUYTON, 2003.).

4. NASLJEDNI NEUROMUSKULATORNI POREMEĆAJI U PASA

4.1. MIASTENIJA GRAVIS

Riječ je o poremećaju kod kojeg dolazi do greške u samoj komunikaciji između živaca i mišića, jednostavno rečeno. Neuromuskulatorni spojevi koje smo prethodno opisali u poglavlju o anatomiji i fiziologiji neuromuskulatornog sustava ne mogu prenositi impulse s živčanog završetka na mišićno vlakno. Kada govorimo o nasljednom tipu bolesti, možemo reći da razlikujemo kao autosomno recesivno nasljeđivanje ili da je riječ o urođenom abnormalno smanjenom broju acetilkolinskih receptora na postsinaptičkoj membrani skeletnih mišića.

Autosomno recesivno nasljeđivanje znači da bolest koja se nasljeđuje na ovaj način očituje u pravilu samo onda kada je životinja homozigotna za mutirani gen, tj. kada se mutacija nalazi na oba genska alela. Oba roditelji su zdravi nosioci mutacije u jednom od genskih alela, a zahvaćeni su potomci iste generacije, tj. braća i sestre. Takvi zdravi nosioci mutiranog gena imaju 25%-tni rizik da im potomak bude bolesni ili zdravi homozigot, te 50%-tnu vjerojatnost da potomak bude kao i oni zdrav nosilac mutacije u jednom od alela. Rizik za ovaj oblik bolesti povećava se ako su roditelji u krvnom srodstvu. Recesivni oblici su obično teži nego što su dominantni (dovoljna je jedna mutacija u samo jednom alelu da se bolest očituje) (ZERGOLLERN i sur., 1988.). Jack Rusell terijeri, fox terijer, engleski springer španijel, pinč i jazavčari imaju autosomno recesivan način nasljeđivanja bolesti. Klinički se javlja u starosti od pet do deset tjedana. Simptomi koji se javljaju su: nemogućnosti hodanja i mišićna slabost, pojačana salivacija, regurgitacija i promuklo lajanje u kombinacija sa megaezofagusom. Postepeno se ponavljaju i postaju progresivni.

Bolest može biti i stečena kao autoimuno oboljenje. Autoimuno oboljenje neuromuskularnog prijenosa s utjecajem na biomehaničku funkciju poprečnoprugastog mišićja (VILCIU i sur., 2013.). Najčešće dolazi do tog da vlastiti imunološki sustav proizvodi antitijela koja blokiraju ili uništavaju receptore. Miastenija gravis zapravo je posljedica stvaranja antitijela na acetilkolinske receptore vlastitog organizma. Uz manje receptorskih mjesta na raspolaganju, na koje se vežu antitijela umjesto acetilkolina, mišići dobivaju manje signala, što u konačnici rezultira mišićnom slabosti. Bolest, iako stečena, zahtijeva određenu genetsku podlogu na kojoj se može razviti, pa tako uvelike ovisi o samom okolišu i pod hormonskim je utjecajem.

Stečeni oblik se javlja u dva navrata, kao bimodalni i to od 1-4 godine starosti i od 9-13 godine starosti. Može se javiti kod newfoundland pasmine psa, kod doge, kod zlatnog retrivera, njemačkog ovčara, škotskog terijera itd. Simptomi su jednaki kao i kod nasljednog tipa bolesti, a prevladava mišićna slabost.

Može se javiti i kao sekundarno oboljenje, posljedica tumora timusa ili prsne žlijezde.

Klinički simptomi: Bolest se očituje tipičnim kliničkim simptomima podrhtavanja, slabosti, nemoći, posebno nakon šetnje. Najčešće se povlače nakon odmora. Mišići na glavi i vratu također mogu biti zahvaćeni, što kao posljedicu ima opuštenost mišića lica, te čak i otežano gutanje. Može se javiti i regurgitacija ili aspiracija hrane u dušnik što će dovesti do razvoja aspiracijske pneumonije. Javlja se i pojačana salivacija, promuklo lajanje.

Slika1. Tetrapareza psa.(Izvor: Gadelha, de Madeiros Olivera, Macedo: Miastenia gravis canina: Um diagnostico diferencial para doencas infecciosas de origem neurologica. Relato de Caso.)

Dijagnoza se postavlja na temelju kliničkih simptoma, dobivenih anamnestičkih podataka (slični simptomi mogu biti kod krpeljne paralize) te različitih kliničkih testova. Nasljedna miastenija gravis se može dijagnosticirati biopsijom mišića koja kod oboljenja pokazuje smanjeni broj acetilkolinskih receptora (interkostalni mišići). Dijagnoza stečene miastenije

gravis se postavlja pronalaskom cirkulirajućih antitijela na acetilkolinske receptore. Kod same dijagnostike potrebno je napraviti kompletnu obradu pacijenta, detaljnu krvnu sliku te snimak pluća zbog moguće aspiracijske pneumonije. Kada je miastenija dijagnosticirana, konačna dijagnoza mora biti postavljena pozitivnim miozinskim farmaceutskim testom. Kroz elektromiografski test bitno je dokazati o kojem je neuromuskularnom bloku riječ - o postsinaptičkom ili presinaptičkom (ISTRATE i sur., 2010.).

Liječenje: Bolest se može ublažiti tijekom nekoliko sati pomoću antikolinesteraznih lijekova (prostigmin, eostigmin). Oni omogućuju da se u sinaptičkom prostoru nakupe veće količine acetilkolina nego normalno, pa se za nekoliko minuta paralizirani bolesnici oporave da im funkcije budu normalne. No za nekoliko sati će opet morati ponoviti terapiju. U slučaju razvoja pneumonije potrebna je adekvatna terapija antibioticima.

4.2. KONGENITALNA PARALIZA LARINGSA

Grkljan ili larings po svojem anatomskom smještaju ima više funkcija. Jedna od funkcija mu je da štiti pluća od aspiracije tijekom gutanja ili regurgitacije. Nadalje, omogućava vokalizaciju kao što je lajanje i režanje te služi kao prolaz za protok zraka iz pluća. Riječ je o organu dišnog sustava koji je smješten u prednjem dijelu vrata. Cjevasta je oblika i počinje otvorom u donjem ždrijela, a nastavlja se u dušnik. Građen je od hrskavica (pet velikih i nekoliko sitnih) i mišića. Čitav je organ s unutarnje strane prekriven sluznicom. Inerviran je nervusom vagusom putem njegovih ogranaka (KONIG i LIEBICH, 2009.).

Kongenitalna paraliza grkljana karakterizirana je totalnim ili parcijalnim gubitkom inervacije mišića laringsa odgovornih za abdukciju i adikciju hrskavica laringsa (FRIESEN i sur., 2009.). U bouvier des flandres pasmine bolest je nasljedna kao autosomno dominantna osobina što znači da je dovoljna mutacija u samo jednom alelu da bi se bolest očitovala. Takav heterozigot prenijeti će svoje svojstvo na potomstvo u 50% slučajeva bez obzira na spol. Očitovanje bolesti biti će preoblikovano pod utjecajem drugog alela kao i mnogih drugih gena. To je razlog zašto se bolest rijetko kada jednako očituje u svih članova iste obitelji. Za ovaj tip poremećaja je karakteristična plejotropija, odnosno sposobnost da se genetski poremećaj očituje u različitoj mjeri. Genetska predispozicija postoji kod sibirskog haskija i bull terijera, iako nije dokazana. Može biti nasljedna kod dalmatinskih pasa i rottweilera, iako genetska osnova nije dokazana.

Nasljedna paraliza grkljana ili laringsa kod pasa je dio općeg poremećaja koji uključuje nekoliko živaca. To je takozvani polineuropatija sindrom. Simptomi variraju od pasmine do pasmine. Kod bouvier des flandres prvi simptomi se mogu pojaviti u periodu od 4 od 6 mjeseci starosti. Kod dalmatinskih pasa od 4 do 8 mjeseci. Kod rottweilera od 11 do 13 tjedana starosti. Istraživanja također pokazuju da su muške životinje do tri puta podložnije ovoj bolesti od ženskih životinja.

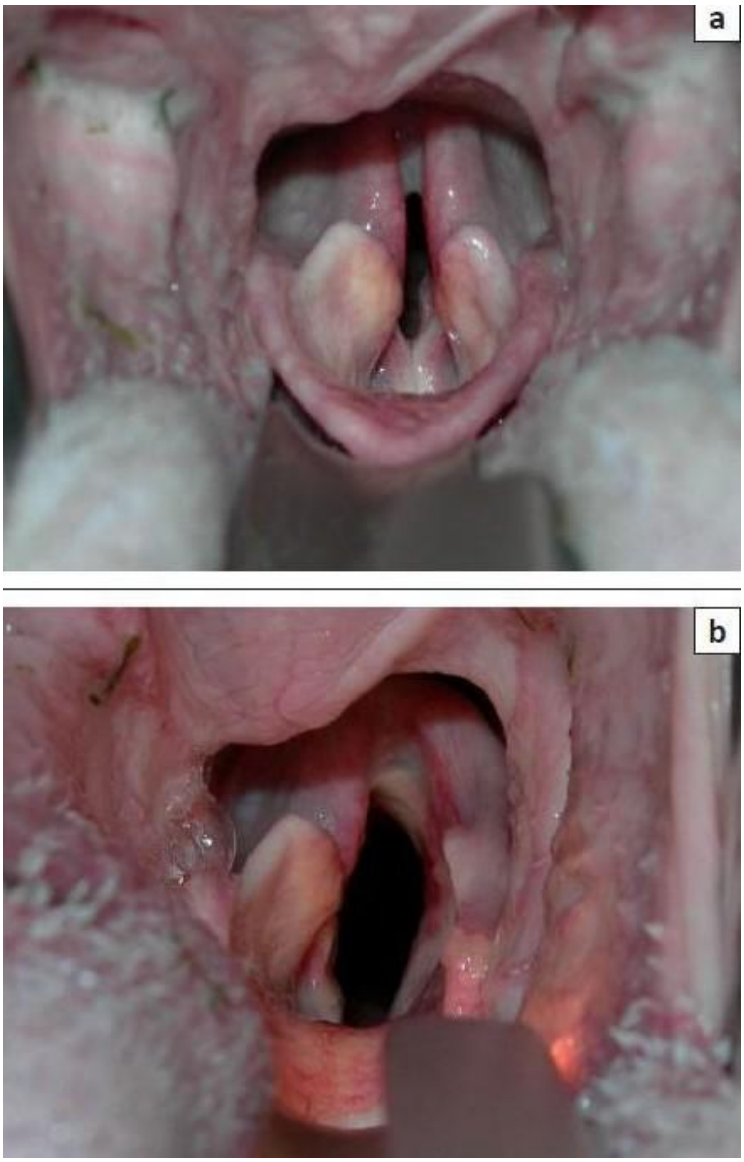
Stečena paraliza, koja se razvija kasnije je češća kod divovskih pasmina pasa kao što su newfoundlander i bernardinac i velikih pasmina pasa kao što su irski setter, labrador retriver i zlatni retriver. I kod stečenog oblika mužjaci su podložniji ovoj bolesti od ženki.

Simptomi i kod nasljednog i kod stečenog tipa ovise o stupnju oštećenja ili o protoku zraka kroz grkljan, odnosno o tom koliko je ograničen protok zraka kroz grkljan. Uobičajeni znakovi kod paralize laringsa su: zadihanost, piskutav zvuk prilikom disanja, povremeni kašalj, smanjena aktivnost, netolerancija na vježbu, povišena rektalna temperatura, a posebno u vrijeme toplih ljetnih mjeseci.

Što se tiče paralize laringsa, već sam objasnila da razlikujemo stečeni i urođeni tip bolesti, a sam uzrok uglavnom ostaje nepoznat. Najčešći uzroci bolesti grkljana su:

- paraliza desetog moždanog živca n.vagusa i njegove druge abnormalnosti, jer n.vagus opskrbljuje živčana vlakna na grkljanu, ždrijelu, dušniku i drugim organima;
- abnormalnosti mišića, miopatije;
- imunološki posredovane bolesti;
- hormonalni poremećaji poput hipotireoze ili hipoadrenokorticizma; zagrizna rana ili druga trauma u području vrata;
- ozljede zbog progutanog stranog tijela kao što su igle, kosti;
- primarni tumor laringsa ili metastatski tumor u tkivo laringsa, pa tu razlikujemo karcinom pločastih stanica, lipom, karcinom štitnjače, osteosarkom, fibrosarkom, melanom.

Faktori koji mogu otežati postojeću situaciju su bolesti povezane s plućima kao npr. upala pluća ili kronične dišne bolesti.



Slika 2. A Pas s paralizom grkljana. B Pas nakon kirurškog zahvata. (Izvor: Laryngeal paralysis in Dogs-A Common Voice Box Problem: http://criticalcaredvm.com/laryngeal-paralysis-in-dogs-a-common-voice box-problem/ (19.09.2016.))

Dijagnostika: Ako dođe pacijent sa simptomima zadihanosti, kašlja i umaranja, potrebno je obaviti detaljan pregled. Pregled treba započeti kao i kod svake dijagnostike s anamnestičkim podacima i kliničkim pregledom. Od dodatnih dijagnostičkih metoda potrebno je napraviti laboratorijske pretrage i kompletnu krvnu sliku. Još se koriste i rendgenska dijagnostika, fluorskopija i bronhoskopija te ultrazvuk kako bi se isključile druge diferencijalne dijagnoze i aspiracijska pneumonija. Sve su ovo neinvazivne metode dijagnostike. Dijagnoza se može postaviti i na temelju promjene položaja hrskavica laringsa prilikom duboke inspiracije.

Laringoskopija je konačna metoda dijagnostike, ali kako bismo nju proveli pacijent mora biti prethodno u sedaciji (FRIESEN i sur., 2009.).

Liječenje: Bitno je pacijenta održati stabilnim što se može postići terapijom kisikom u kombinaciji sa sedativima. Ako pacijent ne može disati, a treba vremena za operacijsko liječenje, može se izvesti hitna metoda traheotomije ili otvaranje dušnika kako bi se kisik lakše unio. Kod pasa koji kod kuće čekaju operaciju potrebno je maksimalno olakšati na način da se preporuči izbjegavanje vrućine, slabo prozračnih prostorija koje nemaju pravilnu izmjenu zraka, izbjegavati nošenje ogrlica i bilo što će izazvati pritisak na grkljan, ograničiti tjelesnu aktivnost. U slučaju paralize jedino je kirurško liječenje, liječenje izbora.

Prevencija: Pasmine kod kojih je nasljedna paraliza grkljana ne smiju se koristiti u uzgojne svrhe. Potrebno je mužjake kastrirati kako bi se spriječilo širenje bolesti.

4.3. MALIGNA HIPERTERMIJA KOD PASA

Maligna hipertermija je autosomno dominantna genetska mutacija. Nasljedni poremećaj skeletnog mišićja karakteriziran rabdomiolizom, generaliziranom kontrakcijom skeletnog mišićja, srčanom aritmijom i bubrežnim poremećajima (ROBERTS i sur., 2001.). Poznat je i kao „pseći stresni sindrom“, jer stanje može postati jasno kada je pas pod stresom. Riječ je o rijetkom, po život opasnom, nasljednom poremećaju koji može dovesti do metaboličkih bolesti skeletnih mišića u primljivih životinja nakon izlaganja halogeniziranim inhalacijskim anesteticima (izofluran, sevofluran, halotan koji je najpotentniji), stresu (uzbuđenje, transport) ili vježbi. Mutacija receptora (RYR1) na sarkoplazmatskom retikulumu koji okružuje miofibrile skeletnih mišića mijenja funkciju oslobađanja kalcija, što rezultira ozbiljnim otpuštanjem kalcija u citiplazmu miofibrila. Kao rezultat toga dolazi do opće, opsežne kontrakcije skeletnih mišića, koja nastaje brzo i dovodi do potencijalno opasnog metaboličkog stanja i poznata je kao MH epizoda. Identificirano je više od 300 varijanti RYR1, a 31 od tih mutacija uzrokuje malignu hipertermiju. Maligna hipertermija se smatra kliničkim sindromom, jer je riječ o kombinacija samog okoliša i genetskog faktora koji će dovesti do razvoja ovog patofiziološkog stanja. Riječ je o poremećaju koji se u naglom i progresivnom tijeku rijetko događa, češće kao suptilni poremećaj, od kojeg najviše pate svinje i ljudi, a javlja se još u pasa, mačaka i konja. Kod pasa oba roditelja moraju imati mutirani kromosom za autosomno recesivan gen koji će rezultirati kliničkom ekspresijom kod potomstva. Većina MH-primljivih životinja neće patiti od simptoma bolesti mišića u svakodnevnom životu. Kod

nekih slučajeva je potrebno da čovjek bude tri puta izložen anesteziji da bi se razvila prava MH kriza. Kod domaćih životinja nije poznato da li su višestruke ekspozicije sredstvima potrebne,prije razvoja punopravne epizode, jer klinički znakovi mogu biti toliko suptilni da epizoda ostaje neprimijećena. MH se može javiti u bilo kojem periodu tijekom anestezije ili u ranom postoperativnom razdoblju. Klinički znakovi maligne hipertermije su iznenadan i dramatičan porast tjelesne temperature,ukočenost mišića, tahipneja, tahikardija, aritmija, mioglobinurija, metabolička acidoza, zatajenje bubrega i smrt. Onda kada klinički znakovi budu prepoznati, prognoza je loša. Ovaj sindrom se javlja kod pointera, labrador retrivera, Springer Spaniela, zlatnih retrivera, ovčara... Prvi očiti znak skorog MH sindroma kod psa je brzo i dramatično povećanje proizvodnje CO2. Tjelesna temperature se može povećati tijekom epizode, ali se to događa mnogo kasnije nego povećana koncentracija CO2. Rađena ja studija u kojoj su sudjelovali Doberman i njemački ovčar, te psi koji su razvili MH sindrom su imali mutaciju na kalcij kanalima takozvanim RYR1 receptorima, te je bitno da je riječ o drugom lokusu od onog koji je odgovaran za MH sindrom kod svinja i ljudi . Učestalost MH sindroma povezanog s anestezijom uk pasa iznosi 2.1 % u Kanadi, 0.43% u SAD-u, 0.23% u Engleskoj, sa stopom smrtnosti od 0.11% u Kanadi i SAD-u. Ako pas s MH mutacijom prolazi anesteziju pomeću halotana ili druge vrste udahnute anestezije rezultati mogu brzo biti smrtonosni.

***Dijagnoza*:** trenutno je zlatni standard za dijagnostiku maligne hipertermije IVCT – In vitro contracture test. No on zahtijeva kirurški zahvat odnosno biopsiju mišića, te je skup i dostupan samo u specijaliziranim centrima za testiranje, nije sigurna metoda, može dati i lažno pozitivne i lažno negativne rezultate. Uzima se uzorak mišića i gleda razlika kod izloženosti halotanom i kofeinom u odnosu na normalan mišić. DNA analiza je alternativa IVCT. Ona zahtijeva samo mali uzorak krvi koji se šalje u akreditirani dijagnostički laboratorij za RYR1 mutacije. Životinja je dijagnosticirana kao MH osjetljiva ako je jedan od 31 poznatih uzročnika mutacije otkriven.

Međutim dijagnostički klasifikacija mnogih RYR1 mutacija je i dalje teška, zbog tog jer je njihov patofiziološki utjecaj s obzirom na pokretanje MH epizoda još nije jasan. Dakle IVCT je potreban isključiti MH osjetljivost u slučaju neklasificiranih RYR1 mutacija ili ako RYR1 mutacija nije prisutna. Ostali, minimalno invazivni testovi, za identifikaciju MH osjetljivosti su još uvijek u razvoju.

Liječenje i prevencija: stres prije anestezije treba svesti na minimum, a korištenje anestetika koji mogu uzrokovati malignu hipertermiju treba izbjegavati kako bi se spriječile epizode u primljivih životinja. Regionalna ili lokalna anestezija može se sigurno koristiti kao alternativni postupci kako bi se omogućila operacija. Lijekovi koji se mogu sigurno davati kod MH osjetljivih životinja uključuju derivate Fenotiazina (acepromazin), derivati Benzodiazepina (diazepam, midazolam, zolazepam), Alfa2-agoniste (ksilaksinom, detomidine, deksmedetomidin), ketamin, tiletamin-zolazepam, propofol, etomidat, Opijati (morfij, hidromorfon, fentanil, butorfanol, buprenorfin), atrakurium i lokalni anestetici (lidokain, mepivakain, bupivakain).

Ne postoji lijek, bitno je prepoznati psa s ovom mutacijom i izbjegavati kirurški zahvat koliko god je moguće, vježbe, stresne situacije, hranu i lijekove...

Liječenje je najuspješnije i najučinkovitije kada se znakovi maligne hipertermije (ukočenost mišića, porast temperature i CO2) prepoznaju i liječe agresivno. Liječenje je uglavnom simptomatsko i uključuje prekid inhalacijske anestezije. Pokrenuti kontroliranu ventilaciju, što prije isprazniti anestetik i ukloniti višak CO2, održati normalan pH krvi i acidobazni status. Dantrolen 1-3mg/kg iv kod liječenja i profilaksa 5mg/kg po, pa do 10 mg/kg.

Životinjama s kardijalnim aritmijama kao što je tahikardija ili teškim preranim ventrikularnim kontrakcijam može se koristiti lidokain 1-2 mg/kg iv.

Kalcij klorid i kalcijev glukonat se ne preporučuju.

Hiperkalijemiju treba tretirati s kontroliranim ventilacijma.

50% dekstroza 0.5ml/kg iv ili inzulin 0.25-0.5 U/kg iv mogu se primijeniti za promicanje ekstracelularnog kalija u stanice.

Natrij bikarbonat 1-2mmol/kg iv se može primijeniti za održavanje normalnog pH krvi kod razvoja metaboličke acidoze (ROBERTS i sur., 2001.).

Ne smije se koristiti ringer laktat s dodatkom kalcija.

Testiranje za intravaskularne koagulacije je potrebno, jer se javljaju kada temperatura poraste iznad 41^0C. Potrebno je i provjeriti urin i prisustvo moiglobinurije, kod oštećenja mišića i posljedičnog zatajenja bubrega.

Pogođena životinja treba biti pod nadzorom 48-72 sata, jer 25% je moguća pojava recidiva.

4.4. EXERCISE INDUCED COLLAPSE IN LABRADOR RETRIEVERS –EIC

The syndrome of exercise intolerance and collapse ili sindrom netolerancije na vježbu i kolaps javlja se sve češće kod mladih odraslih labrador retrivera. Pogođeni su i crni i žuti i čokoladni labrador retriveri, oba spola, ali se najčešće javlja kod crnih labrador retrivera, muškog spola. Prvi znakovi se javljaju kod mladih u periodu od pet mjeseci do tri godine, s tim da je prosjek četrnaest mjeseci starosti. Kod pasa koji se koriste za trening i vježbu, pojava ovog poremećaja se poklapa sa dobi kada ulaze u teški trening. Legla i drugi srodni psi također mogu biti pogođen, ali ovisno o njihovom temperamentu i načinu života simptomi se kod njih mogu ili ne moraju manifestirati. Pogođeni psi sa simptomima kolapsa se opisuju kao psi koji se ekstremno u formi, fit, mišićavi, pravi primjeri športske građe, te burnog temperamenta (TAYLOR, 2007.).

Pogođeni psi mogu podnijeti blagu do umjerenu tjelovježbu, ali 5-20 minuta napornog vježbanja, praćenog uzbuđenjem izazvati će slabost i kolaps. Teško pogođeni psi će uvijek pokazivati simptome kolapsa, dok će ostali pokazivati simptome sporadično.

Svi čimbenici koji potiču nastanak same epizode još uvijek nisu dovoljno istraženi. Prva stvar koja se obično primijeti je ljuljanje i prisilno hodanje. Stražnji udovi postaju slabi i obično ne mogu pridržavati težinu. Takvi psi će uglavnom nastaviti trčati, vukući svoje stražnje udove. Neki od pasa pokazivati će simptome inkordinacije, posebno na stražnjim udovima. Kod nekih pasa kolaps na stražnjim nogama može napredovati i širiti se na slabost prednjih nogu i povremeno na totalnu ukupnu nemogućnost hodanja. Poneki psi gube ravnotežu i mogu pasti. Većina pasa koji su u kolapsu su potpuno svjesni i na oprezu, pokušavajući se pokrenuti i trčati, dok će njih 25% tijekom epizode biti potpuno izgubljeni i dezorijentirani. Ono što je zajedničko je da se simptomi pogoršavaju tri do pet minuta i nakon što je vježba prekinuta. Nekoliko pogođenih pasa je umrlo tijekom vježbanja ili dok su odmarali nakon epizode kolapsa, tako da pogođeni psi moraju prestati vježbati na prvi nagovještaj inkordinacije i slabosti. Iako se većina pasa oporavi u roku 5-25 minuta bez ukočenosti i slabosti. Psi nisu bolni tijekom kolapsa i nakon oporavka (TAYLOR, 2007.).

Masaža mišića i palpacija ne uzrokuju nelagodu.

Temperatura je normalna kod ovih pasa dok su u mirovanju, dok za vrijeme kolapsa ona poraste i do 41^0 C. Eksperimentalno je dokazano da bi klinički zdrav labrador retriver tijekom ovog tipa vježbe imao ovako dramatično povećanje temperature, ali bez simptoma slabosti i

inkordinacije. Psi će dahtati za vrijeme kolapsa u pokušaju da se ohladi, što bi radio i klinički zdravi pas. Vrijeme potrebno da se temperatura vrati na normalnu, ne razlikuje se od vremena zdravih pasa. Te iako temperatura može uzrokovati smrt kod pasa koji nemaju sposobnost da reguliraju temperaturu, ona se ne čini kao temeljni problem kod EIC (TAYLOR, 2007.).

Čimbenici koji doprinose kolapsu kod pasa s EIC

Temperatura ambijenta u kojoj pas vježba i **vlaga** ne igra tako bitno ulogu, no ako su temperatura i vlaga povećani kolaps će biti vjerojatniji. Prije će do kolapsa doći kod psa dok pliva, nego dok vježba na zemlji. Bitnu ulogu igra i **uzbuđenje.** Pas koji ima temperamentniju ličnost prije će doživjeti kolaps, jer njegova razina uzbuđenja utječe na poticanje kolapsa. Zna se dogoditi da psi koji ne vježbaju puno, ali su uzbudljive prirode, dožive kolaps. Psi s EIC sindromom će doživjeti kolaps ako su uključeni u aktivnosti koje oni doživljavaju uzbudljivo i stresno, kao što je hvatanje živih ptica, sudjelovanje u terenskim ispitivanjima**. Vrsta vježbe**- redovito vježbanje poput plivanja, planinarenja, trčanja, utrka pasa s lopticom najvjerojatnije neće izazvati kolaps. Već smo rekli, kontinuirano intenzivno vježbanje s visokom razinom stresa i uzbuđenja najčešće će uzrokovati kolaps (TAYLOR, 2007.).

Dijagnoza. Kod ovih pasa nećemo naći probleme živčanog, kardiovaskularnog ili mišićno-koštanog sustava. Ovi psi nikada neće doživjeti srčane aritmije, niski razinu šećera u krvi, poremećene elektrolite ili dišne poteškoće koje bi mogle objasniti njihov kolaps. Već smo objasnili da nam tjelesna temperatura ne znači ništa u dijagnostici. Pogođeni psi su u hiperventilaciji i dramatično im je povećana koncentracija ugljičnog dioksida u krvi, kao i pH krvi, no ove promjene su zabilježene kod pasa koji normalno vježbaju. Testiranje za miasteniju gravis je bilo negativno, kao i testiranje za funkciju štitnjače i nadbubrežne žlijezde te proizvodnje kortizola. Pogođeni psi su negativni za genetske mutacije za koje se zna da uzrokuju malignu hipertermiju. EIC je najčešći razlog za kolaps uzrokovan vježbom kod mladih naizgled zdravih labrador retrivera. Sve do nedavno, EIC se može dijagnosticirati samo isključujući sve ostale poremećaje koji uzrokuju netoleranciju i kolaps nakon vježbe i promatranjem karakteristične kliničke slike i laboratorijskih nalaza kod pogođenih pasa. Svaki labrador retriver koji ima ovaj poremećaj zahtjeva kompletnu veterinarsku procjenu, da li ima ortopedski poremećaj, zatajenje srca, anemiju, respiratorne smetnje, srčane aritmije, hipoadrenokorticizam, bolesti mišića, nisku razinu šećera prije ispitivanja za EIC sindrom (TAYLOR, 2007.).

Psi koji pokazuju simptome neće moći nastaviti natjecanje ili trening. Stanje pogođenih pasa koji se uklone iz treninga se neće pogoršavati i bit će nam u redu kao kućni ljubimci. Mogu živjeti normalan život, ako im vlasnici ograniče tjelovježbu i uzbuđenje. I to odmah na prvi nagovještaj slabosti i inkordinacije.

Liječenje. Izbjegavanje intenzivne vježbe, uzbuđenja i završetak vježbe na prvi znak slabosti. Nekoliko pasa je odgovorilo na medicinsko liječenje i nakon toga je moglo ponovno ući u trening i visoka natjecanja. Svaki od tretmana se koristio kod nekoliko pasa, ali niti jedan nije bio učinkovit 100% kod svih pasa (TAYLOR, 2007.).

Liječenje kao metaboličke miopatije. U početku je smatrano da je EIC metabolička miopatija uzrokovana nedostatkom enzima te dovodi do grešaka u oksidativnom metabolizmu u mozgu i mišićima. Karnitin je spoj koji se normalno nalazi u visokim koncentracijama u mišićima i mozgu, te je nužan za transport masnih kiselina u mitohondrij iza proizvodnju energije u tim tkivima i oko 30% pasa s EIC ima nižu razinu karnitina u mišićima od normalne. Nekoliko pogođenih pasa je imalo pozitivan klinički odgovor na oralnu aplikaciju karnitina 5omg/kg dvaput dnevno, koenzim Q10 100mg/dan i riboflavin 100mg/dan. Riječ je o standardnom koktelu za metaboličke miopatije, neuropatije (TAYLOR, 2007.).

Tretman sa 7-ketona. Neki psi reagiraju pozitivno na ovu terapiju. Riječ je o steroidu nadbubrežne žlijezde i mozga, koji se aplicira po 100mg dva puta dnevno. Mehanizam djelovanja je nepoznat, ali je pokazalo pozitivne učinke na proizvodnju energije u mozgu i mišićima te njegovo djelovanje kao neuroaktivni steroid s učincima na nekoliko neurotransmiterskih receptora u mozgu (TAYLOR, 2007.).

Tretman fenobarbitalom. Postoje mnoga pozitivna izvješća o psima koju su bili teško pogođeni i liječeni fenobarbitalom, 2 mg/kg svakih 12 sati ili svaka 24 sata. Sami mehanizam i njegova učinkovitost su neizvjesni. Neki psi su pokazali pozitivan odgovor s koncentracijama ovog lijeka koja se smatra daleko od terapeutske koncentracije za antileptičku aktivnost. Moguće je da ovaj lijek djeluje tako što će smanjiti razinu uzbuđenja i tako mogućnost nastanka samih epizoda (TAYLOR, 2007.).

Razlikovanje EIC od toplinskog udar

Toplinski udar će se razvijati vrlo sporo i oporavak će potrajati duže od nekoliko sati do dana, te napredovati do smrti. Dramatičan porast CK (7-11 put više od normalnog). Javljaju se

endotelne ozljede koje vode trombozi, DIK, trombocitopenija i krvarenja. Psi s kolapsom nemaju laboratorijskih abnormalnosti i brzo se oporave kroz 20-tak minuta (TAYLOR, 2007.).

Razlikovanje EIC od mitohondrijske miopatije

Većina pasa s mitohondrijskim miopatijama pokazuje netoleranciju na vježbu već kod minimalne, odnosno slabe vježbe. Razvijaju mliječnu acidemiju već kod blage vježbe. Imaju ultrastrukturne promjene u mitohondrijima. Ništa od tog nemaju psi s EIC i jasno je da oni pate od više neuroloških disfunkcija nego od mišićne slabosti (TAYLOR, 2007.).

Nasljeđivanje

Riječ je o autosomno recesivnom načinu nasljeđivanja. Prilikom istraživanja na Sveučilištu u Minnesoti otkriven je kromosomski lokus same mutacije i nedavno je uzročnik mutacije odgovoran za nastanak EIC identificiran. Otkrili su genetski test koji bi otkrio eventualnog uzročnika mutacije koji vodi do razvoja EIC. Ovaj test još nije potvrđen u funkcionalnim studijama, ali su znanstvenici uvjereni da osigurava vrlo veliku genetsku osnovu za razvoj EIC (TAYLOR, 2007.).

4.5. MITOHONDRIJSKE MIOPATIJE

Mitohondriji su stanični organeli u kojima se oslobađa energija potrebna za životne procese (stanično disanje), u mitohondrijima se nalaze enzimi za razgradnju masti, unutrašnja membrana mitohondrija sadrži enzim ATP-sintetazu koja katalizira proizvodnju ATP-a, matriks mitohondrija sadrži enzime koji kataliziraju niz kemijskih reakcija-ciklus limunske kiseline, u mitohondrijima se odvija niz reakcija u kojima se postupno oslobađa energija pohranjena u reduciranim organskim molekulama i privremeno pohranjuje u obliku fosfatne veze u ATP-u. Mitohondriji sadržavaju svoju vlastitu DNA molekulu. Miopatije su bolesti živčano-mišićnog sustava u kojima su mišićna vlakna disfunkcionalna iz bilo kojeg od mnogih razloga, što rezultira mišićnom slabosti. Onda su mitohondrijske miopatije, mišićne slabosti nastale zbog problema u mitohondrijima, odnosno u proizvodnji energije.

Mitohondrijske miopatije se javljaju kod mladih clumber i sussex spaniela, njemačkih ovčara i mladih odraslih staroengleskih ovčara. Obzirom je riječ o greški u proizvodnji energije,

najviše su pogođene strukture koji zahtijevaju najviše energije, a to su živčane stanice u mozgu i mišićima. Psi pogođeni mitohondrijskim miopatijama imaju ozbiljnu netoleranciju na vježbu, čak i kod blage vježbe. Imaju tvrd, ukočen hod, zeko-skakanje u prsnim udovima, nevoljkost da se kreću i spontanu bol. Laboratorijski je utvrđena povećana razina laktata i piruvata nakon vježbi. Također i metaboličku acidozu uzrokovana vježbanjem.

Nasljedni poremećaji metabolizma karnitina mogu biti uzrok mitohondrijskih miopatija, mogu uzrokovati nakupljanje lipida u mišićnim vlaknima. Glavna uloga karnitina u organizmu je poticanje beta oksidacije dugolančanih masnih kiselina u jetri, mišićima i srcu gdje omogućuje njihov transport kroz unutarnju mitohondrijsku membranu. Sindromi primarnog nedostatka karnitina svrstavaju se u dva oblika, u miopatske i sustavne. Oba se nasljeđuju autosomno recesivno. Primarni nastaju kao posljedica djelovanja jednog ili više činilaca: smanjene biosinteze u jetri i bubrezima, poremećeno izlučivanje bubrezima, oslabljena crijevna apsorpcija, poremećen prijenos u tkiva, pojačana razgradnja (ENGL i REBOUCHE, 1984.).

Primarni miopatski nedostatk karnitina nastaje zbog poremećaja prijenosa kroz sarkolemu zbog nasljedne promjene sarkolemskog karnitinskog nosača ili smanjenog stvaranja deoksikarnitina u mišićima. Najčešći simptomi su mišićna slabost i nepodnošenje fizičkog napora, te nakupljanje masti u stanicama skeletnih mišića. Karnitin u plazmi je normalan ili lagano snižen, dok je koncentracija u mišićima izrazito snižena i ne vraća se na normalu niti nakon terapije karnitinskim preparatima**. Primarni sustavni** nedostatak karnitina karakteriziran je smanjenom koncentracijom u svim tkivima što rezultira progresivnom mišićnom slabošću, kardiomiopatijom, hepatičkom encefalopatijom, a nastaje kao posljedica abnormalnog gubitka karnitina mokraćom zbog oštećenja transportnog bubrežnog sistema(ENGL i REBOUCHE, 1984.).

Dijagnoza. Dijagnoza se temelji na kliničkoj slici, dokazu mutacije ili delecija u mtDNA (mitohondrijska DNA), nedostatku lanca respiratornih enzima u mišićima i fibroblastima, karakteristične promjene mitohondrija, dokaz nenormalnih mitohondrijskih struktura, član obitelji s mitohondrijskim nedostatkom. Mjerenje koncentracije laktata i piruvata u samom mirovanju i nakon vježbe, te biopsiju mišića i svjetlosnu i elektronsku procjenu mitohondrija.

Liječenje. Izbjegavati intenzivan napor i vježbu.

4.6. DEGENERATIVNA MIJELOPATIJA KOD PASA

Pasja progresivna mijelopatija prvi put je opisana 1973.godine kao podmukla, progresivna, opća proprioceptivna ataksija, spastična pareza od zdjelice do udova koja kasnije dovodi do paraplegije koja zahtijeva eutanaziju (COATES, 2004.). Riječ je o progresivnoj bolesti leđne moždine kod starijih pasa. Bolest podmuklo napada između 5 i 14 godine života, s pojavom kliničkih znakova u 8 godini života. Nema spolne sklonosti. Uglavnom počinje gubitkom koordinacije u stražnjim udovima. Prvo se može javiti na jednom stražnjem udu i utjecati na druge. Pas hoda nestabilno i vuče noge za sobom. Kako bolest napreduje, udovi postaju sve slabiji i pas ima poteškoće prilikom samog stajanja. Slabost napreduje do toga da se pas ne može uopće hodati. Klinički tijek može trajati od 6 mjeseci do 1 godine, prije nego pas postane paraplegičar. Ako znakovi napreduju tijekom dužeg vremenskog perioda može doći do razvoja urinarne i fekalne inkontinencije i eventualno će se razviti slabosti na prednjim udovima. Degenerativna mijelopatija nije bolna bolest (COATES, 2004.).

Degenerativna mijelopatija počinje s leđne moždine u prsnom dijelu. Ako gledamo pod mikroskopom leđnu moždinu psa koji je uginuo od degenerativne mijelopatije, vidjeti ćemo degeneraciju bijele tvari leđne moždine. Bijela tvar sadrži vlakna koja prenose naredbe za kretanje iz mozga do udova i osjetilnih informacija iz udova do mozga. Ova degeneracija se sastoji od demijelinizacije i gubitka aksona, a ometa komunikaciju mozga i udova. Nedavna istraživanja su otkrila mutaciju u genu koja daje znatno veći rizik za razvoj bolesti.

Dijagnostika. Dijagnostika degenerativne mijelopatije se sastoji od eliminacije. Mi tražimo druge uzroke slabosti radeći dijagnostičke testove kao što su mijelografija (radiološko ispitivanje leđne moždine aplikacijom kontrastnog sredstva u prostor između leđne moždine i kralježaka u takozvani subarahnoidni prostor) i MRI (magnetic resonance imaging – medicinska tehnika koja koristi radiologiju kako bi uvidjela anatomske i fiziološke procese u tijelu). Kada smo isključili, zapravo smo završili s vjerojatnim dijagnozama DM. Jedini način da se dijagnoza potvrdi je da se obavi autopsija leđne moždine pod mikroskopom prilikom obdukcije. To su degenerativne promjene karakteristične za degenerativnu mijelopatiju, a ne tipične za neku drugu bolest leđne moždine (COATES, 2004.).

Svaka bolest koja utječe na leđnu moždinu psa će izazvati simptome slabosti i gubitka koordinacije. Sve se te bolesti mogu uglavnom učinkovito liječiti, zato je bitno na vrijeme postaviti dijagnozu i započeti liječenje. Najčešći uzrok slabosti stražnjih nogu je hernija

intervertebralnog diska. Diskovi služe kao amortizeri između kralježaka,te kod njihove hernije dolazi do pritiska na leđnu moždinu što će izazvati slabost ili paralizu. Hernija se može dijagnosticirati rendgenskim snimkama i mijelogramom ili koristeći tehnike poput CT i MRI. Pažnju treba obratiti i na moguće tumore, ciste, infekcije, ozljede.

Liječenje. Nema tretmana koji su jasno pokazali da su zaustavili ili usporili proces napredovanja degenerativne mijelopatije. Iako postoji nekoliko pristupa koji su isprobani ili se preporučuju, ali nema znanstvenih dokaza da stvarno djeluju. Pas sa degenerativnom mijelopatijom nalazi se u poprilično ozbiljnoj situaciji. Otkriće gena koji identificira psa za rizik za razvoj degenerativne mijelopatije bi moglo otvoriti put za terapijski pokus kako bi se spriječila bolest u razvoju. Postavljena je hipoteza kako je DM imunološki posredovana neurodegenerativna bolest, imunosupresivna terapija kortikosteroidima nije dala rezultata u zaustavljanju progresije bolesti. U međuvremenu nam jedino preostaje obratiti pozornost na samu kvalitetu života oboljelog psa. U to ubrajamo dobru njegu psa, fizička rehabilitacija psa, prevencija dekubitusa psa koji se teško kreće, praćenje eventualnih urinarnih infekcija i povećanje mobilnosti kroz korištenje opreme i kolica. Psi koji su primili intenzivnu fizikalna terapiju znatno su duže živjeli od pasa koji su primili umjerenu ili nikakvu terapiju. Govorimo o spontanoj bolesti koja nema ujednačen početak, kliničke znakove i progresiju (COATES, 2004.).

4.7. MUSLADIN-LUEKE SYNDROME (MLS)

Riječ je o nasljednom poremećaju koji se javlja kod pasmine bigl. Nasljedni poremećaj karakteriziran opsežnim fibrozama kože i zglobova (BADER i sur., 2010.). Nasljeđuje se kao autosomno recesivna osobina. Sindrom je prvi put prepoznat u ranim 1990-ih od uzgajivača ove pasmine. Bili su to Tony i Judy Musladin, te Ada Lueke, poremećaj je po njima dobio i naziv. Riječ o poremećaju koji utječe na sami razvoj i strukturu vezivnog tkiva. Karakteriziran je specifičnim promjenama koje se lako prepoznaju. Multi-sistemsko je stanje karakterizirano abnormalnim izrazom lica što uključuje široku i ravnu lubanju,zatim široko postavljene kose oči, naborane uši. Kratki vanjski prsti, ukočeni zglobovi s ograničenom pokretljivošću i kratki udovi zbog čega pas hoda uspravno, često na svojim nožnim prstima. Ovaj stav je poznat pod nazivom balerina stav. Rep im je u ravnini, često u potpunosti krut. Koža im je čvrsta i gusta. Ti psi su obično manji u leglu. Vrlo su mišićavi, te daju dojam kao da im je usko u vlastitoj koži. Znakovi se vrlo lako prepoznaju i vidljivi su već sa dva do četiri tjedna starosti.

Uglavnom se stabiliziraju do prve godine života. Kako smo naveli sindrom se manifestira tvrdom kožom ili fibrozom kože i zglobova. On nastaje zbog nedostatka gena koji je odgovoran za fibrilin-1. Genetska osnova Musladin-Lueke sindroma je gen ADAMTSL2 koji je pokazao da je u interakciji s TGF-beta veznim proteinom, koji veže fibrilin-1. Fibrilin je glikoprotein , bitan za formiranje elastičnih vlakana koja se nalaze u vezivnom tkivo, izlučuje se pomoću fibroblasta i osigurava „skelu“ za taloženje elastina. Greška gena koji je u interakciji s fibrilinom manifestira se izostankom elastina i pojavom tvrde, krute kože i zglobova.

Slika3. Balerina stav. (Izvor: https://www.google.hr/search?q=mitohondrijske+miopatije&rlz=1C1PRFC_enHR711HR711&espv=2&biw=1040&bih=892&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwidgP7riKDPAhUDbhQKHbJsBjwQ_AUIBygC#tbm=isch&q=musladin+lueke+&imgrc=rZiuOuuWumpTXM%3A)

Slika 4. Koso položene oči kod sindroma. (Izvor: https://www.google.hr/search?q=mitohondrijske+miopatije&rlz=1C1PRFC_enHR711HR711&espv=2&biw=1040&bih=892&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwidgP7riKDPAhUDbhQKHbJsBjwQ_AUIBygC#tbm=isch&q=musladin+lueke+&imgdii=rZiuOuuWumpTXM%3A%3BrZiuOuuWumpTXM%3A%3BRggrP2fKriKl3M%3A&imgrc=rZiuOuuWumpTXM%3A)

Istraživanjima koja su provedena, točno je ustanovljeno o kojoj se genetskoj mutaciji radi.

Pas prilikom testiranja može pripadati jednoj od tri kategorije. Tako pas može biti „čist“, što znači da ima dva primjerka normalnog gena i neće razviti ovaj sindrom, niti će ga prenijeti na svoje potomstvo. Pas može biti nositelj što znači da ima jedan primjerak normalnog genom i jedan s mutiranim, odgovornim za ovaj sindrom. On neće razviti ovaj sindrom, ali postoji 50% šansa da će ga prenijeti na svoje potomstvo. Posljednju kategoriju čine psi koji mogu biti

ugroženi, koji imaju dva primjerka mutiranog gena i 100% šanse da razviju bolest. Testiranje je bitno za uzgajivače ove pasmine pasa (BADER i sur., 2010.).

4.8. SCOTTY CRAMP

Riječ je o nasljednom neuromuskulatornom poremećaj koji se nasljeđuje kao autosomno recesivna osobina. Kao što sam naziv kaže riječ je o poremećaju praćenom grčevima, odnosno jakim i bolnim kontrakcijama mišića. Javlja se kod štenaca škotskog terijera.

Klinički znakovi se ne javljaju dok pas vježba ili dok je pretjerano uzbuđen, tek nakon toga i mogu potrajati i do trideset minuta, te su praćeni znakovima poput: otežanog disanja i dahtanja, kontrakcija mišića lica, savijanja lumbalne kralježnice, ukočenosti stražnjih udova,hodanje poput guske,dok neki u potpunosti gube mogućnost hodanja ili trčanja pa sve do nastanka mogućeg kolapsa (ETTINGER i FELDMAN, 1995.).

Slika 5. Scotty cramp, hodanje poput guske. (Izvor: https://www.google.hr/search?q=mitohondrijske+miopatije&rlz=1C1PRFC_enHR711HR711&espv=2&biw=1040&bih=892&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwidgP7riKDPAhUDbhQKHbJsBjwQ_AUIBygC#tbm=isch&q=scotty+cramp+&imgrc=TICNe95oog28nM%3A)

Kao uzrok se smatra poremećaj metabolizma serotonina u središnjem živčanom sustavu.

Dijagnoza se postavlja na temelju detaljnih anamnestičkih podataka, te opisa prirode samog napada, potom slijedi klinički pregled. Dobro je uzeti uzorak krvi i mokraće, te napraviti kompletnu krvnu sliku i biokemijski profil. Svi ovi parametri su uglavnom u granicama

normalnoga i fiziološkog. Dijagnoza se može postaviti tako da se psu aplicira antagonist serotonina koji će inducirati simptome povezane s poremećajem. Ako se simptomi jave u roku od dva sata, pa sve u roku od osam sati od početne doze, možemo reći da je riječ o Scotty cramp poremećaju. Već smo prije u samoj fiziologiji živčanog sustava naveli kako je serotonin neurotransmiter, važan u prijenosu impulsa između živčanih stanica, te regulira funkcije poput mišićne kontrakcije (GUYTON, 2003.).

Liječenje: većina pasa može normalno živjeti bez terapije, uz samo neka ograničenja, poput plivanja, jer grč u vodi, može uzrokovati utapanje. Preporučuje se ograničiti vježbanje i uzbuđenja. U težim slučajevima može se koristiti terapija lijekovima poput diazepama i prozaca, koji imaju ulogu da djeluju poput sedativa i tako smanjuju preuzbuđenost i epizode grčenja.

Bitno je da se psi s ovim poremećajem ne koriste u uzgoju, kako se ovaj nasljedni poremećaj ne bi širio na potomstvo.

5. FIZIKALNA TERAPIJA KOD PASA KAO METODA LIJEČENJE NEUROMUSKULATORNIH POREMEĆAJA

Što se tiče fizikalne terapije kod pasa, ona je u potpunosti preuzeta od ljudske fizikalne terapije, samo je prilagođena psima, te ju koristimo kako bi poboljšala funkciju mišića i zglobova, koja je iz nekih razloga, u ovom slučaju nasljednih bolesti, poremećena. Ona za cilj ima poboljšanje kvalitete života. Prije provođenja fizikalne terapije bitno je napraviti plan terapije prema potreba pacijenta, ne odgovaraju sve tehnike fizikalne terapije svima.

Fizikalna terapija se može sastojati od masaža, termoterapije, krioterapije, hidroterapije, elektrostimulacije, vježbi koordinacije... Vježbe ravnoteže i koordinacije, elektrostimulacije i hidroterapije imaju najviše koristi kod neuroloških poremećaja.

Masaža kao terapijska metoda ima nekoliko indikacija i to mehaničke, kirurške i bolesna stanja. Pod mehaničkim indikacijama ubrajamo kronične mišićno-skeletne promjene. Kirurške su potrebne ako je životinja prošla operativni zahvat, te da bi joj se poboljšala mobilnost i olakšala bol ili ako se životinja neko vrijeme nakon operacije nije kretala, masažom bi se održavala mišićna kondicija. Masaža se koristi i kod bolesnih stanja poput osteoartritisa, jer potiče protok krvi i promet hranjivih tvari.

Terapijske vježbe imaju za cilj povećanje mase mišića i njihove snage, jačanje aktivnih bezbolnih raspona pokreta, smanjenje težine i šepavosti. Izvođenje terapijskih vježbi je jednostavno, uređaji nisu skupi, mogu se raznoliko koristiti i vježbe se mogu izvoditi kod kuće. Terapijske vježbe uključuju stajaće vježbe, kontrolirane vježbe s uzicom, kretanje uz stepenice, aktivnost na pokretnoj traci, plesanje, aktivnosti s kolicima na jedan kotač, vježbe pod naredbom „sjedi“ i „stani“, skokovi preko prepona, igranje loptom... Cilj im je vratiti pacijenta u aktivnu i potpunu fiziološku spremu. Sve ide postupno, tako prvo pacijent mora biti sposoban nositi vlastitu težinu u stajaćem položaju, potom se teži aktivnim kretnjama u kombinaciji s proprireceptivnim treningom s ciljem postizanja samostalnih aktivnih kretnji tijekom održavanja ravnoteže. Ne preforsirati pacijenta, više kratkih seansi dnevno je učinkovitije nego jedna duga seansa.

Elektroterapija za cilj ima izazivanje mišićne kontrakcije, povećava snagu mišića, mišićnu masu i oksidirajuća svojstva. Uglavnom se prakticira u rehabilitacijske svrhe nakon ortopedskih ili neuroloških ozljeda. U ortopedske svrhe spada terapija pacijenata nakon

prijeloma, rekonstrukcije prednjih križnih ligamenata, uklanjanje mrtvog tkiva meniskusa, a u neurološke terapija pacijenata nakon ozljede spinalne moždine, unutarnjih ozljeda glave, cerebrovaskularnih nezgoda ili drugih neuroloških bolesti čiji su simptomi pareza ili paraliza.

Termoterapija se koristi prije vježbi snage i hidroterapije da bi povećala opseg pokreta, smanjila ukočenosti i povećao protok krvi, te na taj način pripremila životinju da joj budu što udobnije preostale tehnike koje će uslijediti

Površinska termoterapija: Krioterapija se koristi nakon intenzivnih vježbi kako bi se smanjila nelagoda uzrokovana upalom mišić, kao sekundarna posljedica,zatim kod akutne faze ozljede tkiva i cijeljenja. Dovodi do vazokonstrikcije, smanjenog protoka krvi, smanjenog staničnog metabolizma i permeabilnosti, smanjene osjetljivosti i vrijednosti motoričke živčane provodljivosti...Metoda krioterapijom uključuje ledeni oblog, kriomasažu, uranjanje u ledenu kupku, hladne isparivače**. Termoterapija** ili aplikacija topline upotrebom vlažne topline ili hidrokolatorskih obloga, parafinske kupke, topli bazeni i infracrvene lampe. Kontraindicirana je kod tijekom akutne upale, na području supkutane ili kutane hemoragije ili tromboflebitisa i kod malignog procesa.

Hidroterapija, vježba u vodi kako bi se poboljšala funkcija mišića i zglobova, izdržljivost. Možemo ju koristiti postoperativno kod prijeloma, za stabilizaciju kranijalnog krucijatnog ligamenta, kod neuroloških patoloških zbivanja, tendinitisa. Pod hidroterapiju spada bazen s vodenim vrtlogom, bazeni različitih veličina i pomična traka pod vodom. Uređaji i oprema si relativno jednostavni i jeftini (ŠEHIĆ, 2014.).

Akupunktura je tehnika liječenja živčanih i koštano-mišićnih problema.

Slika 6. Akunpunktura psa. (Izvor: https://www.google.hr/search?q=mitohondrijske+miopatije&rlz=1C1PRFC_enHR711HR711&espv=2&biw=1040&bih=892&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwidgP7riKDPAhUDbhQKHbJsBjwQ_AUIBygC#tbm=isch&q=akupunktura+psa&imgrc=HHj1wZ1cYBQV8M%3A)

6. ZAKLJUČAK

Nasljedne bolesti su bolesti koje se putem gena prenose na potomstvo. Geni su nositelji nasljednih osobina, koje kodiraju proteini, odnosno redoslijed aminokiselina. Nasljedni neuromuskulatorni poremećaji dovode do greške u komunikaciji između živčanog i mišićnog sustava. Glavna funkcija živčanog sustava je ona motorička funkcija koja nadzire kontrakciju odgovarajućih skeletnih mišića u tijelu, kontrakciju glatkih mišića u unutarnjim organima, te mišiće nazivamo efektorima, jer obavljaju funkciju kojom upravljaju živčani signali. Komunikacija između živčanog i mišićnog sustava odvija se preko neuromuskularnih spojeva ili takozvanih sinapsi, preko njih se prenose impulsi s jedne stanice na drugu i to je mjesto povezivanja jedne živčane stanice s drugom. Pri tom im pomažu neurotransmiteri, tvari prijenosnici električnog impulsa, dok su na membrani drugog neurona tvari prijemnici ili receptor za neurotransmitere. Kada se prijenosnik (neurotransmiter) uhvati za prijemnik (receptor) električni impuls se prenese i neuron se podraži i tako s jednog neurona na drugi sve do efektora ili nam mišića. Postoje dvije vrste sinapsi, ali se prijenos signala uglavnom odvija preko kemijskih sinapsi. A danas najpoznatije prijenosne tvari ili neurotransmiteri su acetilkolin i noradrenalin. Sustav koji radi pod utjecajem naše volje i upravo on upravlja našim kretanjem je somatički živčani sustav. On upravlja radom poprečnoprugastog mišićnog tkiva koje izgrađuje skeletne mišiće i mišiće koji se nalaze ispod kože i daju oblik tijelu. Svaki je živčani završetak povezan s mišićnim vlaknom u neuromuskularnom spoju , koji se nalazi otprilike na sredini mišićnog vlakna, te akcijski potencijal putuje u oba smjera prema njegovim krajevima. Da bi došlo do mišićne kontrakcije potreban nam je akcijski potencijal koji se širi duž mišićne membrane, te uzrokuje mišićnu kontrakciju.

U ovom radu opisali smo neke od neuromuskulatornih poremećaja, među njima i one najčešće, a to su miastenia gravis, maligna hipertermija, kongenitalna paraliza laringsa, exercise induced collaps, mitohondrijske miopatije, degenerativne mijelopatije, Musladin-Lueke sindrom i Scotty cramp, svi opisani se najčešće javljaju kod pasa. Svi u osnovi imaju isti problem, genetsku mutaciju koja je dovela do greške u komunikaciji između živčanog i mišićnog sustava. Razlikuju se u ozbiljnosti i metodama liječenja. Tako će nam kod kongenitalne paralize laringsa jedina opcija biti kirurška metoda liječenje, dok ćemo miasteniu gravis liječiti terapijom lijekovima, kao i Scotty cramp uz dodatna ograničenja. Maligni hipertermiju, exercise induced collaps ćemo prevenirati na način da izbjegavamo

naporne vježbe, intenzivan trening i stres, te kod maligne hipertermije potrebno je izbjegavati kirurške zahvate, odnosno korištenje anestetika. Degenerativnu mijelopatiju ćemo liječiti poboljšanjem kvalitete života, fizikalnom rehabilitacijom i korištenjem opreme i kolica. Osim što im je osnova u čistoj anatomiji i fiziologiji, veliki utjecaj ima način života i okolina. Zbog toga treba uzeti u obzir da se životinje što manje izlažu stresu i naporima te da im se poboljša kvaliteta života uz fizikalnu terapiju.

7. LITERATURA

1. BADER H.L., A. L. RUHE, L.W. WANG (2010): An ADAMTSL2 Founder mutation causes Musladin-Lueke Syndrome, a heritable disorder of beagle dogs, featuring stiff skin and joint contractures. PLOS 1, 5(9), pp. 1-8.

2. Chinese Beagle syndrom, Musladin-Lueke syndrome (MLS). http://clubs.akc.org/NBC/mls.html (19.08.2016.)

3. COATES, J. R. (2004): Canine Degenerative Myelopathy. BSAVA 2004. 237-264. http://www.delawarevalleyacademyvm.org/pdfs/oct10/CanineDegenMyelopathy.pdf (07.07.2016.).

4. ENGL, A. G., C. J. REBOUCHE (1984): Carnitine Metabolism and Inborn Errors. Journal of Inherited Metabolic Disease 7, Supplement 1., pp. 38–43.

5. ETTINGER, S. J., E. C. FELDMAN (1995): Textbook of Veterinary Internal Medicine. 4th ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia, pp. 117-118

6. FRIESEN R., A. P. SARAFF-LOPES, A. L. P. D. FAM, L. G. A. CAPRIGLIONE, L. WERNER (2009): Congenital laryngeal paralysis in a dog - a case report. Proceedings of the 34th World Small Animal Veterinary Congress WSAVA 2009, São Paulo,Brazil.

7. GUYTON, A. C., J. E. HALL (2003): Medicinska fiziologija.12.Izd; Medicinska naklada, Zagreb, pp .67-93 ;512-525

8. ISTRATE B., BANCIU D.D., VILCIU C., CAMPEANU A., FLONTA M.-L(2010). : Elektrodiagnostic of the neuromuscular junction in Myasthenia gravis. Fiziologia - Physiology 65, 46-51.

9. KONIG, H. E., H. G. LIEBICH (2009): Anatomija domaćih sisavaca.Udžbenik i atlas za studente i praktičare. I. hrv. izd.; Naklada Slap, Zagreb, pp. 41-48

10. KOZARIĆ, Z. (1998): Veterinarska histologija. Naklada Karolina, Zagreb, pp .99-102

11. LEVINE, R. P. (1982): Genetika.Mutacija. Školska knjiga, Zagreb,pp.117

12. MATONIČKIN, I., R. ERBEN (1994): Opća zoologija. Školska knjiga, Zagreb

13. ROBERTS, M. C., J. R. MICKELSON, E. E. PATTERSON, T. E. NELSON, P. J. ARMSTRONG, D. B. BRUNSON, K. HOGAN(2001): Autosomal dominant malignant hyperthermia is caused by a mutation in the gene encoding the skeletal

muscle calcium release channel (RYR1). American Society of Anesthesiologists, Lippincott Williams & Wilkins. Anesthesiolology 95, 716-725.

14. ŠEHIĆ, M. (2014): Fizikalna terapija i rehabilitacija psa. Veterinarski fakultet, Zagreb, pp.65-158

15. TAYLOR, S. M. (2007): Exercise induced collaps in Labrador Retrievers. Western Collage of Veterinary Medicine, Saskatoon. http://www.usask.ca/vmc/small-animal/documents/medicine/EIC.JAN.2014.pdf (19.07.2016.).

16. VILCIU C., B. M. ISTRATE, M. MARIA, C. BANICA, C. POPA (1979): Thymectomy for myasthenia gravis: Special Features. Fiziologia – Physiology 79, pp. 11-14.

17. ZERGOLLERN, LJ., I. BARIŠIĆ, S. ZERGOLLERN (1988): Heterogenost u osteogenesis imperfecta. Acta Medica Iugoslavica 42., pp. 115-131.

8. SAŽETAK

NASLJEDNI NEUROMUSKULATORNI POREMEĆAJI U PASA

Nasljedni neuromuskulatorni poremećaji, kao što im i samo ime kaže uključuju genetiku, živčani sustav i mišićni sustav, te nasljednu grešku u jednoj stavci, koja posljedično uzrokuje poremećaje u preostale dvije stavke. Ovisno o tom kolika je greška u prvoj stavci, nasljednoj, ovisi težina poremećaja u preostale dvije. Miastenija gravis, kongenitalna paraliza laringsa, maligna hipertemija, exercise induced collaps, mitohondralne miopatije, degenerativne mijelopatije, Musladin-Lueke sindrom i Scotty cramp su poremećaji koji smo opisali u ovom diplomskom radu. Osim što im je razlika u uzroku, posljedično tome oni se razlikuje u težini i terapiji. Uzrok i patogeneza nekih od ovih poremećaja još je nepoznata. **Ključne riječi**: nasljedni neuromuskulatorni poremećaji, genetika, živčani sustav, mišićni sustav,.

9. SUMMARY

HEREDITERY NEUROMUSCULAR DISORDERS OF DOGS

Hereditary neuromuscular disorders, such as their name suggest include genetics, nervous system and muscular system, and hereditary fault in one item, which consequently causes disturbances in the two other items. Depending on how the error in the first paragraphs, hereditary, dependent weight disorders in the remaining. Myasthenia gravis, congenital laryngeal paralysis, malignant hyperthermia, exercise induced collaps, mitochondrial myopathy, degenerative myelopathy, Musladin-Lueke syndrom and Scotty cramp disorders that we described in this thesis. In addition to their differences in the sample, they can consequently vary in severity and therapy. The cause and pathogenesis of some of these disorders is still unknown.

Keywords: hereditary neuromuscular disorders, genetics, nervous system, muscular system,.

10.ŽIVOTOPIS

Rođena sam 06.11.1991. u Imotskom, Republika Hrvatska. Osnovnu školu i Opću gimnaziju završila sam u Imotskom. Nakon položene državne mature upisala sam Veterinarski fakultet, Sveučilišta u Zagrebu akademske godine 2010./2011. Bila sam redoviti student. Posljednje dvije godine studija kao svoje usmjerenje odabrala sam smjer „Kućni ljubimci“.