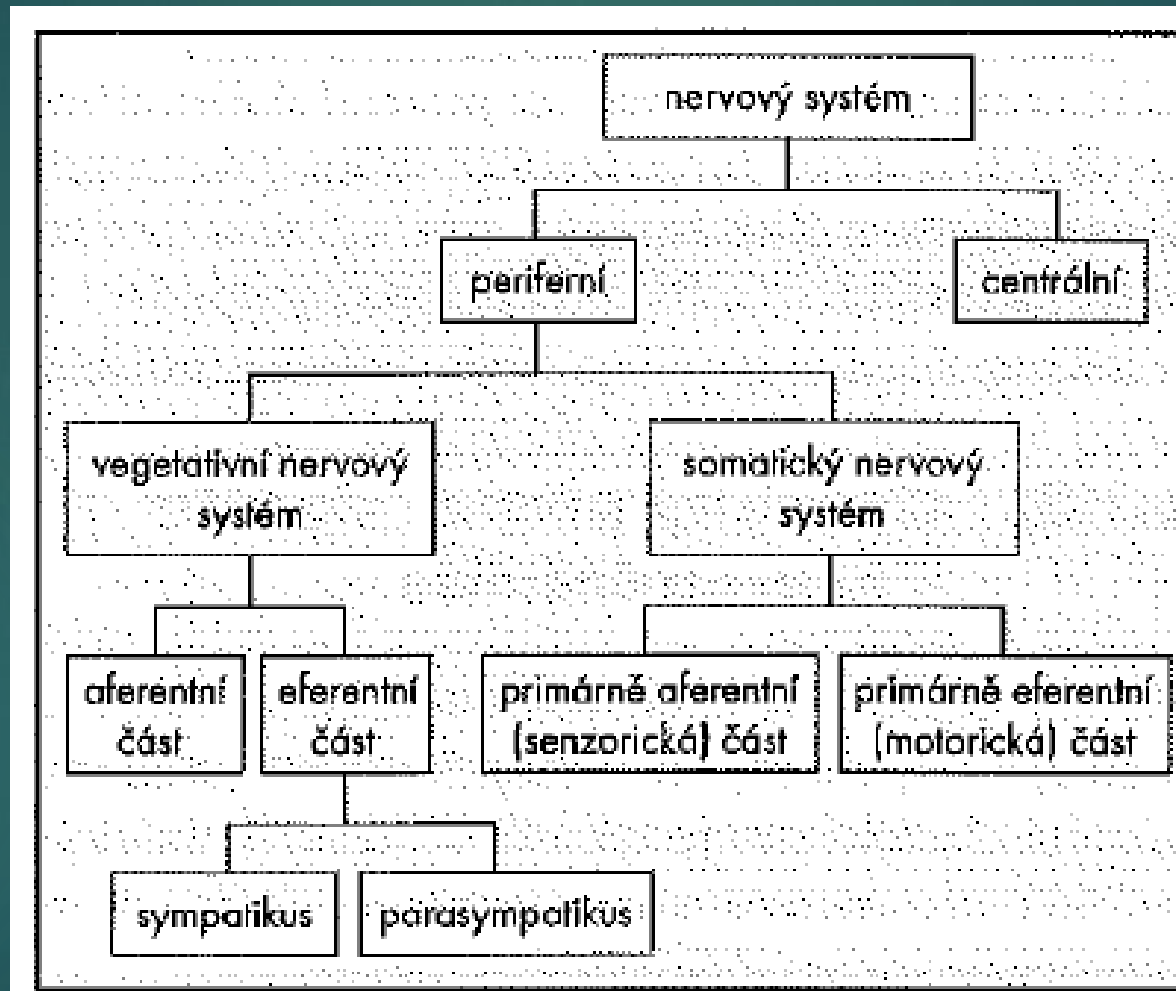




Cvičení z fyziologie

SYMPATIKUS A PARASYMPATIKUS

Nervový systém



Obr. 6.1. Schéma nervového systému

ANS (Autonomní nervový systém = vegetativní, viscerální)

- ▶ Součást neurohumorální regulace organismu – cílem je integrace funkce a činnosti vnitřních orgánů na okolní prostředí a aktuální požadavky organismu
- ▶ Sympatikus
- ▶ Parasympatikus
- ▶ Enterický nervový systém (Plexus myentericus Auerbacha a plexus submucosus Meissneri)
- ▶ Řídí činnost hladké svaloviny, žláz, srdce

Sympatikus

- ▶ Ncl. Intermediolateralis C8 – L2(3)
- ▶ Ganglia v truncus sympatikus, krčních gangliích (horní, střední, dolní), ggl. coeliacum a horním a dolním mezenterickém ggl.
- ▶ Pregangliová vlákna – nemyelinizované + mediátor – acetylcholin
- ▶ Postgangliová vlákna – myelinizovaná + mediátor – noradrenalin
- ▶ **Reakce „Fight or flight“**

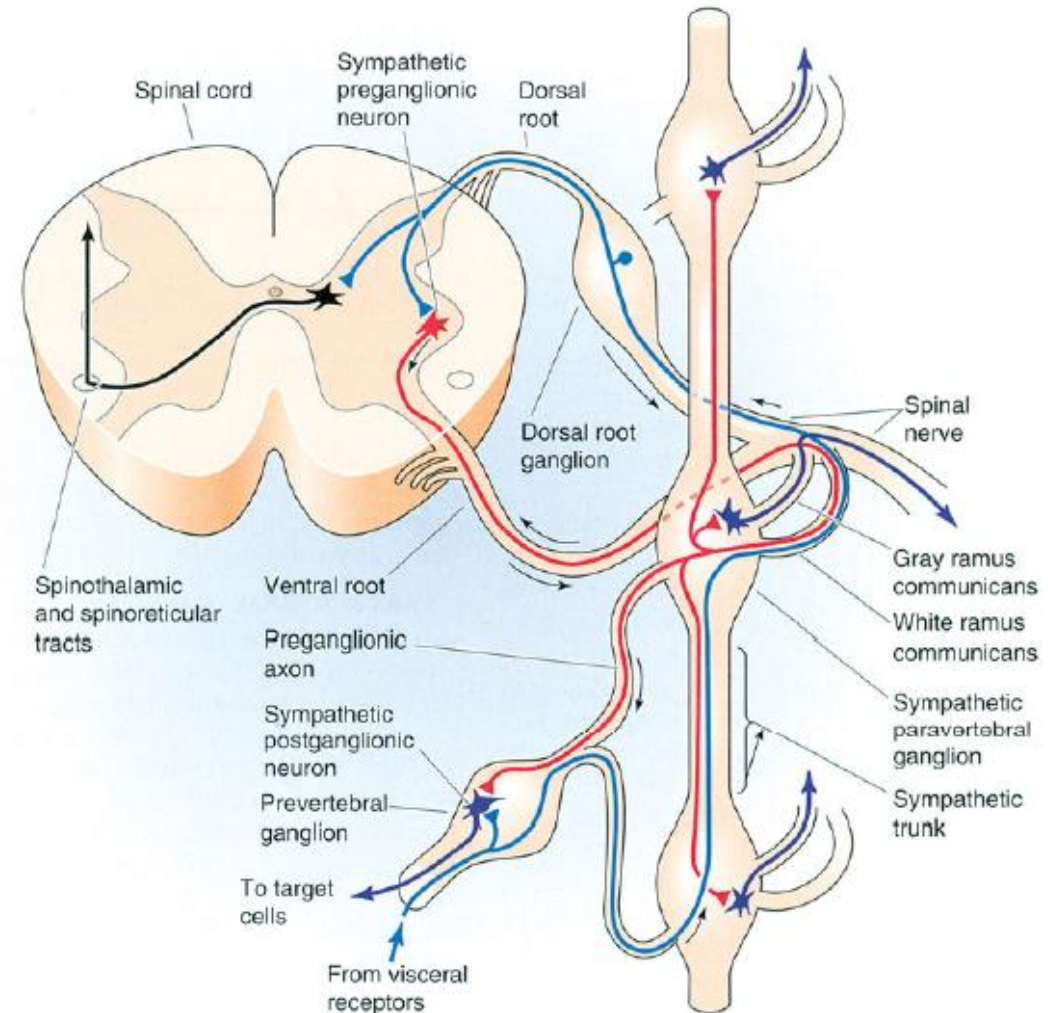
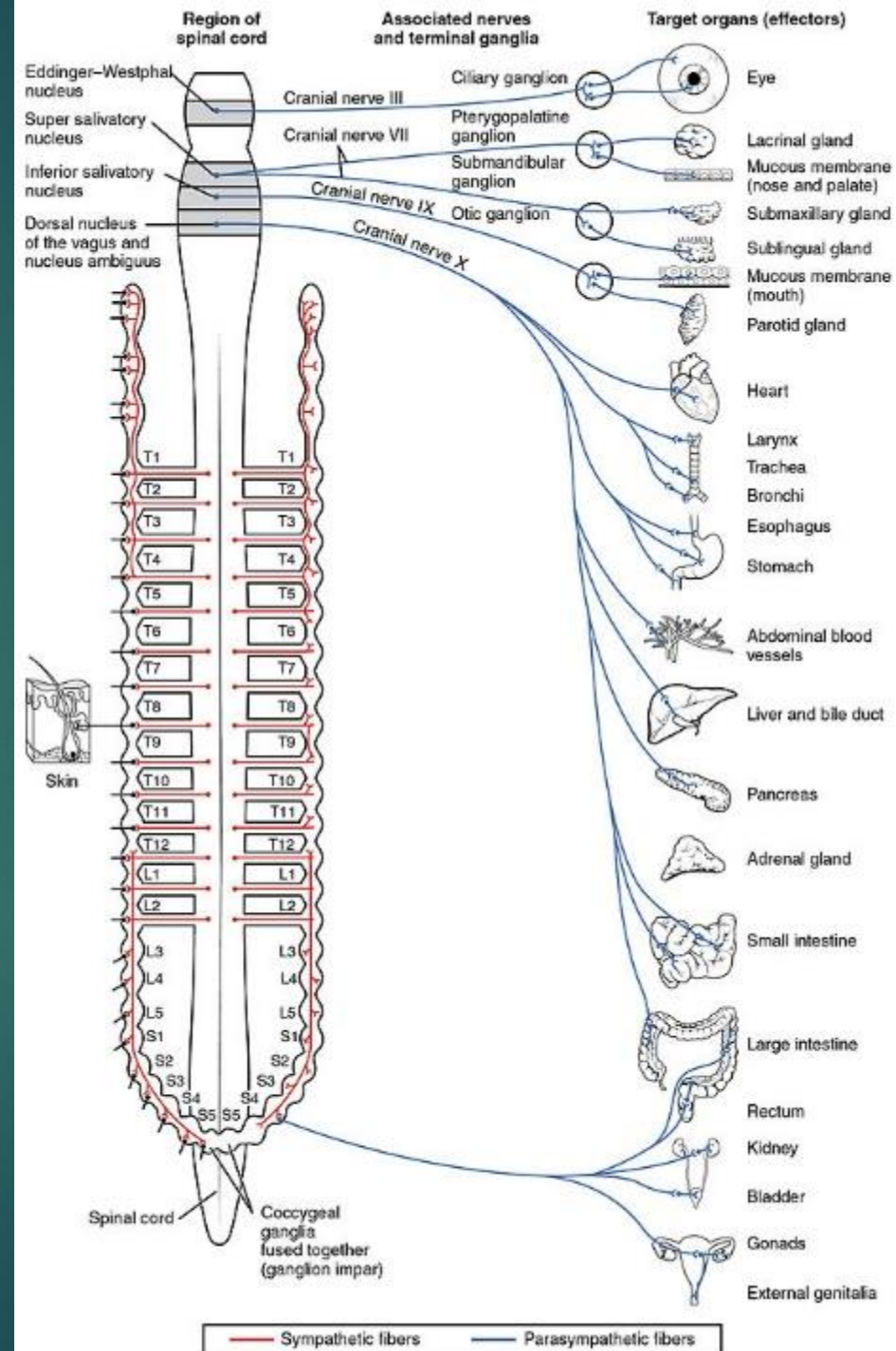


FIGURE 17-2 Projection of sympathetic preganglionic and postganglionic fibers. The drawing shows the thoracic spinal cord, paravertebral, and prevertebral ganglia. Preganglionic neurons are shown in red, postganglionic neurons in dark blue, afferent sensory pathways in blue, and interneurons in black. (Reproduced with permission from Boron WF, Boulpaep EL: *Medical Physiology*. Elsevier, 2005.)

Parasympatikus

- ▶ Ncl. Edinger-Westphal, salivatorius sup. et inf., dorsalis n. X. a ncl. intermediolateralis S2-S4
- ▶ Ganglia jsou blíž efektorům, ggl. pterygopalatinum, oticum, submandibulare, ciliare, intramurální ggl.
- ▶ Pre- i postgangliovým mediátorem je acetylcholin
- ▶ „Rest or digest“



Pregangliové receptory sympatiku a pre- a postgangliové parasymphatiku

- ▶ Mediátorem je acetylcholin (ACh)
- ▶ Acetylcholin vzniká z cholinu a acetyl-CoA (katalyzováno enzymem cholin acetyltransferázou) v nervovém zakončení pregangliového nervu
- ▶ ACh působí na postgangliový neuron přes nikotinový receptor N typu
- ▶ ACh je rozkládán acetylcholinesterázou na cholin a acetyl
- ▶ Cholin je zpětně vychytáván do nervového zakončení kotransportem se Na^+ (sekundárně aktivní proces)

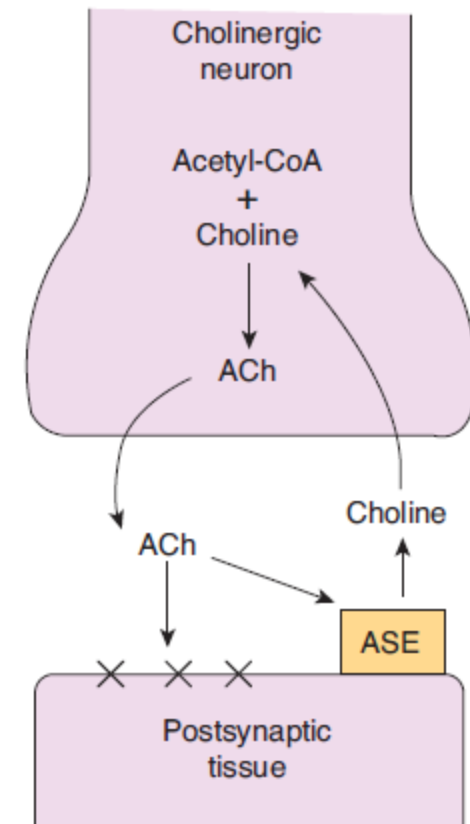
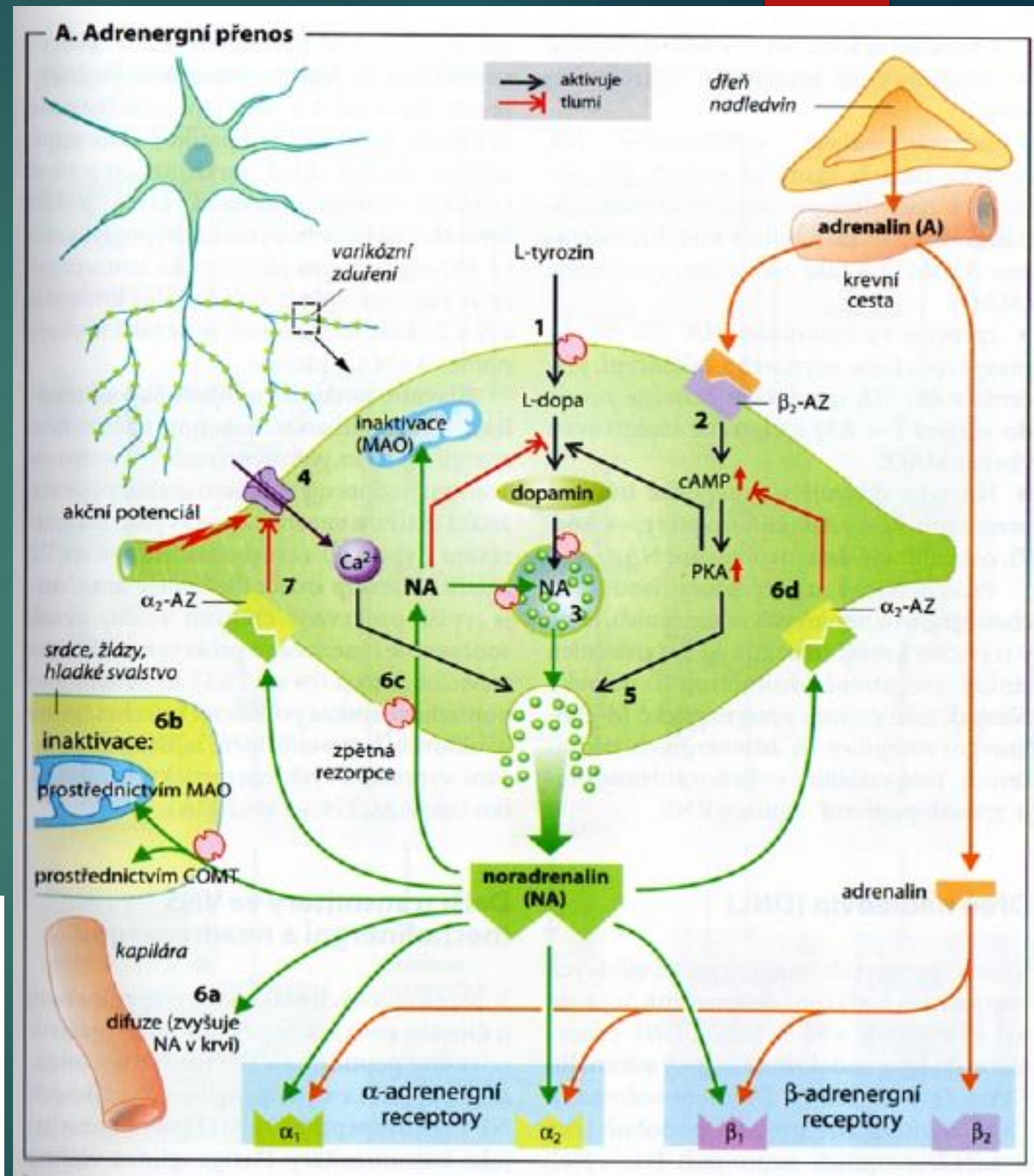
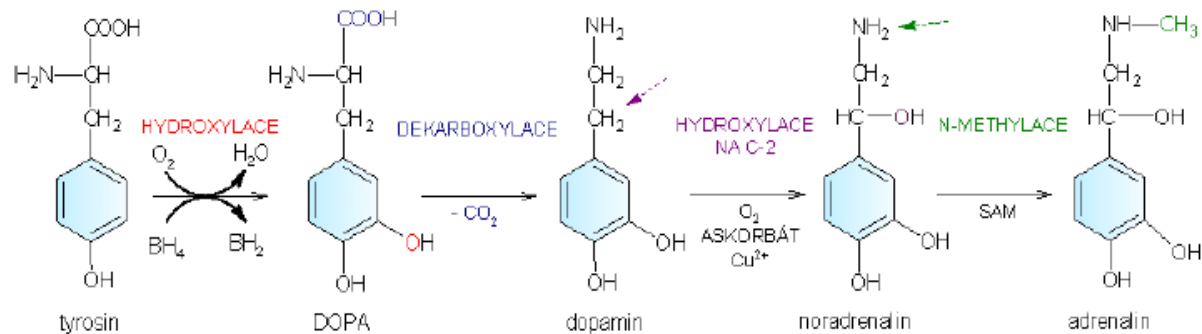


FIGURE 7-4 Biochemical events at cholinergic endings. ACh, acetylcholine; AChE, acetylcholinesterase; X, receptor.

Sympatické nervové zakončení

- ▶ Varikózní typ nervového zakončení
- ▶ Hlavní mediátor je noradrenalin = norepinefrin syntetizovaný z tyrosinu
- ▶ Enzymy :
 - ▶ tyrosinhydroxyláza
 - ▶ DOPA-dekarboxyláza
 - ▶ Dopamin β-hydroxyláza
 - ▶ N-metyltransferáza – tvorba adrenalinu v nadledvině



Nikotinový receptor

- ▶ 2 molekuly acetylcholinu se váží na a podjednotky receptoru a vedou k otevření iontového kanálu pro Na^+
- ▶ Dva typy
 - ▶ N – neuronální
 - ▶ M – muskulární

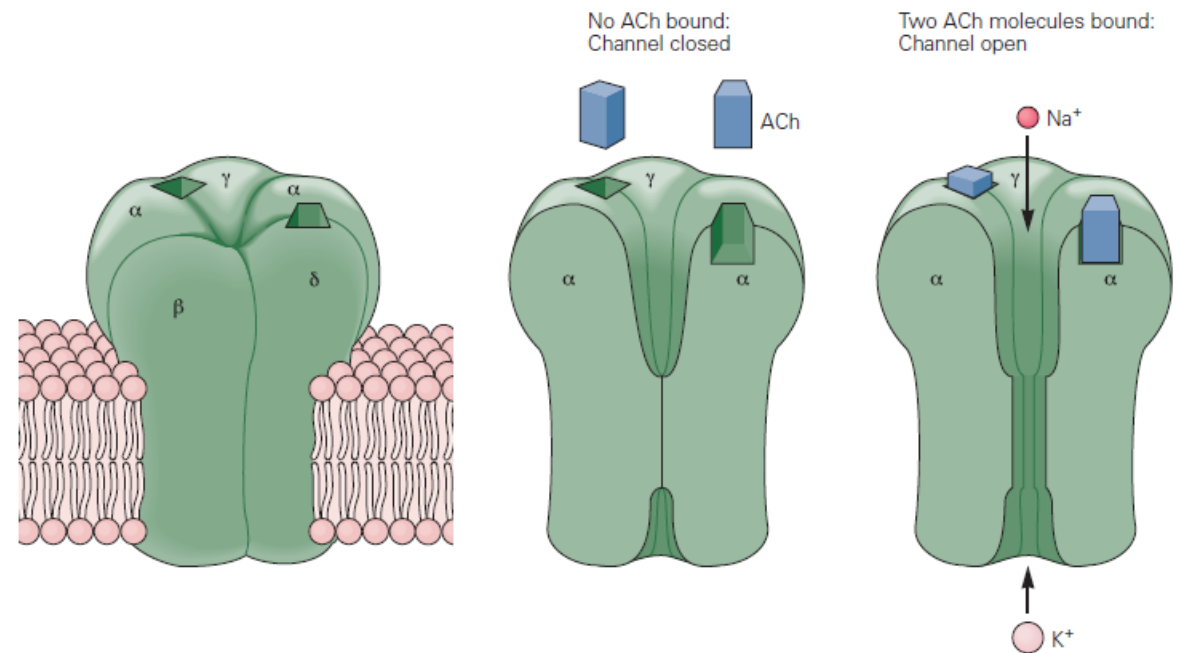
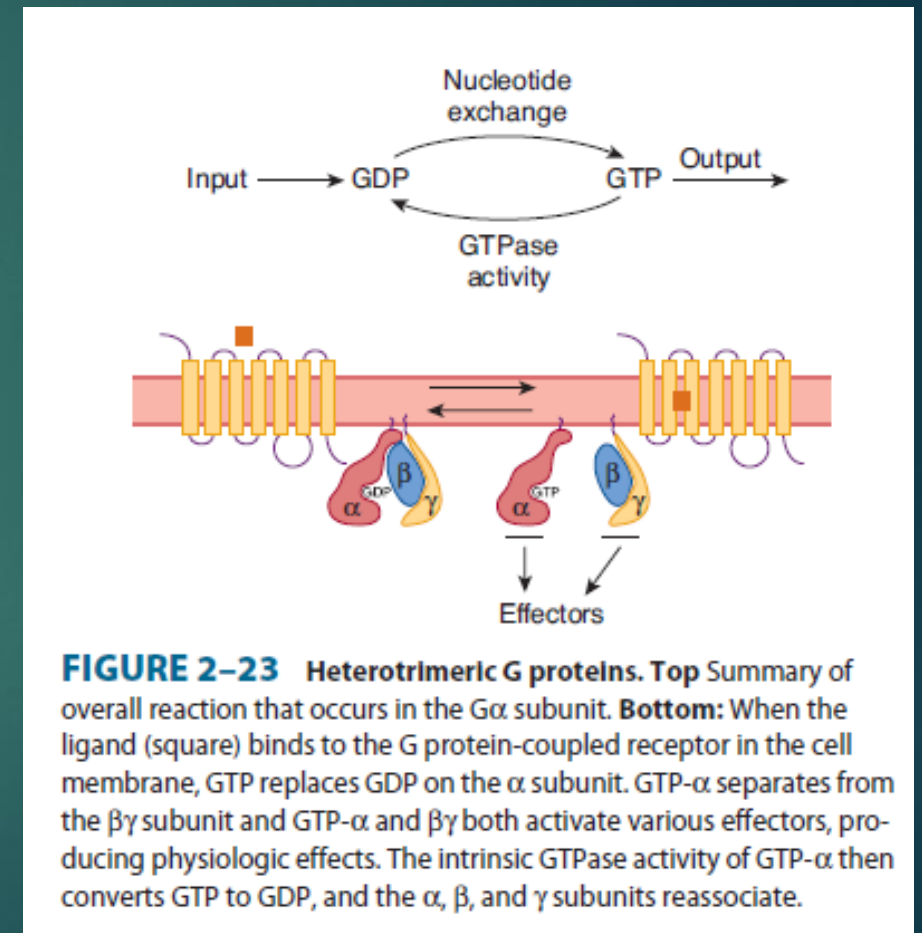


FIGURE 7-5 Three-dimensional model of the nicotinic acetylcholine-gated ion channel. The receptor-channel complex consists of five subunits, all of which contribute to forming the pore. When two molecules of acetylcholine bind to portions of the α -subunits exposed to the membrane surface, the receptor-channel changes conformation. This opens the pore in the portion of the channel embedded in the lipid bilayer, and both K^+ and Na^+ flow through the open channel down their electrochemical gradient. (From Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM [editors]: *Principles of Neural Science*, 4th ed. McGraw-Hill, 2000.)

Postgangliové receptory sympatiku

- $\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2, \beta_3$
- Metabotropní receptory = spojeny s G proteinem
- Navázání ligandu na receptor → konformační změna
- G protein asociovaný s receptorem (tvořený podjednotkami $\alpha\beta\gamma$, a váže GDP) → α podjednotka uvolní GDP a naváže GTP a uvolní se z komplexu a stejně jako $\beta\gamma$ má biologické účinky
- α podjednotka –
 - stimulační α_s
 - inhibiční α_i
 - α_q



Rozložení receptorů sympatiku

		Noradrenergní vzruchy	
Efektory	Odpověď na cholinergní vzruchy	typ receptoru ²	odpověď
Oko			
Paprsčitý sval	...	α_1	kontrakce (mydriáza)
Sfinkter duhovky	stah (mióza)		...
M.ciliaris	stah pro vidění do blízka	β_2	ochabnutí pro vidění do dálky
Srdce			
S-A uzel	snížení srdeční frekvence vagová zástava	β_1, β_2	zvýšení srdeční frekvence
Síně	snížení kontraktility a (obvykle) zvýšení převodní rychlosti	β_1, β_2	zvýšení kontraktility a převodní rychlost
A-V uzel	snížení převodní rychlosti	β_1, β_2	zvýšení převodní rychlosti
Hisův svazek a Purkyňova vlákna	snížení převodní rychlosti	β_1, β_2	zvýšení převodní rychlosti
Komory	snížení kontraktility	β_1, β_2	zvýšení kontraktility
Arterioly			
Koronární	konstrikce	α_1, α_2	konstrikce
		β_2	dilatace
Kůže a sliznice	dilatace	α_1, α_2	konstrikce
Kosterní sval	dilatace	α_1	konstrikce
		β_2	dilatace
Mozkové	dilatace	α_1	konstrikce
Plicní	dilatace	α_1	konstrikce
		β_2	dilatace
Břišní útroby	...	α_1	konstrikce
		β_2	dilatace
Slinné žlázy	dilatace	α_1, α_2	konstrikce
Ledvinové	...	α_1, α_2	konstrikce
		β_1, β_2	dilatace
Systémové žíly			
	...	α_1, α_2	konstrikce
		β_2	dilatace

Plíce			
Bronchiální svalstvo	stah	β_2	relaxace
Bronchiální žlázy	stimulace	α_1	inhibice
		β_2	stimulace
Žaludek			
Motilita a tonus	zvýšení	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_2$	snížení (zpravidla)
Svěrače	relaxace (zpravidla)	α_1	kontrakce (zpravidla)
Sekrece	stimulace	α_2	inhibice
Střevo			
Motilita a tonus	zvýšení	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2$	snížení (zpravidla)
Svěrače	relaxace (zpravidla)	α_1	kontrakce (zpravidla)
Sekrece	stimulace	α_2	inhibice
Žlučník a žlučové cesty	stah	β_2	relaxace
Močový měchýř			
Detrusor	stah	β_2	relaxace (zpravidla)
Trigonum a svěrač	relaxace	α_1	kontrakce

► α_2 – presynaptická autoregulace

		Noradrenergní vzruchy	
Efektory	Odpověď na cholinergní vzruchy	typ receptoru ²	odpověď
Močovod Motilita a tonus	zvýšení (?)	α_1	zvýšení (zpravidla)
Děloha	variabilní ³	α_1	kontrakce (těhotná)
		β_2	relaxace (těhotná i netěhotná)
Mužské pohlavní orgány	erekce	α_1	ejakulace
Kůže			
Pilomotorické svaly	...	α_1	kontrakce
Potní žlázy	generalizovaná sekrece	α_1	lehká, lokalizovaná sekrece ⁴
Pouzdro sleziny	...	α_1	kontrakce
		β_2	relaxace
Dřeň nadledvin	sekrece adrenalinu a noradrenalinu
Játra	...	α_1, β_2	glykogenolýza
Pankreas			
Acini	zvýšená sekrece	α	snížená sekrece
Langerhansovy ostrůvky	zvýšená sekrece inzulínu a glukagonu	α_2	snížená sekrece inzulínu a glukagonu
		β_2	zvýšená sekrece inzulínu a glukagonu
Slinné žlázy	profúzní, řídká sekrece	α_1	hustá, viskózní sekrece
		β	sekrece amylázy
Slinné žlázy	sekrece	α	sekrece
Nazofaryngální žlázy	sekrece
Tuková tkáň	...	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_3$	lipolýza
Juxtaglomerulární buňky	...	β_1	zvýšená sekrece reninu
Epifýza (šišínka)	...	β	zvýšená syntéza a sekrece melatoninu

Inositoltrifosfátový systém

- ▶ α_q – po uvolnění z komplexu navázáním GTP aktivuje fosfolipázu C → štěpí fosfatidylbifosfát (PIP₂) na diacylglycerol (DAG) a inositoltrifosfát (IP₃)
- ▶ DAG aktivuje proteinkinázu C → fosforylace proteinů (enzymů,...)
- ▶ IP₃ → vyplavení Ca²⁺ z endoplasmatického retikula → vazba s calmodulinem → aktivace CaCalmodulin-dependentní proteinkinázy → fosforylace proteinů
- ▶ Druzí posli – DAG a IP₃
- ▶ Třetí posel – Ca²⁺
- ▶ U α_1 receptorů

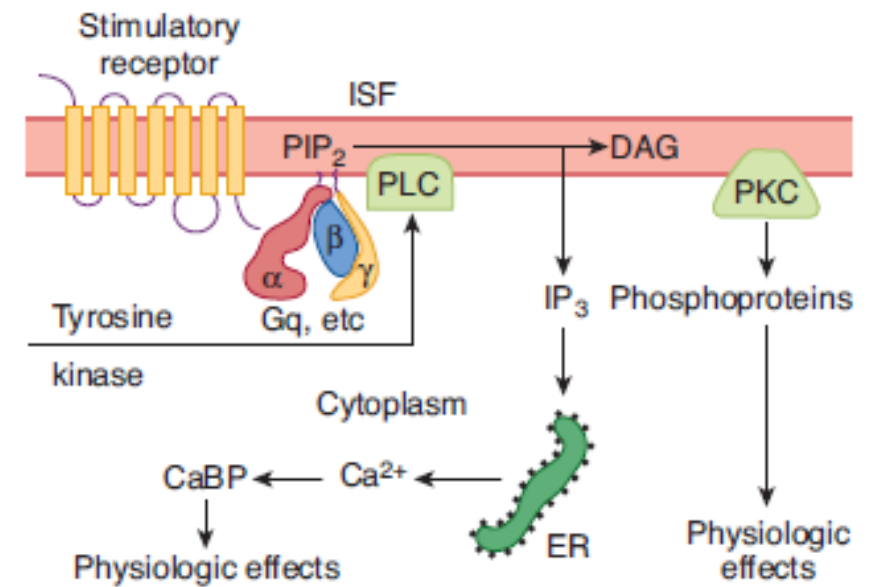


FIGURE 2-26 Diagrammatic representation of release of inositol triphosphate (IP₃) and diacylglycerol (DAG) as second messengers. Binding of ligand to G protein-coupled receptor activates phospholipase C (PLC)_β. Alternatively, activation of receptors with intracellular tyrosine kinase domains can activate PLC_γ. The resulting hydrolysis of phosphatidylinositol 4,5-diphosphate (PIP₂) produces IP₃, which releases Ca²⁺ from the endoplasmic reticulum (ER), and DAG, which activates protein kinase C (PKC). CaBP, Ca²⁺-binding proteins. ISF, interstitial fluid.

Adenylátcyklázový systém

- ▶ a_s a a_i - po uvolnění z komplexu, ovlivňují adenylátcyklázu = enzym tvořící cAMP z ATP
- ▶ cAMP stimuluje cAMP-dependentní protein kinasu A → fosforyluje proteiny a CREB (cAMP-Responsive Element- Binding protein) = transkripční faktor
- ▶ * 4cAMP se naváže na proteinkinázu A tvořenou 4 podjednotkami → tato vazba uvolní regulační podjednotky a aktivuje katalytické podjednotky
- ▶ cAMP je rozkládáno fosfodiesterázou na 5AMP
- ▶ a_s - stimuluje adenylátcyklázu, u β receptorů
- ▶ a_i - inhibuje adenylátcyklázu, u α_2 receptorů
- ▶ Druhý posel – cAMP

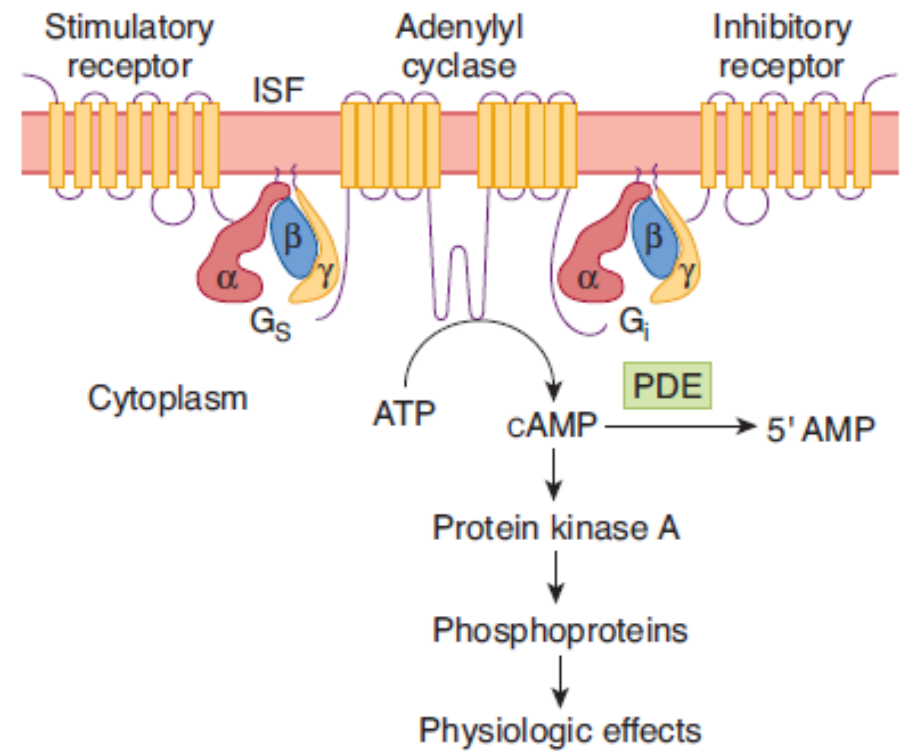


FIGURE 2-28 The cAMP system. Activation of adenyl cyclase catalyzes the conversion of ATP to cAMP. Cyclic AMP activates protein kinase A, which phosphorylates proteins, producing physiologic effects. Stimulatory ligands bind to stimulatory receptors and activate adenyl cyclase via G_s . Inhibitory ligands inhibit adenyl cyclase via inhibitory receptors and G_i . ISF, interstitial fluid.

Guanylátcyklázový systém – neuplatňuje se u ANS

- ▶ Dva podtypy
 - ▶ Membránová – stimulovaná ANP, BNP, CNP
 - ▶ Rozpustná – stimulovaná NO
- ▶ Enzym tvořící cGMP z GTP
- ▶ cGMP aktivuje proteinkinázu G

Postgangliové receptory parasymptatiku

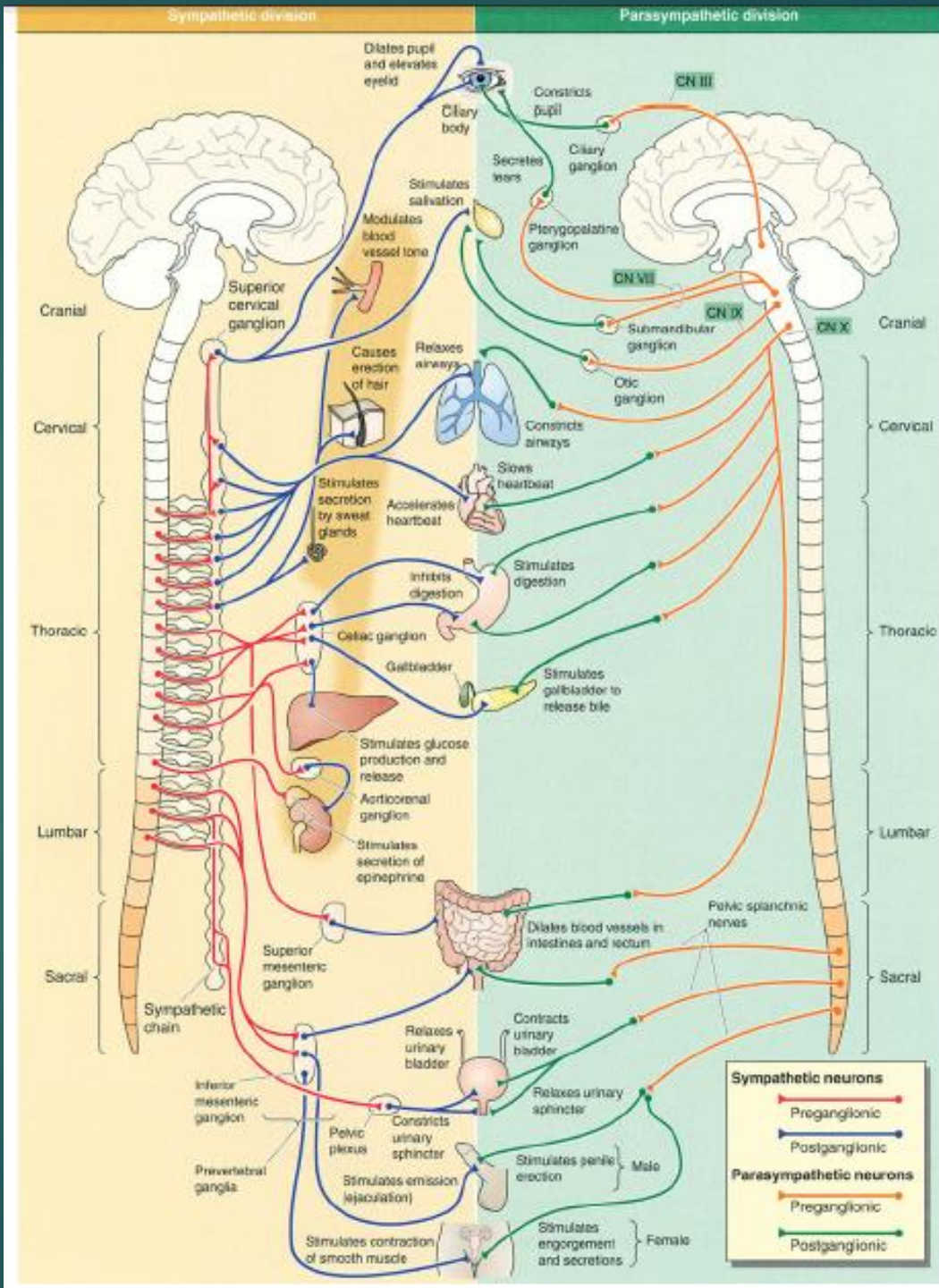
- ▶ Muskarinové receptory – M1 ,M2 ,M3 ,M4 ,M5
- ▶ Metabotropní receptory
- ▶ M1,3,5 – G_q
- ▶ M2,4 – G_i
- ▶ M1 – "neuronální" v CNS a v parietálních bb. žaludku
- ▶ M2 - "kardiální" v srdeční tkáni a CNS, autoreceptory na presynaptickém zakončení
- ▶ M3 - "žlázy/hladké svaly" ve slinných, bronchiálních a jiných žlázách, v hladké svalovině bronchů, GIT, aj.
 - ▶ Působí nepřímo vazodilatačně – M3 na endotelích cév → stimulace tvorby NO
- ▶ M4 a M5 – v CNS

Postgangliové receptory parasymptatiku

Tab. 6.7. Subtypy acetylcholinových receptorů

Receptory	nikotinové		muskarinové		
	muskulární	neuronální	M ₁ »neuronální«	M ₂ »kardiální«	M ₃ »hladké svaly/žlázy«
Hlavní lokalizace	nervosvalová ploténka	ganglia CNS senzorická nervová zakončení	CNS (mozková kůra, periferní neurony aj.) parietální buňky žaludku	srdce – sině – SA, AV uzel – (srdeční komory) presynaptická nervová zakončení	exokrinní žlázy hladké svaly endotel
Účinek na úrovni buňky	otevření iontového kanálu pro kationty, depolarizace buněčné membrány – excitace		stimulace PLC (IP ₃ , DAG) ↑ Ca ²⁺ ; ↓ permeability pro K ⁺ ; depolarizace excitace	↓ aktivity AC (↓ cAMP – ↓ Ca ²⁺), aktivace K ⁺ -kanálu inhibice	aktivace PLC (IP ₃ , DAG) ↑ Ca ²⁺ stimulace
Funkce	nervosvalový přenos	neurotransmise v gangliích; presynaptická facilitace v CNS	CNS excitace (paměť); žaludek (sekrece HCl); zvýšení motility GIT	– srdce – inhibice – presynaptická inhibice – neuronální inhibice	sekrece kontr. hladkých svalů, GIT aj. vazodilace (NO)

Funkce



Účinky na srdce

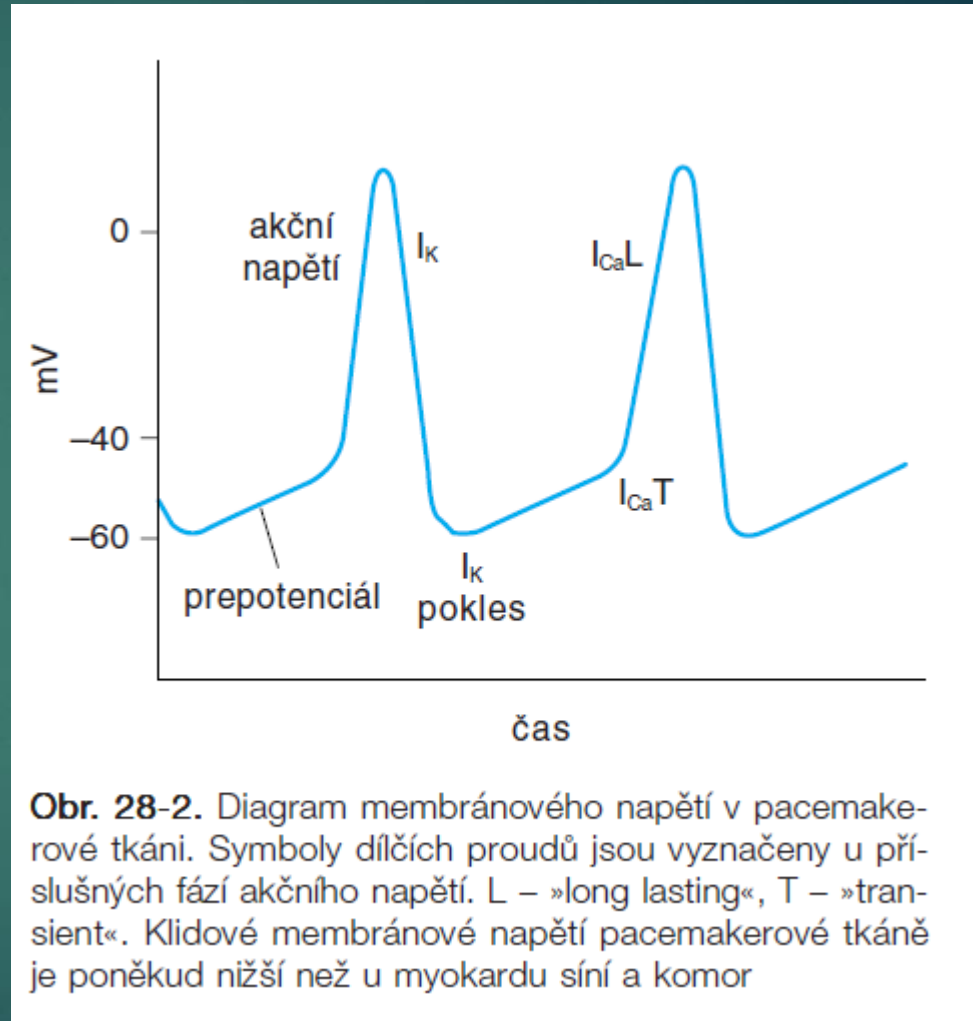
▶ Sympatikus

▶ β_1

- ▶ pozitivně inotropní
- ▶ pozitivně dromotropní
- ▶ pozitivně batmotropní
- ▶ pozitivně chronotropní
- ▶ pozitivně lusitropní
- ▶ Roste spotřeba O₂

▶ Parasympatikus

- ▶ M₂ – opačný efekt
- ▶ Menší působení na komory



Obr. 28-2. Diagram membránového napětí v pacemakerové tkáni. Symboly dílčích proudů jsou vyznačeny u příslušných fází akčního napětí. L – »long lasting«, T – »transient«. Klidové membránové napětí pacemakerové tkáně je poněkud nižší než u myokardu síní a komor

Účinky na cévy

▶ Sympatikus

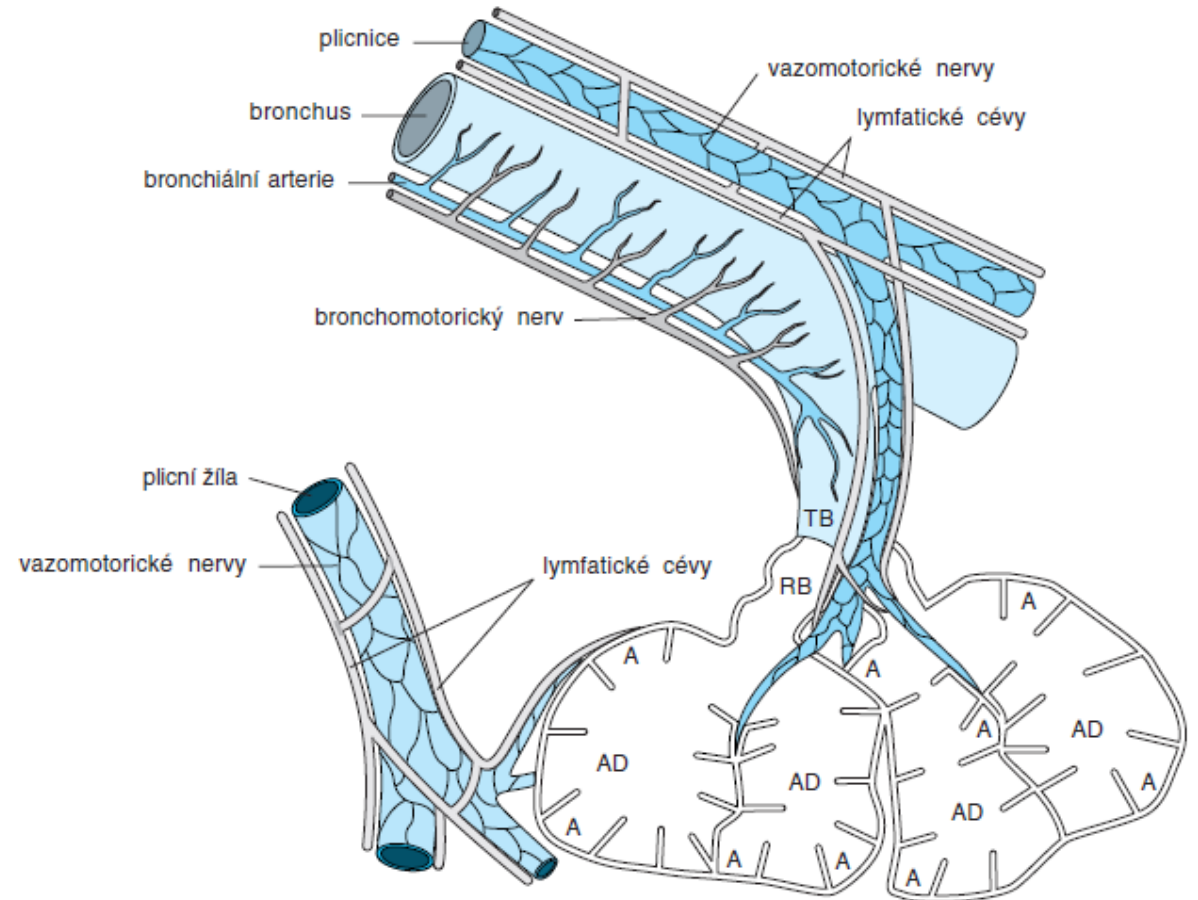
- ▶ Důležité pro redistribuci krve v těle
- ▶ Málo citlivé – CNS, koronárky a plicní cévy
- ▶ α_1 – vasokonstrikce arterií i vén
- ▶ Především v GIT, kůži, ledvinách
- ▶ β_2 – vazodilatace v kosterní svalovině (endoteliálně podmíněná - NO)

▶ Parasympatikus

- ▶ **Nemá přímý účinek na cévy**
- ▶ M3 receptory na endotelích → tvorba NO

Dýchací systém

- ▶ Sympatikus
 - ▶ β 2 receptory
 - ▶ Bronchodilatace
 - ▶ ↓ sekrece žláz
 - ▶ ↑ mukociliárního eskalátoru
 - ▶ ↓ vyplavování histaminu z žírných bb.
- ▶ Parasympatikus
 - ▶ M receptory
 - ▶ Bronchokonstrikce
 - ▶ Stimulace sekrece žláz



Obr. 34-1. Struktura plic. A – alveolus, AD – alveolární dučej, RB – respirační bronchiolus, TB – terminální bronchiolus. (Upraveno podle STAUB, NC. *The pathophysiology of pulmonary edema.* Hum Pathol, 1070, 1, 419.)

GIT + metabolismus

▶ Sympatikus

- ▶ α – kontrakce sfinkterů
- ▶ β – útlum peristaltiky,
- ▶ β_2 i α_1 - glykogenolýza v játrech i svalu
- ▶ β_3 - lipolýza v tukové tkáni
- ▶ β_2 – stimulace sekrece inzulínu x α_2 - snižují sekreci inzulínu (preferenčně více)
- ▶ Celkově kalorigenní efekt – zvýšení spotřeby energie a tvorba tepla
- ▶ Sekrece vazkých slin + pokles sekrece kvůli ↓ prokrvení

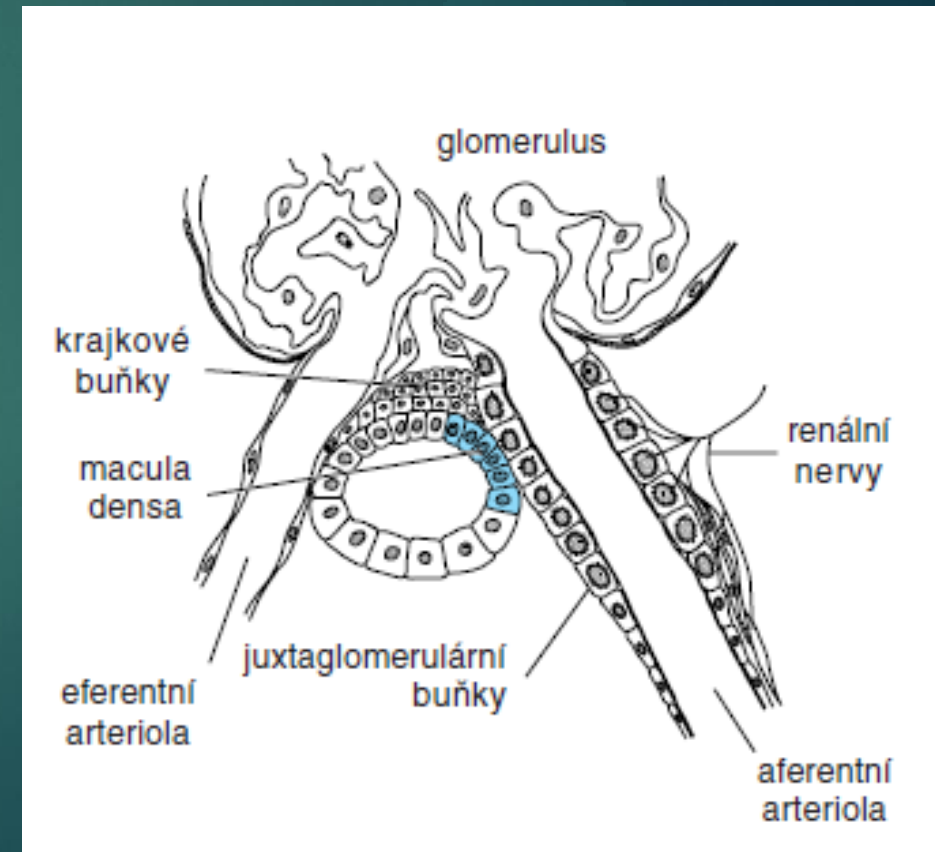
▶ Parasympatikus

▶ M receptory

- ▶ ↑ sekrece řídkých slin
- ▶ ↑ HCl v žaludku, žláz střeva a pankreatu
- ▶ ↑ peristaltiky = povolení svěračů + ↑ tonu stěny, vyprazdňování žaludku, žlučníku

Účinky na močový systém

- ▶ Sympatikus
 - ▶ α – kontrakce sfinkterů uretry a močového měchýře
 - ▶ β – relaxace m. detrusor
 - ▶ α_1 – vasokonstrikce
 - ▶ β_1 – vyplavení reninu
 - ▶ → snížení tvorby a retence moči
- ▶ Parasympatikus
 - ▶ M receptory
 - ▶ ↑ tonu m. detrusor
 - ▶ ↓ tonu svěračů



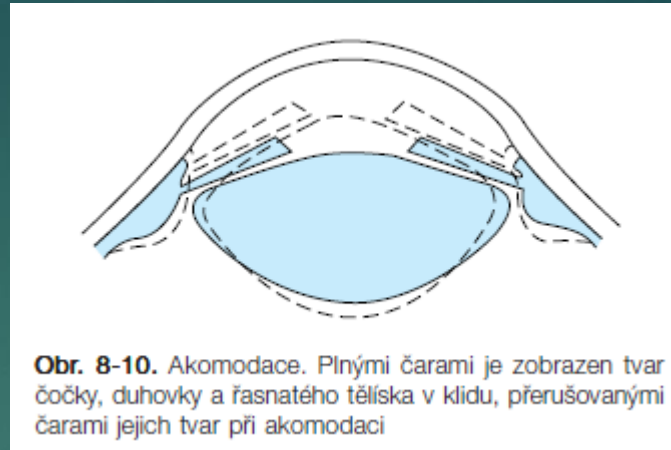
Účinky na oko

▶ Sympatikus

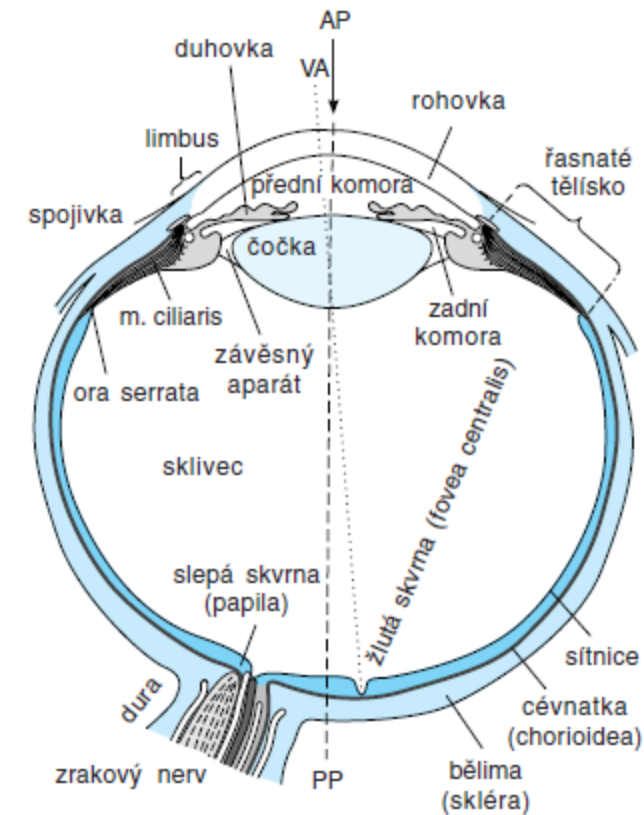
- ▶ α_1 – mydriáza kontrakcí m. dilatátor pupilae
- ▶ β_2 – akomodace do dálky kontrakcí radiálních vláken m. ciliaris

▶ Parasympatikus

- ▶ M receptory
 - ▶ Akomodace do blízka relaxací radiálních vláken m. ciliaris a kontrakce cirkulárních vláken m. ciliaris (méně významné)
 - ▶ Mióza – kontrakce m. sfinkter pupilae



Obr. 8-10. Akomodace. Plnými čarami je zobrazen tvar čočky, duhovky a řasnatého tělíska v klidu, přerušovanými čarami jejich tvar při akomodaci



Obr. 8-1. Horizontální řez pravým okem. AP – přední pól; PP – zadní pól; VA – optická osa. (Reprodukováno se svolením z WARWICK, R.: *Eugene Wolff's anatomy of the eye and orbit*. 7th ed. Saunders, 1977.)

Účinky na kosterní svalovinu

- ▶ Sympatikus
 - ▶ β_2
 - ▶ zvýšení prokrvení vasodilatací cév
 - ▶ třes
 - ▶ \uparrow glykogenolýza
 - ▶ \uparrow tvorba laktátu

Jiné účinky

- ▶ Sympatikus
 - ▶ α_2 – aktivace destiček
 - ▶ β_2 – relaxace hladké svaloviny dělohy
 - ▶ Kontrakce mm. errectores pilorum a sekrece potních žláz (mediátor acetylcholin)
 - ▶ Ejakulace
 - ▶ Vyplavení adrenalinu z nadledvin – nervová zakončení pregangliových neuronů (dřeň nadledvin je sympatické ganglion)
- ▶ Parasympatikus
 - ▶ Nepůsobí na dělohu
 - ▶ Erekcce

Rozklad mediátorů

▶ Sympatikus

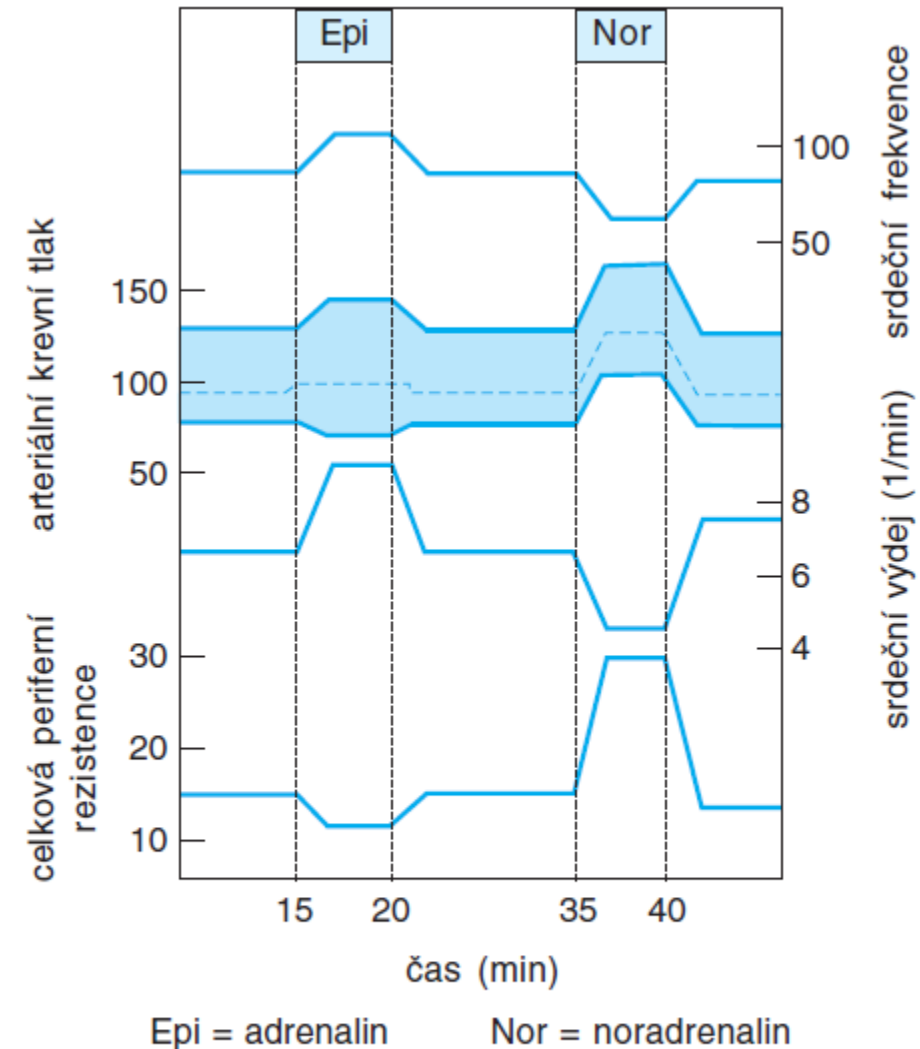
- ▶ Hlavně re-uptake a opětnévyužití
- ▶ MAO – monoaminoxidáza
- ▶ A - vázaná na mitochondrii presynaptických neuronů (re-uptake)
- ▶ B – v synaptické šěrbině
- ▶ KOMT – katechol o-metyl transferáza (postsynapticky)
- ▶ Konečný produkt je kys. vanilmandlová

▶ Parasympatikus

- ▶ Ach - acetylcholinesteráza → na acetyl a cholin
- ▶ Pouze cholin je re-uptakem koncentrován v presynaptickém zakončení → pro tvorbu nového mediátoru

Rozdílné účinky adrenalinu vs. noradrenalinu

- ▶ Adrenalin (stimulace α_1 , β_1 , β_2 , β_3)
 - ▶ Stimulace β_1 receptorů v srdci zvyšuje srdeční výdej i srdeční frekvenci → ↑ systolického krevního tlaku
 - ▶ Stimuluje α_1 receptory v cévách GIT, kůže, ledvinách → což by vedlo k ↑TK, ale protože také stimuluje β_2 v cévách kosterní svaloviny, které převáží → takže dojde k poklesu periferní rezistence
- ▶ Noradrenalin (stimulace α_1 , α_2 , β_1 , β_3)
 - ▶ Stimuluje α_1 receptory v cévách GIT, kůže, ledvinách (nárůst periferní rezistence → vzestup systolického i diastolického TK) → což by vedlo k ↑TK (nepůsobí na β_2) → přes baroreflex dochází k ↓ SV a ↓ srdeční frekvence



Obr. 20-6. Cirkulační změny vyvolané u lidí pomalou intravenózní infúzí adrenalinu a noradrenalinu

Zdroj obrázků

- ▶ Slide 4, 6, 8, 9,10,12,13,17 – Ganong's review of medical physiology, Barrett, Mc graw hill 2010
- ▶ Slide 7 – Atlas fyziologie člověka, Silbernagl, Grada 2004
- ▶ Slide 2, 16– Základní a aplikovaná farmakologie, Lincová Galen 2007
- ▶ Slide 5 -
http://en.wikipedia.org/wiki/Parasympathetic_nervous_system
- ▶ Slide 10,11,18,20,22,23, 27 - Přehled lékařské fyziologie, Ganong, Galén 2005