

MUNI
MED

Neuron, mícha a reflexy

Fyziologie pro bakalářské obory (podzim 2023)



What's the wildest thing you ever did
for money?

Me:



**Dej si
kávičku**

**a dělej blbosti
intenzivněji
rychleji a
s větší
energií!**

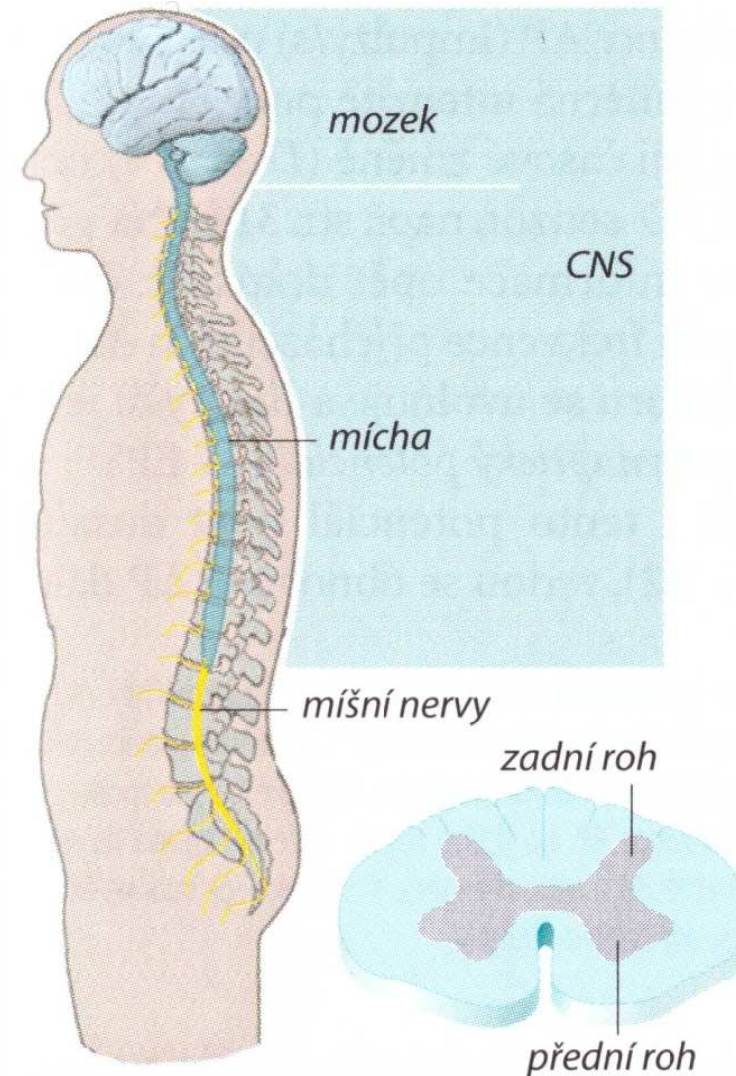


**MUNI
MED**

MUNI
MED

Nervový systém

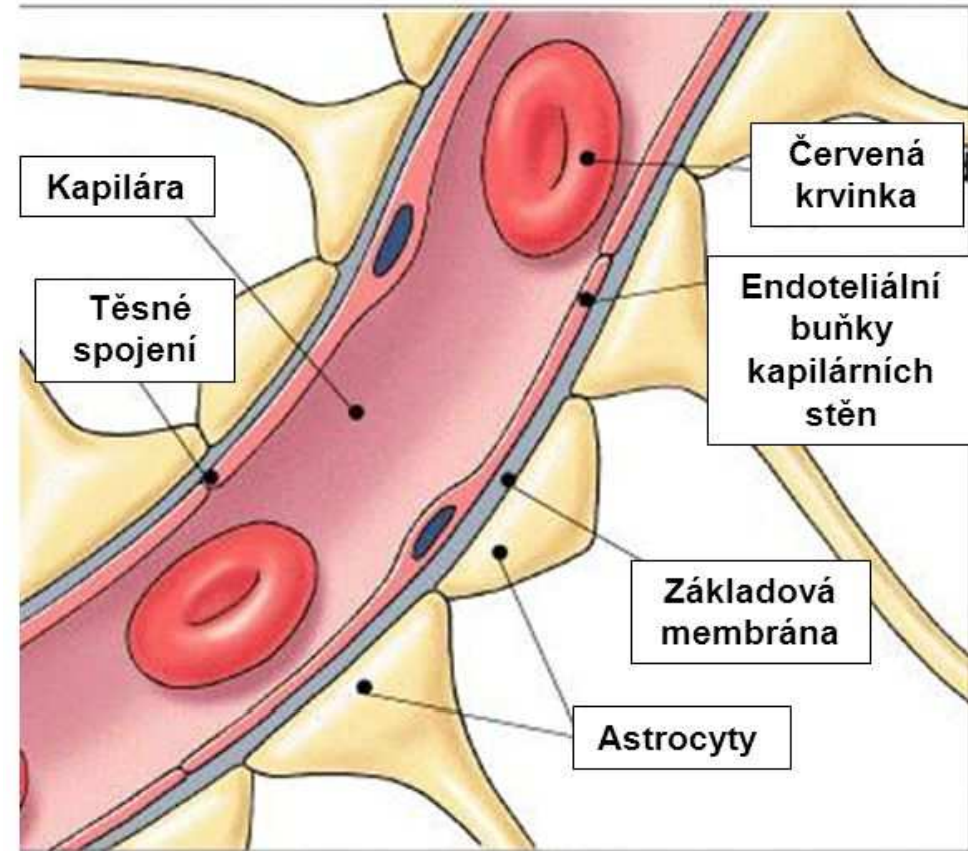
- Nervová soustava
 - Centrální nervový systém (CNS)
 - mozek
 - mícha
 - Periferní nervový systém (nervy)
- Základní stavební jednotky
 - Neuron – přenos a zpracování informací
 - Gliové buňky – péče o neurony



Převzato z: Atlas fyziologie člověka, S. Silbernagl

Hematoencefalická bariéra

- Bariéra mezi krví a nervovou tkání CNS
 - Velice těsné spojení mezi buňkami kapilár, bez fenestrací („děr“), s velmi omezenou možností transportu látek stěnou kapiláry prostou difuzí a endocytózou
 - Cévy jsou obalené výběžky astrocytů (neuroglie), které zprostředkovávají kontakt mezi kapilárou a neuronem
 - **Omezuje průchod většiny látek stěnou cévy – ochrana CNS před patogeny**
 - Buňky cév obsahují hodně enzymů rozkládajících xenobiotika (jedy i léky) – **špatně prochází jedy (ochrana), ale i léky (omezené možnosti terapie)**
- Prostup látek
 - Volně prochází
 - Plyny - **O₂**, **CO₂**, N₂O
 - Malé molekuly rozpustné v tucích – **alkohol**, kofein, nikotin
 - Prochází jen pomocí specifických přenašečů
 - Glukóza**, aminokyseliny
 - Neprochází – velké molekuly (bílkoviny, lipidy) – jediným **zdrojem energie pro mozkové buňky je glukóza** (během hladovění také ketolátky), lipidy neprojdou

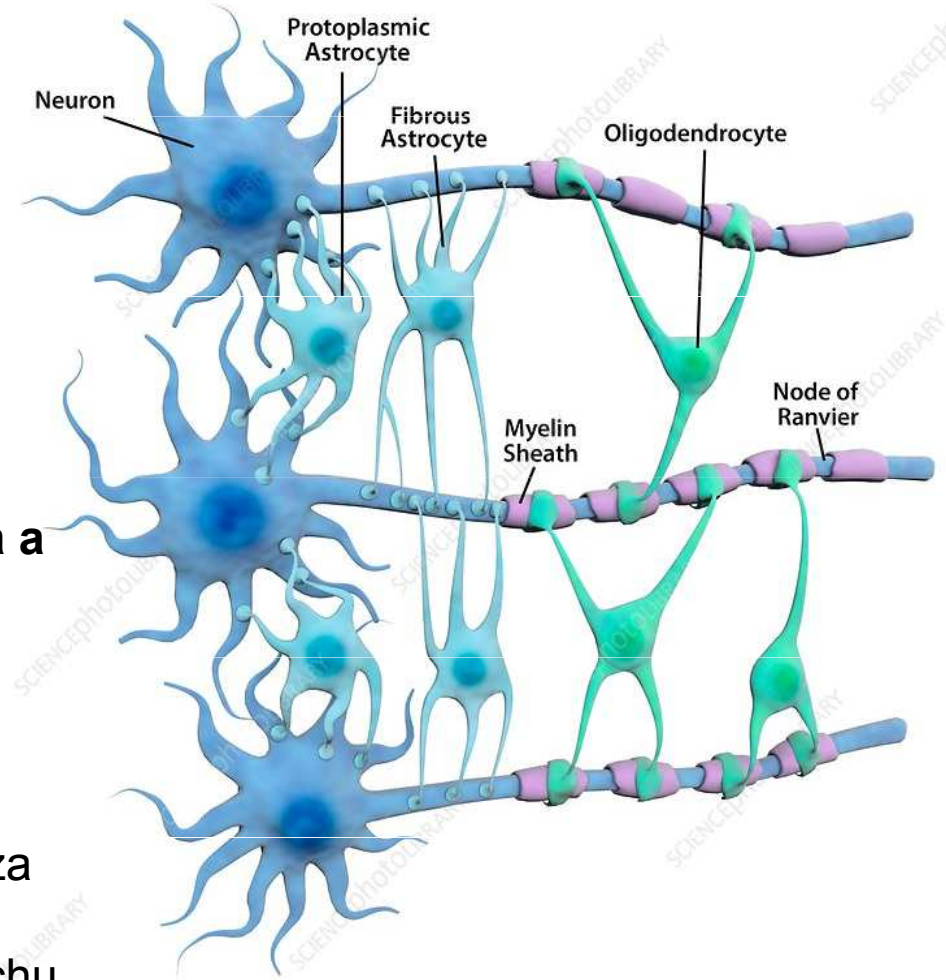


http://images.slideplayer.cz/8/2020577/slides/slide_12.jpg

Při patologických stavech (zánět, úrazy) je bariera **propustnější** – prochází buňky imunitního systému, ale taky je větší prostup bílkovin a vody → **riziko otoku mozku**

Neurogliové buňky

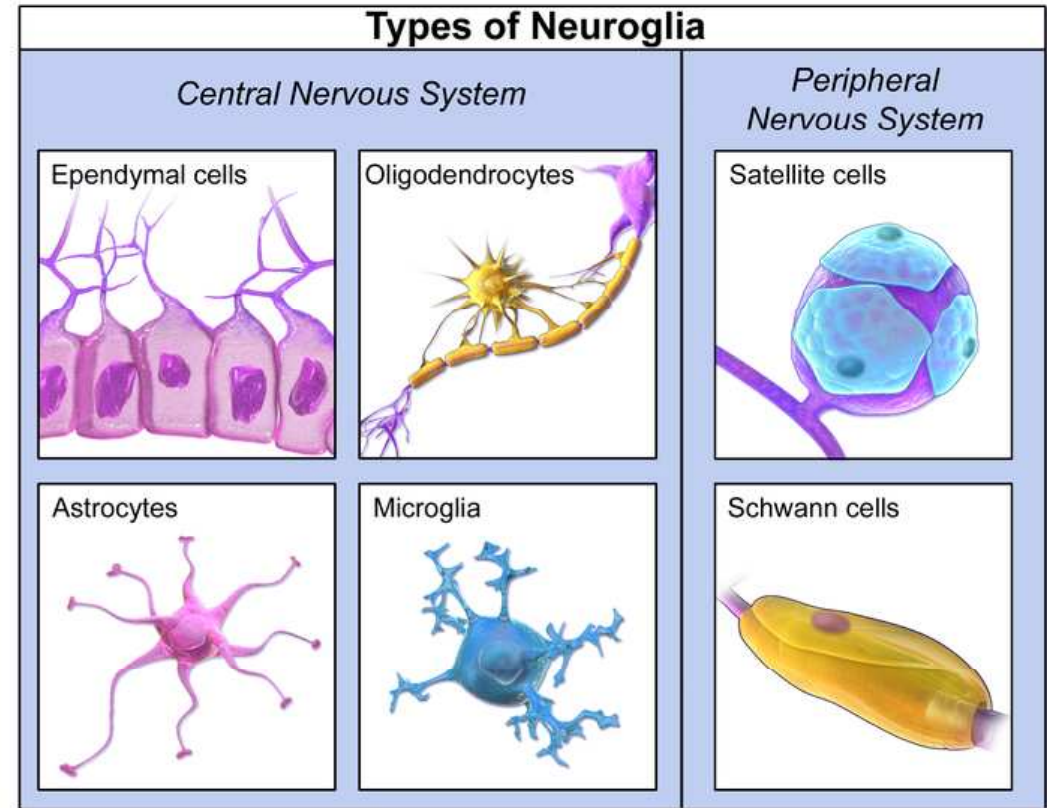
- Neurony jsou citlivé na výkyvy ve stálosti vnitřního prostředí (hladiny iontů, pH, O₂, CO₂, glukózy...)
- **Péče o neurony** – neuroglie jsou „chůvy a ošetřovatelky“ neuronů
 - **metabolická, ochranná, imunitní, homeostatická a oporná funkce** (CNS nemá pojivové tkáně)
 - zajištění co nejvýhodnějšího prostředí
 - Výživa a odvádění metabolitů (neurony mají vysokou energetickou spotřebu, vyžadují hodně ATP – vysoká spotřeba O₂ a glukózy)
 - Ochrana před choroboplodnými látkami – fagocytóza
 - Tvorba myelinové pochvy
 - Odstranění neuromediátoru – podíl na vedení vzruchu



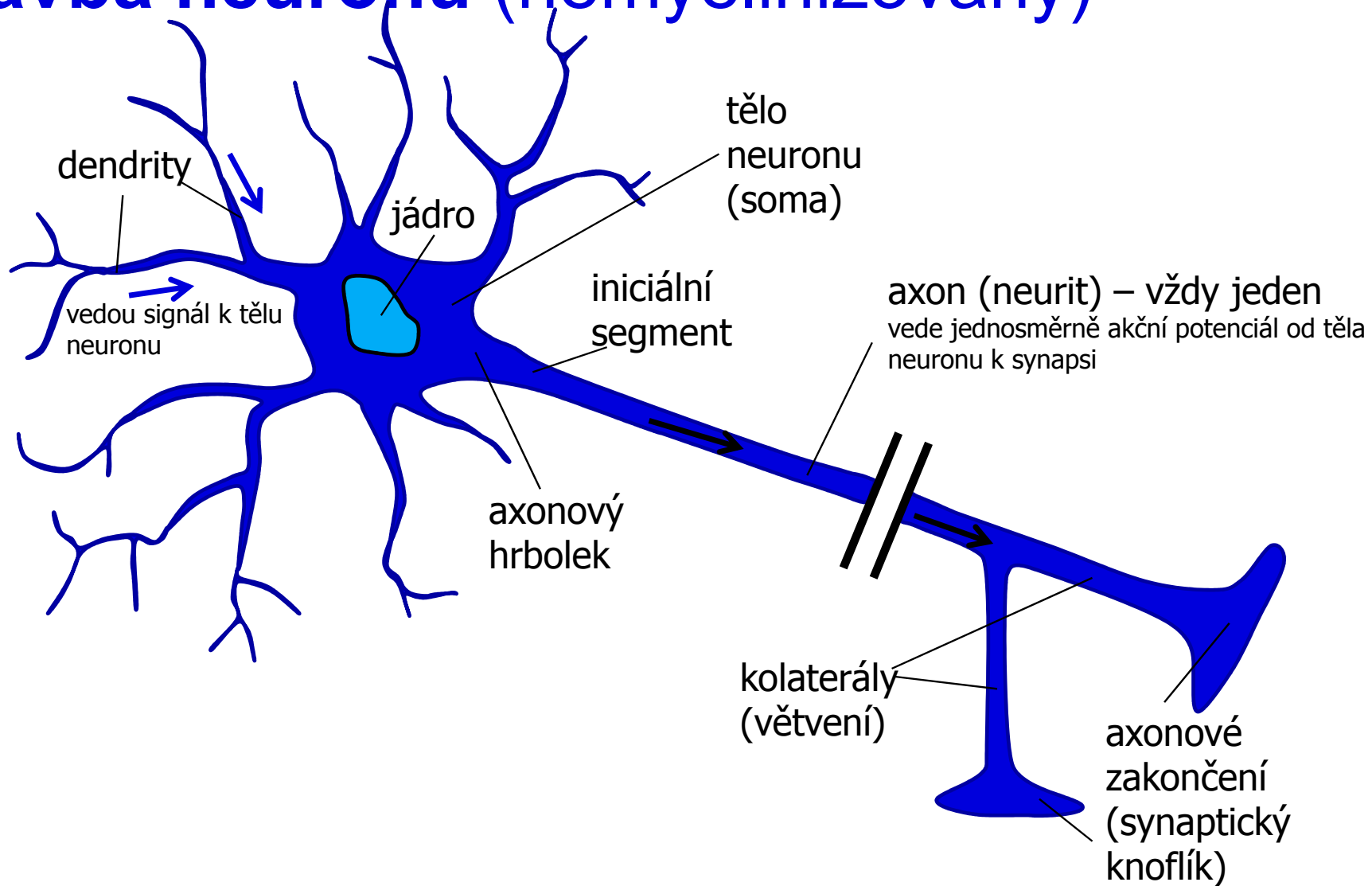
http://images.slideplayer.cz/8/2020577/slides/slide_12.jpg

Neurogliové buňky

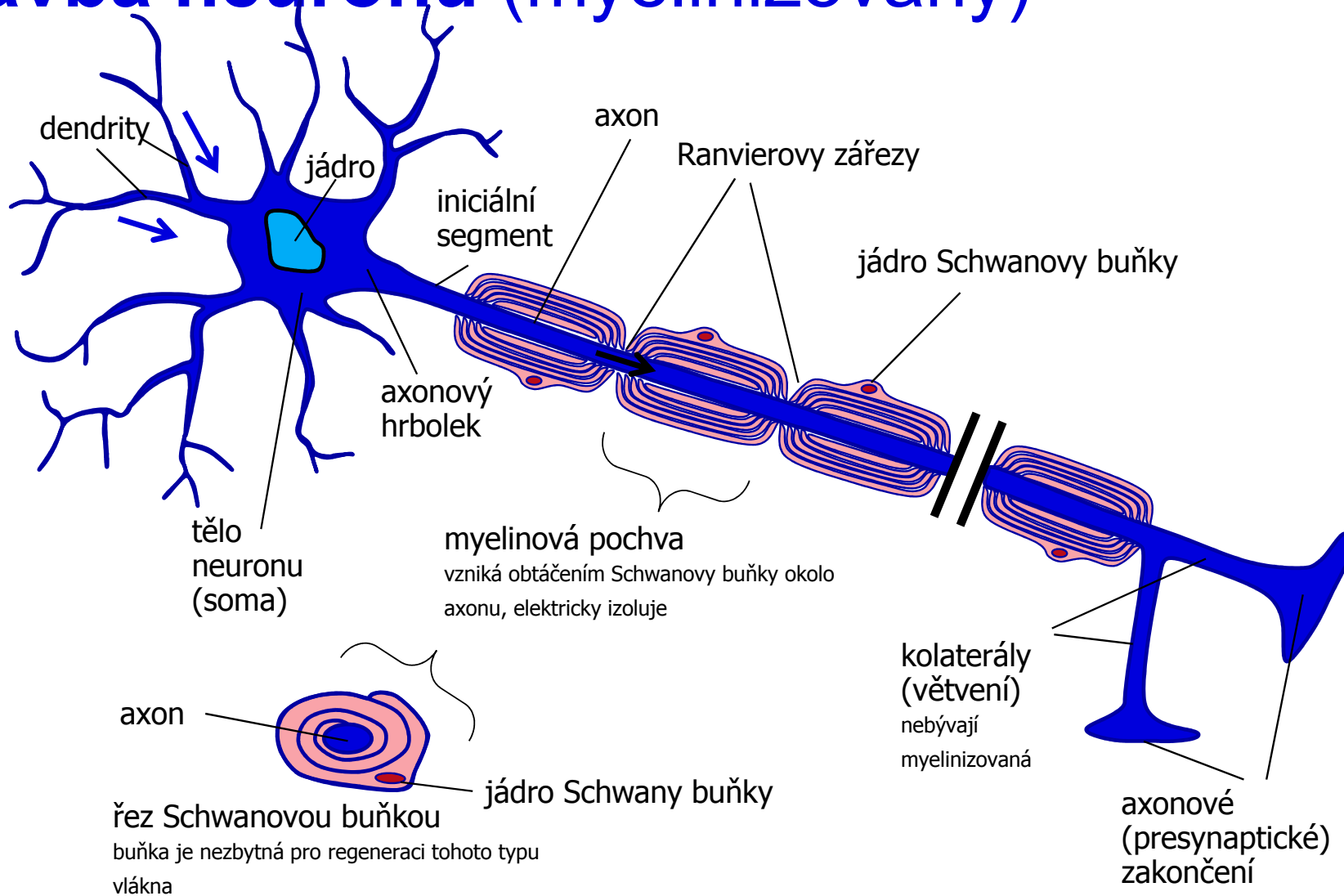
- **Astrocyty:** přesun látek z krve, opora neuronu, podpora met glukozy, udržují kalcémii, metabolismus mediátorů
- **Oligodendrocyty:** tvorba myelinu v mozku a míše
- **Schwanova bunika** – tvorba myelinu na periferních nervech
- **Mikroglie:** fagocytoza bakterií a odpadu
- **Bunky ependymu:** kubický/cilindrický tvar, často řasinky, výstelka mozkových dutin



Stavba neuronu (nemyelinizovaný)

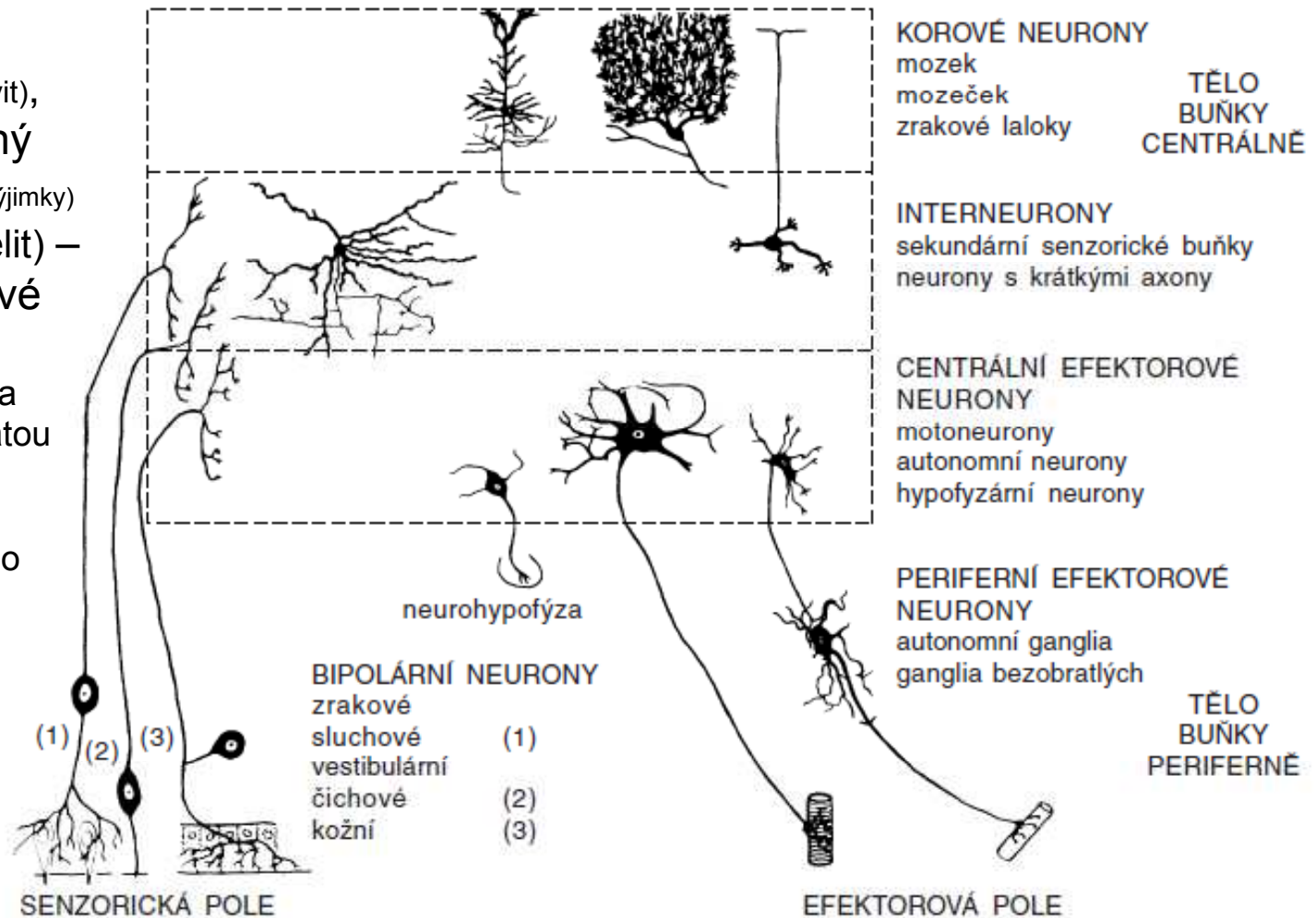


Stavba neuronu (myelinizovaný)



Vlastnosti a typy neuronů

- Stavba neuronu je dána jeho funkcí (neurony mozkové kůry jsou bohatě větvené, senzory mohou být bez dendritů)
- Axon je vždy jeden (ale může se větvit), počet dendritů může být libovolný
- Neurony se (až na velmi vzácné specifické výjimky) neobnovují (nejsou schopny se dělit) – mohou však regenerovat axonové výběžky
 - dorůstání nervových výběžků a tvorba nových spojů mezi neurony je podstatou nervové plasticity – schopnosti učení
 - nebo můžeme postupně získat zpět schopnost pohybu končetiny přišité po amputaci

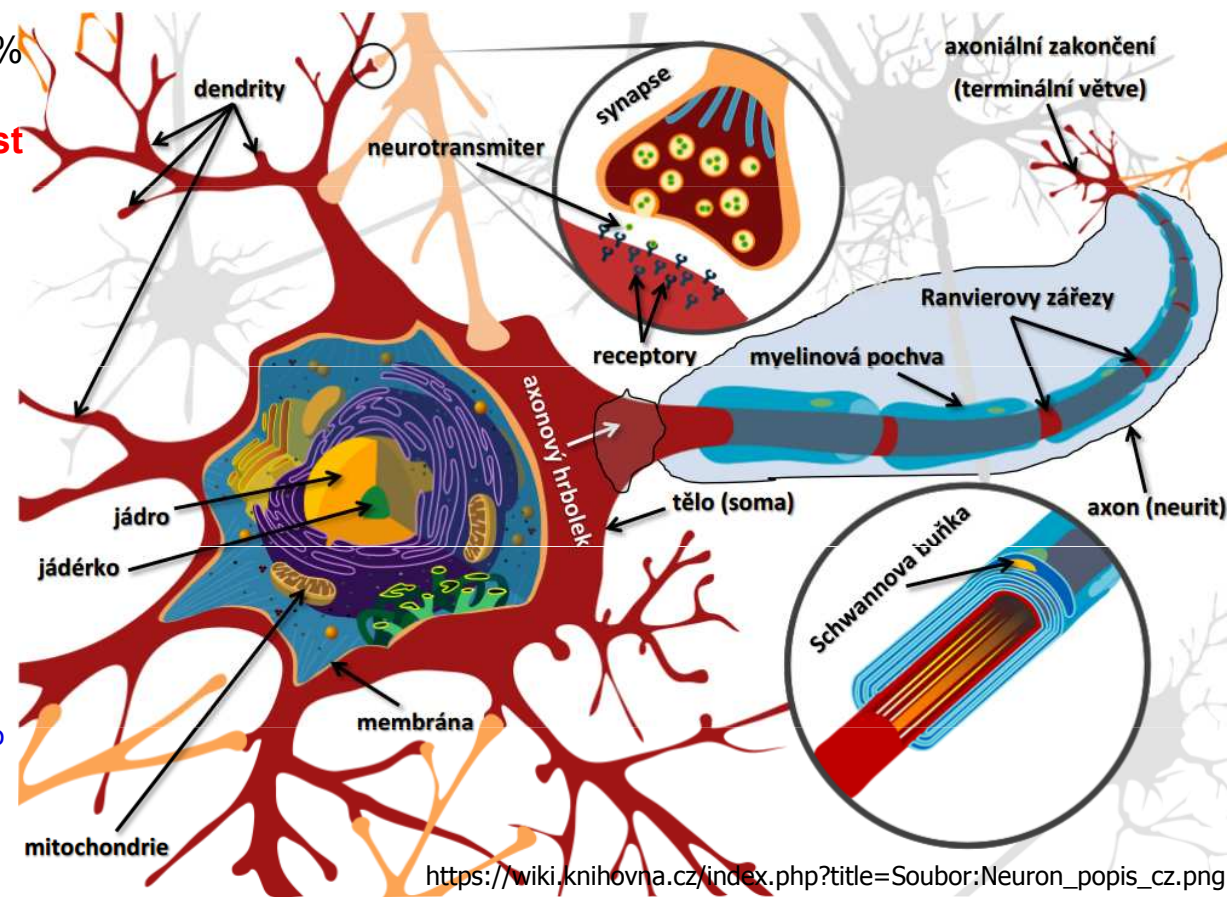


Vlastnosti neuronu

Neurony mají obrovskou spotřebu energie (pro tvorbu akčního napětí, syntézu látek a jejich transport)

- Obsahují mnoho mitochondrií pro tvorbu ATP
- I mírný pokles ve zdroji kyslíku a glukózy vede ke ztrátě funkčnosti neuronů
 - **Nedostatek kyslíku vede k odumírání neuronu už za 3-5 minut** (mozek v klidu spotřebuje cca 25% kyslíku z celkové spotřeb těla)
 - **Pokles hladiny cukru pod 3,3 mmol/l začíná vést k poruše vědomí**
- Neuron obsahuje velké množství mitochondrií pro tvorbu ATP
 - obrovská spotřeba energie pro tvorbu akčního napětí, syntézu látek a jejich transport
- má velké jádro
 - velká proteosyntéza
- a velký Golgiho aparát
 - úprava látek (včetně neuromediátorů)

Zajímavost: Na hypoxii jsou víc citlivější buňky mozkové kůry (evolučně mladší), než buňky mozkového kmene (evolučně starší a odolnější). Proto po hypoxii způsobené například zástavou oběhu utrpí nejdřív kognitivní funkce.



Elektrické jevy na neuronu

- Neuron je excitabilní buňka – díky specifickým napětově vrátkovaným iontovým kanálům je schopna generovat a vést akční napětí
- Elektrické jevy na neuronu
 - Klidové membránové napětí
 - Místní odpověď membránového napětí – postsynaptický a ploténkový potenciál
 - Akční napětí

Klidové membránové napětí

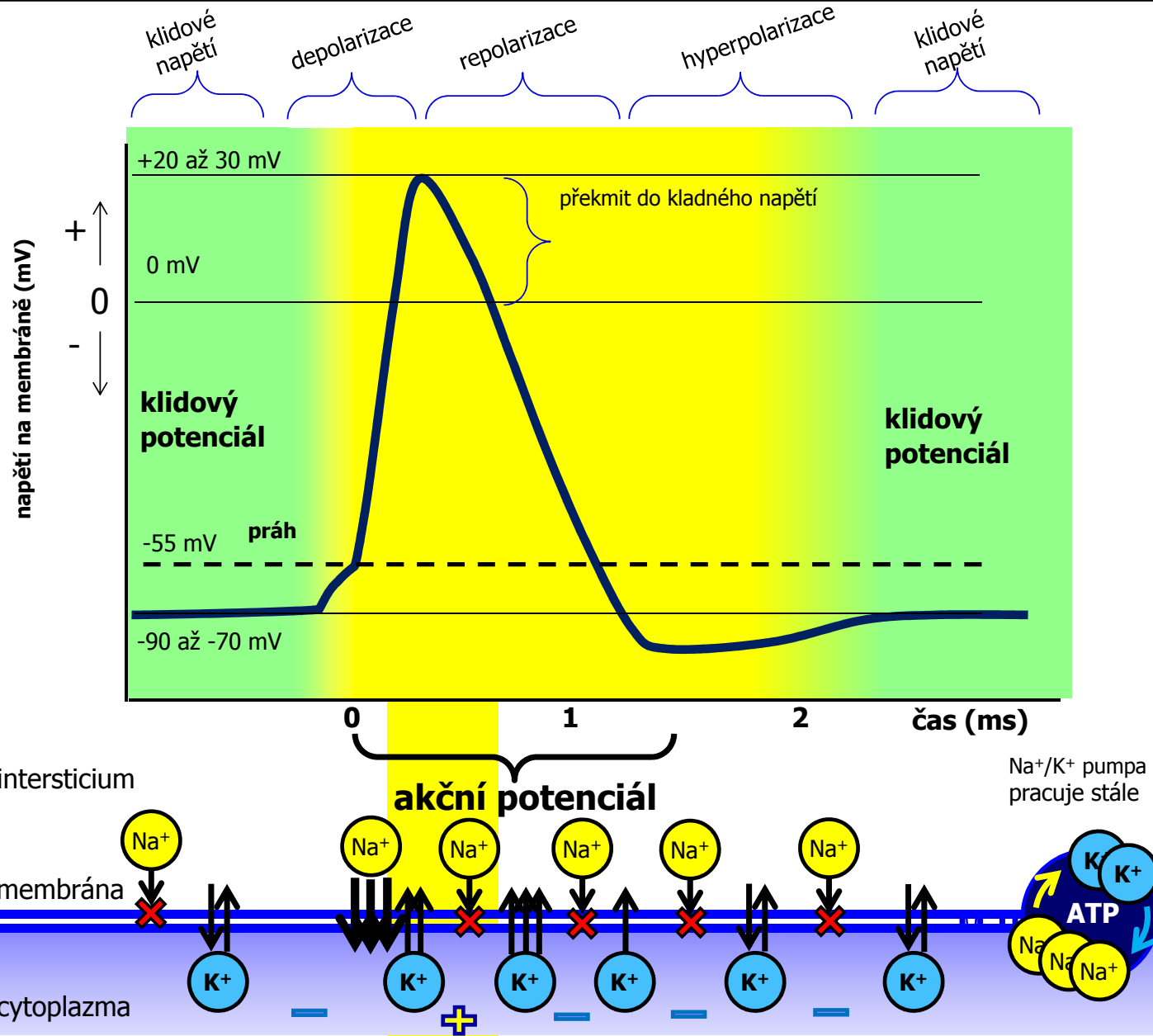
- na membráně buňky za klidových podmínek - uvnitř buňky je záporný náboj, na povrchu buňky je kladný náboj
- **mimo buňku** (extracelulárně) je **větší koncentrace Na⁺**, membrána je **pro Na⁺ nepropustná**
→ Na⁺ „chce“ vstoupit do buňky na základě elektrického i chemického (koncentračního) gradientu
- **v buňce je větší koncentrace K⁺** (intracelulární iont), kanály pro K⁺ v membráně jsou otevřené, **pohyb K⁺ je dán elektrochemickou rovnahou** (K⁺ je elektricky tažen do buňky, ale koncentračním gradientem z buňky)
- po celý čas pracuje **Na/K-ATPáza**, který za spotřeby ATP vyhazuje 3 Na⁺ z buňky a 2 K⁺ do buňky – klíčová pro udržení klidového napětí

Akční napětí

- dojde k dostatečné kladné výchylce napětí na membráně
- je překročena **prahová hodnota** membránového napětí (cca -55 mV)
- **Otevřou se** napěťově vrátkované sodíkové kanály
- **Zákon vše nebo nic**

Depolarizace:

- **Na⁺ vstupuje** velice rychle do buňky na základě svého elektrochemického gradientu
- napětí membrány se překmitne do kladných hodnot (uvnitř +, venku -)
- Konec depolarizace: Na⁺ kanály se inaktivují kladným napětím na membráně



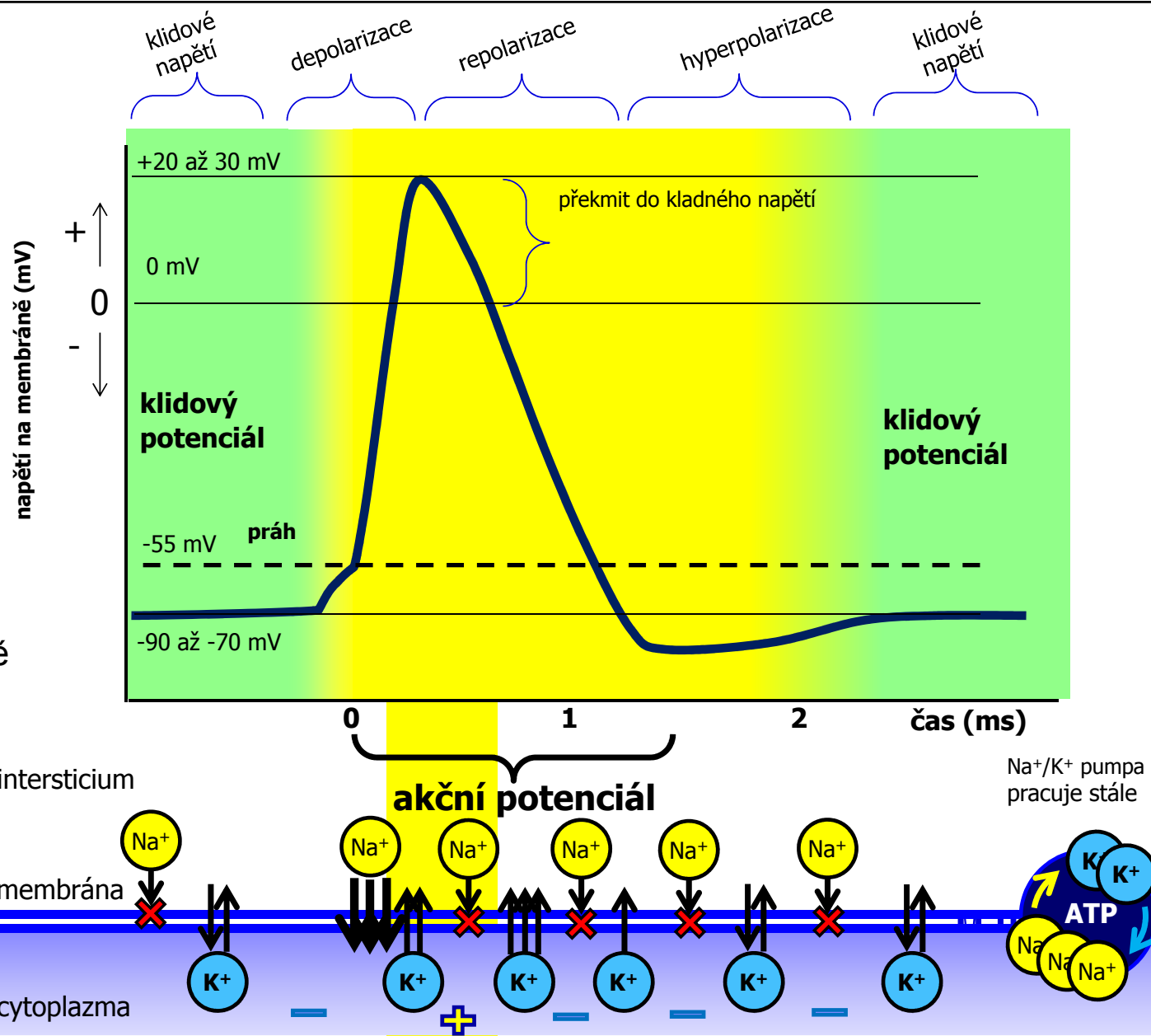
Akční napětí

Repolarizace:

- Na⁺ kanály jsou inaktivované, kladný náboj v buňce vyžene **K⁺ z buňky ven** po elektrochemickém gradientu
- Napětí buňky se vrací zpět k záporným hodnotám
- Zároveň **Na/K-ATPáza** navrácí rozložení iontů do původní rovnováhy

Hyperpolarizace – napětí na membráně přechodně klesne k zápornějším hodnotám

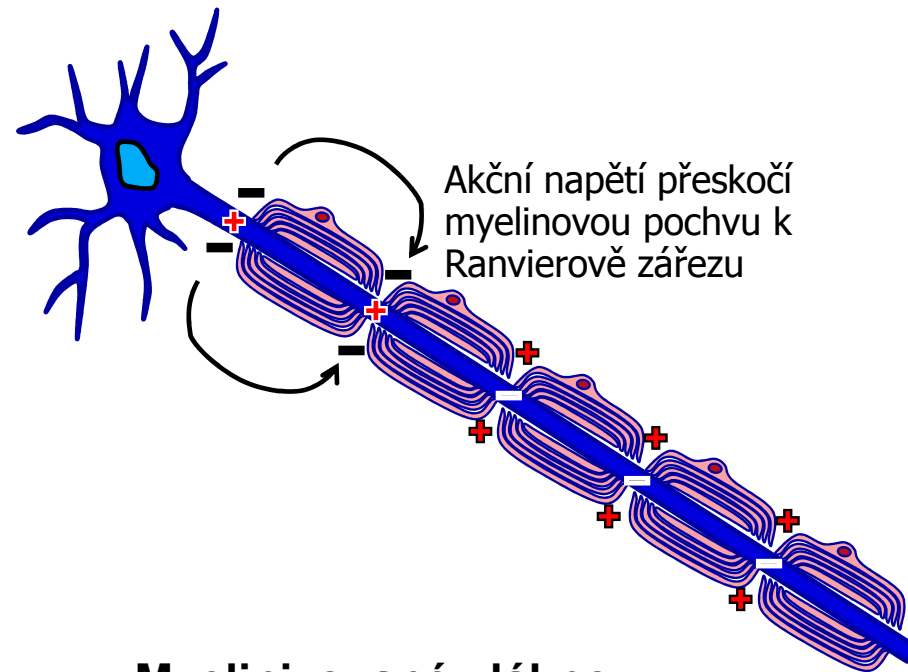
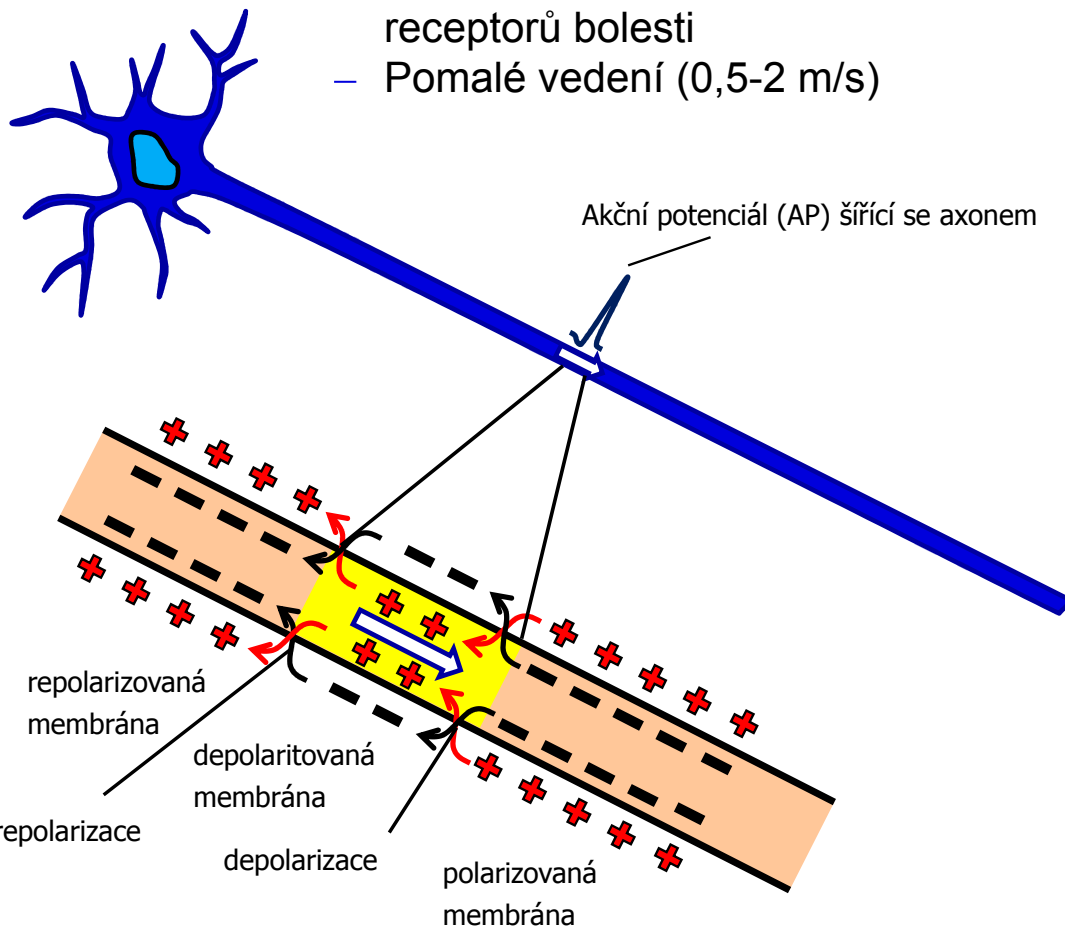
Svodná a lokální anestezie – blokátory sodíkových kanálů (např. bupivacain u epiduralu nebo mezokain při lokální anestezii) Nedochází k přenosu vzruchu nervovým vláknem. Lze tak např. operovat končetinu jen po vpíchnutí anestetika do nervu bez nutnosti použít celkovou anestezii.



Vedení akčního napětí

Nemyelinizované vlákno

- Například nervová vlákna C z receptorů bolesti
- Pomalé vedení (0,5-2 m/s)

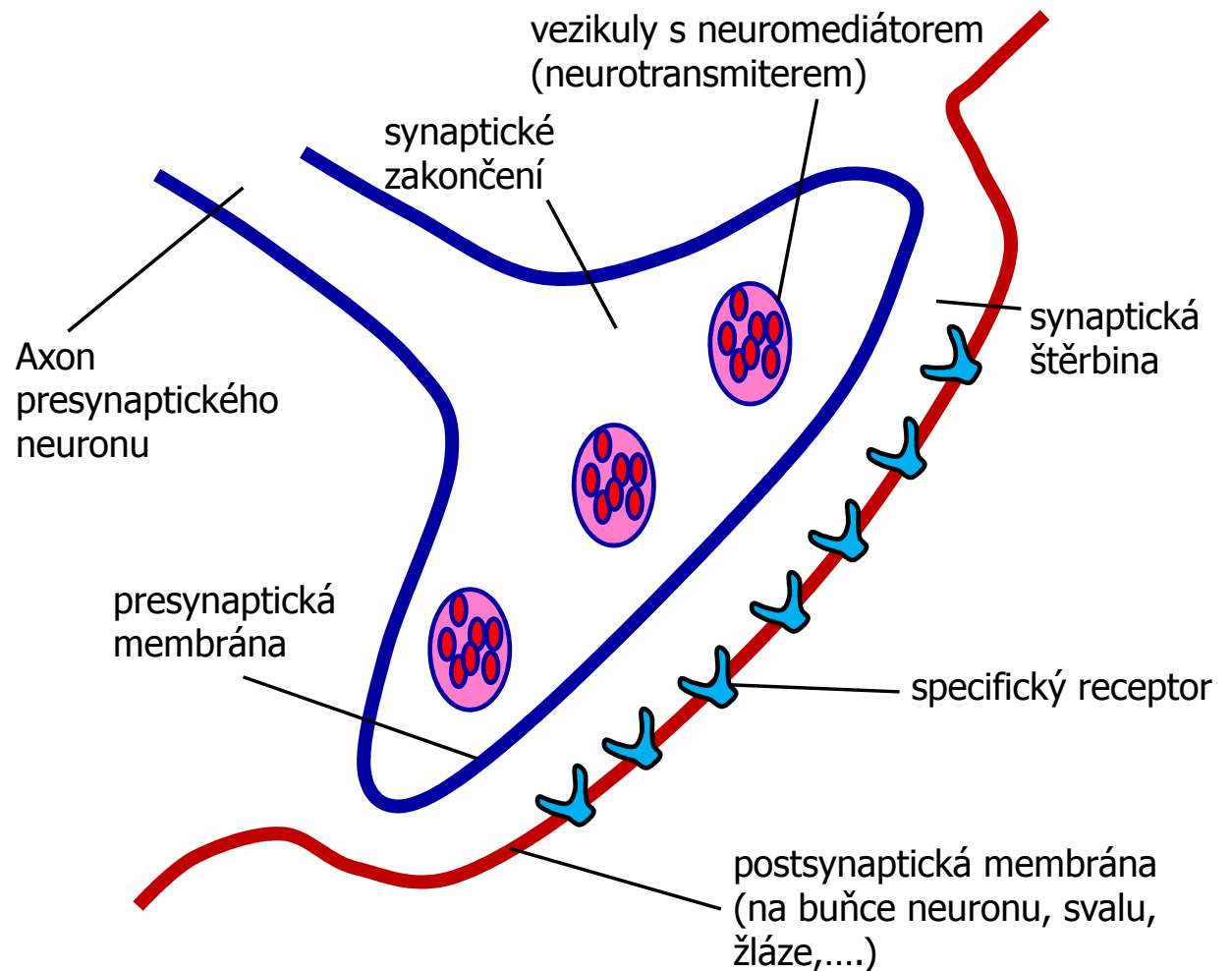


Myelinizované vlákno

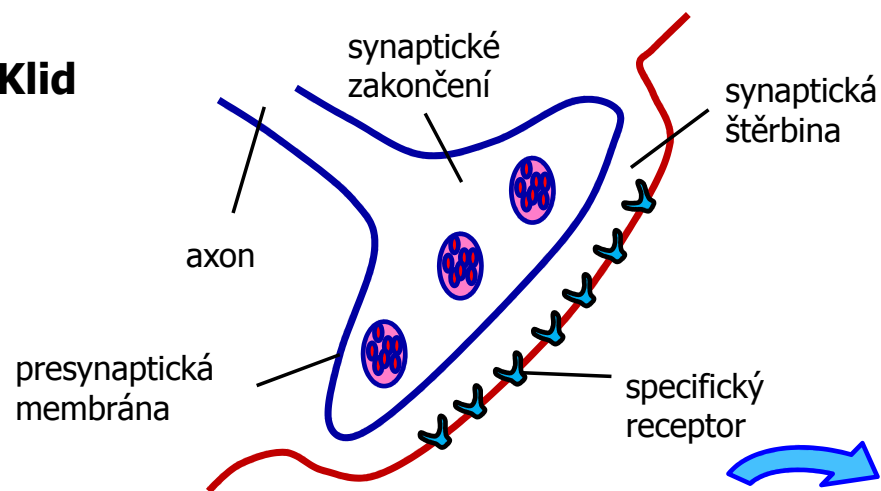
- Saltatorní vedení vzruchu
- Například nervová vlákna Ia a II z proprioreceptorů
- Rychlé vedení (80-120 m/s)

Synapse

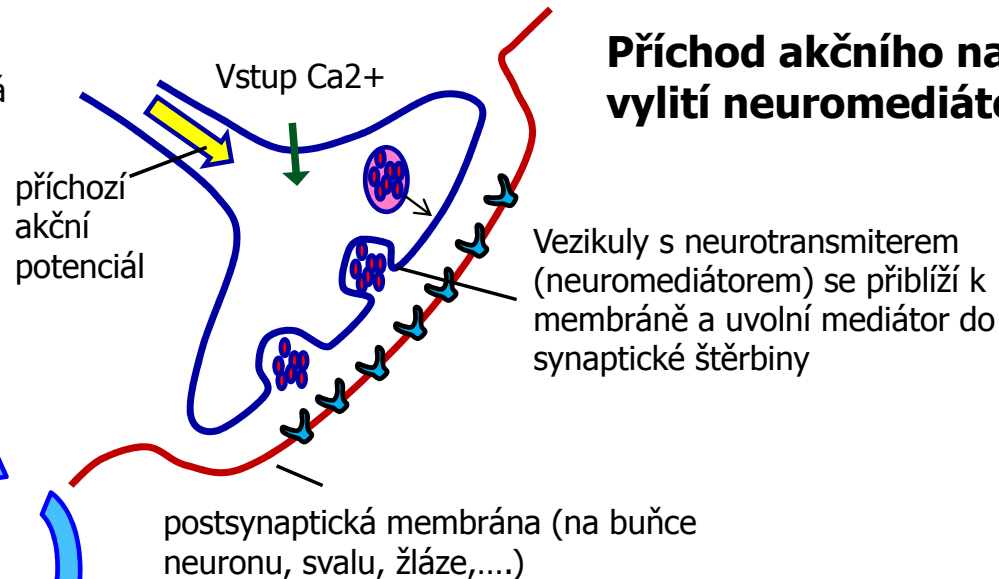
- Spojení mezi neurony nebo neuronem a kosterním svalem (nervosvalová ploténka)
- Elektrická synapse – neurony jsou přímo spojené kanály a vzruch rovnou přejde z jednoho na druhý – je jich málo, evolučně starší
- **Chemická synapse** (na obrázku) – vzruch je přenášen ze synaptického zakončení jednoho neuronu na další pomocí neuromediátoru (neurotransmiteru) evolučně mladší, častější



Klid



Příchod akčního napětí a vylití neuromediátoru

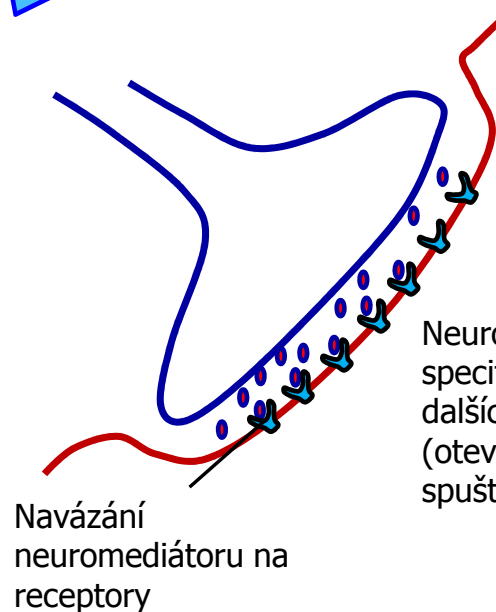


Vezikuly s neurotransmiterem (neuromediátorem) se přiblíží k membráně a uvolní mediátor do synaptické štěrby

postsynaptická membrána (na buňce neuronu, svalu, žláze,...)

vyklízení mediátoru zpět do synaptického zakončení

Navázání neuromediátoru na receptor



Neuromediátor navázaný na svůj specifický receptor spouští sekvenci dalších dějů na postsynaptické buňce (otevření iontových kanálů nebo spuštění metabolických drah)

MUNI
MED

Neuromediátor je následně po svém vylití velice rychle „uklizen“ ze synaptické štěrby různými způsoby (štěpení nebo zpětné vstřebání)

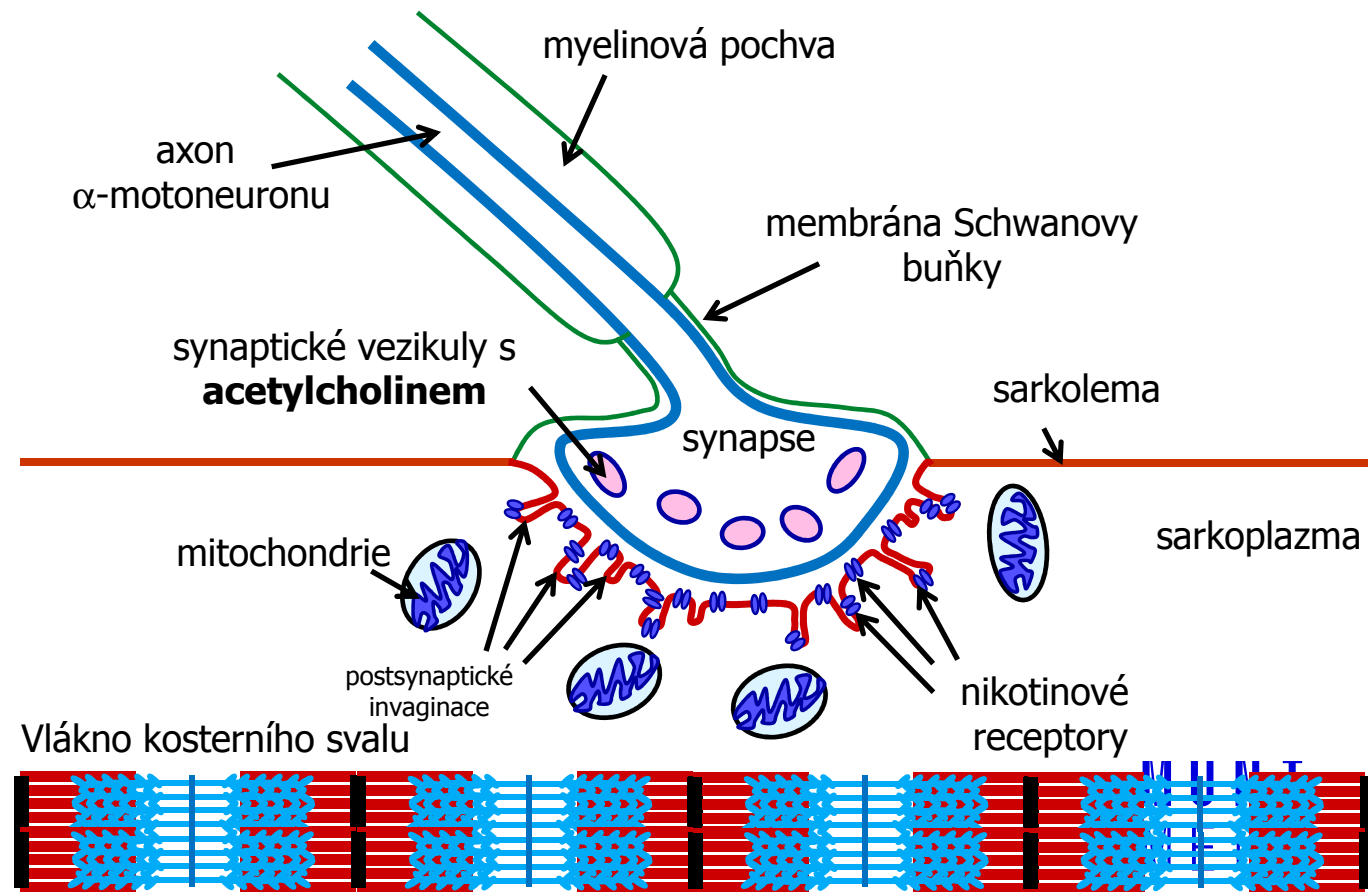
Vyklízení neuromediátoru – ukončení přenosu

deaktivace mediátoru a jeho rozklad enzymy

Nervosvalová ploténka

- Akční napětí přijde alfa-motoneuronem na synapsi
- Dojde k vylití **acetylcholinu** do synaptické štěrbině
- Acetylcholin (**Ach**) se naváže na **nikotinové receptory**
- Receptory jsou spojené s iontovým kanálem pro Na^+ (ligandem vrátkované kanály)
- Na^+ vstoupí do buňky a vytvoří **ploténkový potenciál** (lehká podprahová depolarizace)
- Potenciály se sčítají a doputují k sarkolemě – překročí prahovou hodnotu pro napěťově vrátkované Na^+ kanály
- Na^+ vstupuje do buňky a vzniká **akční napětí**, které se rozšíří po svalovém vlákně a spustí kontrakci

Acetylcholin je deaktivován **acetylcholinesterázou (AChE)** a štěpen na acetyl a cholin



Drogy/jedy/léky a receptory

- Mno se m nebc
- Velk pojrn (opic
- Znal



files/du
dd2013/cincibuchpecker/opic/mtmi
r:Amanita_muscaria_3_vliegenzwammen_op_rij.jp



Kat idobis-keuini-unluk-perudataripakai



Drogy/jedy/léky a receptory

- Mnohé látky mající podobný tvar molekuly jako naše přirozené neuromediátory se mohou vázat na jejich specifické receptory... a buď je stimulovat (agonista) nebo blokovat (antagonista)
- Velká část receptorů a jejich účinků na organismus byla popsána a pojmenována díky drogám (opioidní, nikotinové, kanabinoidní, muskarinové receptory)
- Znalost receptorů a jejich účinků je důležitou součástí farmakodynamiky



<https://en-academic.com/dic.nsf/enwiki/46948>



<https://www.hmetro.com.my/rencana/2021/11/781332/dah-tiba-masa-halalkan-kanabis-ketum-untuk-perubatan-pakar>



https://www.gymberoun.cz/uploads/web_files/dud/dud2013/cincibuchpecka/Opium.html

https://cs.m.wikipedia.org/wiki/Soubor:Amanita_muscaria_3_vliegenzwammen_op_rij.jpg



Drogy/jedy/léky a receptory

– Opioidní receptory (*Papaver somniferum*)

- Vnitřní opioidy (neuromediátory) – endorfiny, enkefaliny... modulace přenosu vzruchu
- Látky vázající se na receptory – morfin, heroin, sufentanyl, fentanyl,....
- Rychle se adaptující receptory – snižuje se počet receptorů na synaptické membráně a citlivost receptoru k mediátoru/droze – k dosažení stejného účinku je třeba vyšší dávka – podstata rychlého vzniku závislosti

– Muskarinové receptory (muchomůrka *Amanita muscaria*)

- Receptory parasymptického nervového systému

– Nikotin (*Nicotiana tabakum*)

- Váže se na nikotinové receptory v mozku v sympatických i parasymptických gangliích, stimuluje sympatickou i parasymptickou aktivitu

– Atropin (*Atropa belladonna*)

- Blokuje muskarinové receptory – inhibice aktivity parasymptického systému
- Léčba bradykardie, rozkapání zornic v oftalmologii, útlum slinění (při endoskopii)
- Antiditum muskarinu, neostigminu, organofosfátů

– Ketamin

- Antagonista NMDA receptorů – analgetikum, anestetikum, halucinogen

– Kyselina lysergová a ergometrin

(*Paličkovice nachová* - námel)

- LSD se váže na serotoninové receptory (ale je to složitější) - halucinogen
- Metylergometrin – kontrakce hladké svaloviny dělohy – zástava poporodního krvácení, vyšší dávky mají neurologické důsledky



<https://studmed.uio.no/journalwiki/index.php?title=Fil:Mioseandreas.jpg>



<https://www.diastyl.cz/rulik-jako-lek-i-obavana-droga-pravdy/>



<https://www.monoclonaturency/clopeda.com/atropa-belladonna/?lang=en>



<https://www.cojeco.cz/palickovice>



Nervosvalová aktivita a drogy/jedy/léky

aneb co vás nezabije, to dostane šanci příště

– Botulotoxin (*Clostridium botulinum*, klobásový jed)

- inhibice vylíčení acetylcholinu na nervosvalové ploténce – nedochází ke kontrakci svalů – ochablost, udušení

– Tetrodotoxin –

- blokátor Na⁺ kanálů
- kompletní paralýza všech svalů, udušení (ryba fugu – adrenalinová gastronomie)

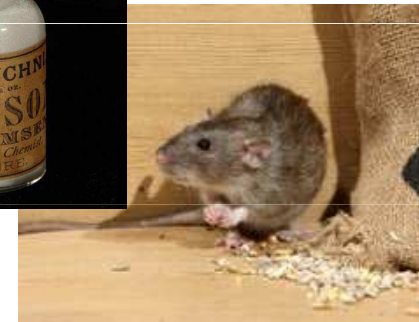
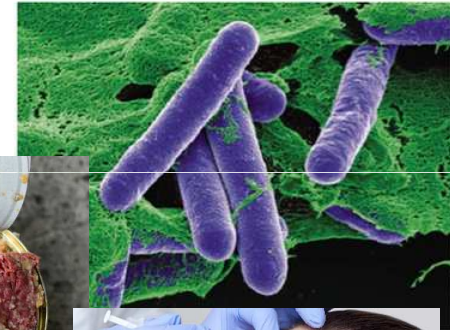
– Kurare (*Strychnos toxifera*, šípový jed)

- blokuje nikotinové receptory na nervosvalové ploténce – svalová ochablost
- Léčba tetanu a otravy strychninem
- Deriváty – **rocuronium**, **cisatracúriumbesilát** (nimbex) nedepolarizující myorelaxancia, dlouhodobě působící, při řízené ventilaci

Nedepolarizující neuromuskulární blokátor – antidotum neostigmin

– Strychnin (*Strychnos nux vomica*, křečový jed)

- Jako inhibitor glycinového receptoru blokuje **retardéry synaptického** přenosu zadních kořenů míšního kmenu, umožňuje rozsáhlé rozšíření podráždění, používá se na otravy a podpory chuti k jídlu



https://www.agstepanska.cz/cs/site/n_predmety/ag_bi_ch_ze/biche_studentske_prace/ch_prace_bartova.pdf

<https://www.alamy.de/das-bundel-von-volle-pralle-alte-blechdosen-krank-essen-garbage-image228392850.html?imageid=91D019EA-94C6-4566-B356-4950AE7521F78p=184586&pn=1&searchId=f19203ac310c358a460375a8ec4af14c&searchtype=0>

<https://cs.wikipedia.org/wiki/Kurare>

<https://www.priznaky-projevy.cz/otravy/672-tetrodotoxin-otrava-tetrodotoxinem-rybou-fuga-pliznaky-projevy-symptomy>

<https://www.slevomat.cz/akce/1477562-botox-pro-vyhazeni-vrsek-na-cele-i-okolo-oci>

https://microbewiki.kenyon.edu/index.php/Clostridium_botulinum_Neurotoxins

Nervosvalová aktivita a drogy/jedy/léky

aneb co vás nezabije, to dostane šanci příště

– Inhibitory acetylcholinesterázy (AChE) -

- Organofosfáty – bojové látky (sarin, novičok), pesticidy - akumulace acetylcholinu v nervosvalové ploténce vede k trvalé kontrakci svalů - udušení
- Terapie myastenia gravis - onemocnění, kdy jsou autoimunitně ničené receptory v nervosvalové ploténce (lek piridostigmin, neostigmin)
- Terapie onemocnění, kdy se tvoří málo Ach (různé druhy demence) – rivastigmin
- Ukončení účinku nedepolarizujících myorelaxancií (rocuronia) – např. ukončení řízené ventilace na konci operace
- Terapie otravy atropinem – a atropin je terapií otravy AChE

– Depolarizující myorelaxancia (sukcynylcholin) – krátkodobě působící

- Váže se na Ach receptor, ale není rozkládán AChE. Vyvolávají dlouhodobější depolarizaci membrány, po které následuje opožděná repolarizace, která brání kontrakčním účinkům Ach. Výsledkem jejich působení je přechodná aktivace svalu, po které následuje svalová paralýza.

– Tetanus (*Clostridium tetani*) – inhibice uvolňování inhibičních neurotransmiterů (GABA, glycin) na neuronu

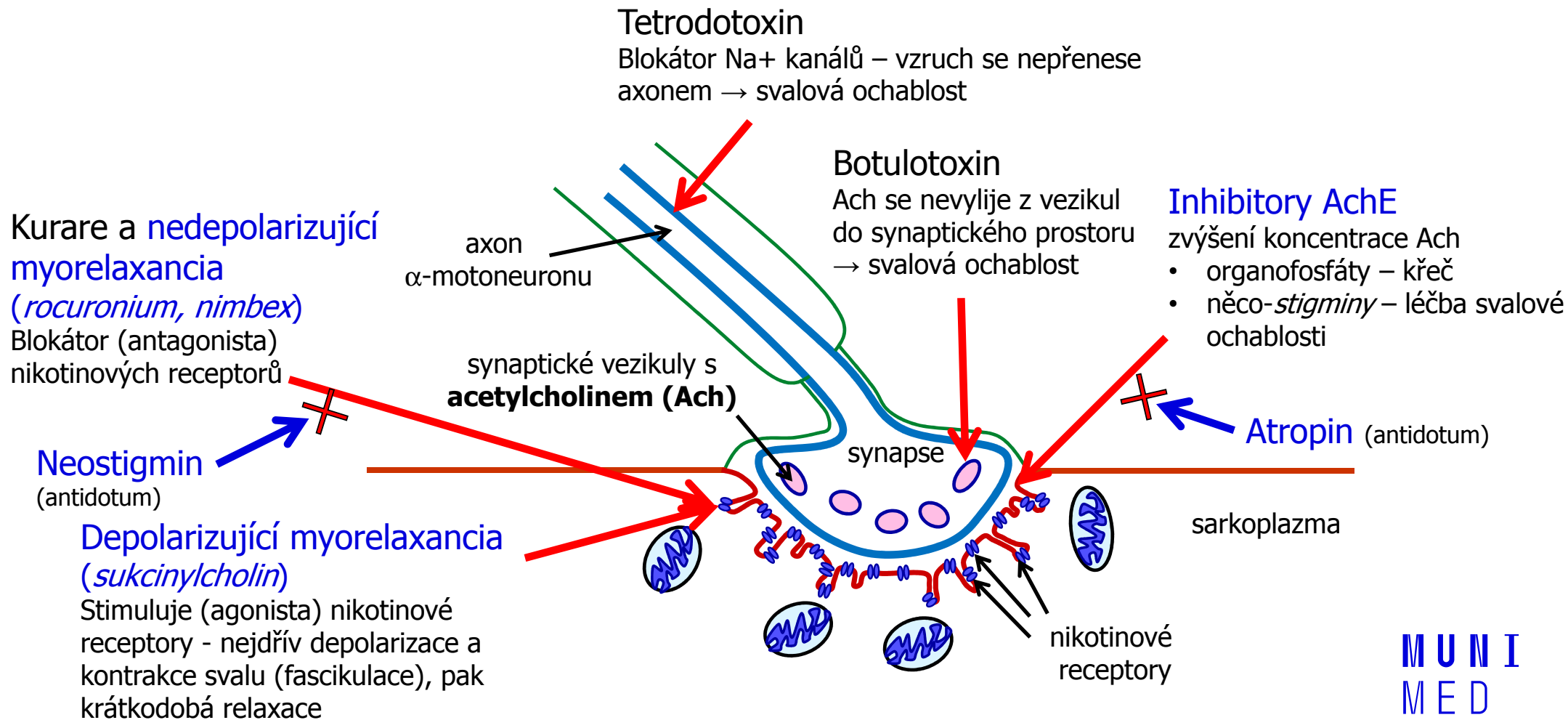
- selhání inhibice motorických reflexů na stimulaci sensorů – hyperreaktivita svalů, tetanické kontrakce



<https://www.istockphoto.com/cs/fotky/intubace>

MUNI
MED

Drogy/jedy/léky a místa účinku na nervosvalové ploténce



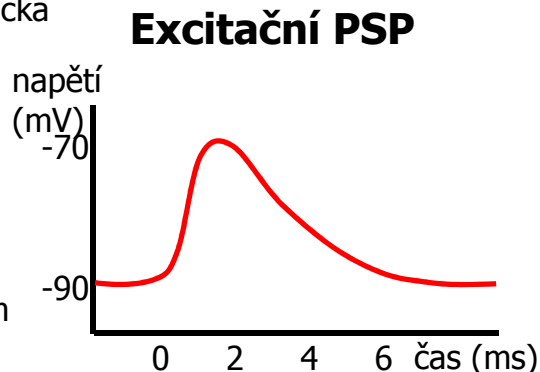
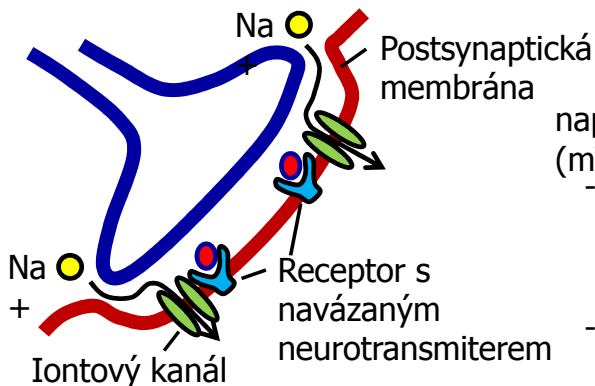
Postsynaptický potenciál (PSP)

- Neurotransmitery navázané na určité typy receptorů postsynaptické membrány způsobí k otevření iontových kanálů a přesun iontů z/do buňky
- změna napětí na postsynaptické membráně - postsynaptický potenciál

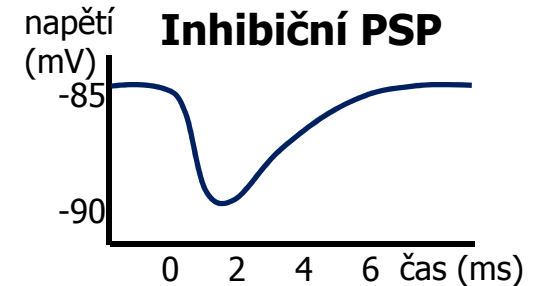
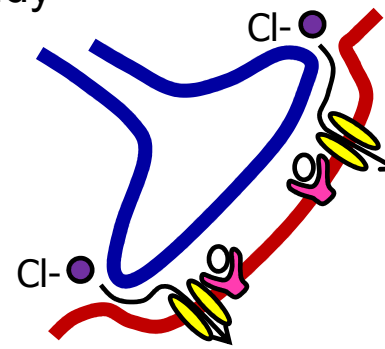
Postsynaptický potenciál

- je slabý (mnohem slabší než akční napětí)
- šíří se od synapse s dekrementem (úbytkem) – zmenšuje se, když se vzdaluje od synapse (postupně zaniká)
- Může se sčítat – informace je kódována do amplitudy

Závisí na typu receptoru, zda se bude jednat o IPSP nebo EPSP



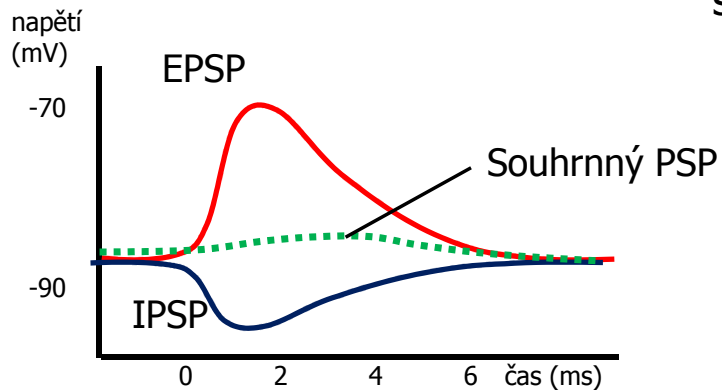
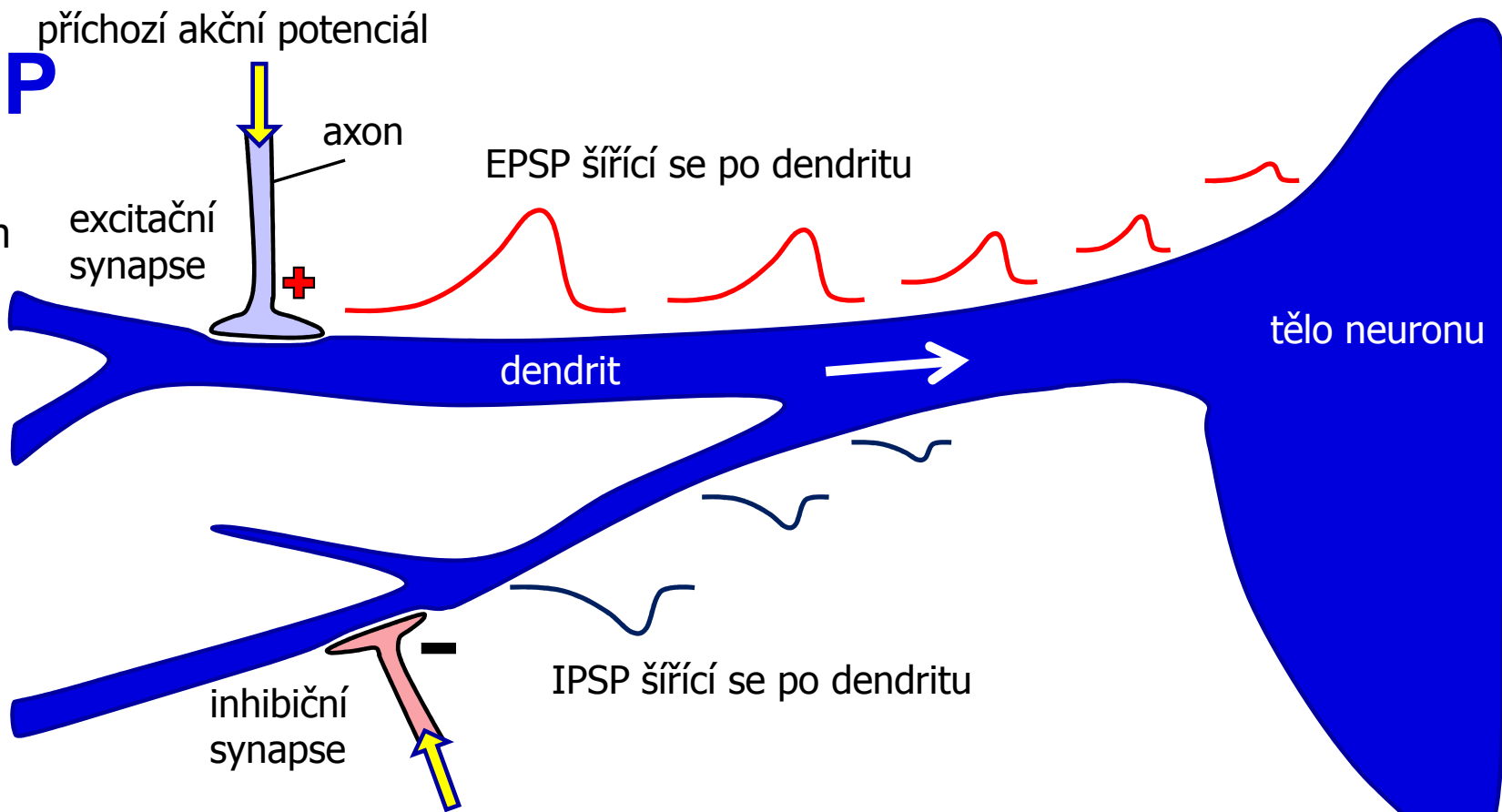
Např. acetylcholin navázaný na **nikotinový receptor** způsobí otevření kanálu pro Na⁺ a vstup Na⁺ do buňky – slabá depolarizace membrány.



Např. GABA navázaná na GABA_A způsobí otevření kanálu pro Cl⁻ a vstup Cl⁻ do buňky. Nebo acetylcholin navázaný na muskarinový M2 receptor otevírá K⁺ kanál a K⁺ vystupuje z buňky. Vzniká slabá hyperpolarizace membrány.

IPSP a EPSP

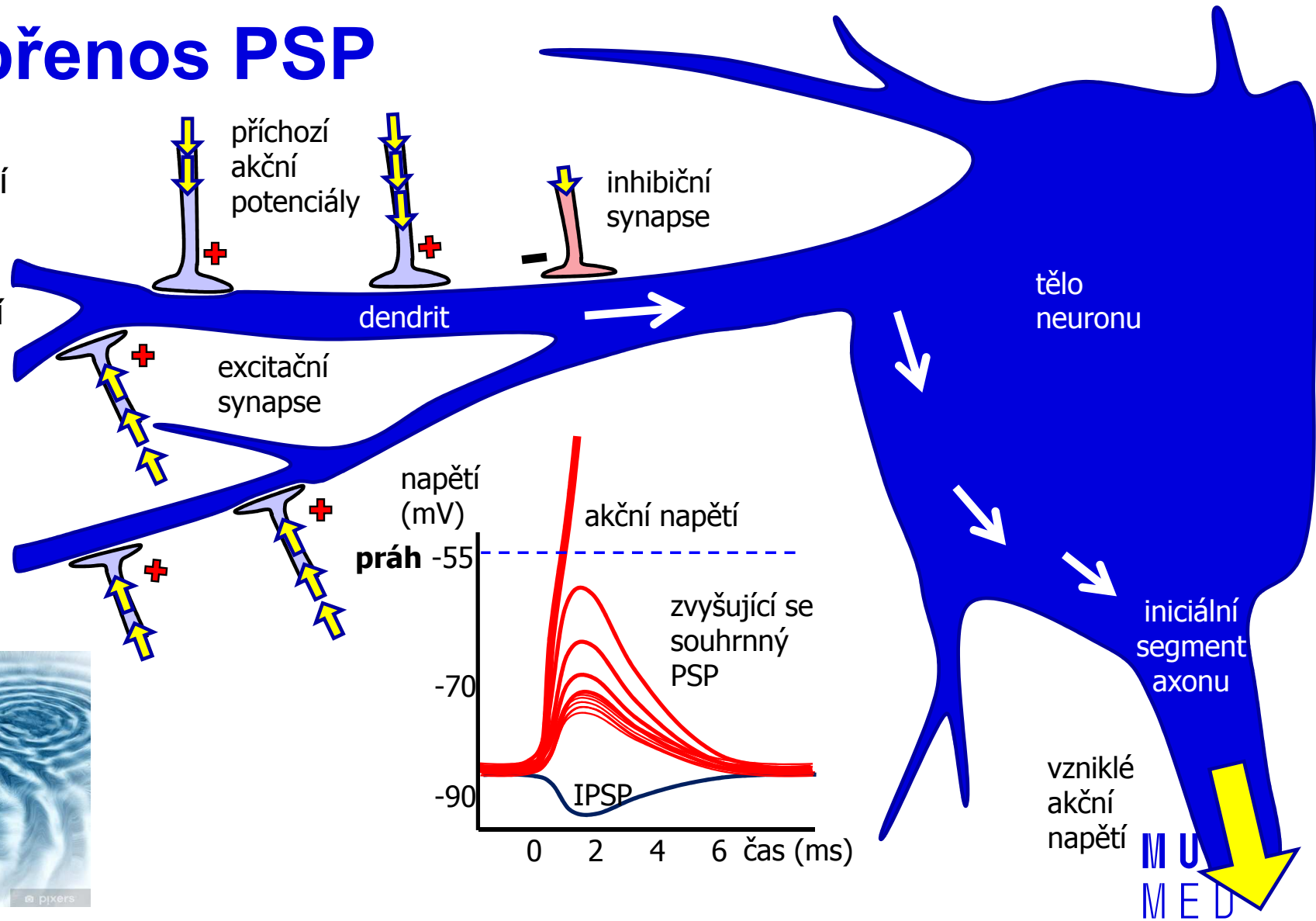
- je slabý, šíří se od synapse s dekrementem (úbytkem) – zmenšuje se, když se vzdaluje od synapse (postupně zaniká)
- EPSP a IPSP se sčítají
- souhrnné PSP



Pokud výsledný PSP doputuje až na iniciální segment axonu a překročí prahovou hodnotu, vzniká akční napětí. Větší počet EPSP přicházející ve stejný čas vedou k rychlejšímu vzniku akčního napětí. IPSP blokují přenos a vznik akčního napětí.

Součet a přenos PSP

Pokud výsledný PSP doputuje až na iniciační segment axonu a překročí **prahovou hodnotu**, vzniká akční napětí. Větší počet EPSP přicházející ve stejný čas vedou k rychlejšímu vzniku akčního napětí. IPSP blokují přenos a vznik akčního napětí.

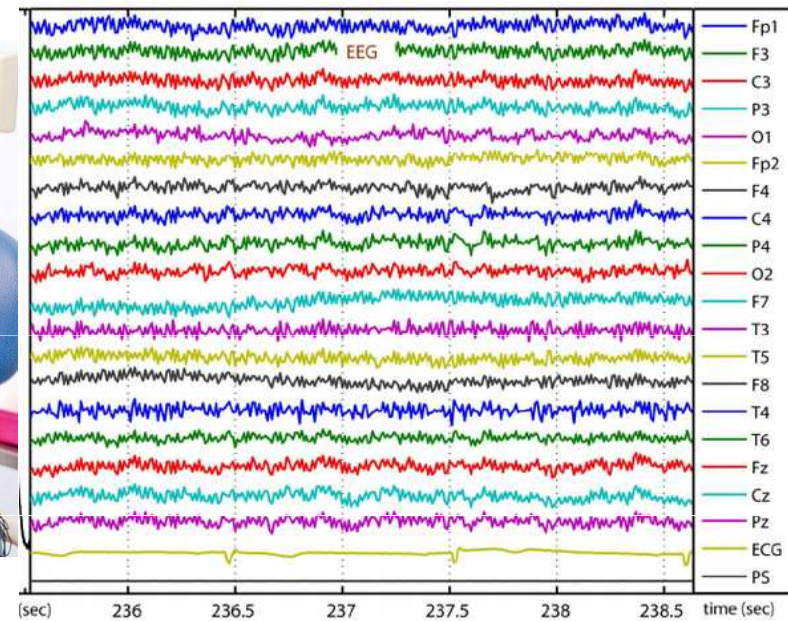
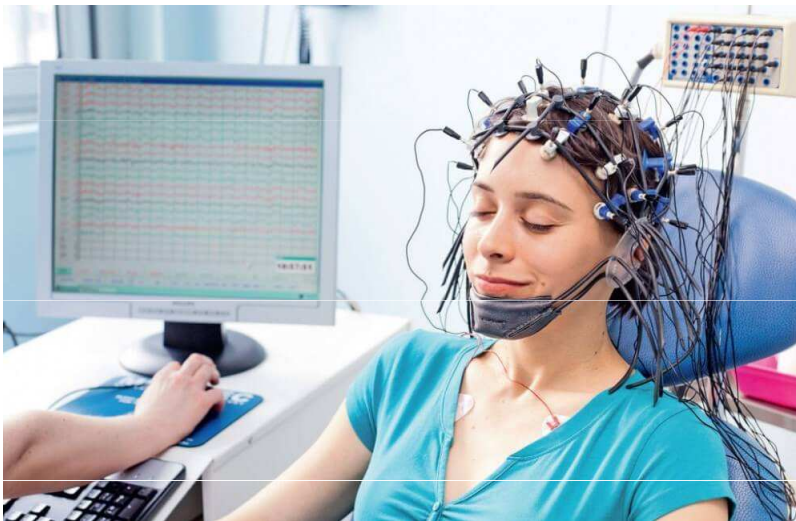


Akční napětí vs. postsynaptický potenciál

- Akční napětí
 - Konstantní amplituda
 - Šíří se bez dekrementu
 - Zákon vše nebo nic
 - nemůže se sčítat
 - Informace je kódovaná do frekvence potenciálů
- Postsynaptický potenciál
 - Amplituda slabší a různá, závisí na počtu kanálů aktivovaných receptory
 - šíří se s dekrementem
 - Může se sčítat
 - Informace je kódovaná do amplitudy
 - Z PSP se stává akční napětí, jen pokud je překročena prahová hodnota pro otevření napěťově vrátkovaných sodíkových kanálů

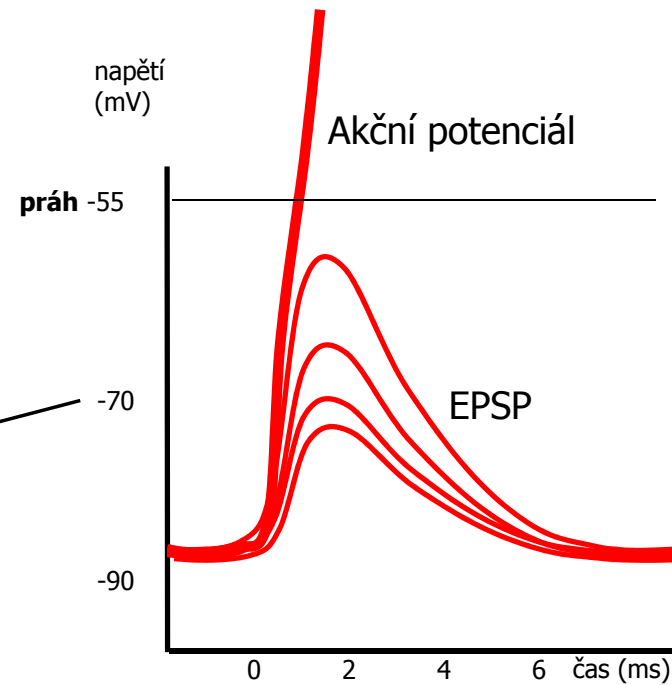
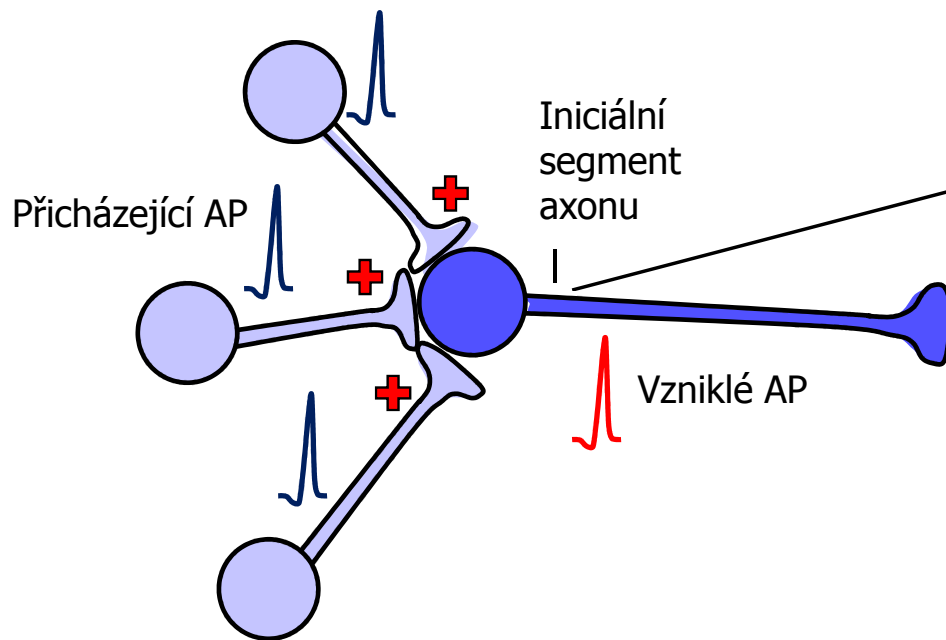
EEG

- Vzniká součtem Excitačních postsynaptických potenciálů



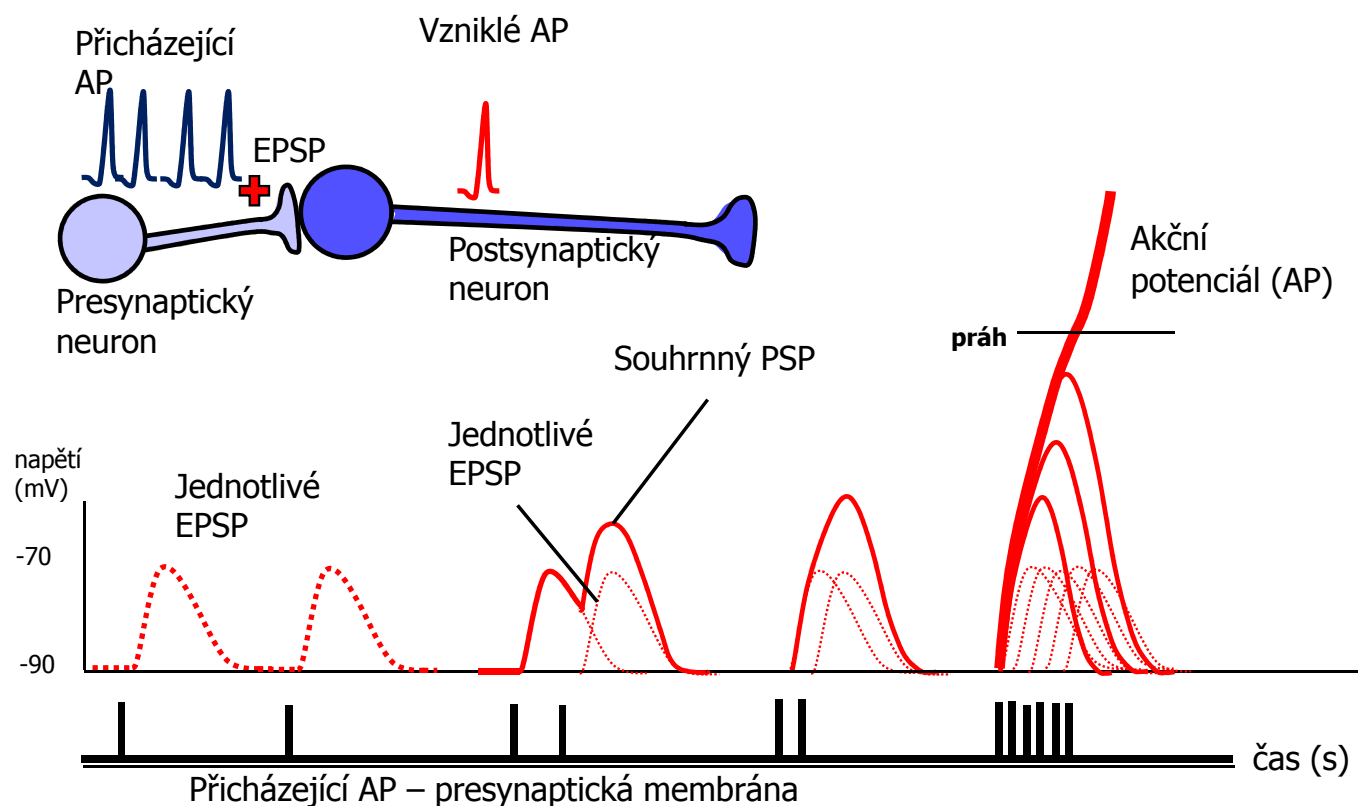
Prostorová sumace

Čím více je na neuronu excitačních synapsí, na které ve stejný čas přišel AP, tím více vzniklo EPSP a tím snadněji je dosaženo prahu pro vznik AP na postsynaptickém neuronu



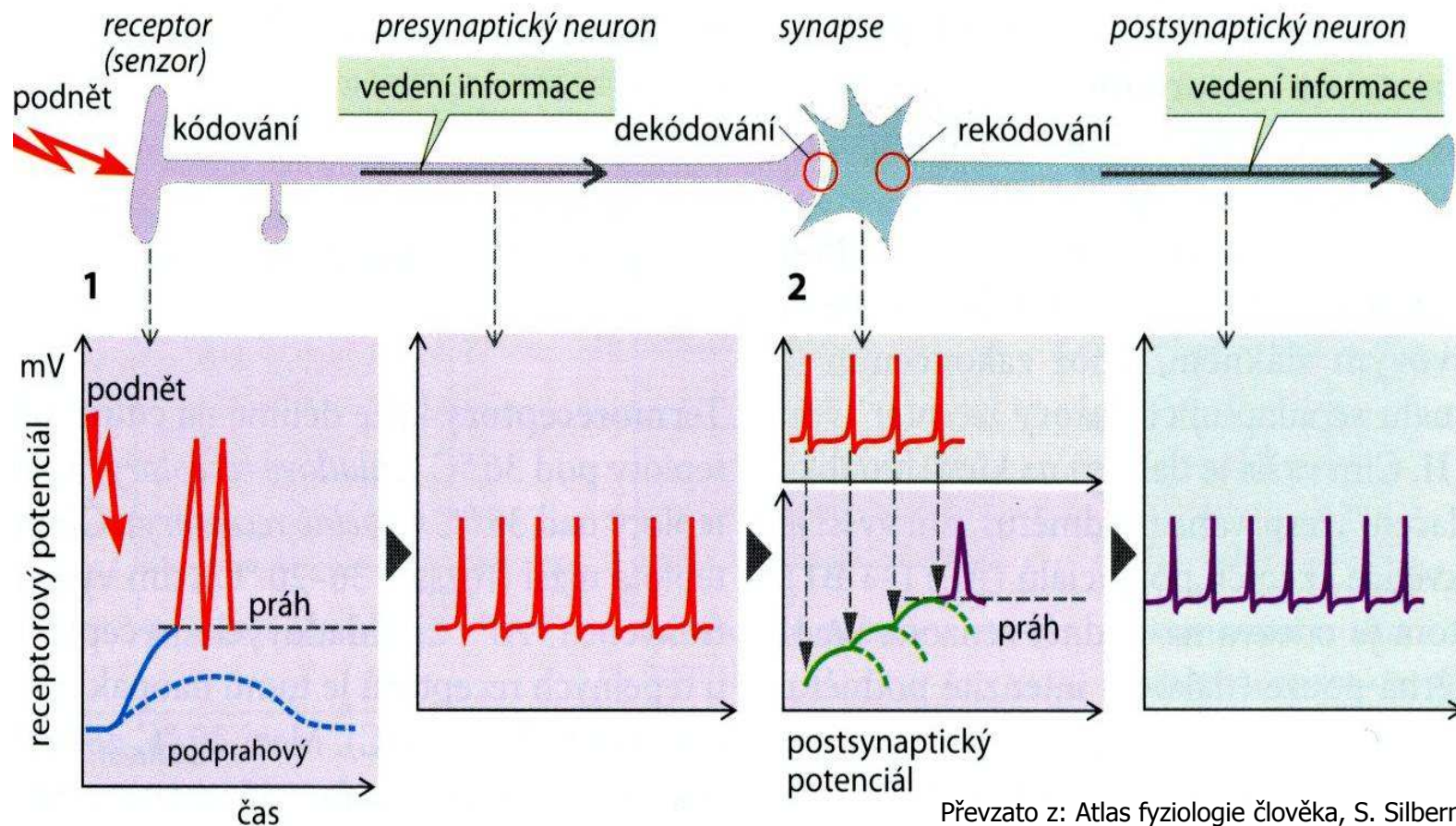
Časová sumace

Čím vyšší je frekvence AP přicházejících na synapsi, tím větší je souhrnný PSP a tím dříve je dosaženo prahové hodnoty pro vznik AP na postsynaptickém neuronu



Kódování informace

- Kódování - intenzita podnětu zaznamenaná receptorem je překódovaná do frekvence AP
- Dekódování - na synapsi je frekvence AP převedena do PSP
- Rekódování - pokud součet všech PSP překročí práh, vzniká AP



Převzato z: Atlas fyziologie člověka, S. Silbernagl

