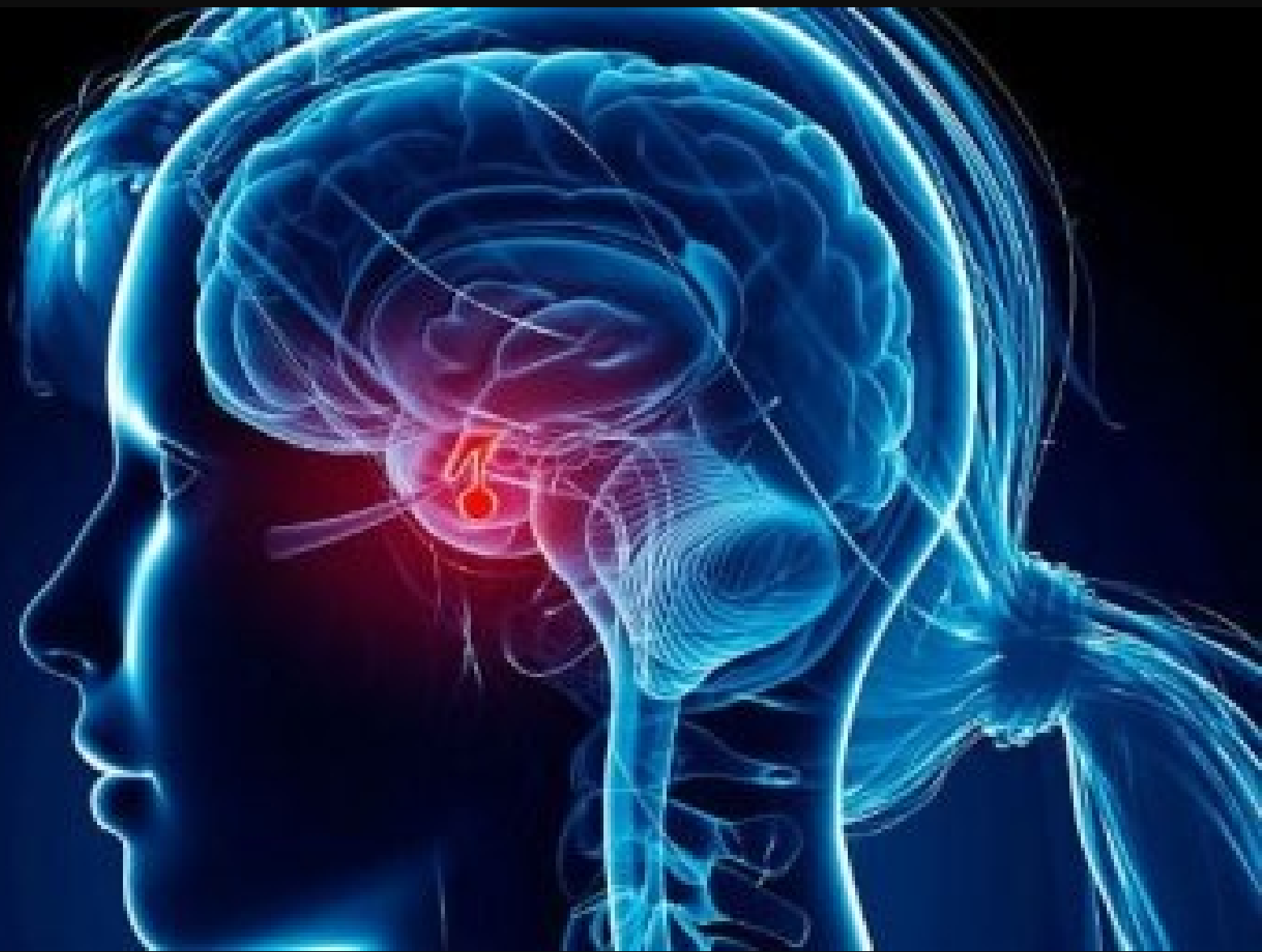


Hypotalamo – hypofyzární – adrenální osa (HPA axis)



Hypotalamus

faktory inhibiční (IH) = statiny

faktory uvolňující (RH) = liberiny

TRH = thyreotropin-RH,

CRH = kortikotropin-RH,

GHRH = growth hormon-RH,

GHIH = growth hormon-IH
(somatostatin),

GnRH = gonadotropine RH,

PIF = prolaktin IF

vazopresin (antidiuretický hormon, ADH)

oxytocin

CRH = kortikotropin-RH,

Hypofýza (podvěsek mozkový)

adenohypofýza:

růstový hormon (STH – somatotropní),

prolaktin,

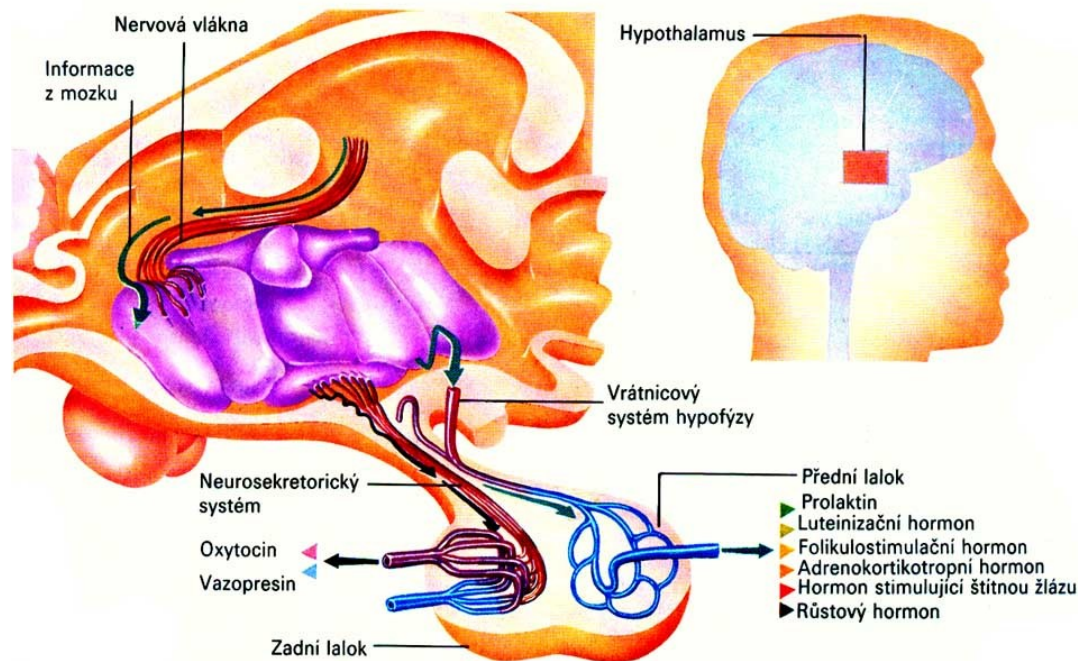
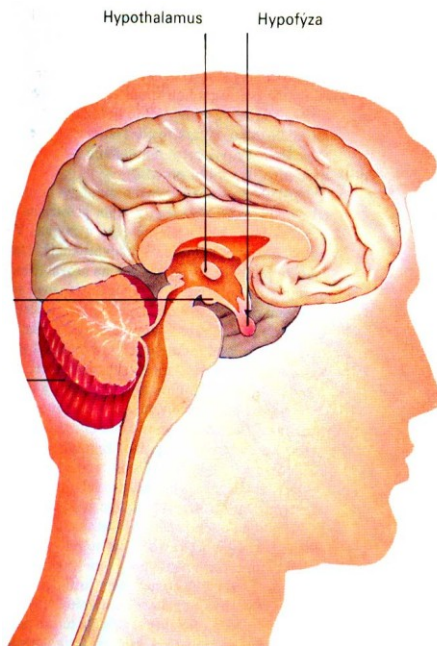
adrenokortikotropní hormon (ACTH),

thyreotropní hormon (TSH),

folikuly stimulující hormon (FSH),

luteinizační hormon (LH)

neurohypofýza: vazopresin a oxytocin



Hypotalamus

faktory inhibiční (IH) = statiny

faktory uvolňující (RH) = liberiny

TRH = thyreotropin-RH,

CRH = kortikotropin-RH,

GHRH = growth hormon-RH,

GHIH = growth hormon-IH
(somatostatin),

GnRH = gonadotropine RH,

PIF = prolaktin IF

vazopresin (antidiuretický hormon, ADH)

oxytocin

CRH = kortikotropin-RH,

Hypofýza (podvěsek mozkový)

adenohypofýza:

růstový hormon (STH – somatotropní),
prolaktin,

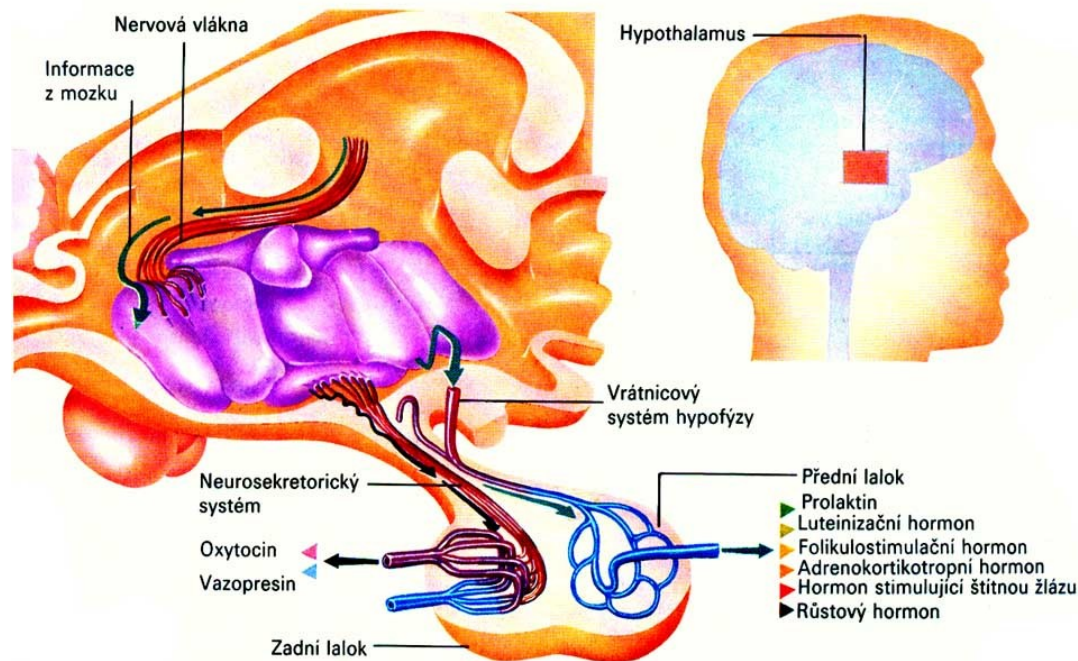
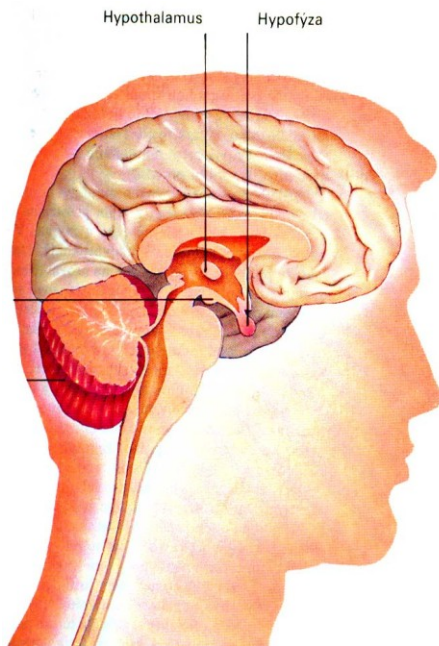
adrenokortikotropní hormon (ACTH),

thyreotropní hormon (TSH),

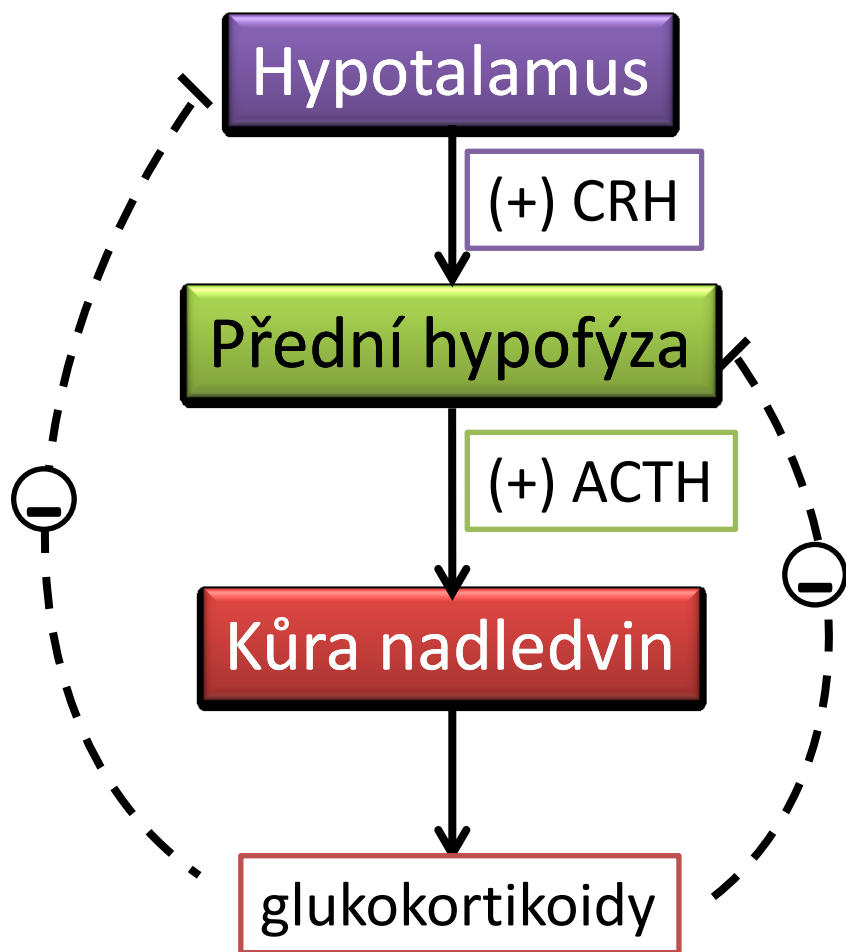
folikuly stimulující hormon (FSH),

luteinizační hormon (LH)

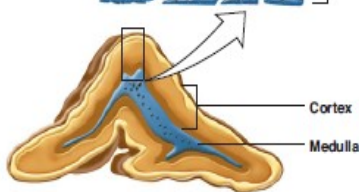
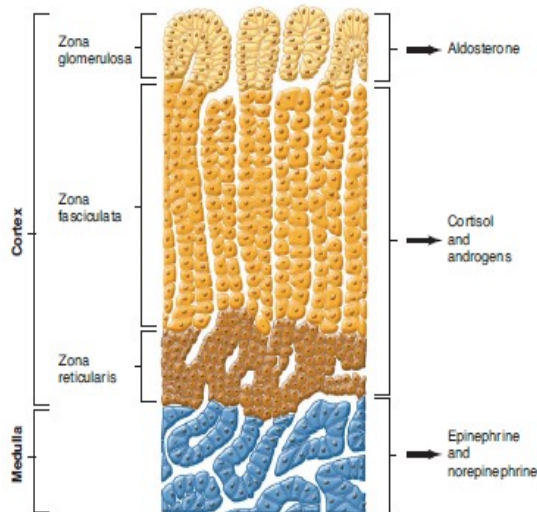
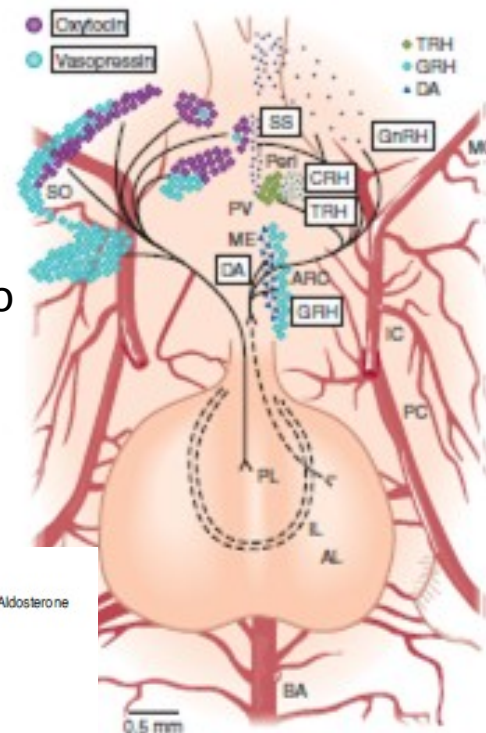
neurohypofýza: vazopresin a oxytocin



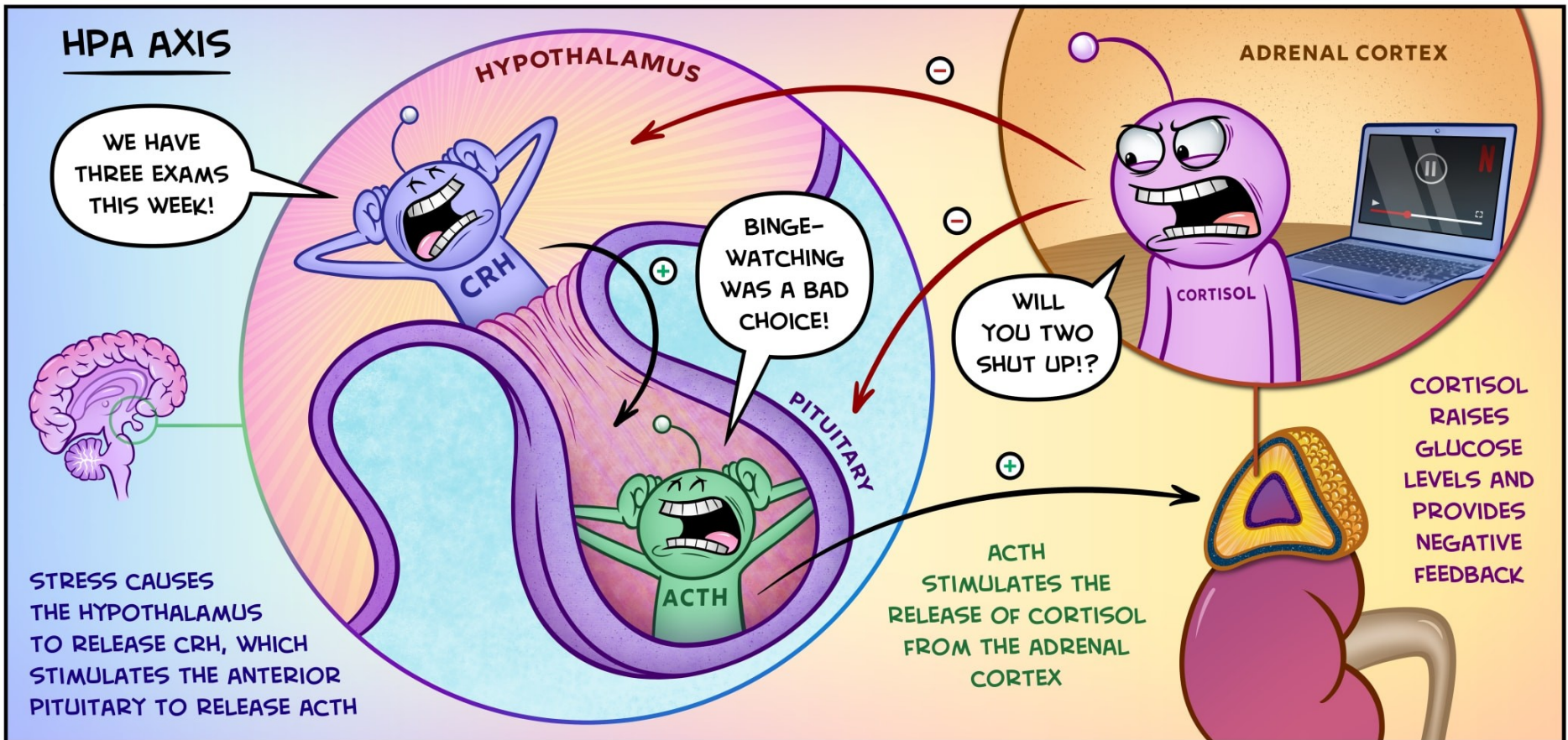
Hypotalamo – hypofyzární – adrenální osa (HPA axis)



Střední část
paraventriculárního
jádra



HPA - osa



ŘÍZENÍ SEKRECE NADLEDVIN

glukokortikoidy

CRH z hypotalamu stimuluje tvorbu ACTH v hypofýze a ten řídí sekreci glukokortikoidů

nadbytek ACTH → hypertrofie kůry nadledvin
nedostatek ACTH → atrofie kůry nadledvin

ACTH a kortizol → pulzativní vylučování
nepřítomnost pulzace → patol. efekt (není pokles ve večerních hodinách) - např. u depresivních stavů, hyperkorticismu

Podnět k rytmicitě → suprachiasmatická oblast hypotalamu

úzkost, strach, citové problémy → nucl. amygdalae → ↑ACTH
bolest → z retikulární formace → ↑ACTH

Cirkadiánní rytmy

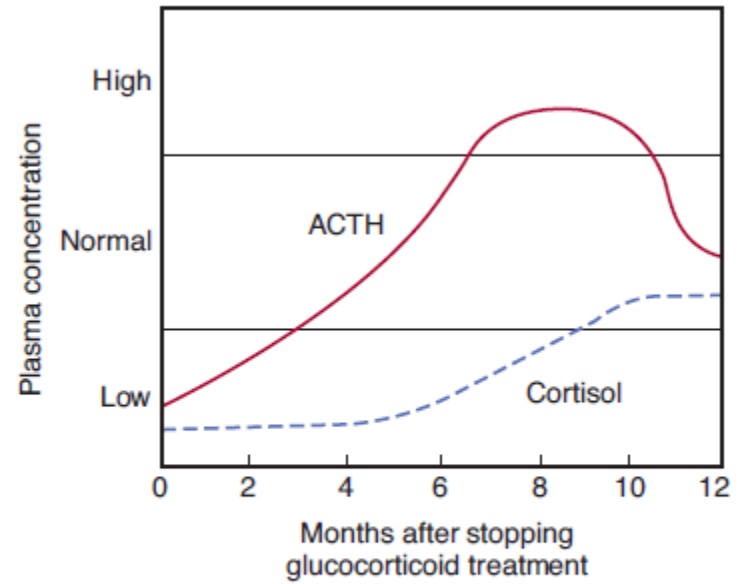
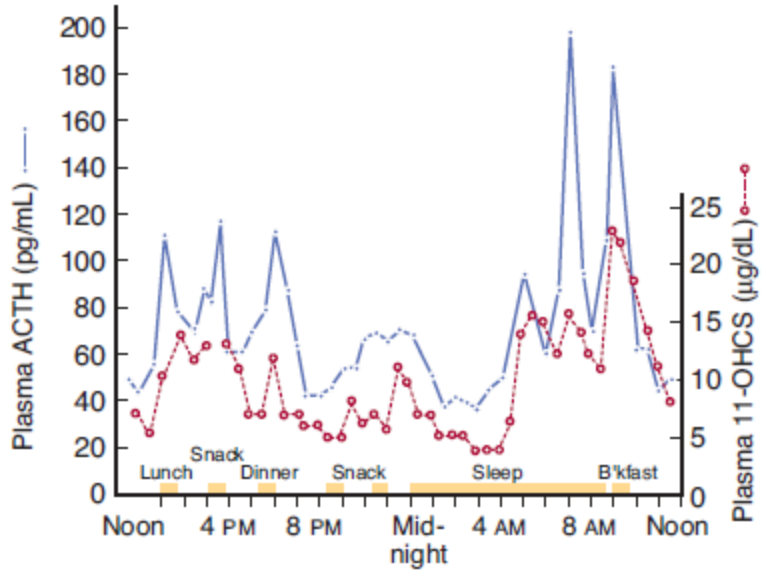


FIGURE 20-18 Pattern of plasma ACTH and cortisol values in patients recovering from prior long-term daily treatment with large doses of glucocorticoids. (Courtesy of R Ney.)

GLUKOKORTIKOIDY

Nutná přítomnost minimální hladiny glukokortikoidů

- pro glykogenolýzu pod vlivem glukagonu a katecholaminů
- lipolýza pod vlivem katecholaminů a růstového hormonu
- vazokonstrikční účinek katecholaminů

podpora vlivu T3 přisyntéze růstového hormonu

podpora vlivu erythropoetinu na tvorbu červených krvinek

Při stresu - přesun ve zdrojích energie - hlavním palivem jsou tuky
bílkoviny, cukry jsou šetřeny pro mozek

- glukokortikoidy jsou antagonisty inzulínu - při delším
stresu možnost vyčerpání inzulínového aparátu - cukrovka

GLUKOKORTIKOIDY

- metabolismus cukrů, tuků a bílkovin: ↑ koncentrace glukózy v krvi, inhibice odbourávání glukózy v svalové, tukové a pojivové tkáni, ↑ koncentrace aminokyselin v krvi - katabolismus (odbourávání) bílkovin, novotvorba glukózy z aminokyselin a tuků, přednostní spalování tuků
- srdce a krevní oběh: zesílení srdečního stahu, vazokonstrikce cév v periferii (zesílení účinku katecholaminů, podpora tvorby adrenalinu a angiotensinu)
- žaludek: ↑ produkce žaludeční šťávy, blokáda tvorby hlenu v žaludku (nebezpečí žaludečního vředu)
- ledviny: ve vyšších dávkách zpomalují vylučování vody a udržují normální glomerulární filtraci
- mozek: změny EKG a psychiky
- imunitní systém: působí protizánětlivě a protialergicky - potlačení tvorby lymfocytů, inhibice proteosyntézy, potlačení uvolňování histaminu, stabilizace lyzozomu účastnících se fagocytózy, snižují tvorbu prostaglandinů a leukotrienů

HYPOKORTICISMUS

Nedostatečná činnost nadledvin - Addisonova nemoc

únavnost, slabost, hyperpigmentace, hubnutí, nechutenství až zvracení
nízký tlak s kolapsy, hypoglykémie, bolesti břicha nejasného původu

HYPERKORTICISMUS

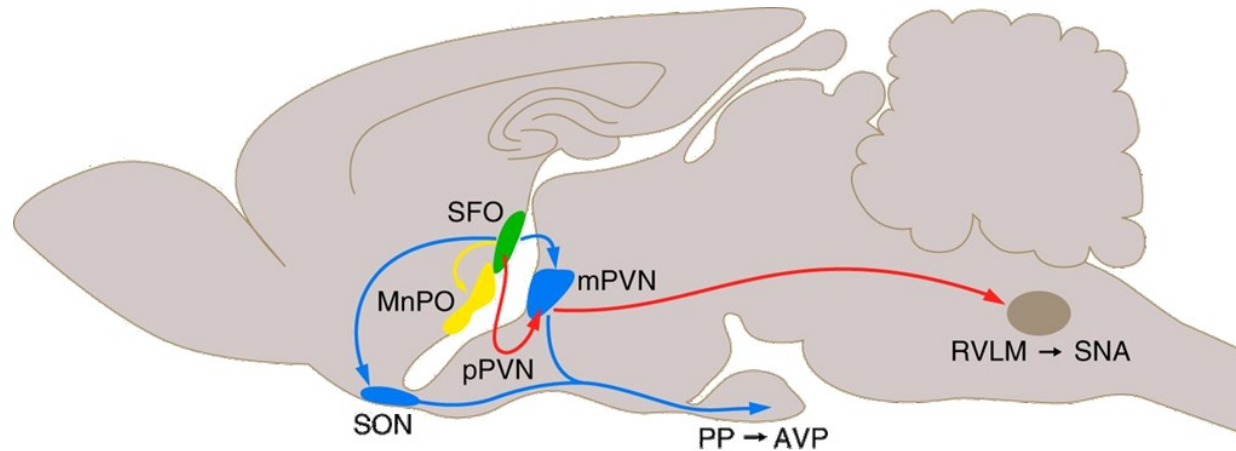
Zvýšená produkce glukokortikoidů - Cushingova nemoc

- centrální obezita (velké břicho, tenké končetiny), měsíčkovitý obličej
- plešatění (tvorba koutů i u žen), akné, atrofie kůže, špatné hojení kůže, snadná tvorba modřin, nafialovělé strie (jizvičky na stehnech, břichu, pažích a bocích)
- vysoký krevní tlak, možnost vznik cukrovky, nepravidelný menzes až sterilita
- psychické změny: předrážděnost, deprese psychózy

GLUKOKORTIKOIDY

- Příspěvek k adaptaci na stres - dlouhodobé změny v genové expresi
 - ovlivnění biochemie mozku negenomickou receptorovou cestou
- Ukončení iniciální fáze stresu a nástup navrácení homeostázy do normálu, reparační procesy

Aktivace HPA osy



Senzorické informace → paraventrikulární jádro (PVN) → uvolnění CRF

Např. ztráta krve

Nervová cesta: aktivace katecholaminerních neuronů v mozgovém kmeni
→ PVN → uvolnění CRF

Hormonální cesta: angiotensin II → aktivace struktur mimo krevněmozkovou bariéru (*subfornical organ*) → projekce do PVN k neuronům uvolňujících CRF

Imunitní cesta: Interleukin 1- β → aktivace vláken n.v. agus, aktivace area postrema, nebo aktivace katecholaminerních neuronů v mozgovém kmeni

Medial prefrontal cortex(mPFC)

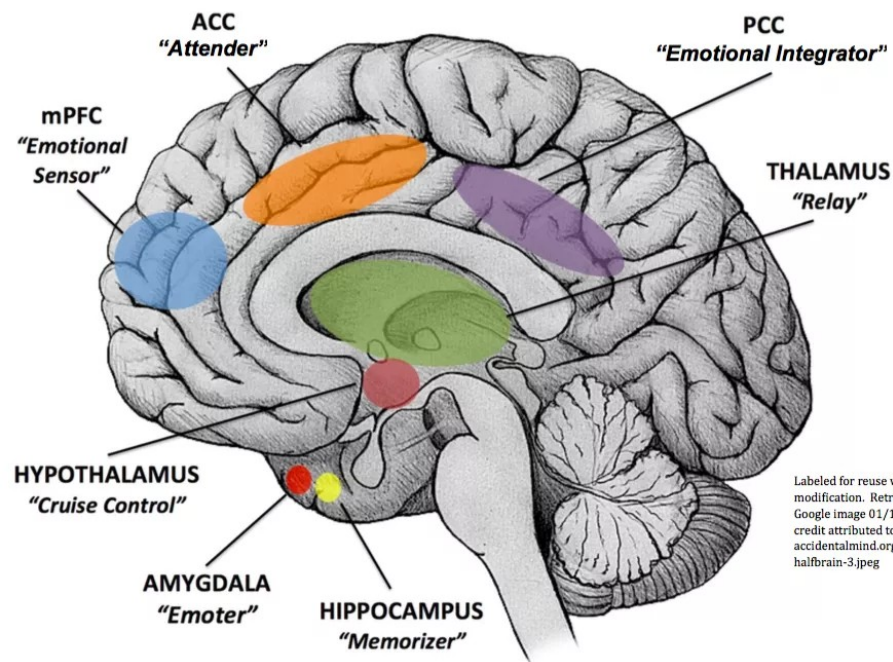
- u potkanů stres aktivuje u potkanů všechny části
- místo zpětnovazebného působení glukokortikoidů (lokální podání glukokortikoidů blokuje anticipační odpovědi na stresory
- prelimbická část – inhibice stresu – zničení prodlužuje reakci HPA osy na akutní psychické stresory (ne homeostatické),
- ventrální infralimbická část – zničení vede k poklesu autonomní odpovědi na psychogenní stresory

Hipokampus

- zabývá se regulací reakcí na psychogenní stresory, v souladu s jeho roli v kognitivním zpracování a emocí
- poškození vede k přehnaným reakcím na stresor a dlouhotrvající návrat k normálním hladinám glukokortikoidů
- aktivace tlumí HPA osu
- zodpovědná hlavně výstupní část hipokampu - ventral subiculum (vSUB),

Amygdala

- Excitace HPA osy
- centální jádro – odpovídá na homeostatické stresory (zánět, ztráta krve), léze zmírňují aktivaci HPA osy, ale ne na ohrožení
- mediální jádro – léze zmírňují aktivaci HPA osy jako reakci na ohrožení, světelné nebo sluchové stimuly, ale ne na známky zánětu



Stres, neuropsychiatrická onemocnění a HPA osa

Stresor → aktivace HPA osy → vyplavení kortizolu → návrat ke klidovým hodnotám

Trauma, chronický stres (např. posttraumatická stresová porucha) → narušení HPA osy
→ dlouhodobé vyplavení kortizolu → není návrat ke klidovým hodnotám



Trauma a chronický stres aktivující HPA osa za normální mez normální reakce „boj vs. útěk“
→ ovlivnění samotné HPA osy

Primární Cushingův syndrom → Hyperkorticismus → 60-90% depresí
Iatrogenní Cushingův syndrom (léčba kortikoidy) → ↑ depresí, sebevražd, úzkostí

Stres, neuropsychiatrická onemocnění a HPA osa

Vliv epigenetiky ?

Správná mateřská péče → správné naprogramování funkce HPA osy

Nedostatečná mateřská péče → metylace regulačních oblastí na genu pro glukokortikoidový receptor u potomků (fenek), které se samy špatně staraly o mláďata

Good Mothering

A good rat mother licks and grooms her pups. She gives them extra space to suckle against her underside.



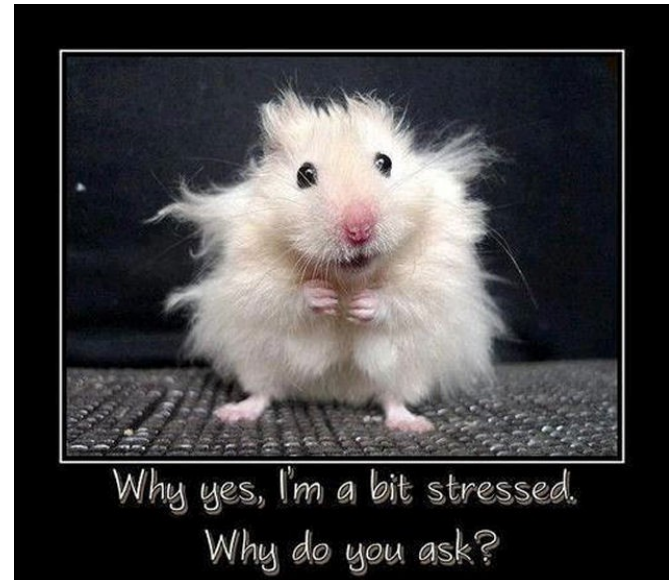
Bad Mothering

A bad rat mother barely licks her pups and provides almost no tactile stimulation.

Stres, neuropsychiatrická onemocnění a HPA osa

Vliv epigenetiky ?

Podání glukokortikoidů dospívajícím jedincům → změny metylace některých genů HPA osy přetrvaly do dospělosti → úzkostné poruchy u pokusných zvířat
→ stejné změny metylace vykazují osoby, které v dětství prožily trauma
→ ovlivněný gen je pak spojován s rezistencí na glukokortikoidy a hyperkorticismem



Stres, neuropsychiatrická onemocnění a HPA osa

Vliv epigenetiky ?

„Social defeat stress“ (prohra v boji) – 1 povolený boj (model akutního stresu)
vícero bojů (chronický stres) – *analogie šikany u člověka*
→ ztráta metylace → ↑ exprese CRH (kortikoliberin) → ↑ kortizol v krvi

Akutní stres



Dlouhodobý stres



Stres, neuropsychiatrická onemocnění a HPA osa

Vliv epigenetiky ?

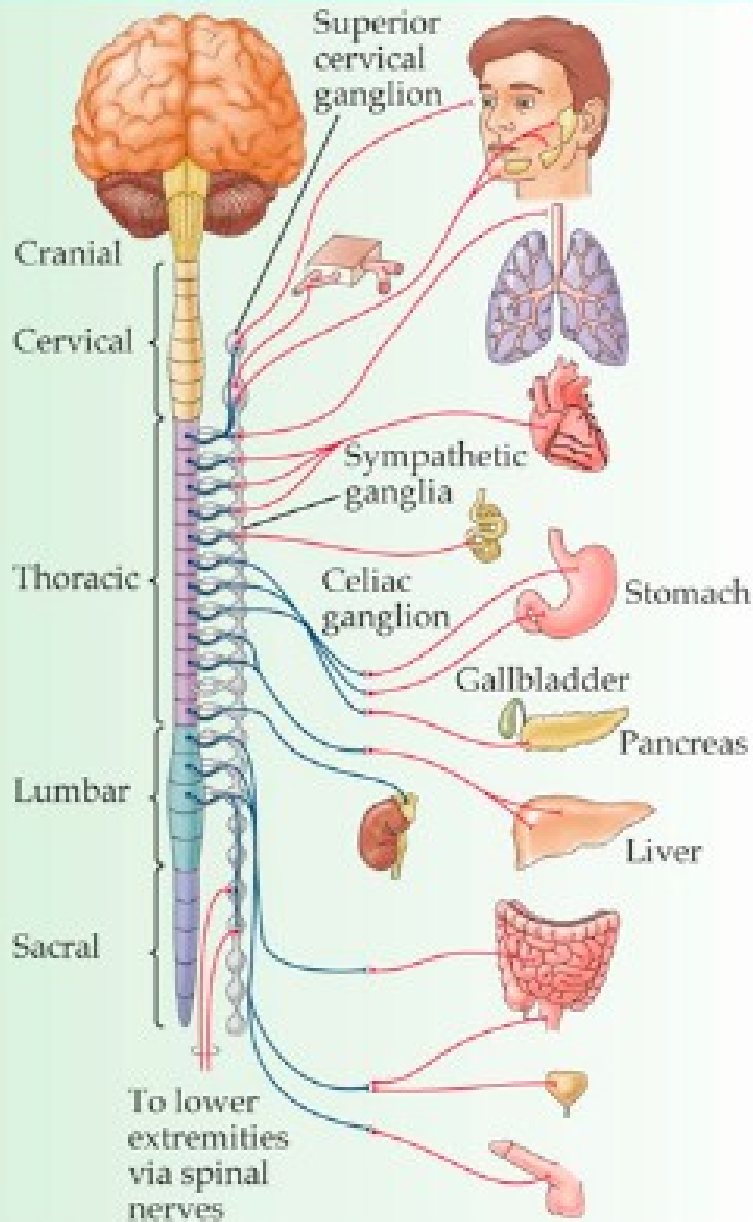
- Expozice stresu a podání glukokortikoidů → ↓ Receptoru pro glukokortikoidy →
↑ glukokortikoidů v krvi → mateřské chování a postnatální stres může ovlivnit způsob vývoje HPA osy.
- ↑ Glukokortikoidy způsobená ztráta metylace látky regulující glukokortikoidní receptor →
resistence na glukokortikoidy a hyperkoticismus.
- ↑ Kortikoliberin – vliv na depresivní chování

<http://learn.genetics.utah.edu/content/epigenetics/rats/>

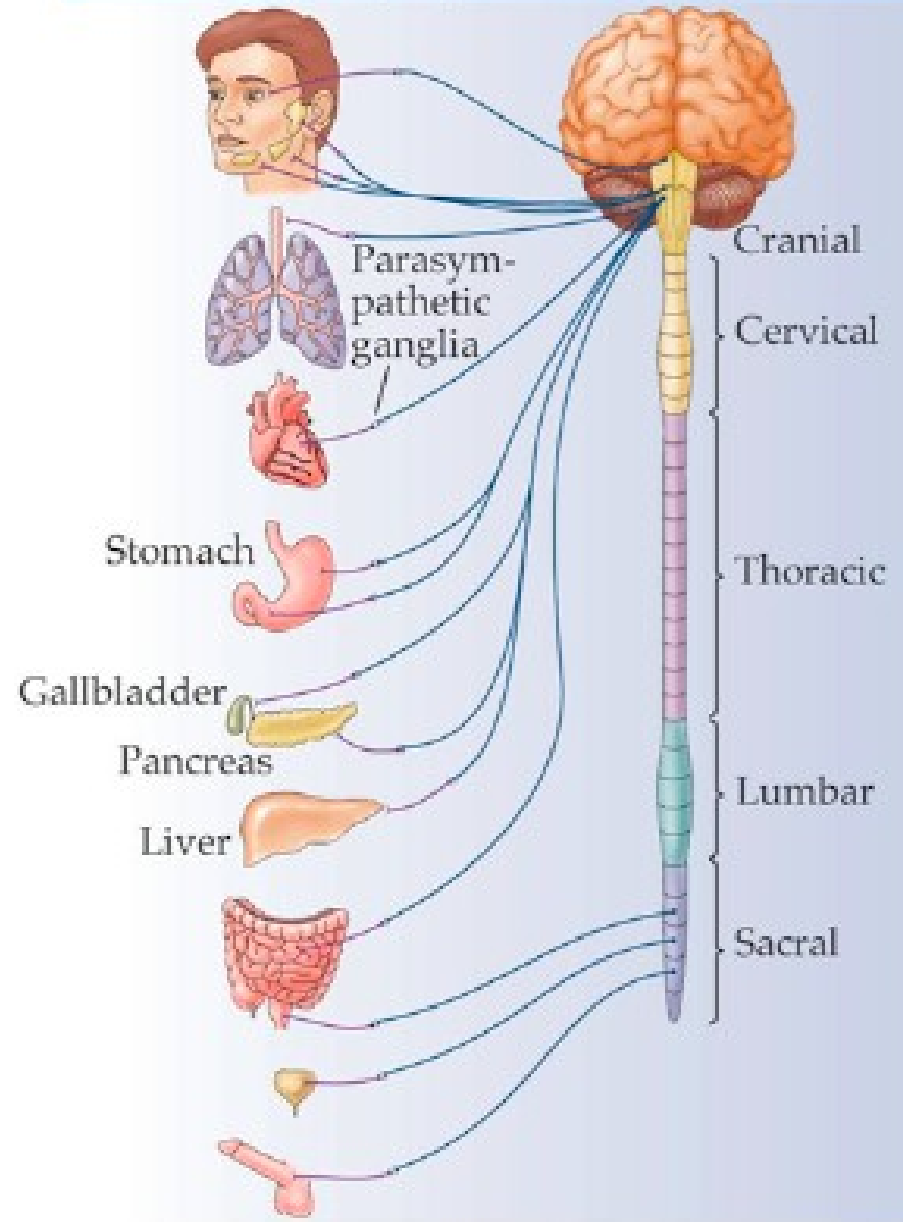
Vegetativní systém

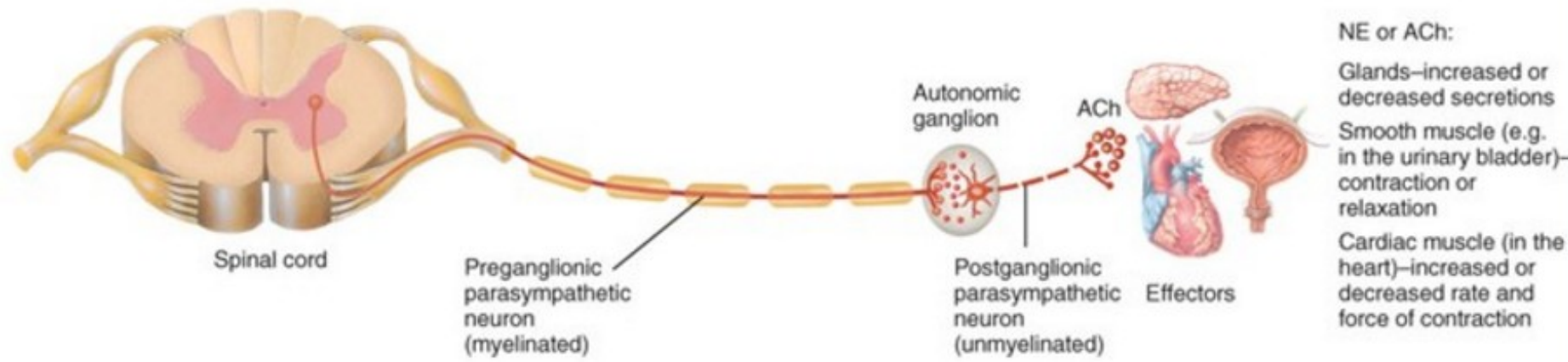
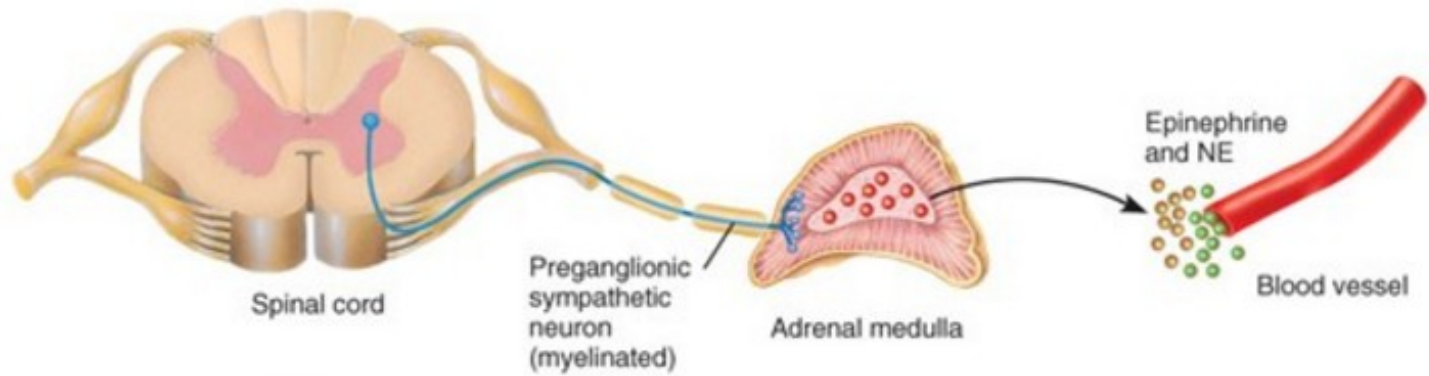
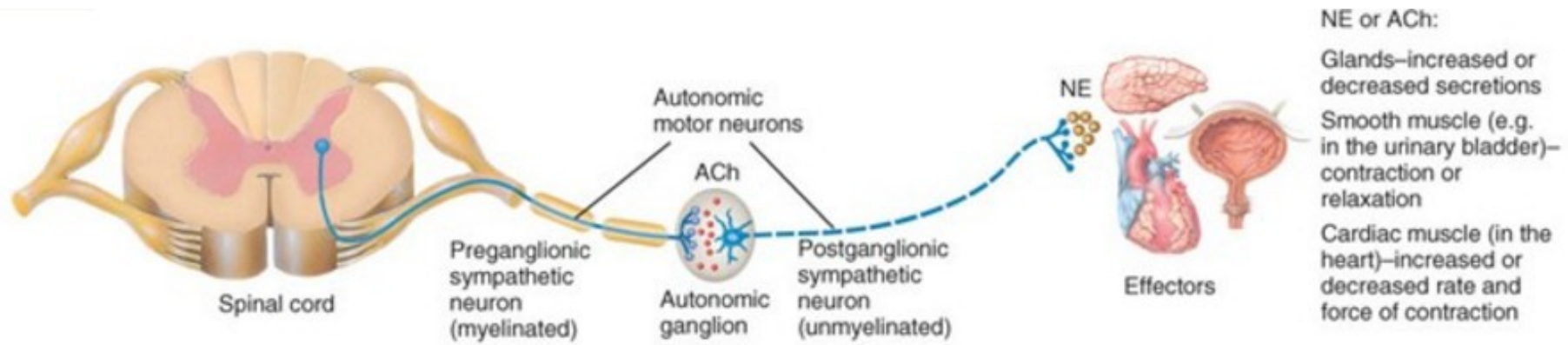
- **sympatikus** aktivován při zátěži, obraně organismu (útěk, útok)
převaha katabolických reakcí v těle
- **parasympatikus** aktivován při odpočinku, důležitý pro řízení regeneračních pochodů
převaha anabolických reakcí

Sympathetic division



Parasympathetic division





(b) Autonomic nervous system

PARASYMPATICKÝ ODDÍL

SRDCE - ↓ frekvence, ↓ převodu v A-V uzlu

ARTERIOLY – dilatace (*kůže, sliznice, mozek, plíce*)

PLÍCE – bronchokonstrikce, sekrece hlenu

SLINNÉ ŽLÁZY – aktivace sekrece (vodnaté sliny)

ŽALUDEK - ↑ motility, stimulace sekrece, uvolnění svěrače

STŘEVO - ↑ motility, stimulace sekrece, uvolnění svěrače

ŽLUČNÍK – kontrakce svaloviny a vyprázdnění

MOČOVÝ MĚCHÝŘ - kontrakce a vyprázdnění, uvolnění svěrače

JÁTRA – aktivace glykogeneze

PANKREAS – aktivace sekrece

MUŽSKÉ POHLAVNÍ ORGÁNY – vazodilatace (erekce)

OKO – stah pro vidění do blízka, zúžení zornice

SYMPATICKÝ ODDÍL

- SRDCE - \uparrow frekvence, \uparrow kontraktivity, \uparrow převodu v A-V uzlu (β)
- ARTERIOLY – vazokonstrikce (α), vazodilatace (β)
- PLÍCE – bronchodilatace
- SLINNÉ ŽLÁZY – aktivace sekrece (vazké sliny)
- ŽALUDEK - \downarrow motility, inhibice sekrece (β), kontrakce svěrače (α)
- STŘEVO - \downarrow motility, inhibice sekrece (β), kontrakce svěrače (α)
- ŽLUČNÍK – relaxace svaloviny (β)
- MOČOVÝ MĚCHÝŘ – relaxace svaloviny, kontrakce svěrače
- KŮŽE – pocení
- JÁTRA – aktivace glukoneogeneze
- PANKREAS – aktivace sekrece inzulínu (β), inhibice exokrinie
- MUŽSKÉ POHLAVNÍ ORGÁNY – ejakulace
- OKO – akomodace na dálku (β), roztažení zornice (α)

MENTÁLNÍ STRES

centrum emocí - LIMBICKÝ SYSTÉM (amygdala)

bazální amygdala - reakce na „nepříjemné“ stimuly
(*strach, tréma, obavy ...*)
dominantní produkce ADRENALINU

centrální amygdala - reakce na „aktivní“ stimuly
(*chuť něčeho dosáhnout, tendence k útoku, boji...*)
dominantní produkce NORADRENALINU

NORADRENALIN - závisí na intenzitě zátěže

ADRENALIN - závisí na okolnostech vyvolávajících zátěž

Endogenní opiátový systém a HPA osa

Opioidové receptory:

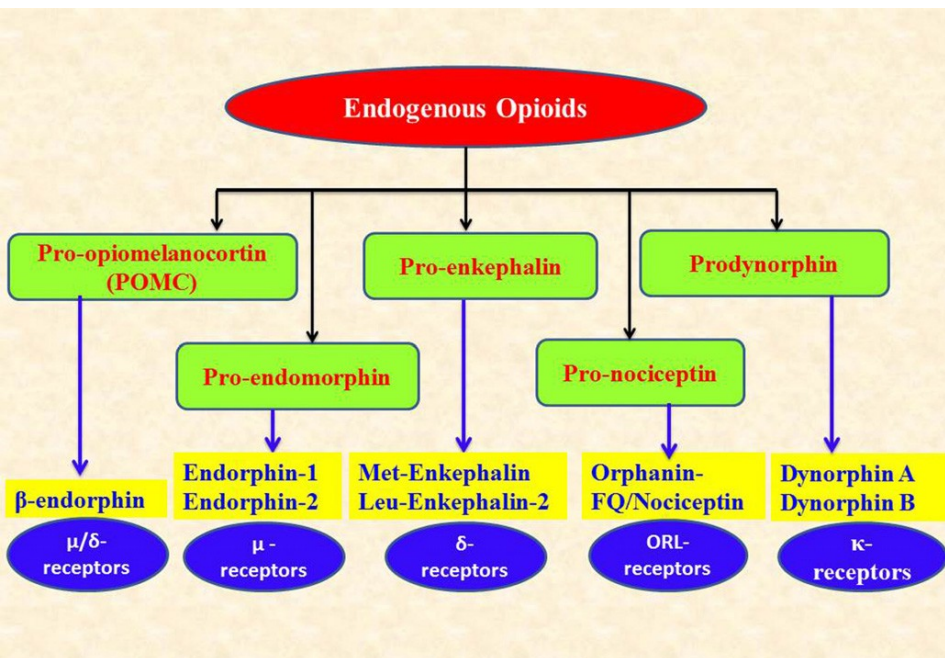
Hypotalamus

POMC neurony z nucleus arcuatus inervují

- paraventrikulární jádro
- střední eminence
- Limibcký systém

Hypofýza

Nadledvinky



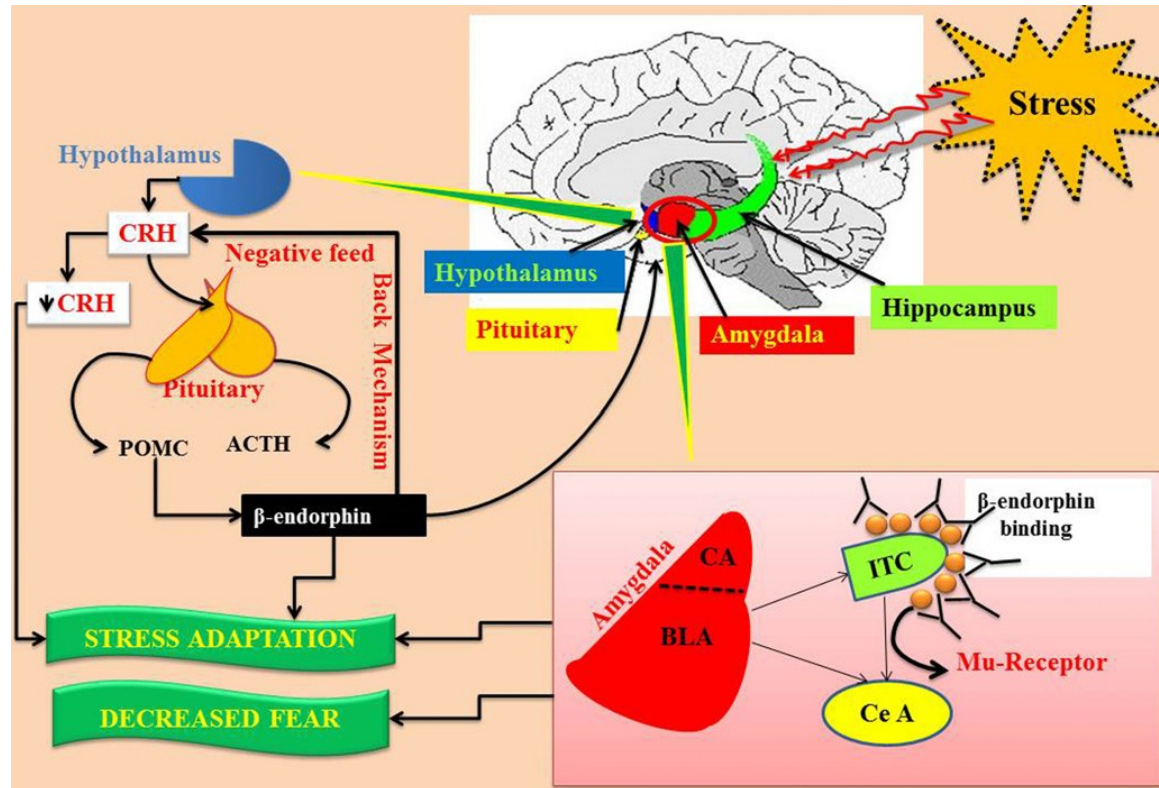
β -endorfiny

neurotransmitter

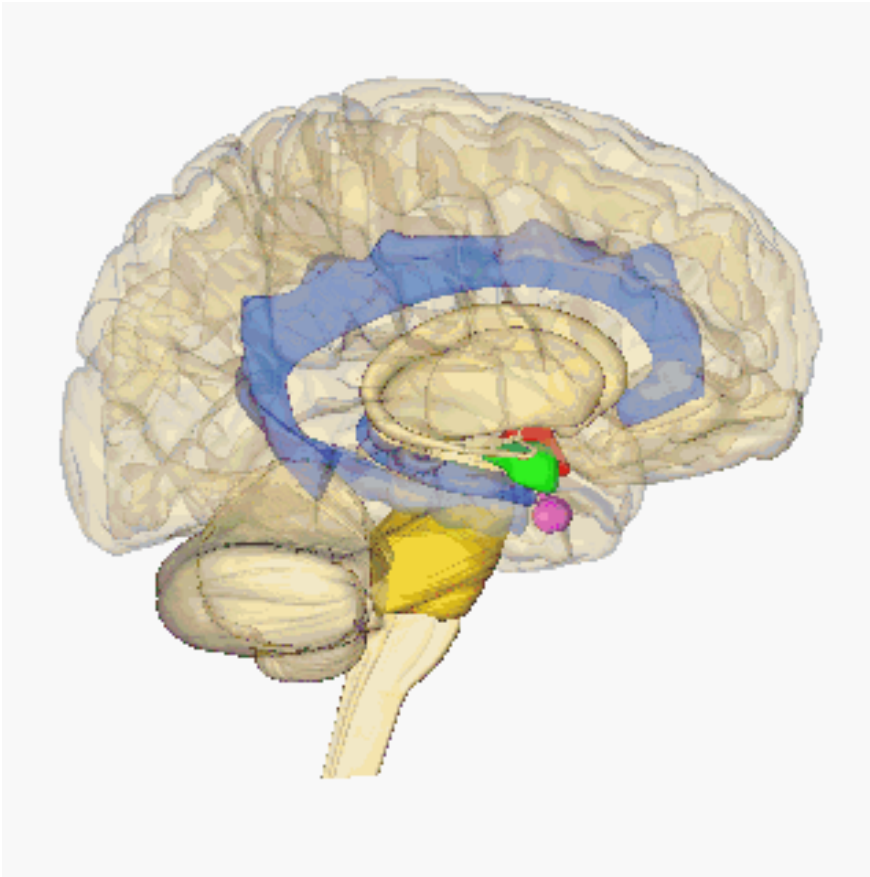
Původ: endorfinergní neurony – nucleus arcuatus v zadním hypotalamu
- nucleus tractus solitarius v mozkovém kmeni

Myši s nízkou/žádnou hladinou β -endorfinů:

- ↑ úzkostné chování,
↓ schopnost zvládat a vyrovnat se s nevyhnutelnou averzivní situací
- zvětšené nadledvinky →
↑ aktivace HPA osy
- rozvoj deprese
- myši s různě zmutované receptory pro endorfiny vykazovaly rozdílné reakce

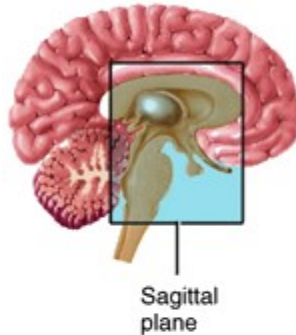
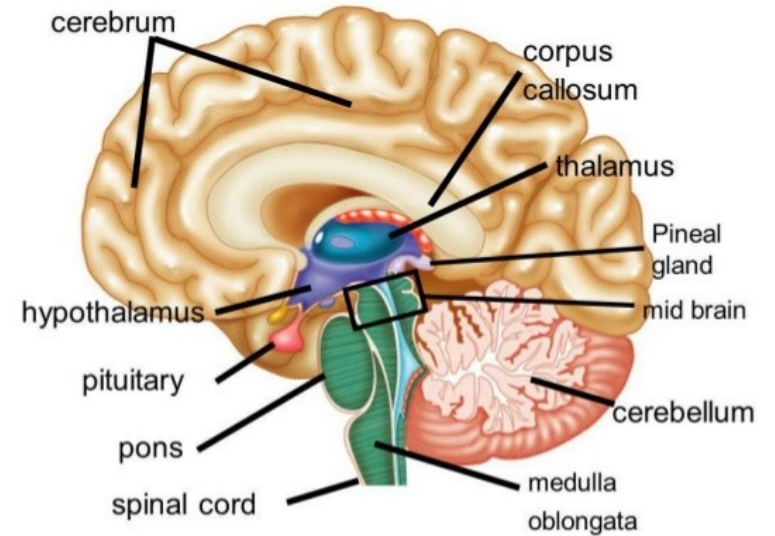
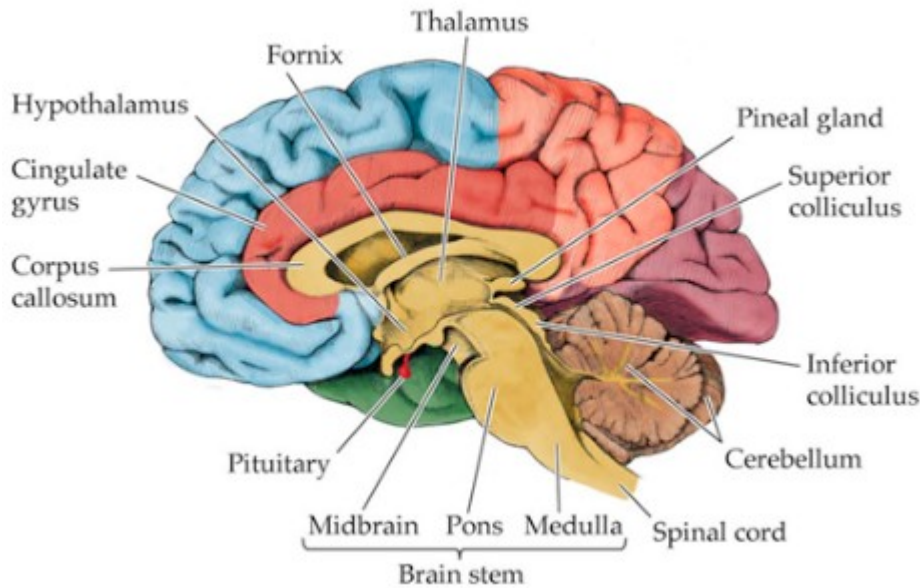


Morfium redukovalo symptomy posttraumatické stresové poruchy



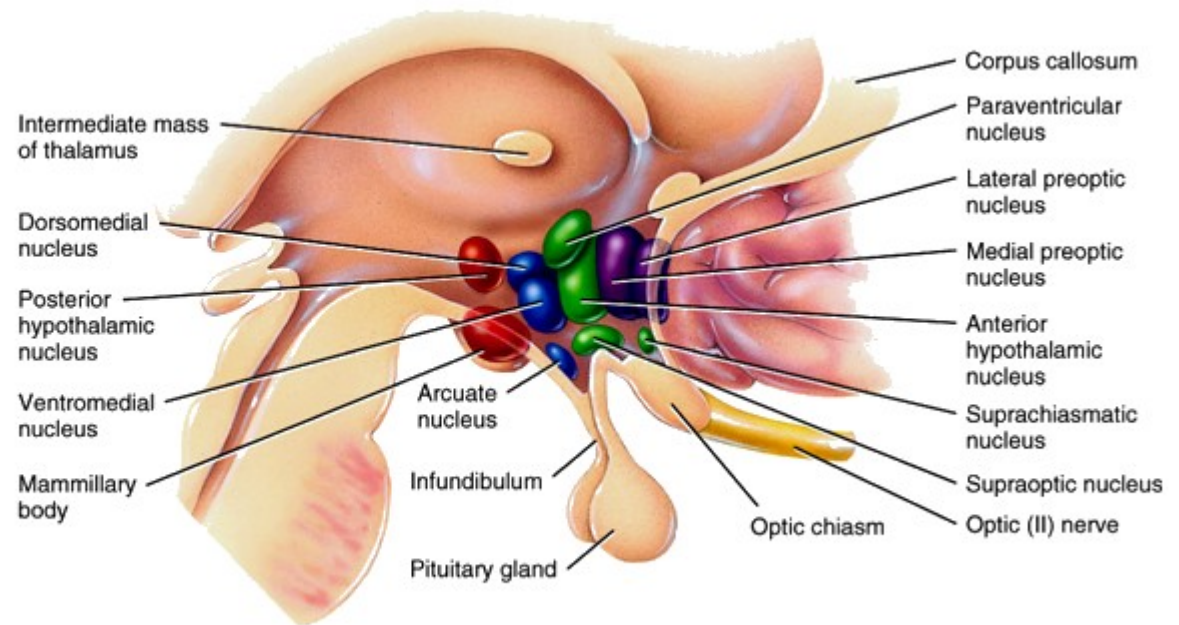
hypothalamus = ■
amygdala = ■
hippocampus/fornix = ■
pons = ■
pituitary gland = ■

Location of hypothalamus

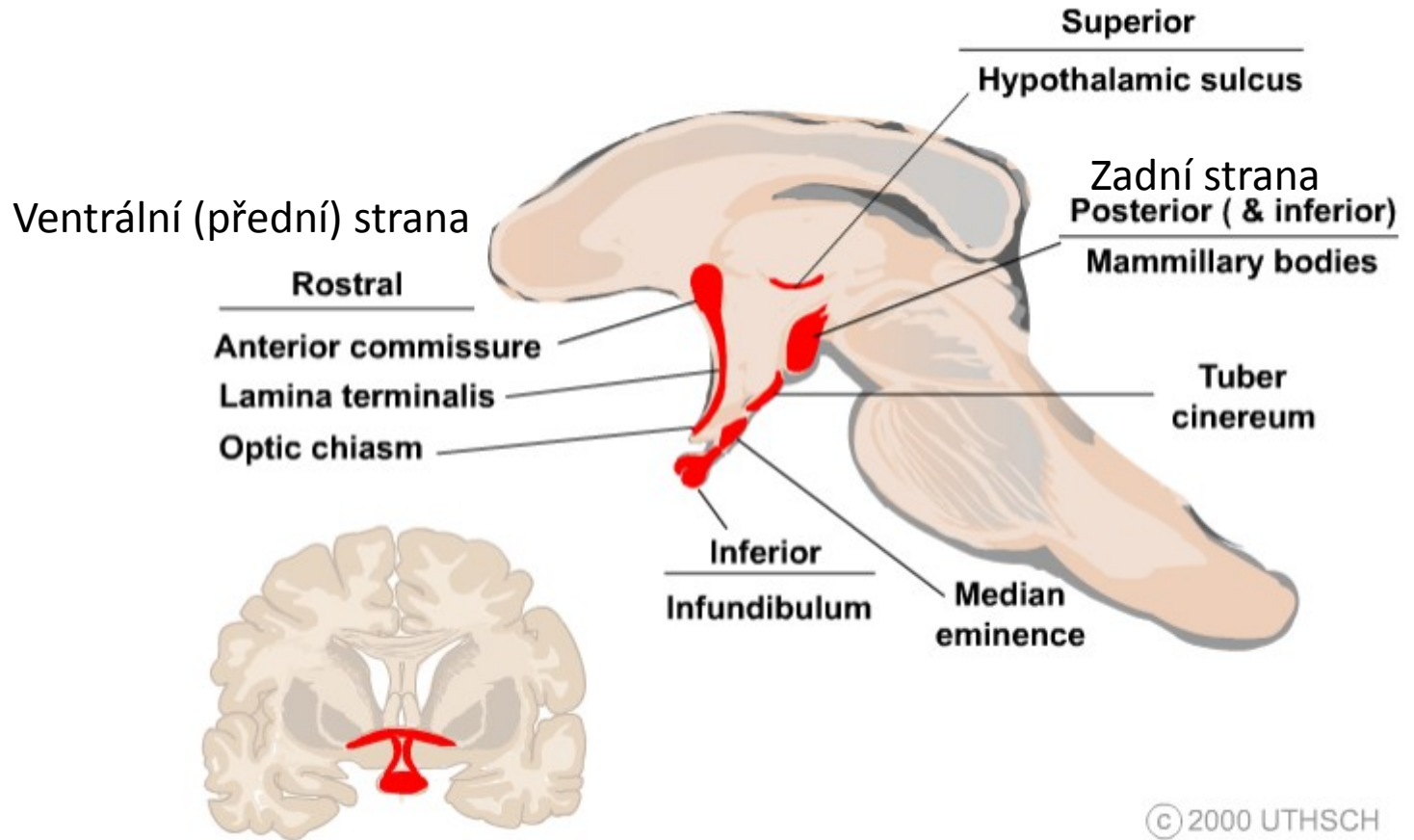


Key:

- Mammillary region
- Tuberal region
- Supraoptic region
- Preoptic region

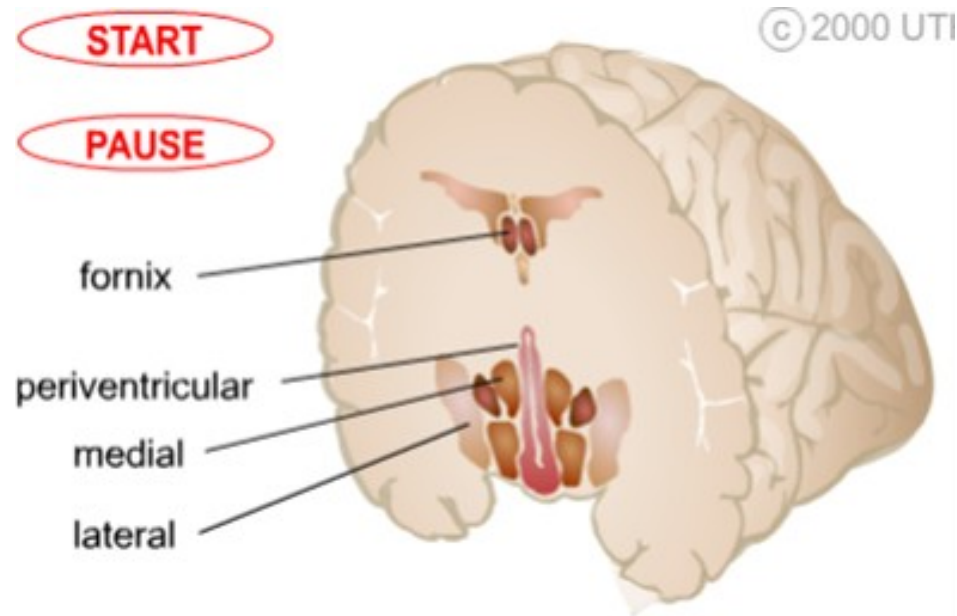


Hranice hypotalamu



Zóny hypotalamu

Hypotalamus se skládá ze 3 zón, které probíhají celou délku hypotalamu v rostrokaudálním směru.



1. **Periventrikulární** - bezprostředně sousedící s třetí komorou; tato zóna obsahuje několik odlišných jader, ale nejvýznamnější jsou nucleus arcuatus a nucleus paraventricularis - podílejí na neuroendokrinních a autonomních regulacích.
2. **Zona medialis** - bezprostředně přiléhající k periventrikulární zóně, skládá se z několika jader s odlišnou cytologickou stavbou; jádra jsou zejména zapojeny do regulace autonomního nervového systému, ale také se podílí na regulaci neuroendokrinní soustavy.
3. **Zona lateralis** - má několik málo jader nebo oblastí, ale obsahuje důležité spojovací cesty

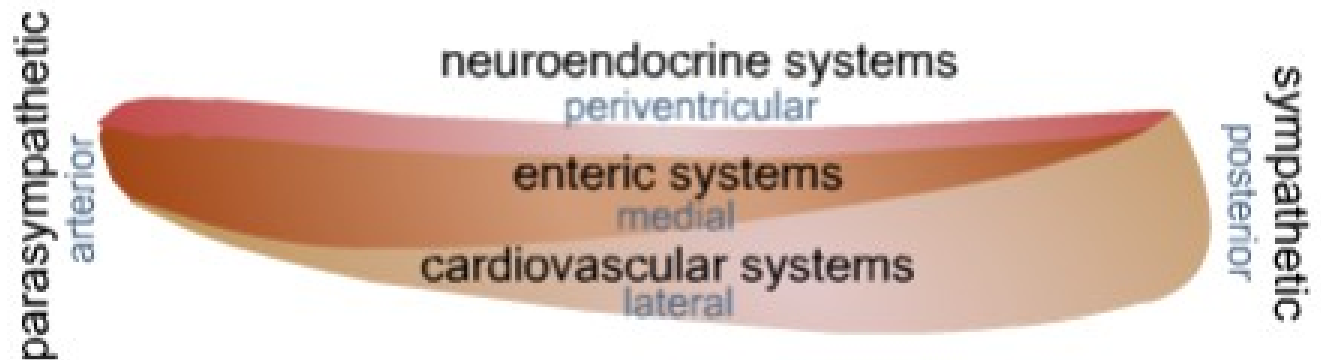
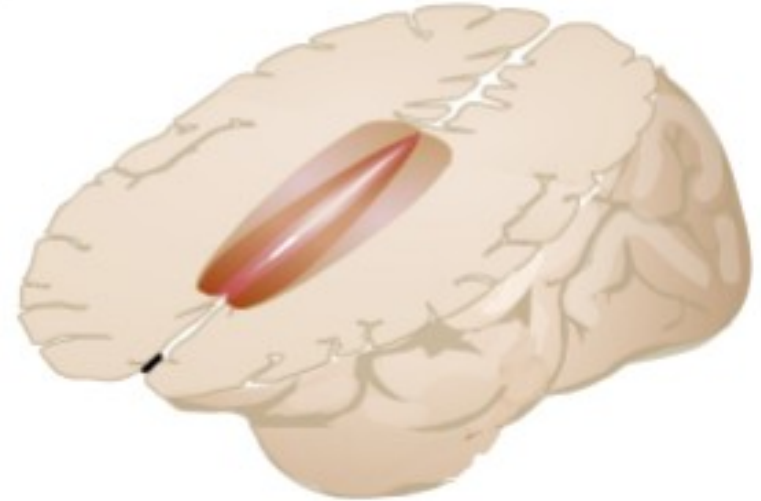
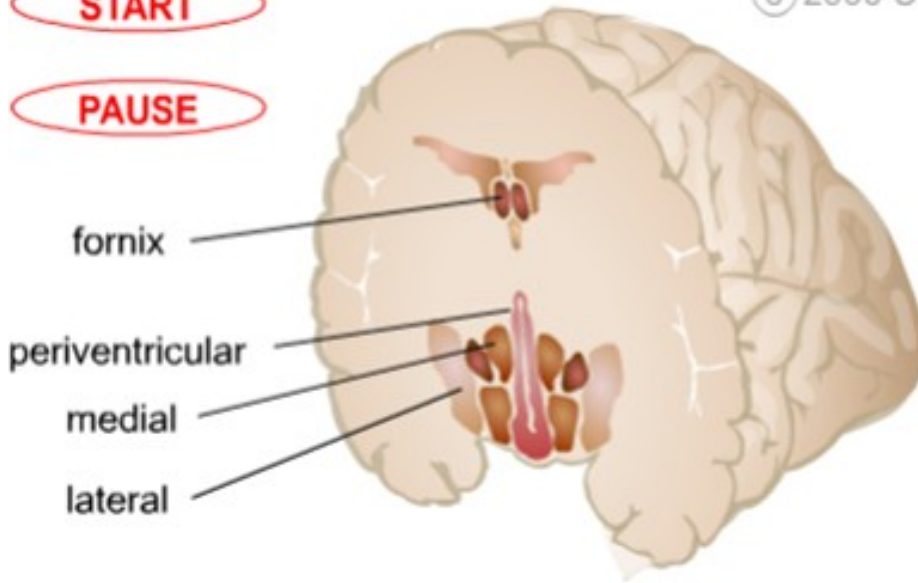
Zóny hypotamu

© 2000 UTI

START

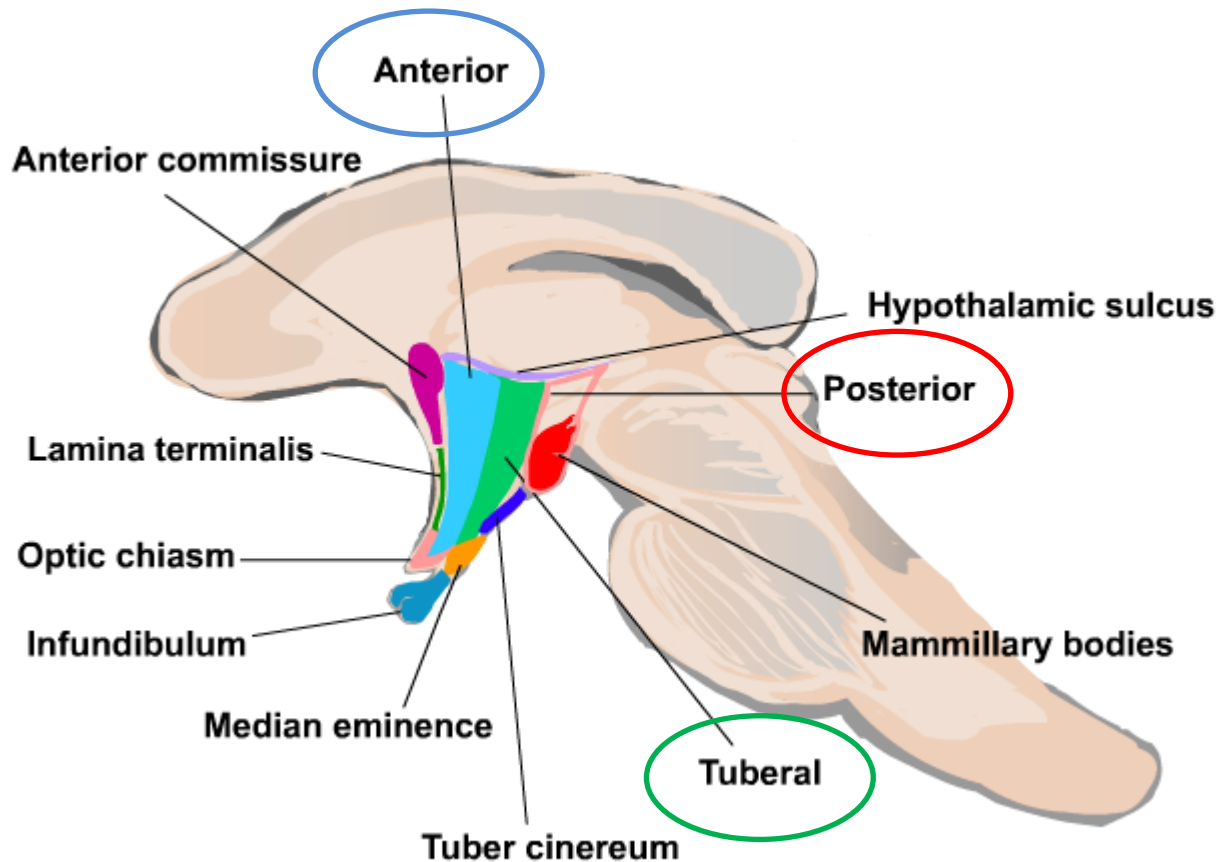
PAUSE

© 2000 UTI

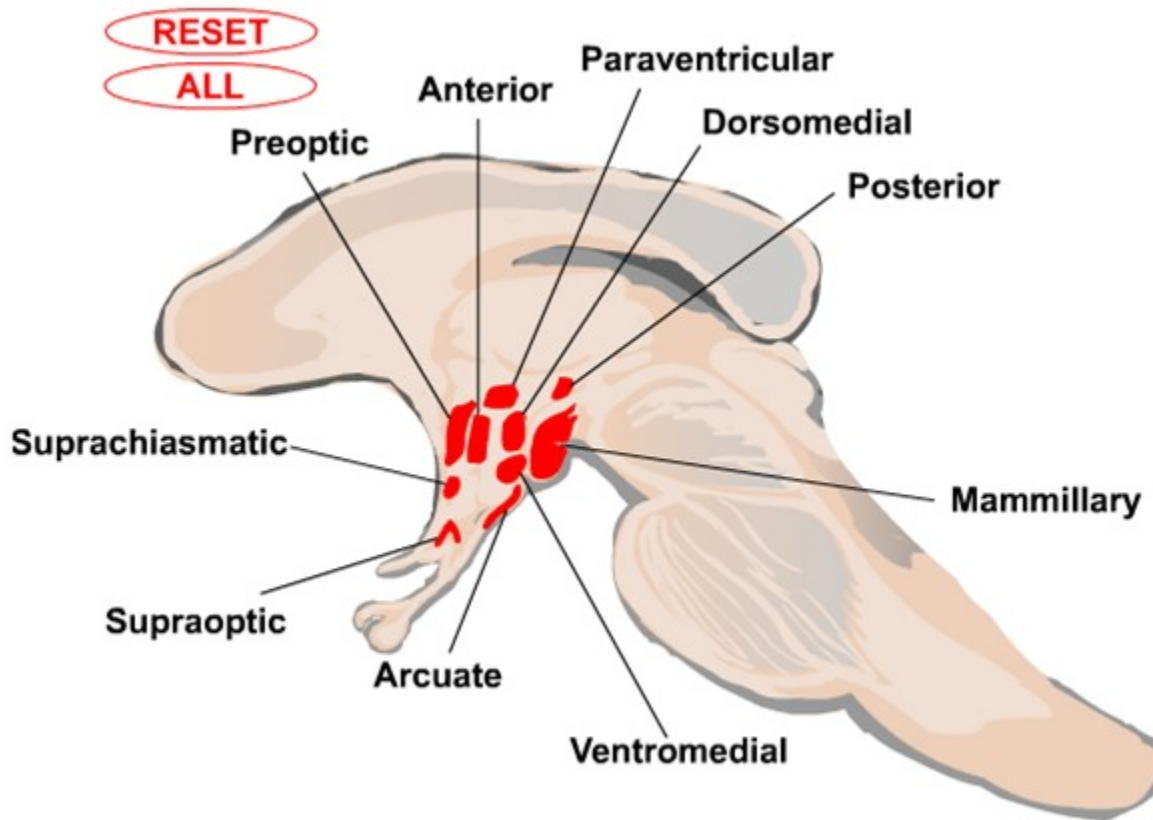


Regiony hypotalamu

Každá zóna je dále dělena na regiony



11 hlavních jader hypotalamu



<i>Nucleus</i>	<i>Zone(s)</i>	<i>Region(s)</i>	<i>Functions</i>
Paraventricular	Periventricular, Medial	Anterior, Tuberal	Fluid balance, milk let-down, parturition, autonomic & anterior pituitary control
Preoptic	Medial, Lateral	Anterior	Lateral anterior thermoregulation, sexual behavior
Anterior	Medial	Anterior	Lateral anterior thermoregulation, sexual behavior
Suprachiasmatic	Medial	Anterior	Biological rhythms
Supraoptic	Medial, Lateral	Anterior	Fluid balance, milk let-down, parturition
Dorsomedial	Medial	Tuberal	Emotion (rage)
Ventromedial	Medial	Tuberal	Appetite, body weight, insulin regulation
Arcuate	Periventricular, Medial	Tuberal	Control of anterior pituitary, feeding
Posterior	Medial	Posterior	Thermoregulation
Mammillary	Medial	Posterior	Emotion and short-term memory
Lateral Complex	Lateral	Tuberal	Appetite and body weight control