

Obecná pato-fyziologie: stres/ regulace nervové a další/ vegetativní nervový systém/ některé další humorální regulační okruhy...

Petr Maršálek

[https://dec52.lf1.cuni.cz/~pmar/ftp/
PPT-PATF/PPT+PDF-sem-CZ/](https://dec52.lf1.cuni.cz/~pmar/ftp/PPT-PATF/PPT+PDF-sem-CZ/)

Seminář cca 50 obrázků,
Téma seminář č. 1

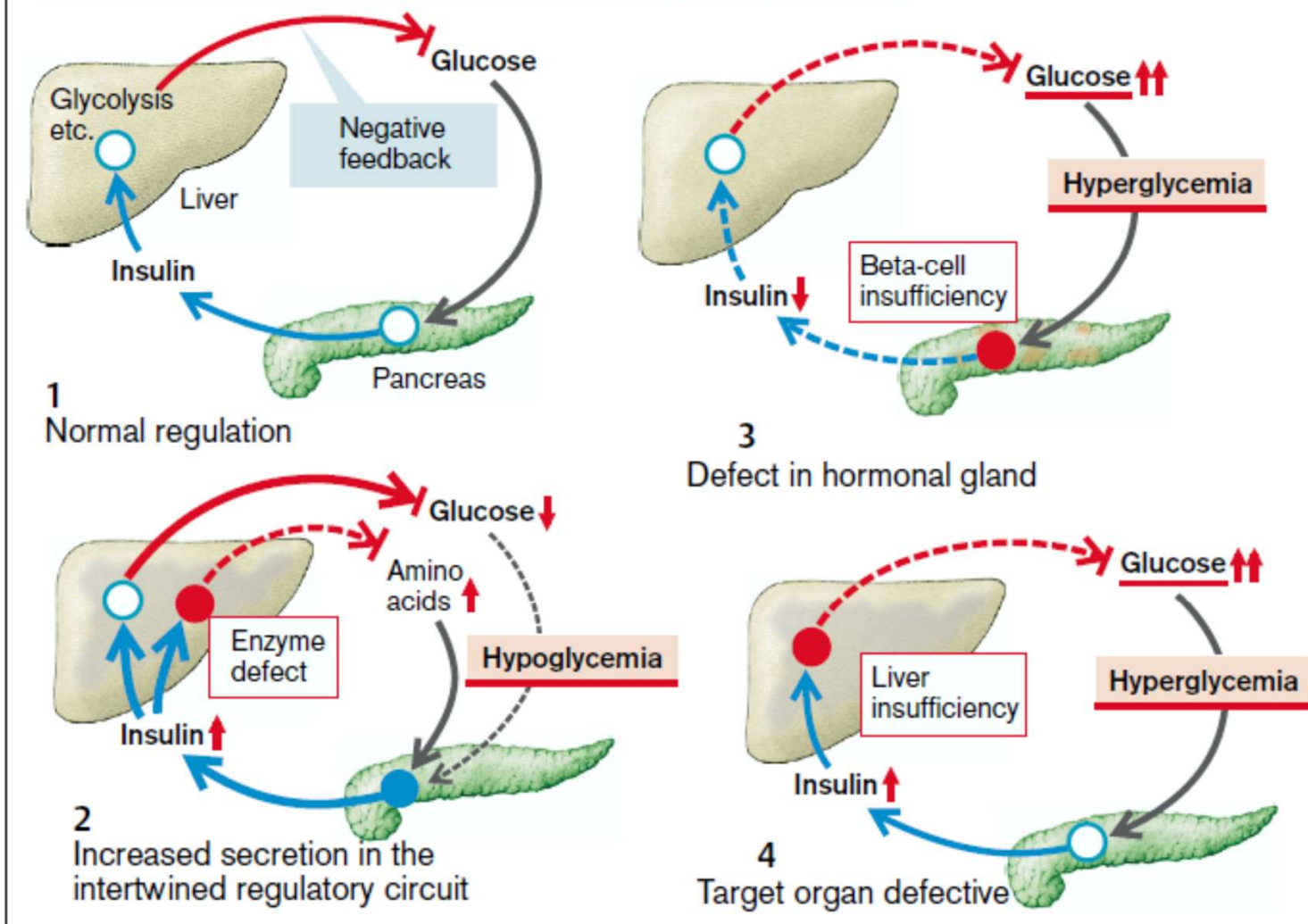
Úvod/ Obecná patologická fyziologie

1. Poruchy buňky
2. Poruchy regulace (sub- systému)
3. Příklad 1 – porucha glykémie
4. Příklad 2 – porucha Cu-ATP-ázy
5. Poruchy...atd hormonální
6. P pohlavní
7. P Nervové periferní, lokalizované
8. P Nervové centrální
9. P (konkrétních) reflexů
10. P imunitní
11. Zánět
12. P O₂/ CO₂ ... Hypoxie
13. P krevního tlaku
14. P termoregulace
15. P čítí a bolesti
16. A tak dále ...

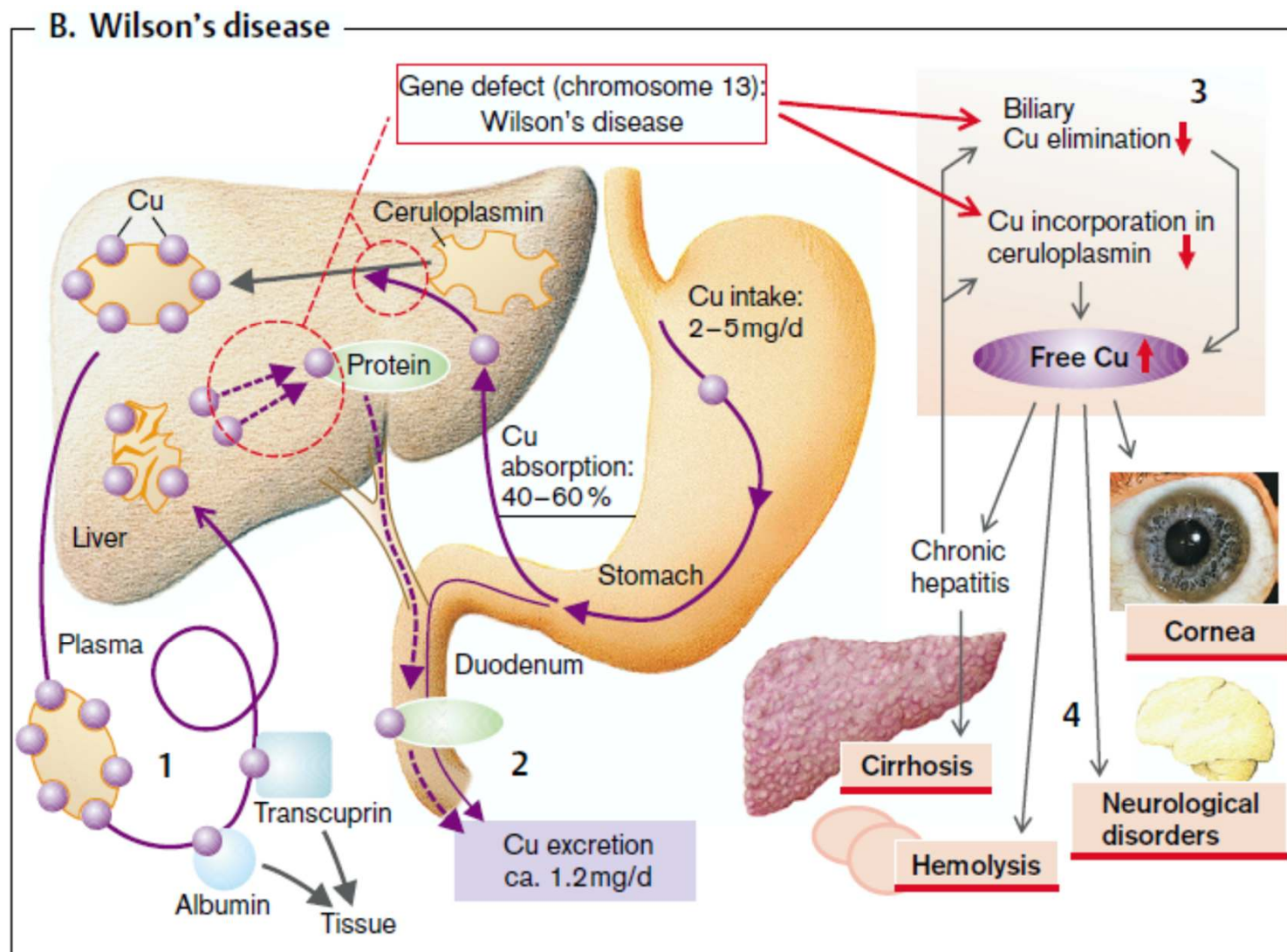
1. Patologický fenotyp, genetická podmíněnost nemocí
2. Molekulární nemoci =
1 gen ->1 protein -> 1 porucha
3. Systémový pohled na nemoci
4. Poruchy homeostáze, např
acido-bazické rovnováhy
5. Metabolické poruchy
6. Poruchy individuálního vývoje
7. Vliv zevních faktorů na vznik nemocí

Příklad: porucha endokrinní regulace glykémie

A. Abnormalities of Simple Endocrinal Regulatory Circuit



Příklad 2: Wilsonova choroba



porucha Cu-ATP-ázy

Nezapomínejte fyziologii! Aplikace fyziol. principů vás dovede k interně

Regulace vegetativním systémem

Vegetativní nervový systém - **sympatikus** a **parasympatikus**,

- receptory (**alfa- a beta-adrenergní**, **nikotinové a muskarinové cholinergní**)
- mediátory (adrenalin, noradrenalin, acetylcholin)
- produkce (= biogenní aminy)
- rozklad (acetyl cholin-esteráza, mono-amino-oxidáza) a re-uptake
- anatomické uspořádání (hlava a trup, pregangliová a postgangliová vlákna), močení, defekace, erekce, ejakulace, ostření oka = (**na dálku/ na blízko**) akomodace, clonění = adaptace, mnoho funkcí
- rovnováha mezi sympatikem a parasympatikem, vagotonus, speciální případy
- baroreflex, beta-blokátory, apokrinní/ a endokrinní žlázy, atd.

Na tomto snímku jsou jen náhodně vybrané příklady pro ilustraci farmakologického ovlivnění vegetativních signálů
nikotinové a muskarinové cholinergní receptory



Clitocybe dealbata,
strmělka (jedovatá),
smrtelně jedovatá houba
jed: muskarin,
antidotum: atropin.

Viz ale dole: *Clitocybe odora*,
strmělka anýzka,
jedlá houba

Nicotiana tabacum,
tabák viržinský,
smrtelně jedovatá rostlina



Amanita muscaria,
muchomůrka červená,
mírně jedovatá houba,
jed: muscimol
muscarin

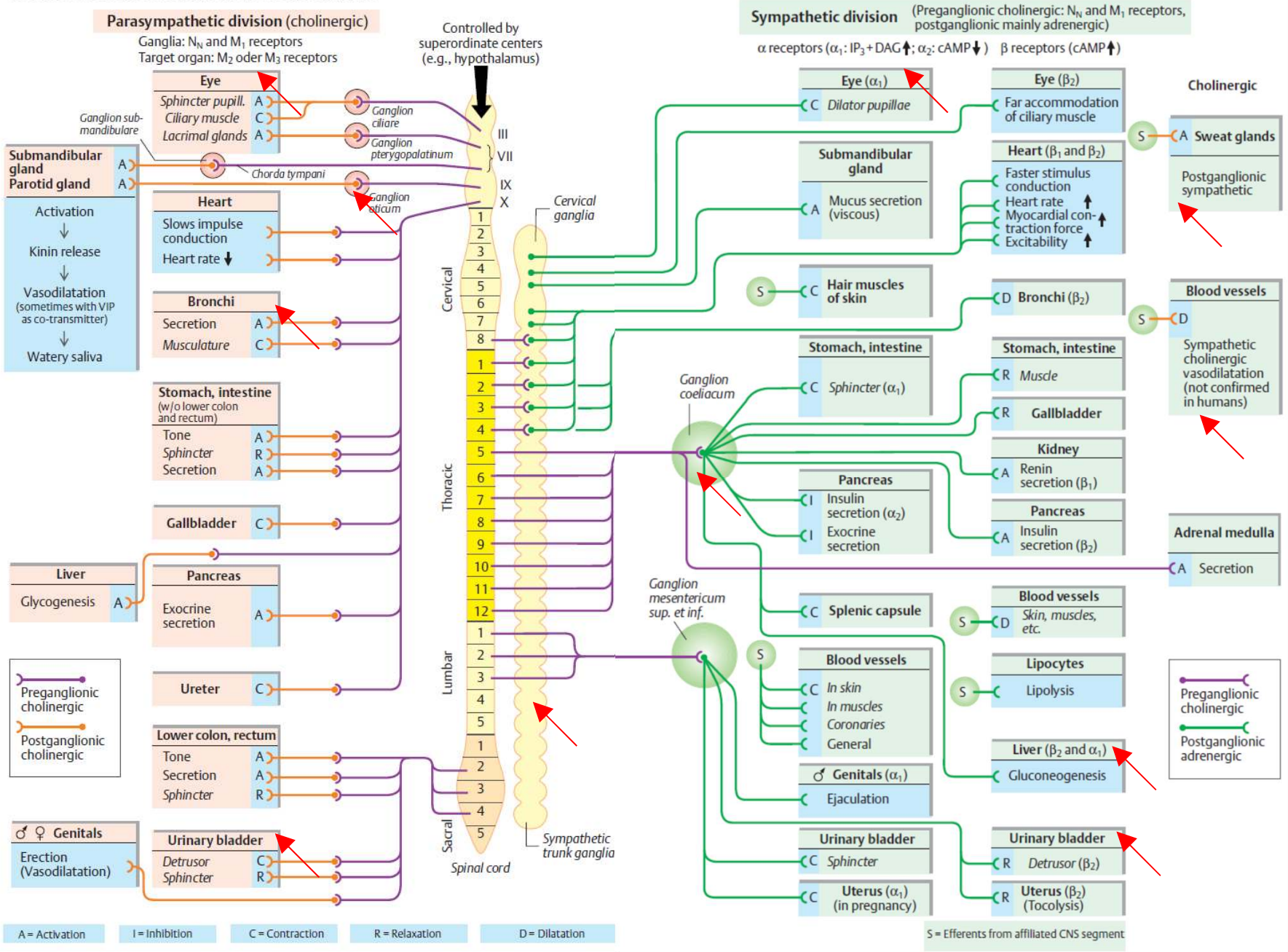


Vegetativní nervový systém

Jeden z regulačních systémů. Při patofyziologickém studiu poruch nervového systému se na něj někdy zapomíná.

Další nervové systémy jsou: centrální nervový systém, a enterický nervový systém (!)

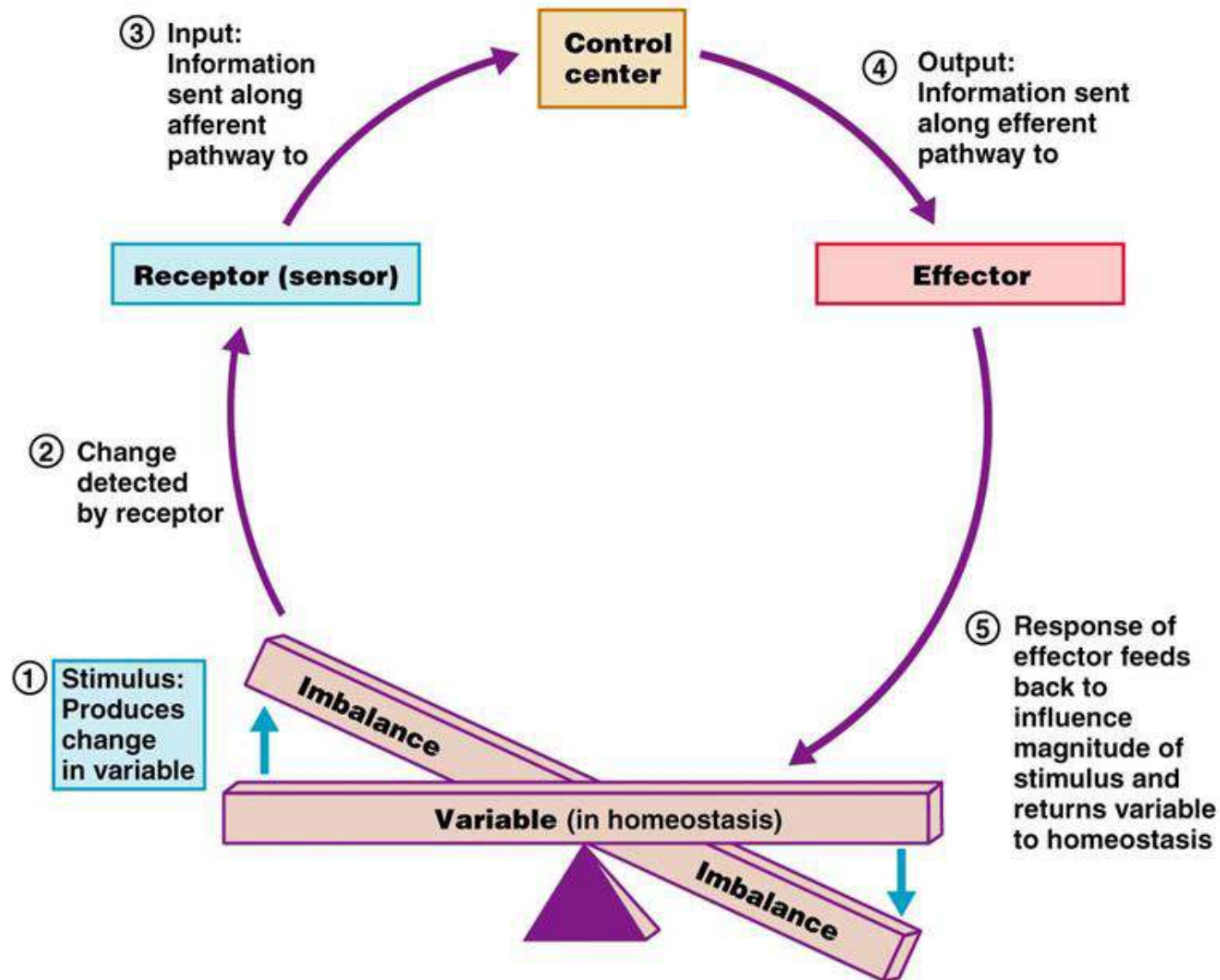
A. Functions of the autonomic nervous system (ANS)



Regulace obecně, teorie regulace

V kontrastu k buněčnému a molekulárnímu popisu patologicko fyziologických jevů je **systemový popis**, v této prezentaci mu budeme věnovat více pozornosti.

Homeostáze, regulační okruh zjednodušeně



Připomenutí?

Negativní (záporná) zpětná vazba

y ...regulovaná veličina, v/v

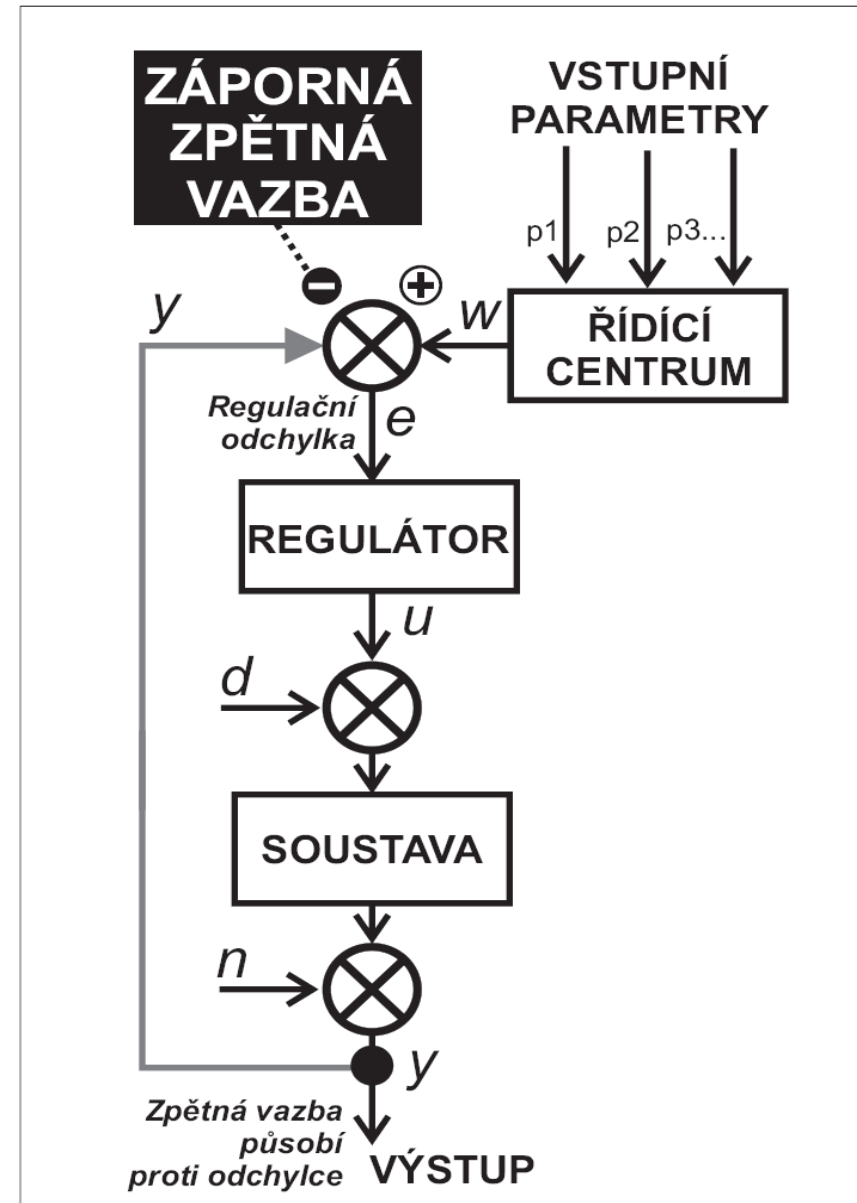
w ...požadovaná hodnota

e ...regulační odchylka/ signál

u ...akční veličina

d, n ...poruchové veličiny

U **záporné** zpětné vazby regulační odchylka e použitá k regulaci vznikne **odečtením** akční veličiny $(-y)$ od požadované hodnoty $(+w)$,
 $e = w - y$.



Připomenutí?

Pozitivní (kladná) zpětná vazba

y ...regulovaná veličina, v/v

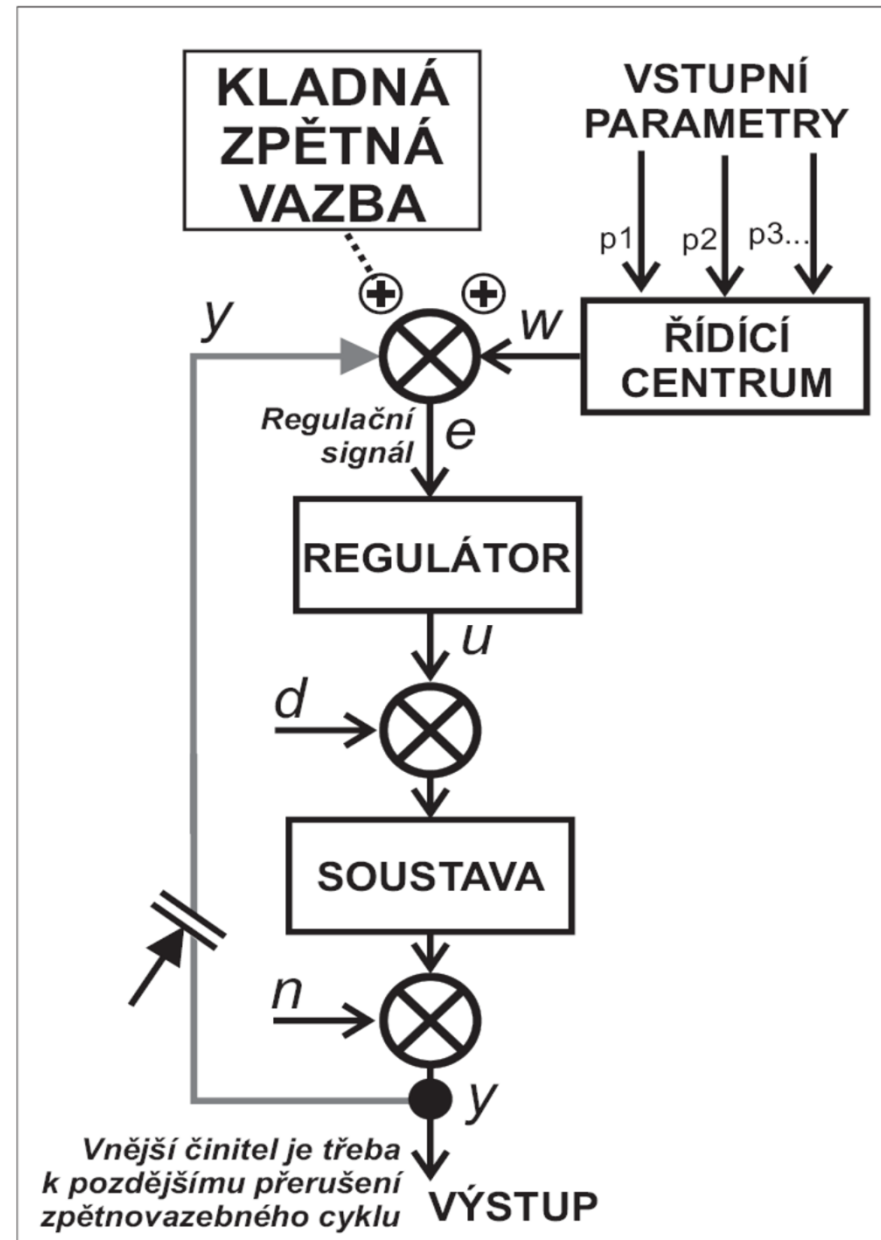
w ...požadovaná hodnota

e ...regulační odchylka/ signál

u ...akční veličina

d, n ...poruchové veličiny

U **kladné** zpětné vazby regulační signál e vznikne **přičtením** akční veličiny ($+y$) k požadované hodnotě ($+w$), $e = w + y$.



Příklady – negativní a pozitivní zpětná vazba

negativní zpětná vazba – snadné příklady, skoro vše:

1) tlak krevní, teplota, glykémie, ...
obecně – homeostáze...

pozitivní zpětná vazba – příkladů méně, obtížnější:

2) fyziologie/ pato-fyziologie:

ovulace, řízení pohlavních hormonů, obecně lavinovitě spouštěné reakce,
jako při nastartování hemokoagulace, množení lymfocytů,
při imunitní reakci (viz. krize při pneumonii)

3) patologie (reset veličin, bludné kruhy, selhání)

ustavení nové, patologické rovnováhy: adaptace na snížený pO₂

selhání regulace tlaku krevního, =šok, snížená perfúze určitých orgánů,
hypoxie tkání a orgánů...

Nervové vedení v reflexních (regulačních) okruzích (neboli obloucích)
zrychluje odezvu a tím celou regulaci

Nervové dráhy/ nervové řízení

Hledání účelnosti ve fyziologických reakcích. (Imunosupresivní léčba některých nemocí občas ukazuje, že patogenetický proces vůbec neprobíhá účelně.) Dejme pozor, abychom místo hledání účelnosti hledali skutečné principy.

Nervový signál přenáší jen reprezentaci veličiny s kladným znaménkem, proto se často vyskytuje dualita současného řízení excitačními a inhibičními neurony

V případě vegetativního NS je to také dualita **sympatiku** a **parasympatiku**

Termoregulace:

kožní vasokonstrikce/ vasodilatace
potní žlázy - sympatikus
výjimka v inervaci: cholinergní

Baroreflex:

vybalancování

účinků sympatiku a parasympatiku

Zvýšení a snížení krevního tlaku:

(-press.=> +symp.-parasymp.

mimo jiné např.: orthostatický reflex)

(+press.=> -symp.+parasymp.)₁₄

Nervové dráhy/ nervové řízení

Příklad:

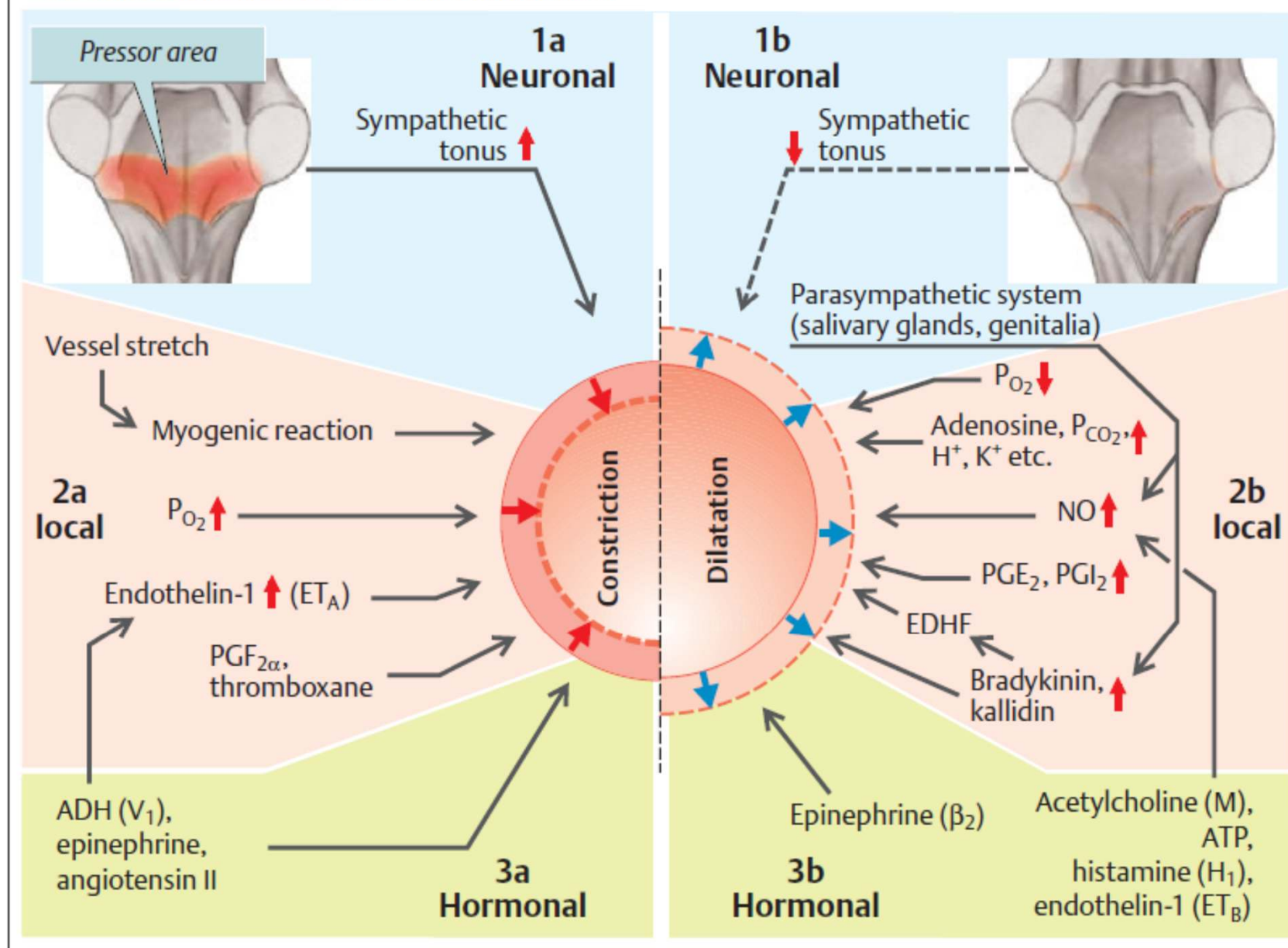
Jeden z cílů zde podáváného pohledu na řízení cirkulace je ukázat, že i toto je (pato-)fyziologie, tedy funkční téma i když znalost (vegetativních) nervových drah nutně začíná anatomií, tedy znalostí morfologickou

Regulace vasomotoriky

Selhání řízení vasomotoriky = selhání cirkulace
Projeví se jako šok = takový pokles **systemového tlaku**, který nezajistí rezervu a fungování životně důležitých orgánů (srdce, mozek, dýchací svaly)

Regulate vasomotoriky

B. Vasoconstriction and vasodilatation

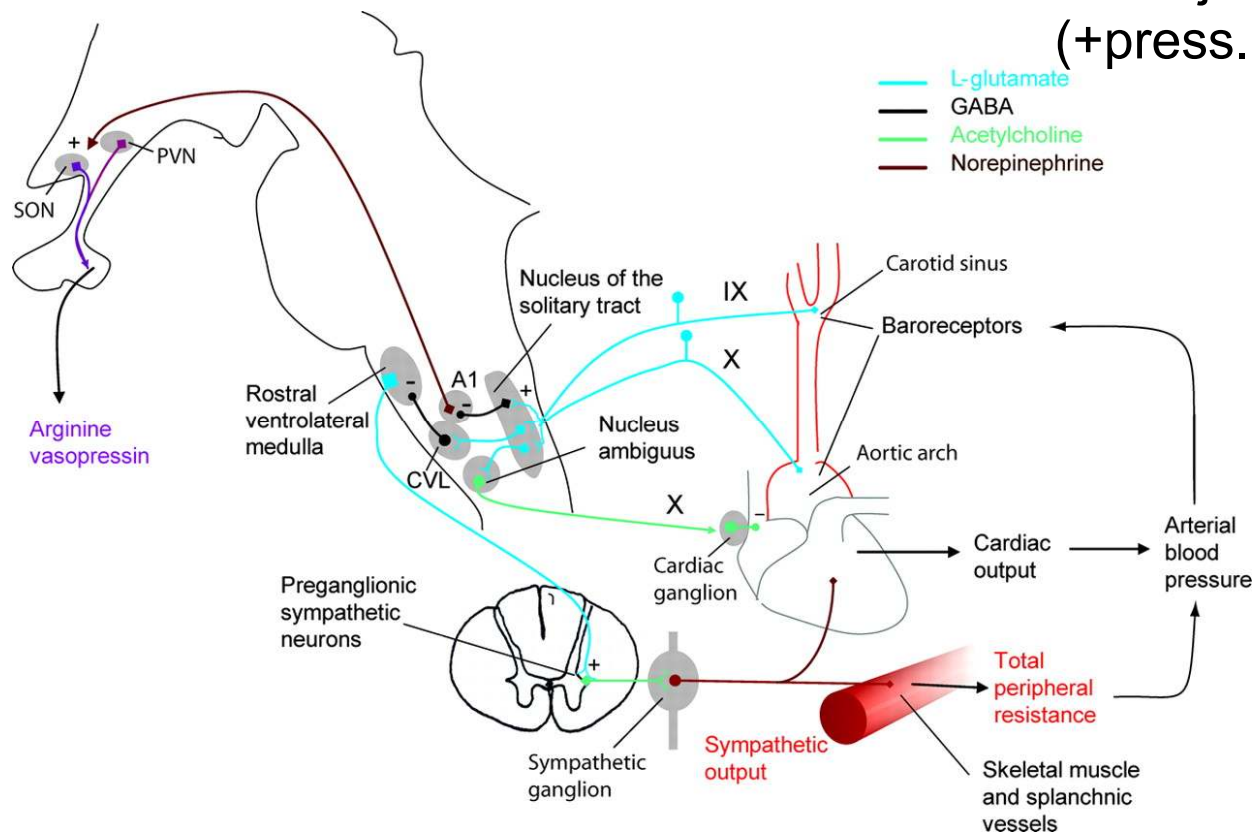


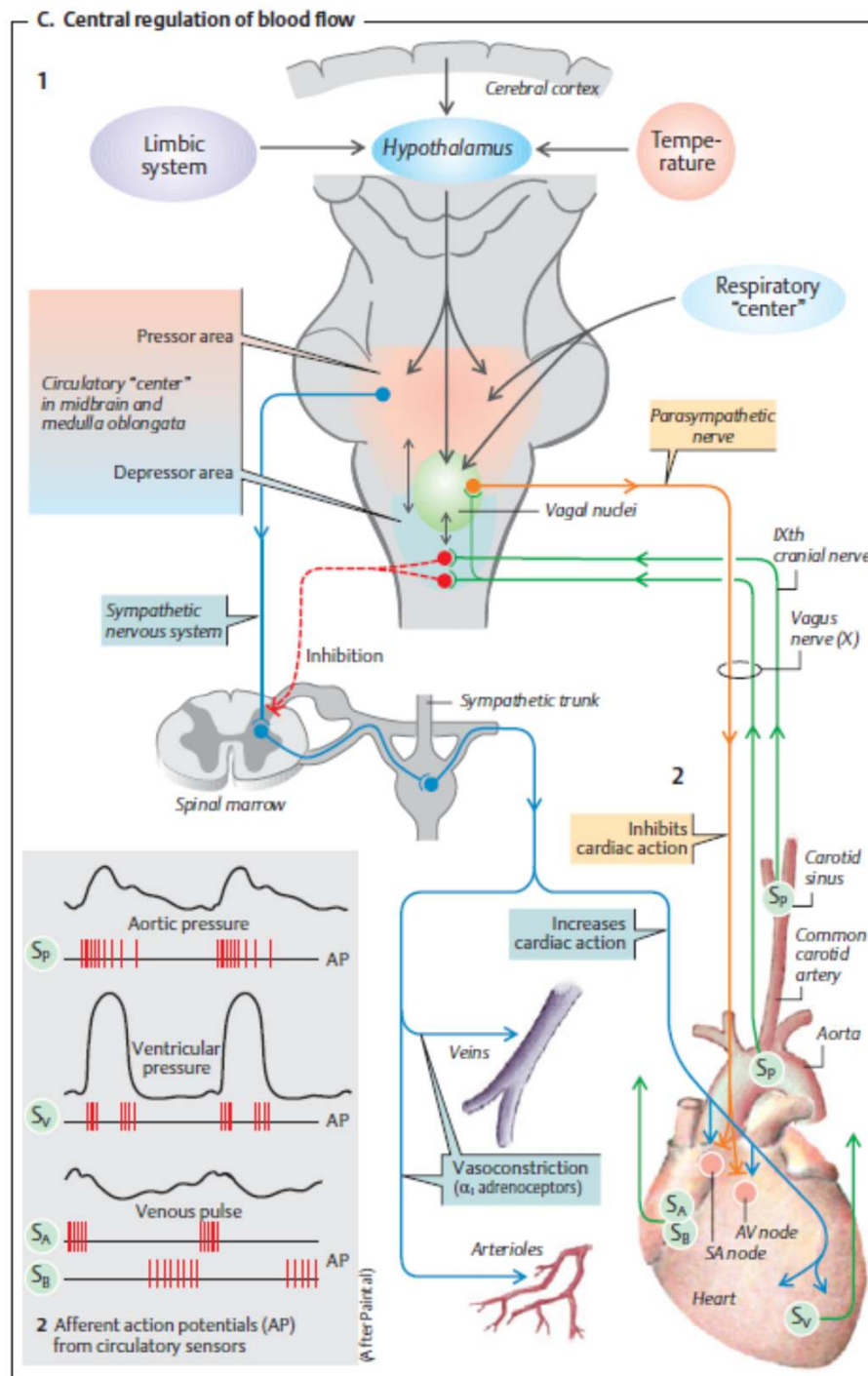
SON = supra-optic nucleus
(ADH, or vasopressin)

PVN = para-ventricular nucleus
(oxytocin); CVL= caudal ventrolateral n.
GABA – gamma amino butyric acid

Baroreflex

Baroreflex je
vybalancování
účinků sympatiku a parasympatiku
Zvýšení a snížení krevního tlaku:
(-press.=> +symp.-parasymph.
mimo jiné: orthostatický reflex)
(+press.=> -symp.+parasymph.)





Baroreflex

Baroreflex:

vybalancování

účinků sympatiku a parasympatiku

Zvýšení a snížení krevního tlaku:

(-press.=> +symp.-parasymp.

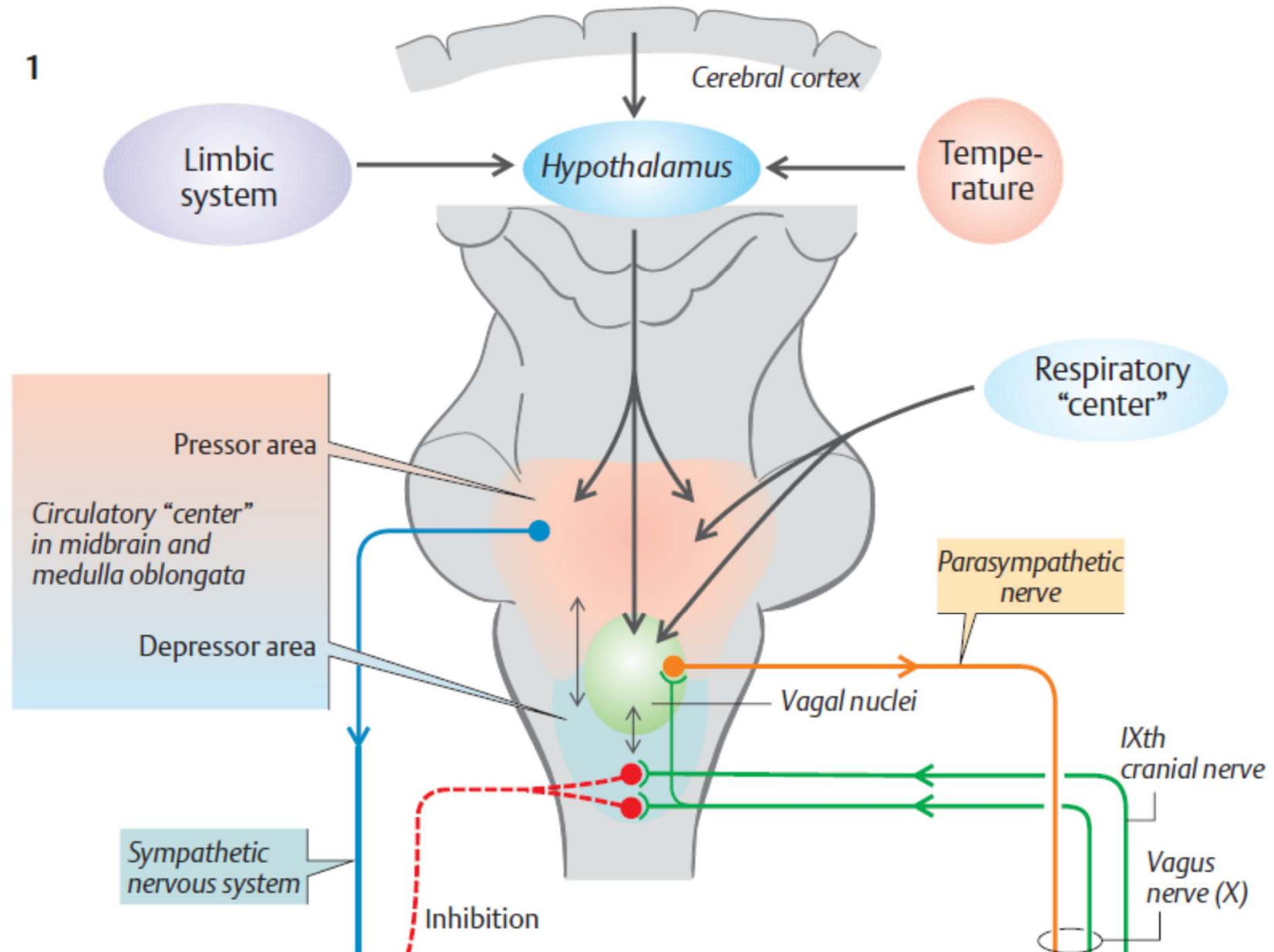
mimo jiné: orthostatický reflex)

(+press.=> -symp.+parasymp.)

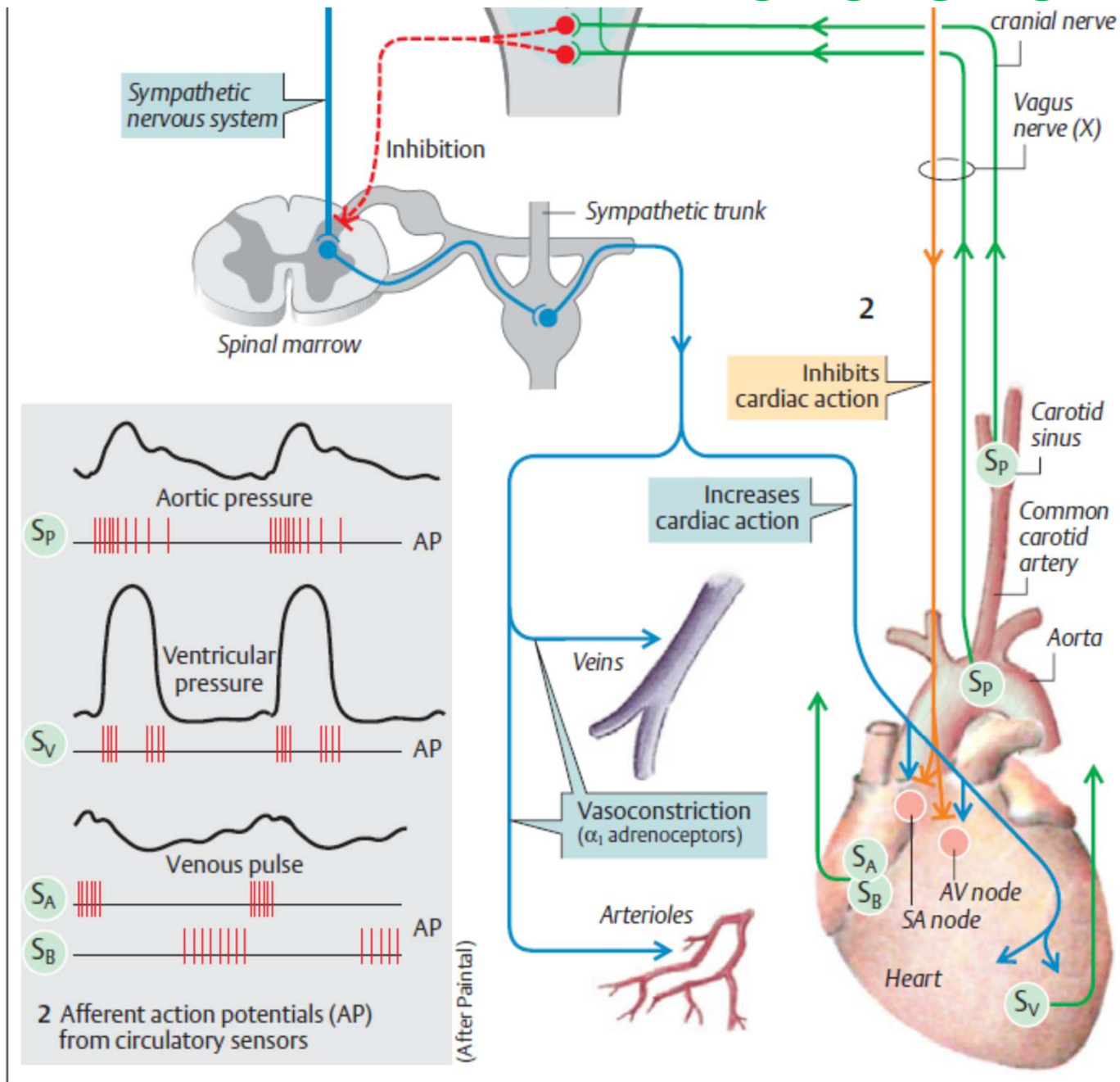
Baroreflex

C. Central regulation of blood flow

1



Baroreflex



Vegetativní nervový systém,

Jeho polarita, (či dualita):

Parasympatikus versus **sympatikus**.

Útok a/ nebo útěk versus relaxace a/ n. regenerace.

Fight and/ or flight versus relax./ regen.

(někde ale více, než 2 volby: viz alfa a beta adrenergní)

Cholinoceptors

Nicotinic receptors:

- All postganglionic, autonomic ganglia cells and dendrites
- Adrenal medulla

Muscarinic receptors:

- All target organs innervated by postganglionic parasympathetic nerve fibers (and sweat glands innervated by sympathetic fibers)

Adrenoceptors:

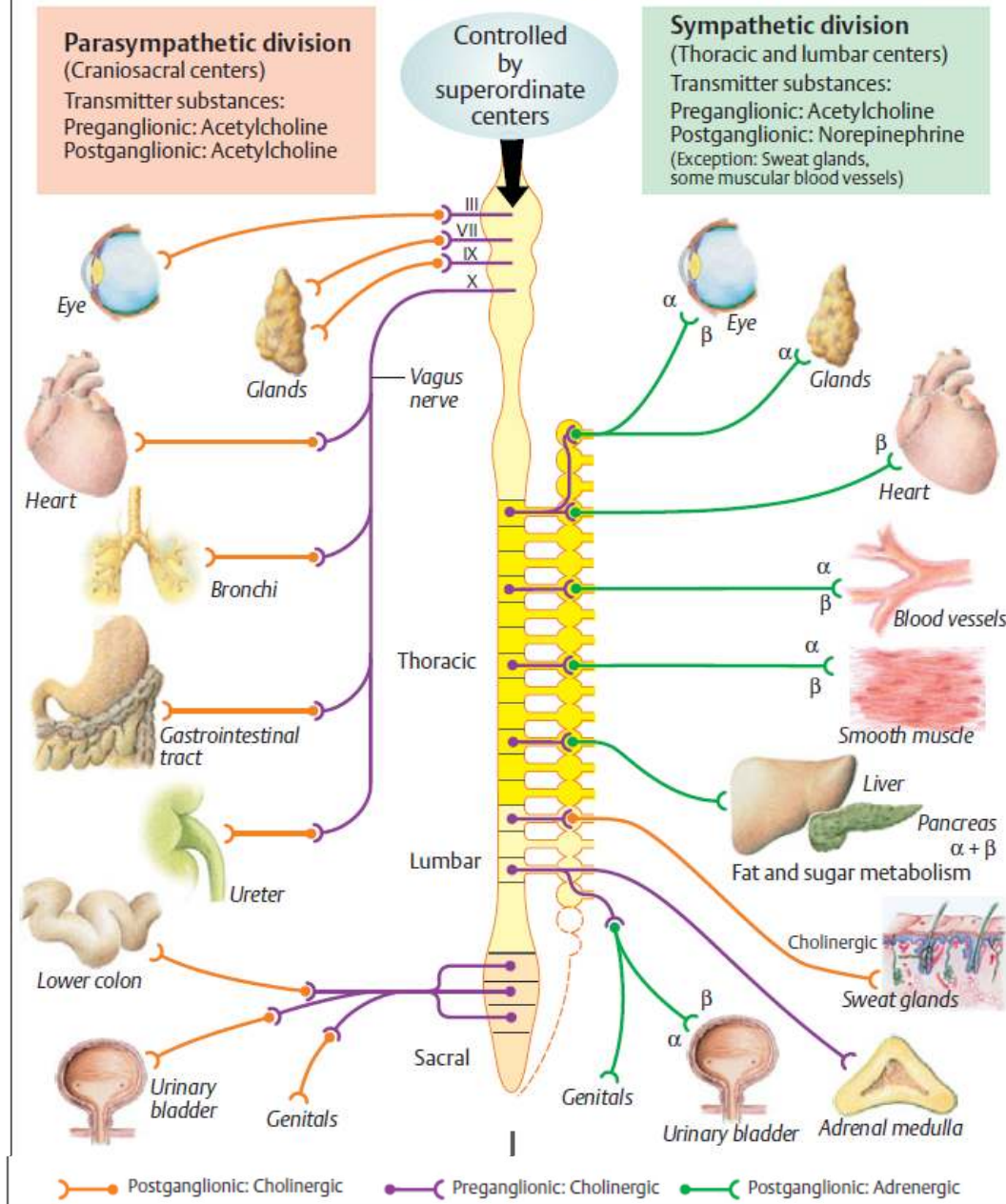
α Usually excitatory (except in GI tract, where they are indirect relaxants)

β Usually inhibitory (except in heart, where they are excitatory)

β_1 mainly in heart

β_2 in bronchi, urinary bladder, uterus, gastrointestinal tract, etc.

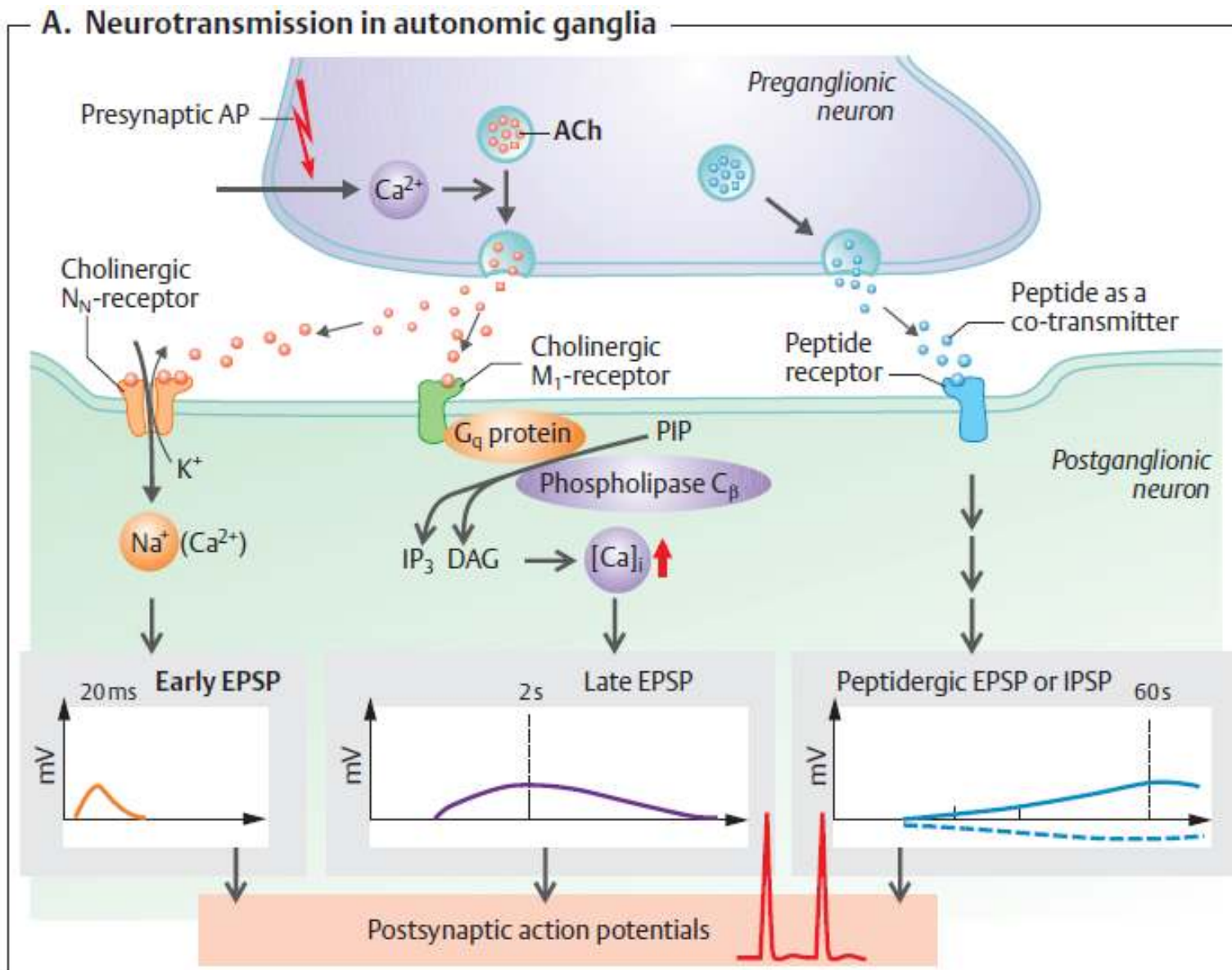
A. Schematic view of autonomic nervous system (ANS)



Oko a vegetativní systém

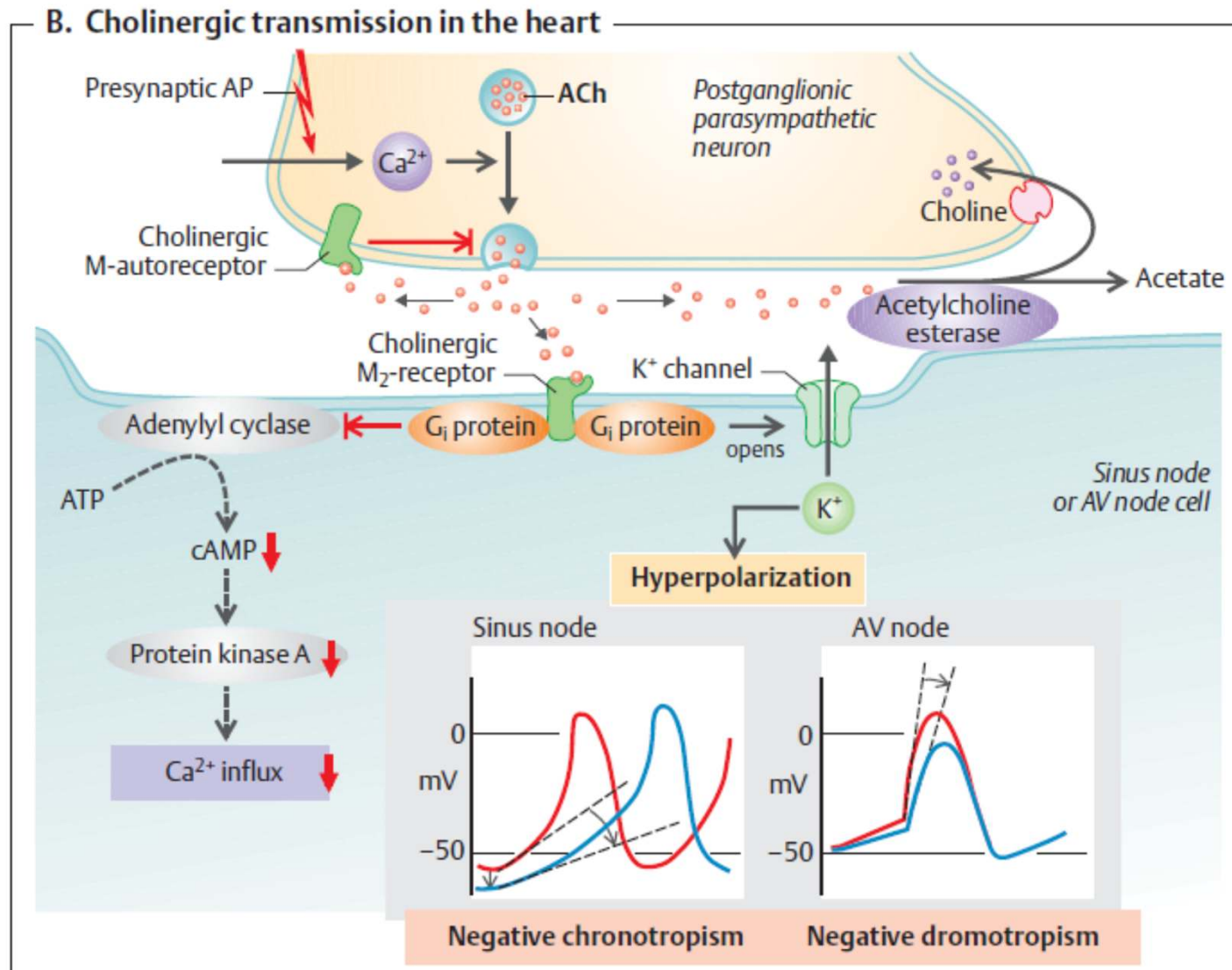
uvnitř jsou jen hladké svaly,
mióza – paras., cholinergní,
mydriáza – symp., alfa1 adren;
akomodace, m. ciliaris,
do dálky – symp. beta2,
na blízko – paras.;
slzné žlázy - paras.;

Cholinergní receptory



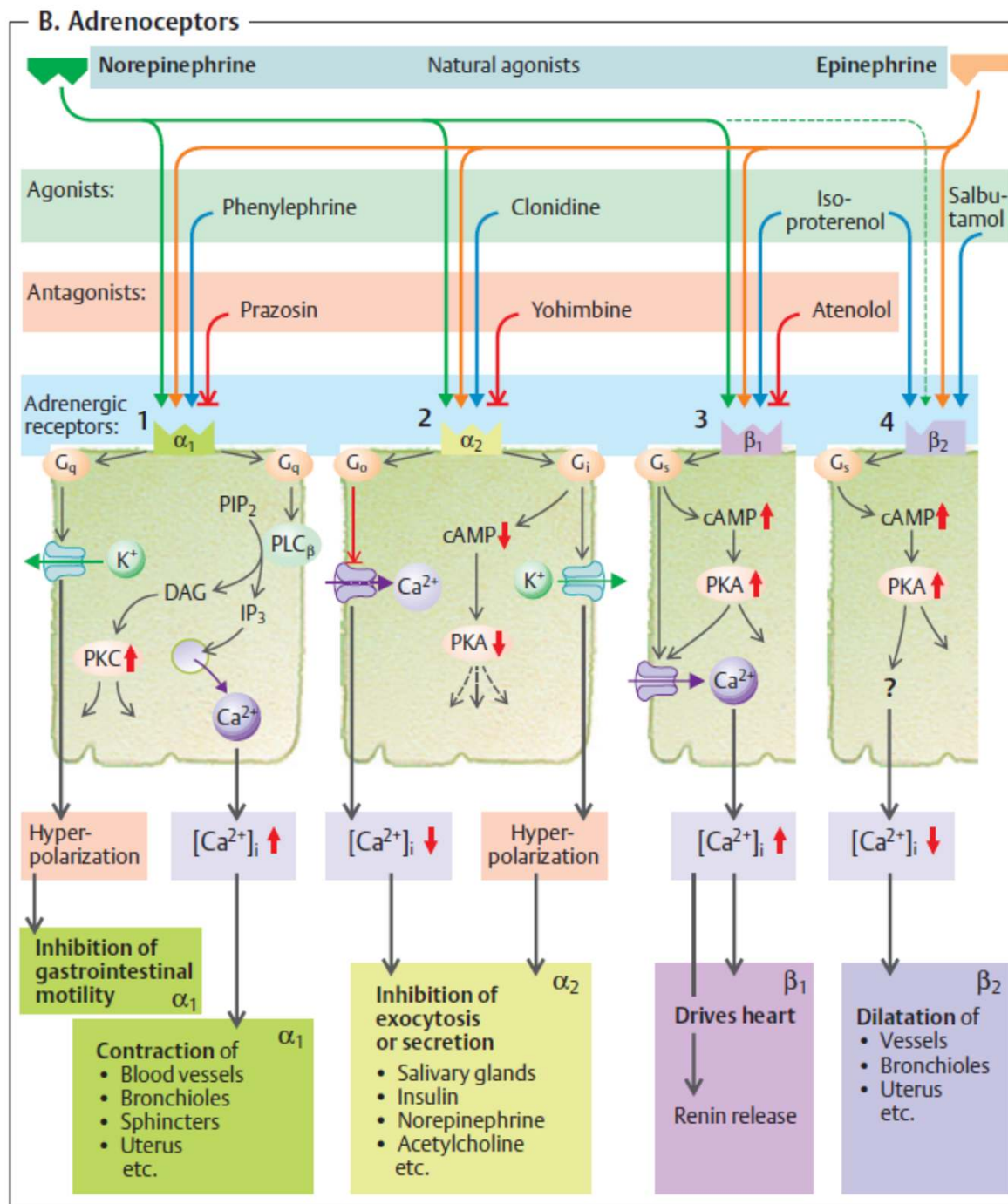
Všechny vegetativní pregangliové synapse, jak sympatické, tak parasympatické jsou cholinergní.

Cholinergní receptory



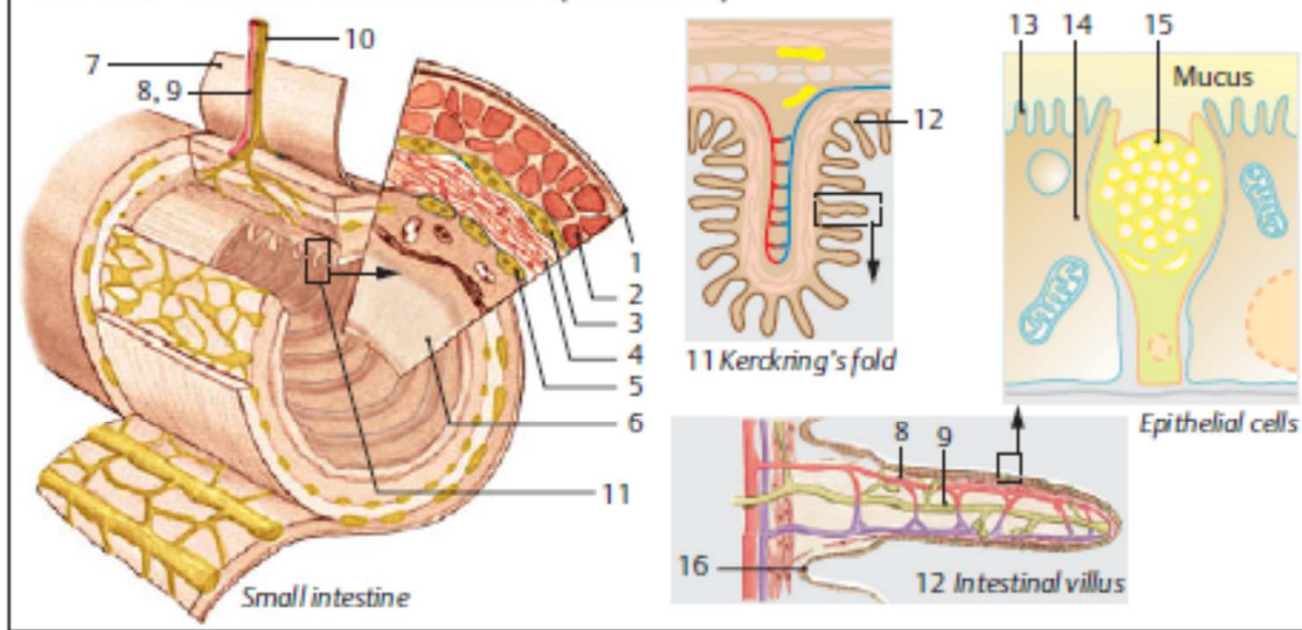
Příkladem cholinergního ovlivnění myokardu parasympatikem je negativní efekt na všechny (4) vegetativní odpovědi: Chronotropní, Dromotropní, Inotropní a Bathmotropní

Adrenergic receptors



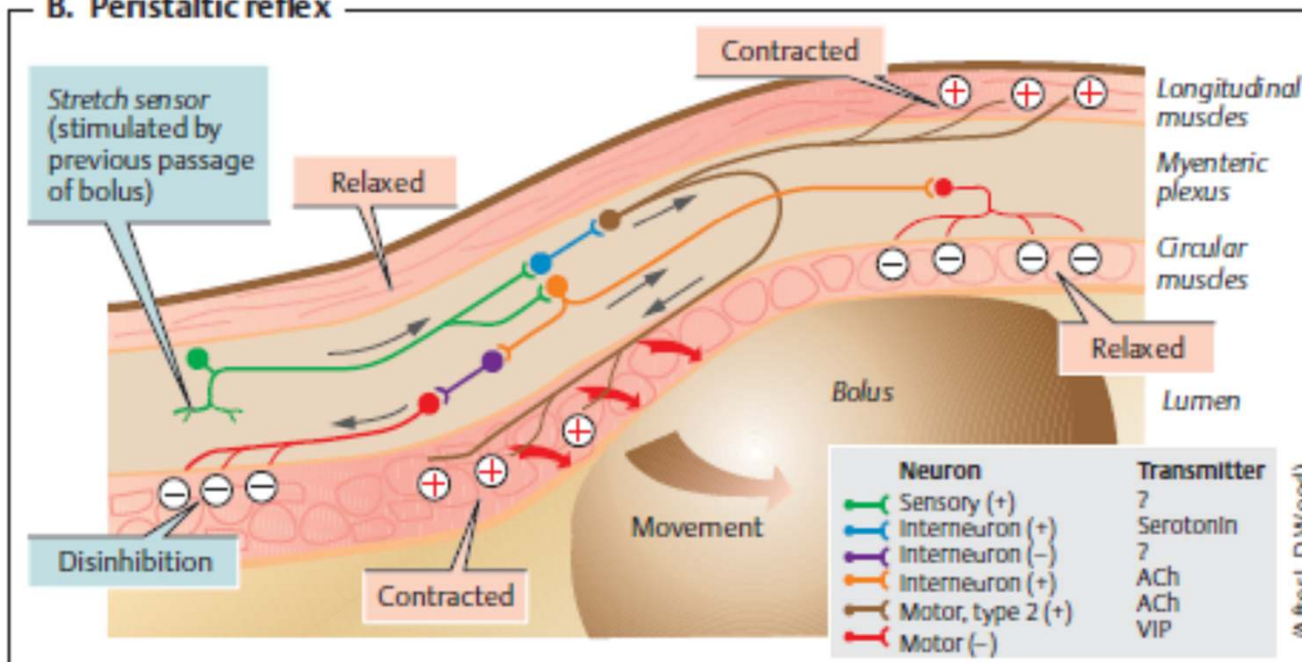
Alfa (1 a 2)
častěji
excitační
a Beta (1 a 2)
častěji
inhibiční
jsou selektivně
ovlivňovány
různými
farmaky

A. Structure of the small intestine (schematic)



Další N.S.:
Enterický
nervový
systém,
myenterický a
submukósní
plexus,
atd, atd

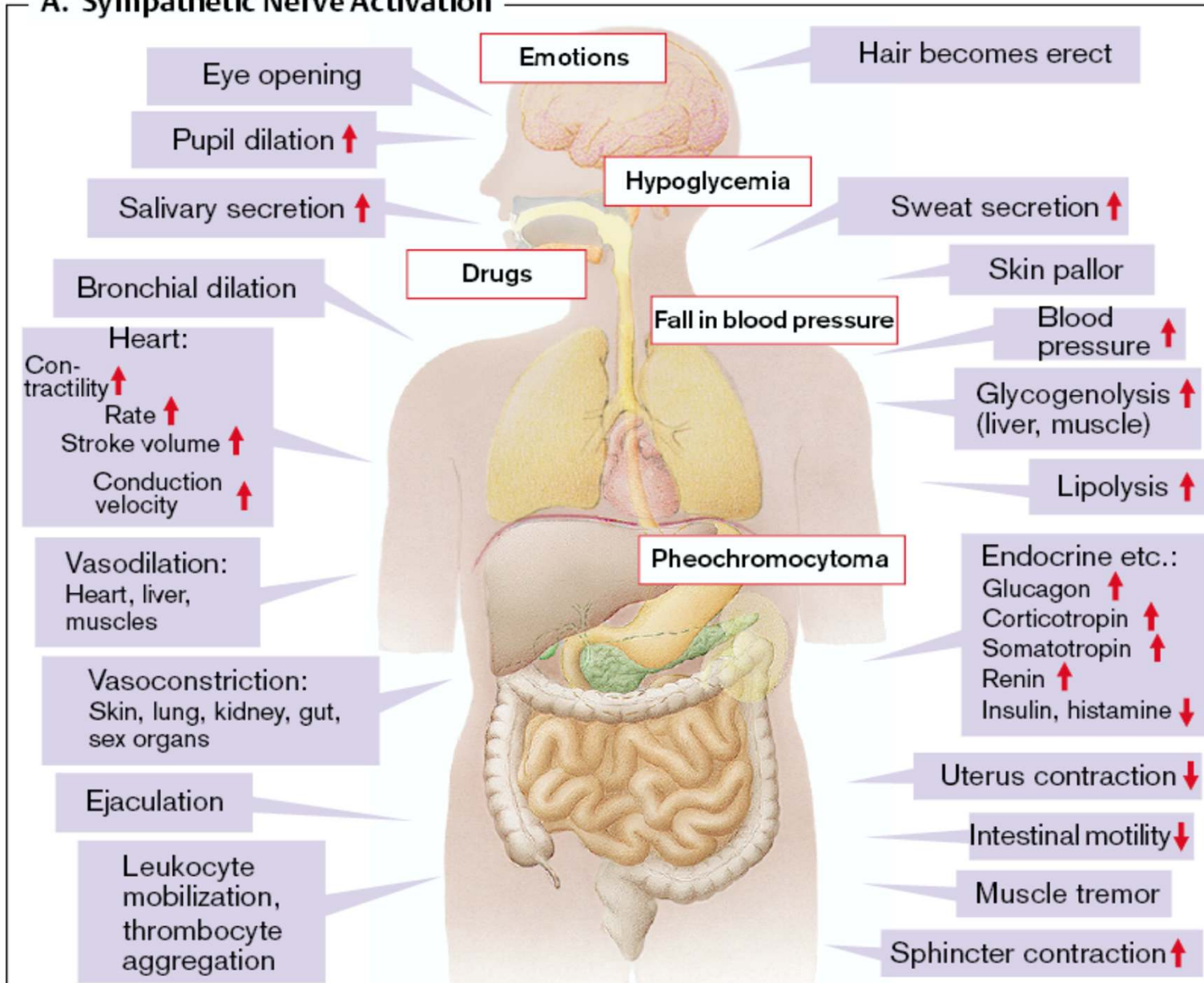
B. Peristaltic reflex



Je modulován hormony
i vegetativním NS, ale
peristaltika může
probíhat i nezávisle na
obou vlivech. Po
laparotomii,
či jiném inzultu nastává
většinou přechodná
paralýza, potom se opět
restartuje.

Poruchy autonomního nervového systému

A. Sympathetic Nervous Activation



Aktivace sympatiku je obecně stresová reakce a tím se často uplatňuje při patogeneze nemocí

Ovlivnění při chorobách, hormony, farmaky, a podobně

B. Loss of Parasympathetic Stimulation

Anticholinergic drugs

Pupil dilation

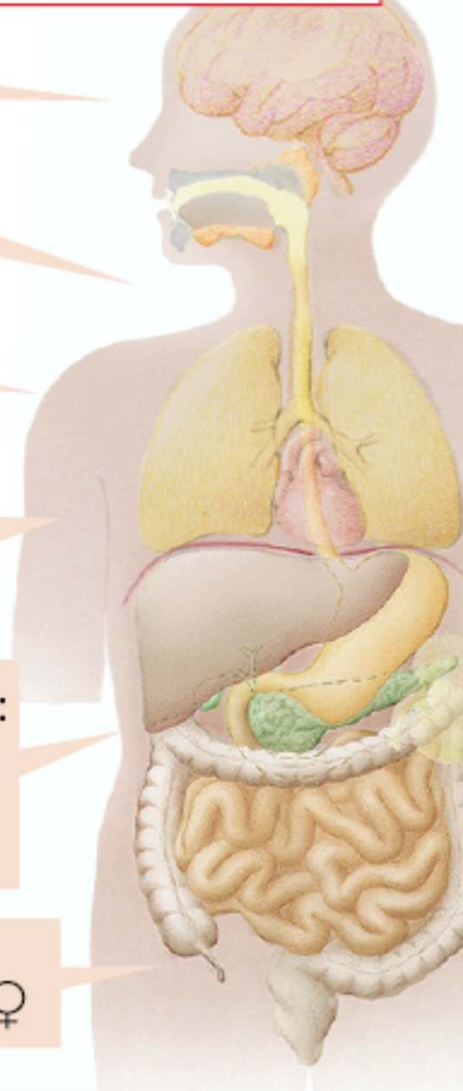
Inhibition
of sweating

Tachycardia

Decreased motility:
Bronchi,
gut, bladder
(but not sphincters)

Decreased secretion:
Tears, saliva,
bronchi,
gastrointestinal

No erection ♂
No vasocongestion ♀



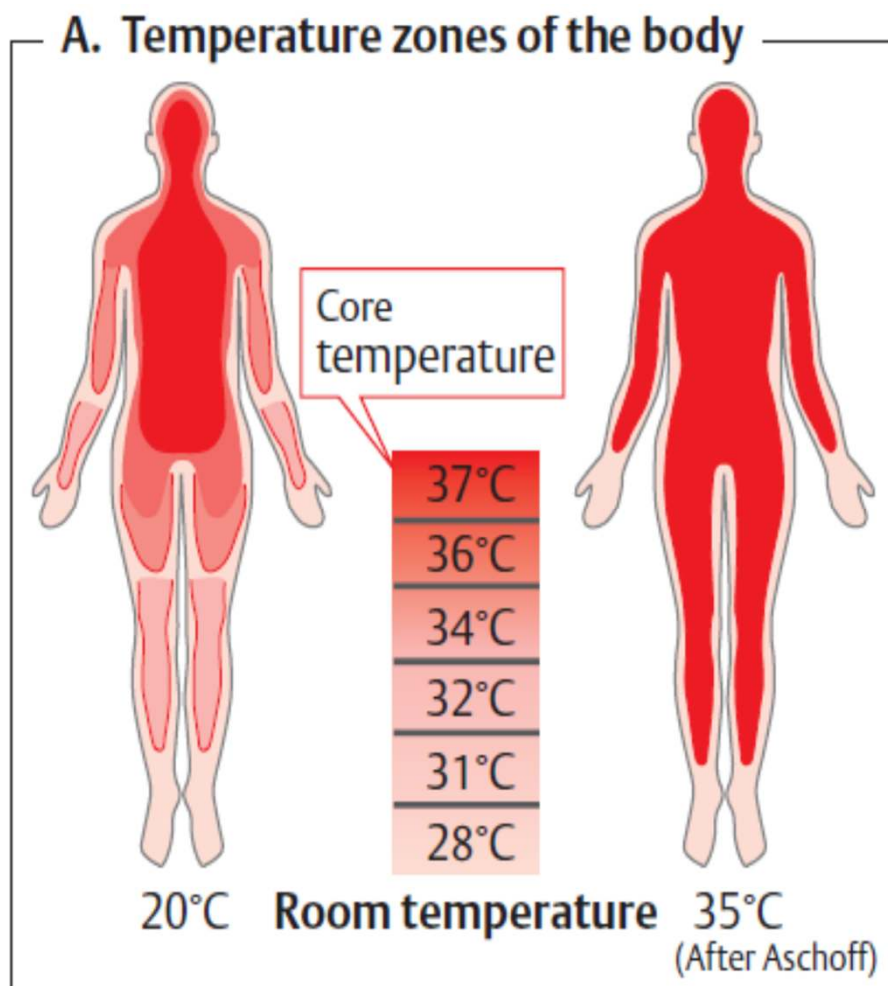
Při diskusi
patogeneze
není vliv
vegetativního
nervového
systému tak
symetrický,
jako při popisu
fyziologických
funkcí.

Aktivaci
sympatiku při
patogenezi
poruch tak
koresponduje
inhibice
parasymptiku

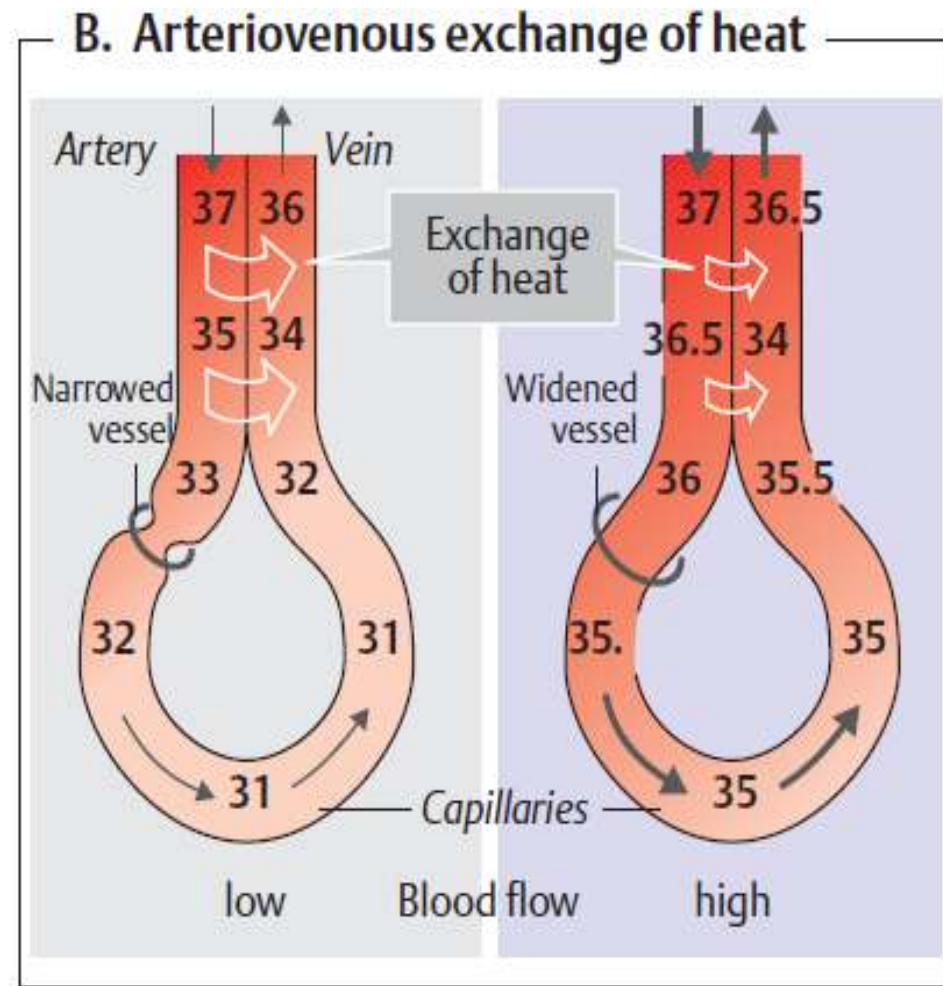
A také
ovlivnění
při chorobách,
hormony,
farmaky, a
podobně

Regulace teploty, horečka, podchlazení

- tepelná stálost vnitřního prostředí
- procesy proti ochlazení a podchlazení
- procesy proti přehřátí, odvádění tepla:
1) vyzařováním, 2) vedením,
3) prouděním, 4) pocením



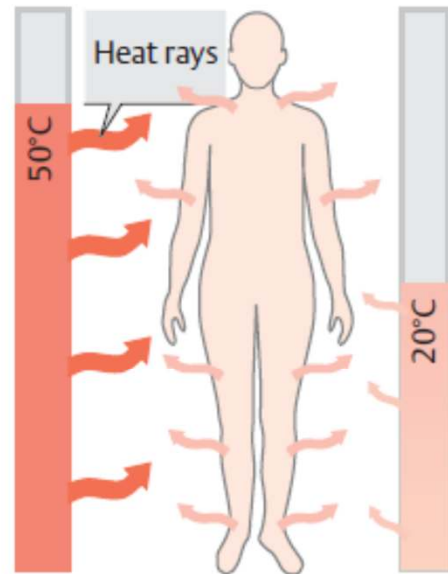
Tělesné jádro
a slupka



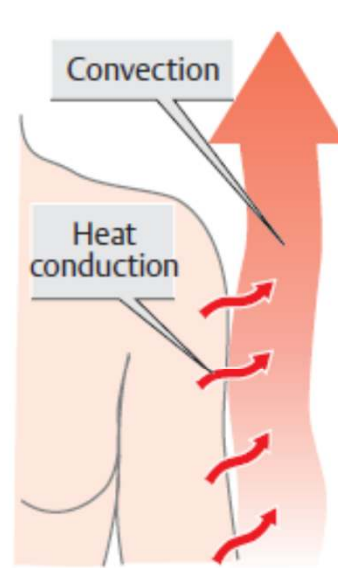
Protiproudový
systém

B. Mechanisms of heat loss

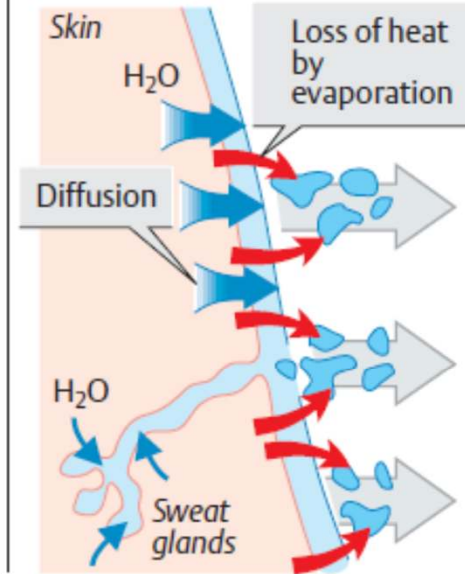
1 Radiation



2 Conduction and convection



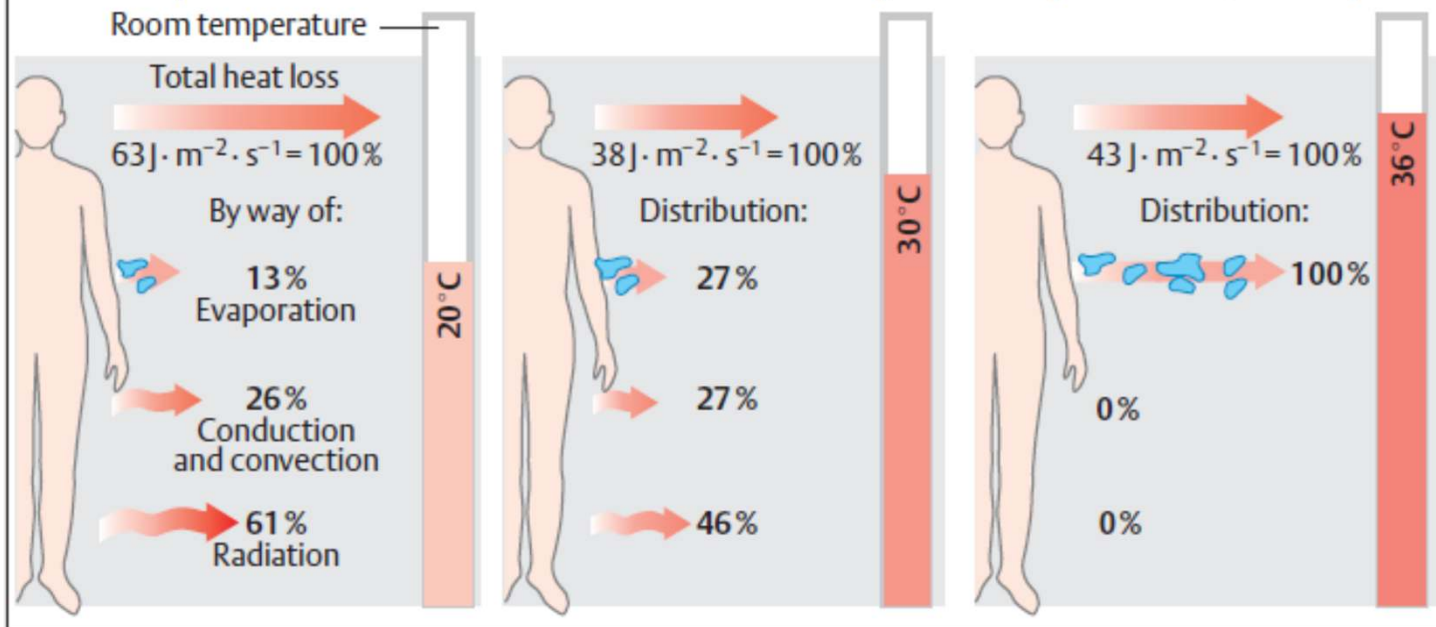
3 Evaporation



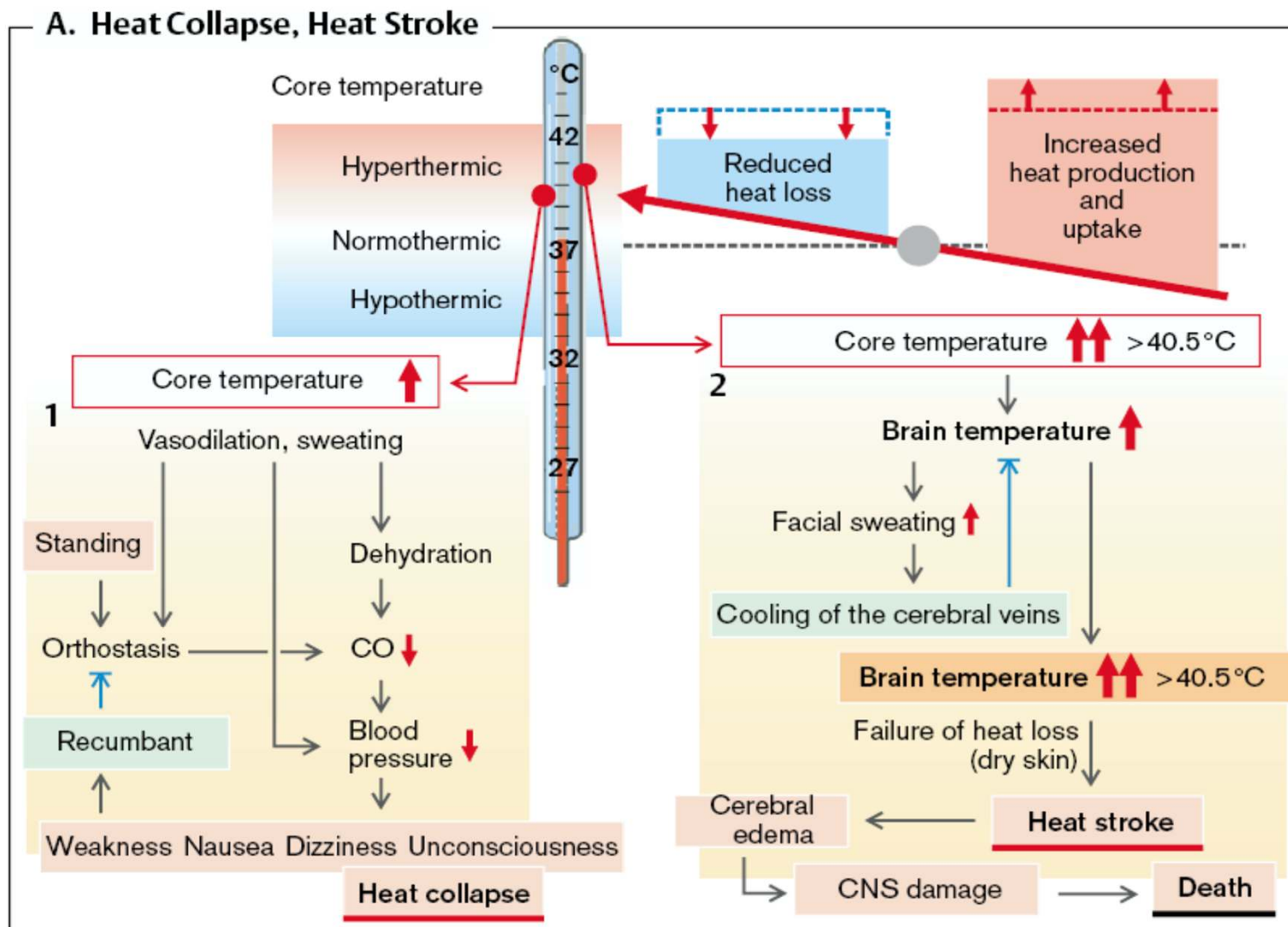
Přenos tepla:

- 1** vyzařováním (radiací)
- sdílením, či
- 2** vedením (kondukcí)
- (4)** prouděním (konvekcí)
- 3** pocením, či odpařováním (evaporací)

C. Heat production at different environmental temperatures (unclothed, at rest)



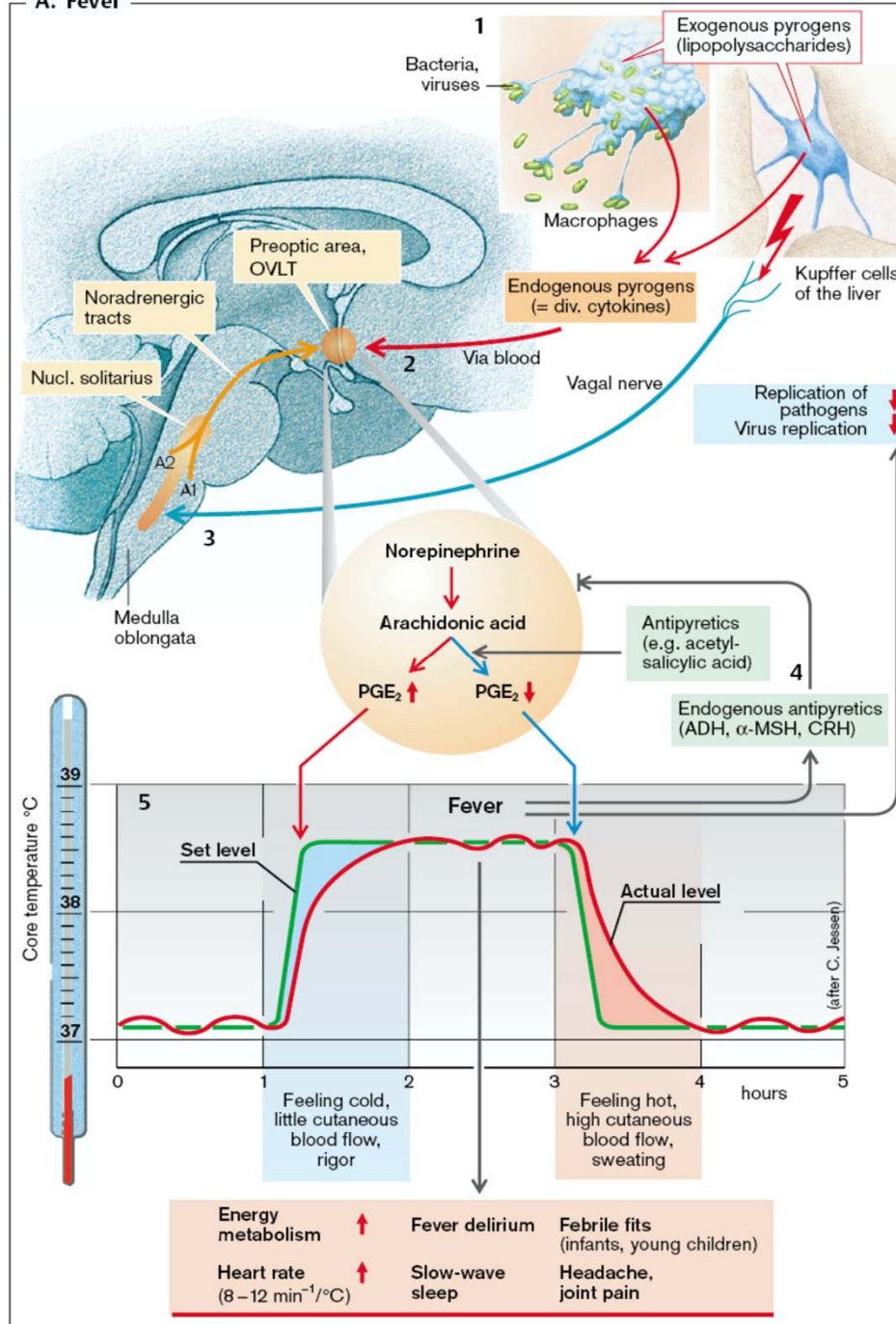
Přehřátí, úpal/ úžeh...



Speciálně toto schéma používá koncepty, známé jako

Bludné kruhy (Circuli vitioses)

A. Fever



Horečka, regulace teploty

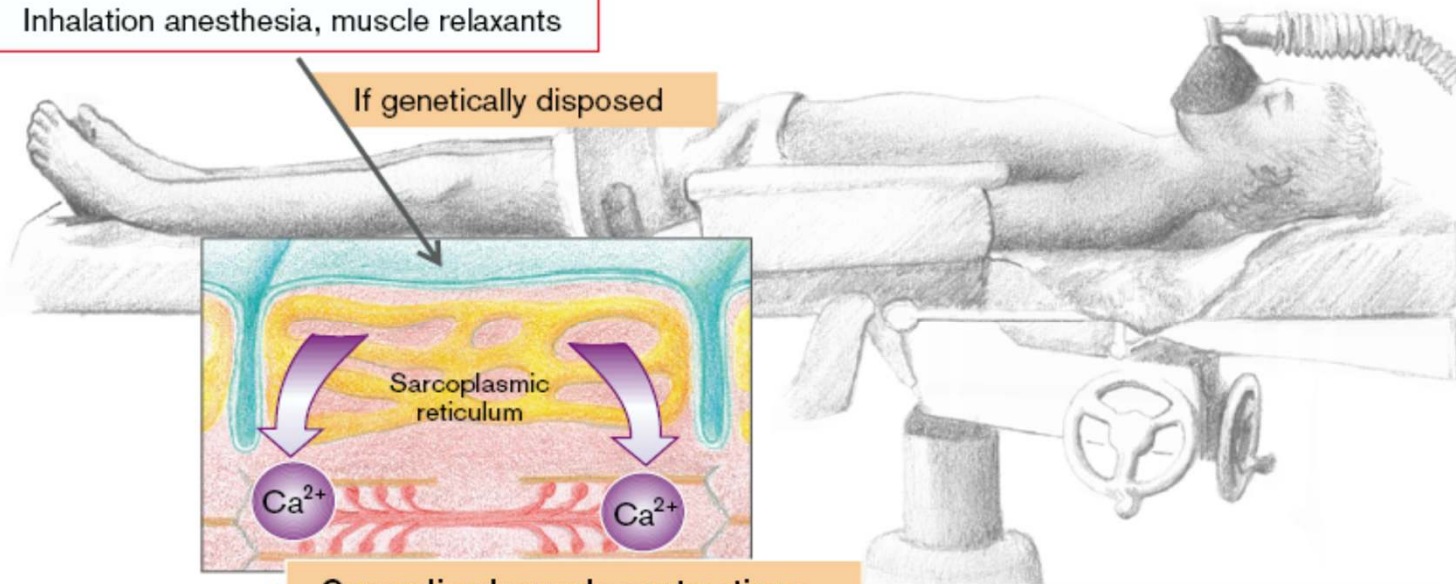
Centrální nastavení termostatu,
homoio-termie

Maligní hypertermie

B. Malignant Hyperthermia

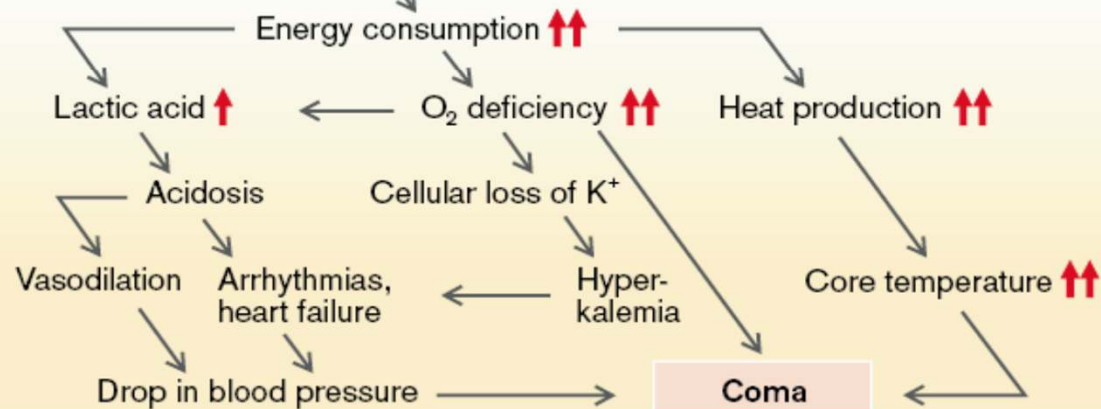
Inhalation anesthesia, muscle relaxants

If genetically disposed



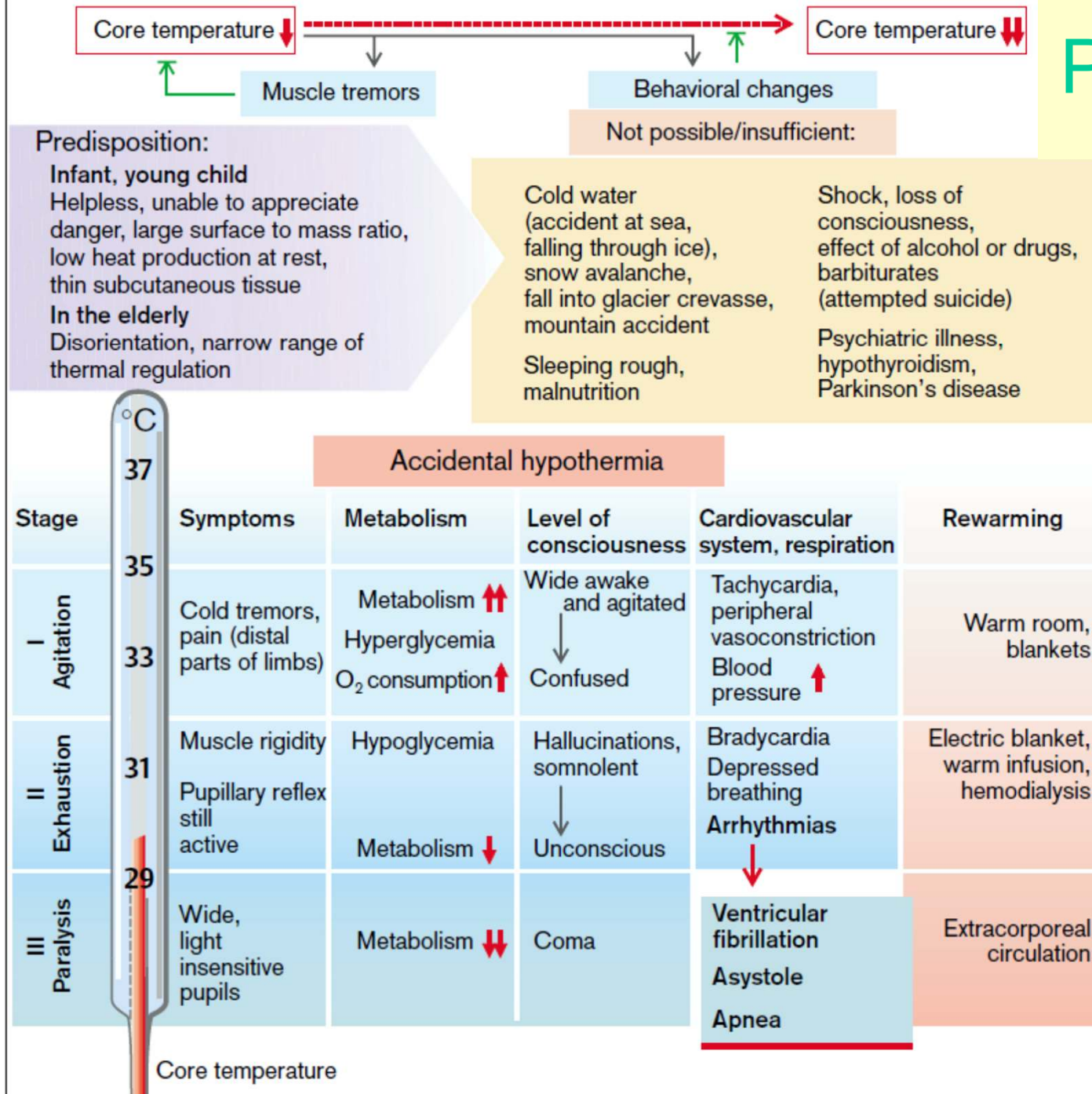
Generalized muscle contractions

Dantrolene



Toto je příklad
velmi vzácné
poruchy...

A. Hypothermia



Podchlazení

Toto schéma také používá koncepty, známé jako

Bludné kruhy (Circuli vitioses)

Zánět

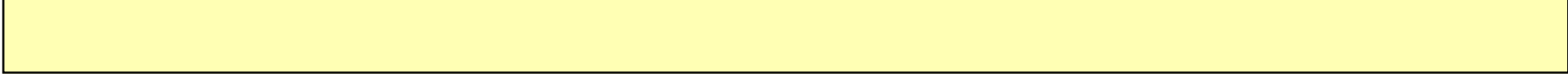
- patří do obecné (pato)fyzologie, je realizován nejen imunitním systémem, zánět nebude probírán samostatně (až v “blokovém” semináři)

Acidobazická rovnováha

- patří do obecné (pato)fyzologie, bude probrána samostatně s vnitřním prostředím

Fyziologické regulace se uplatňují u patologických stavů, hranice mezi fyziologickým a patologickým je neostrá

- Patologické procesy a mechanismy se podílejí v patogenezi více onemocnění
- Fyziologické mechanismy zúčastňující se tzv. patogeneze: obranné a adaptivní mechanismy, zánět, horečka, hyper-termie, hypo-termie, šok, stres, edém, poruchy regulačních mechanismů (!, co to je?...), poruchy metabolismu, poškození genetické informace, atd.




Další témata obecné patofyziologie:

- aktivní transport, klidový (Nernstův) potenciál na membráně, akční potenciál, **membránové jevy** obecně
- nutrice
- růst a vývoj
- stres a jeho mechanismy

Bazální metabolismus

Bazální metabolismus = klidový metabolický obrat
hrubý odhad: asi 100 kJ na 1 kg za 1 den

- Mechanická energie: činnost srdce, plic, střevní peristaltika,...
- Transportní a osmotická práce: udržení rovnováhy na membránách
- Chemická energie: biosyntézy
- Tepelná energie: udržení tělesné teploty

Děkuji

Vám za pozornost

- Toto je v jakékoliv formě
(PDF, PPT, PPTX atd.)
neoficiální výukový materiál
- pro interní potřebu
- nešířit
- pro dotazy mne kontaktujte:
Petr.Marsalek@LF1.CUNI.CZ

Stres

Definice:

Stav narušené homeostázy, který spouští komplex fyziologických a behaviorálních reakcí směřujících ke znovunastolení původní rovnováhy.

Stres, stresová reakce (stress syndrome)

= neurohumorální obranná reakce

= univerzální odpověď na nejrůznější vnější nebo vnitřní podněty - stresory.

Stres

Stresor

= jakýkoli zevní nebo vnitřní podnět spouštějící stresovou reakci

- fyzikální**
- chemický**
- biologický (infekce)**
- psychosociální**

(trauma, operace, infekce, intoxikace, bolest, přepracování, emoce ...)

Stresová reakce - fáze

(H. Selye)		
Fáze	Mediátory	Hlavní změny
Poplachová	katecholaminy (GCC, GH, MCC)	CNS aktivace hypothalamus kardiovaskulární změny glykogenolýza proteokatabolismus
↓		
	Resistance	GCC glukoneogenese proteokatabolismus protizánětlivé efekty ↓ Ly
↓		
deplece	Vyčerpání	retence Na + vody GCC energetická ↓Glc metabolická acidóza

Hormony kůry nadledvin

	Sekrece (mg/d)	Bazální konc. (ng/ml)	MCC aktivita	GCC aktivita
aldosteron	0.05-0.15	0.15	90%	
deoxykorti- kosteron	0.6	0.15	1/15	
kortikosteron	1-4	2-4	1/50	4%
kortizol	8-25	40-180	1/400	95%
DHEA	7-15	5		

Definice zánětu

= komplexní systém obranných reakcí vaskularizovaných tkání organismu na patogenní podnět (inzult) různého charakteru

Cílem je:

- odstranění příčiny,**
- odstranění nevratně poškozených tkání,**
- následná regenerace nebo reparace tkání, obnovení metabolismu a funkce postiženého orgánu do stavu dynamické rovnováhy.**

**Nejvyšší stupeň imunitní odpovědi,
zahrnuje ale i další obranné procesy - hemostázu, regeneraci,
reparace tkání, neurohumorální odpověď**

Reakce akutní fáze

= systémová zánětlivá reakce, která si zachovává obranný charakter a která je časově i rozsahem limitovaná.

Představuje uniformní adaptační odpověď na narušení integrity organismu. Je iniciována humorálními faktory, především prozánětlivými cytokiny (TNF, IL-1 a IL-6) a kortikoidy.

Zahrnuje děje imunitní povahy, všechny systémové změny ve sféře endokrinní a metabolické, syntézu proteinů akutní fáze v jaterních buňkách, změny vodní a elektrolytové rovnováhy, pyretickou reakci a další.

Reakce akutní fáze

Hlavní význam:

- ◆ udržení vodní, elektrolytové a teplotní homeostázy
- ◆ protiinfekční obrana
- ◆ vnímání bolesti
- ◆ odstranění ireverzibilně poškozené tkáně
- ◆ dostatečná nabídka energie
- ◆ nabídka "stavebního materiálu" (zejména aminokyselin)
pro tvorbu protilátek, enzymů, hormonů a pro reparační
a regenerační děje.

Sepse

SIRS = systemic inflammatory response syndrome

Intenzivní SIRS

= komplexní narušení homeostázy a destruktivní poškození organismu vlastní obrannou odpovědí

Sepse

= SIRS na infekčním podkladě. Při těžké sepsi dochází již k alteracím kardiovaskulárního systému

Septický šok

SIRS může vyústit ve stav multiorgánového selhání s narušením homeostázy. Hypoperfuze tkání vede k tkáňové hypoxii, reverzibilním, posléze až k ireverzibilním změnám orgánů, event. až ke smrti organismu.

Horečka

Prozánětlivé cytokiny (TNF, IL-1, IL-6) spolu s mikrobiálními toxiny a prostaglandiny stimulují termoregulační centrum a nastaví ho na vyšší teplotu.

Předpokládá se ale, že pouze část této aktivity je způsobena přímou aktivací termoregulačního centra prozánětlivými cytokiny. Významnějším podnětem je předání informace z periferie vagovými vlákny do hypotalamu.

Vzniká tak nesoulad mezi aktuální teplotou tělesného jádra (teplotou krve protékající hypotalamem) a hodnotou nastavení termoregulačního centra.

V důsledku této disproporce jsou aktivovány mechanismy produkující a udržující teplo.

- vazokonstrikce v periferii (spojená s chladnými akrálními částmi těla) snižuje výdej tělesného tepla**
- výroba tepla zejména třesovou termogenezí**

Přestane-li cytokinová stimulace působit, termoregulační centrum se vrací do normálního stavu. Organismus přebytečné teplo uvolňuje vazodilatací a zvýšeným pocením.

Adrenergic receptors

