

# Hypotalamus

➤ *klíčové regulační centrum*

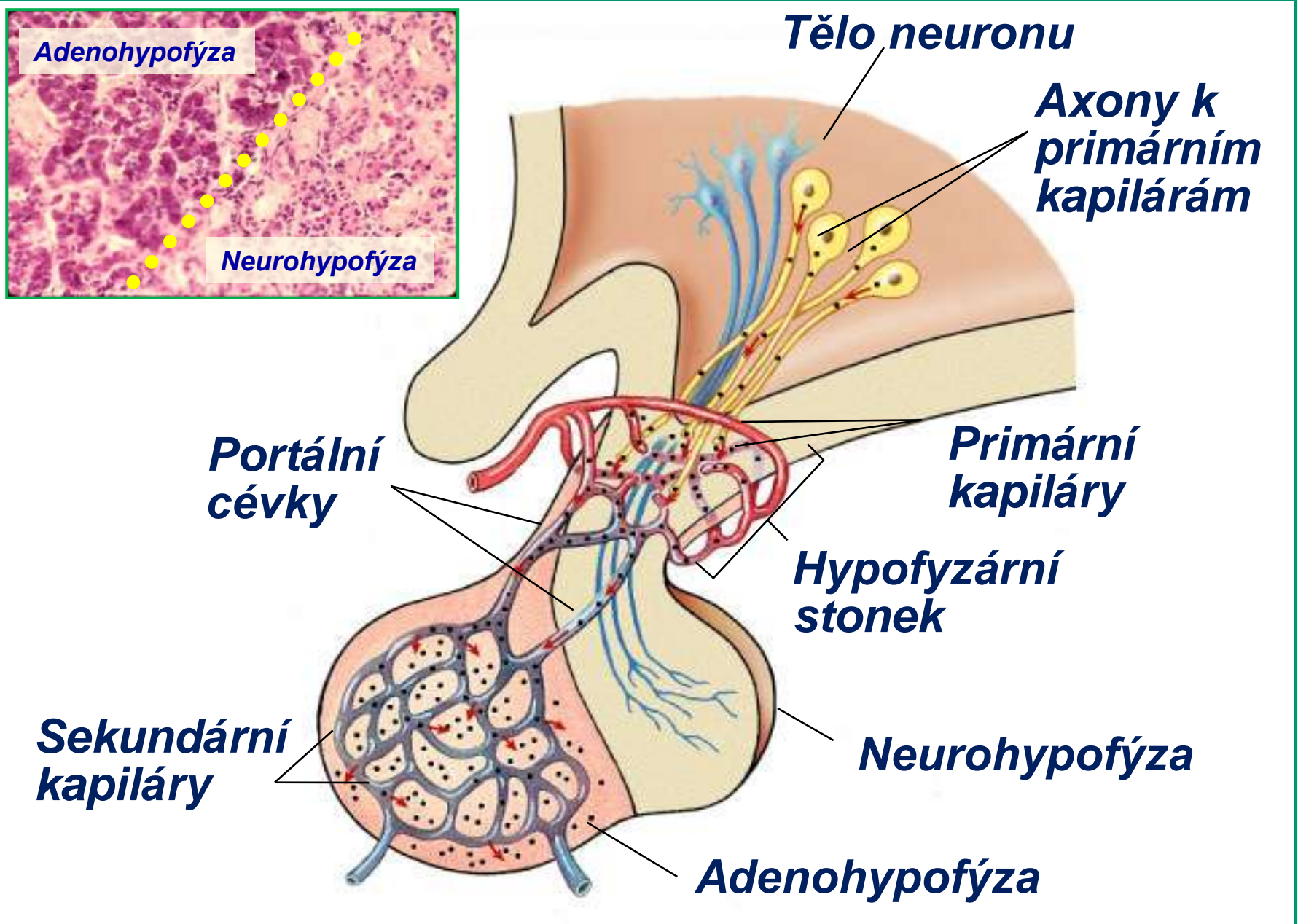
## ***Funkce:***

1. regulace vegetativních funkcí (tlak, pulz, teplota, spánek)
2. metabolických funkcí (příjem a výdej tekutin, potravy ...)
3. endokrinní regulace

## **Poruchy hypotalamu**

- *tumory, záněty, degenerativní procesy, vrozené poruchy, traumata, operace*
- poruchy termoregulace
- poruchy spánku
- poruchy regulace příjmu potravy
- adiposo-genitální syndrom
- pubertas praecox
- chorobné návaly vzteku
- diabetes insipidus

# Hypotalamus a hypofýza

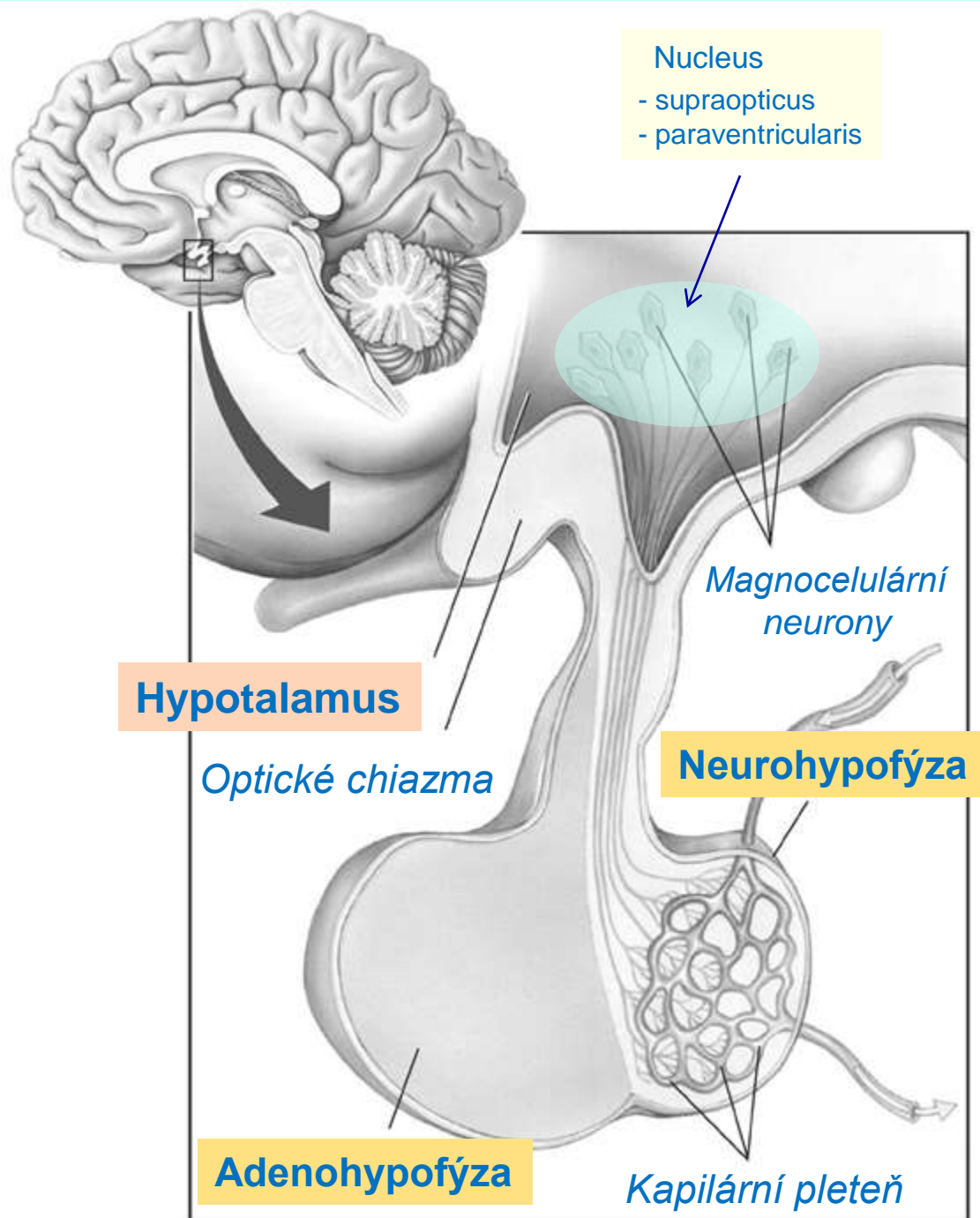


# Hypotalamus a hypofýza

## Neurohypofýza

### Magnocelulární neurony hypotalamu

- sekrece **oxytocinu** a **ADH** (**vasopresinu**) přímo do kapilár zadního laloku hypofýzy (neurohypofýzy)



# Hypotalamus a hypofýza

## Adenohypofýza

### Parvocelulární neurony hypotalamu

- uvolňování *liberinů (RH)* a *statinů (IH)* do portálního systému a krevní cestou do kapilár předního laloku hypofýzy (adenohypofýzy)

➤ sekrece ACTH, STH, TSH, FSH, LH, PRL, MSH,  $\beta$ -endorfinů

Hypotalamus

Adenohypofýza

Kapilární pleteň

Buňky sekretující hormony

Parvocelulární neurony

Uvolnění RH nebo IH

Stimulace nebo inhibice uvolňování hormonů

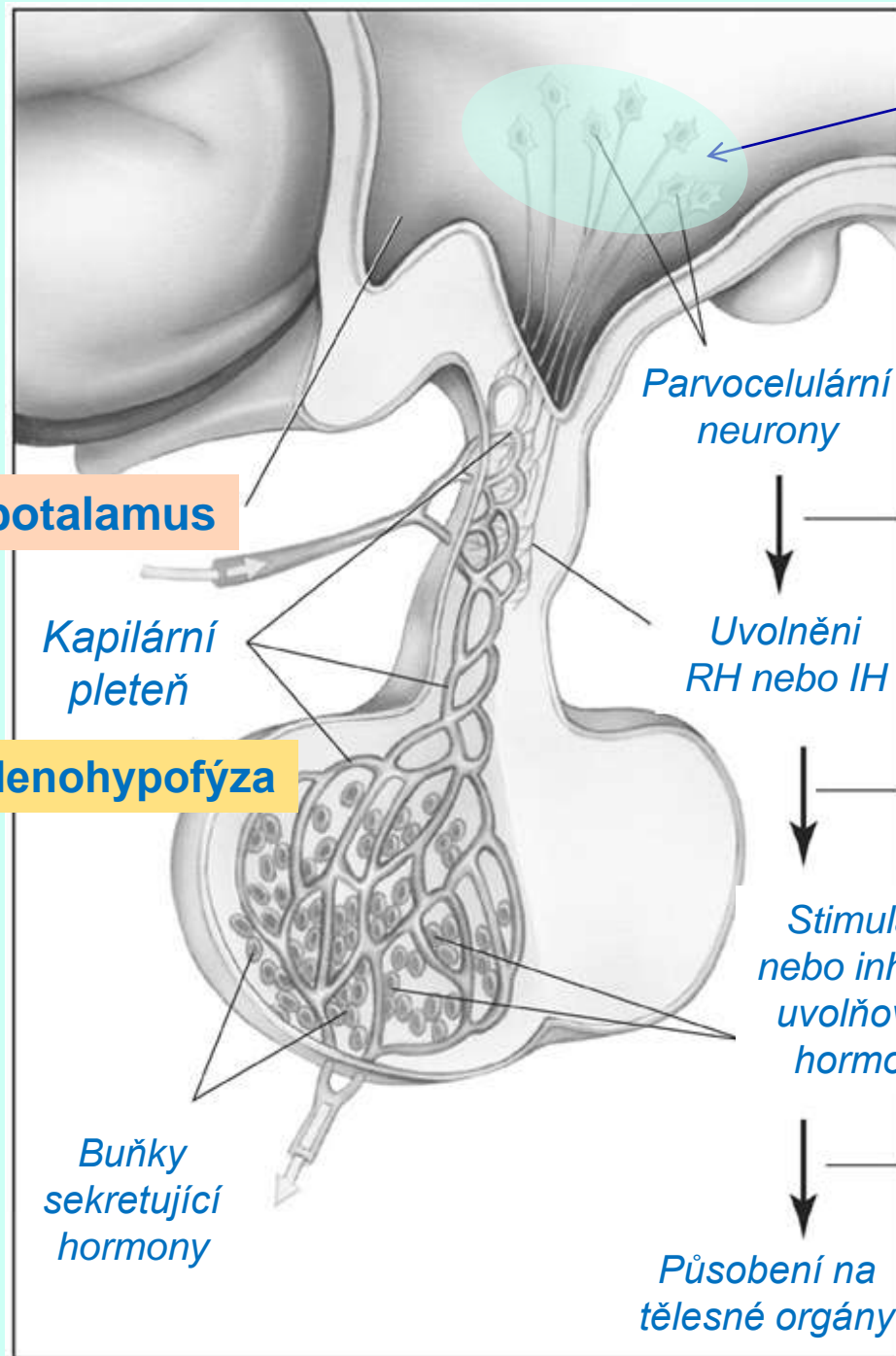
Působení na tělesné orgány

Nucleus  
- ventromedialis  
- dorsomedialis  
- infundibularis

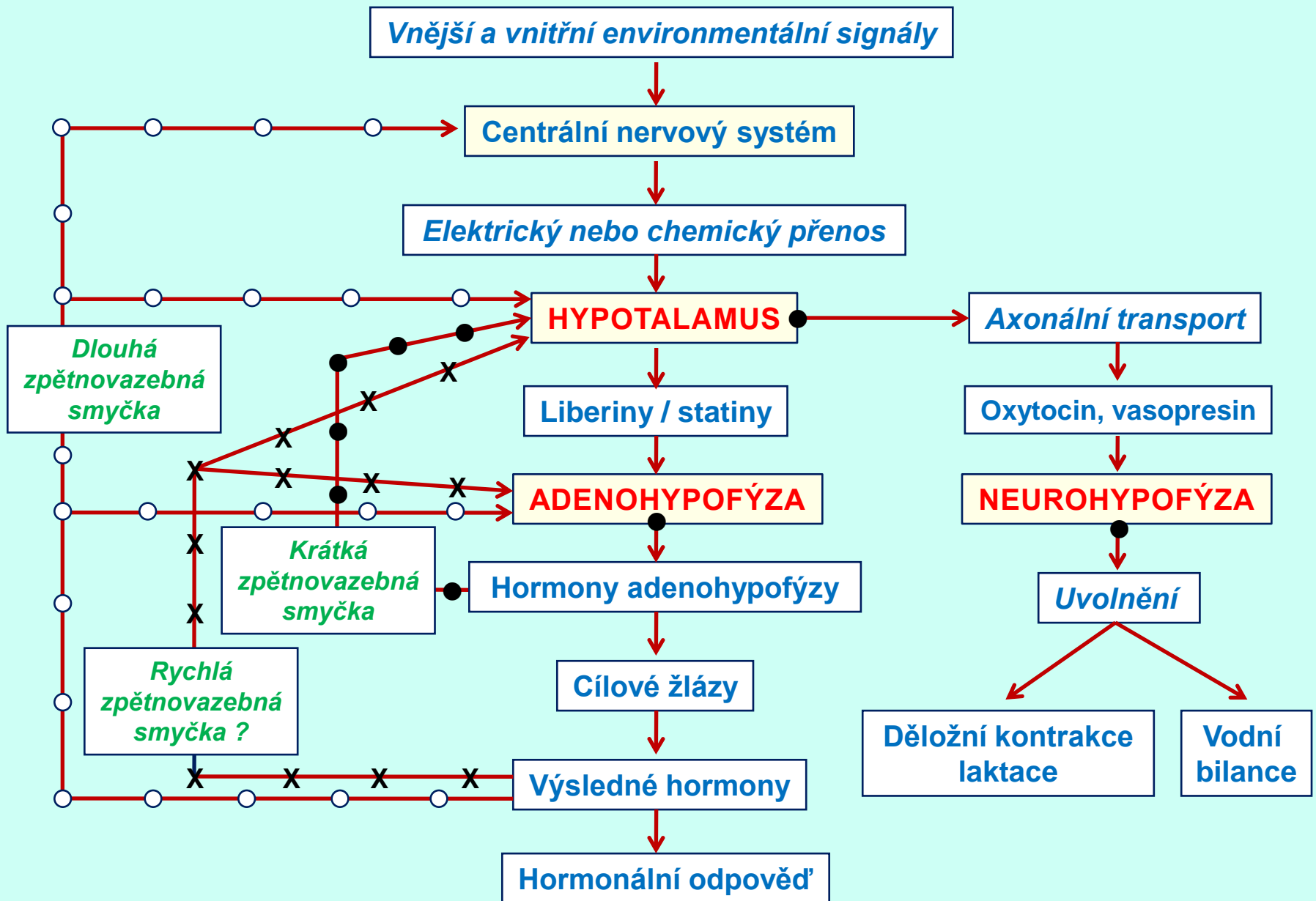
Transport hormonů v axonech

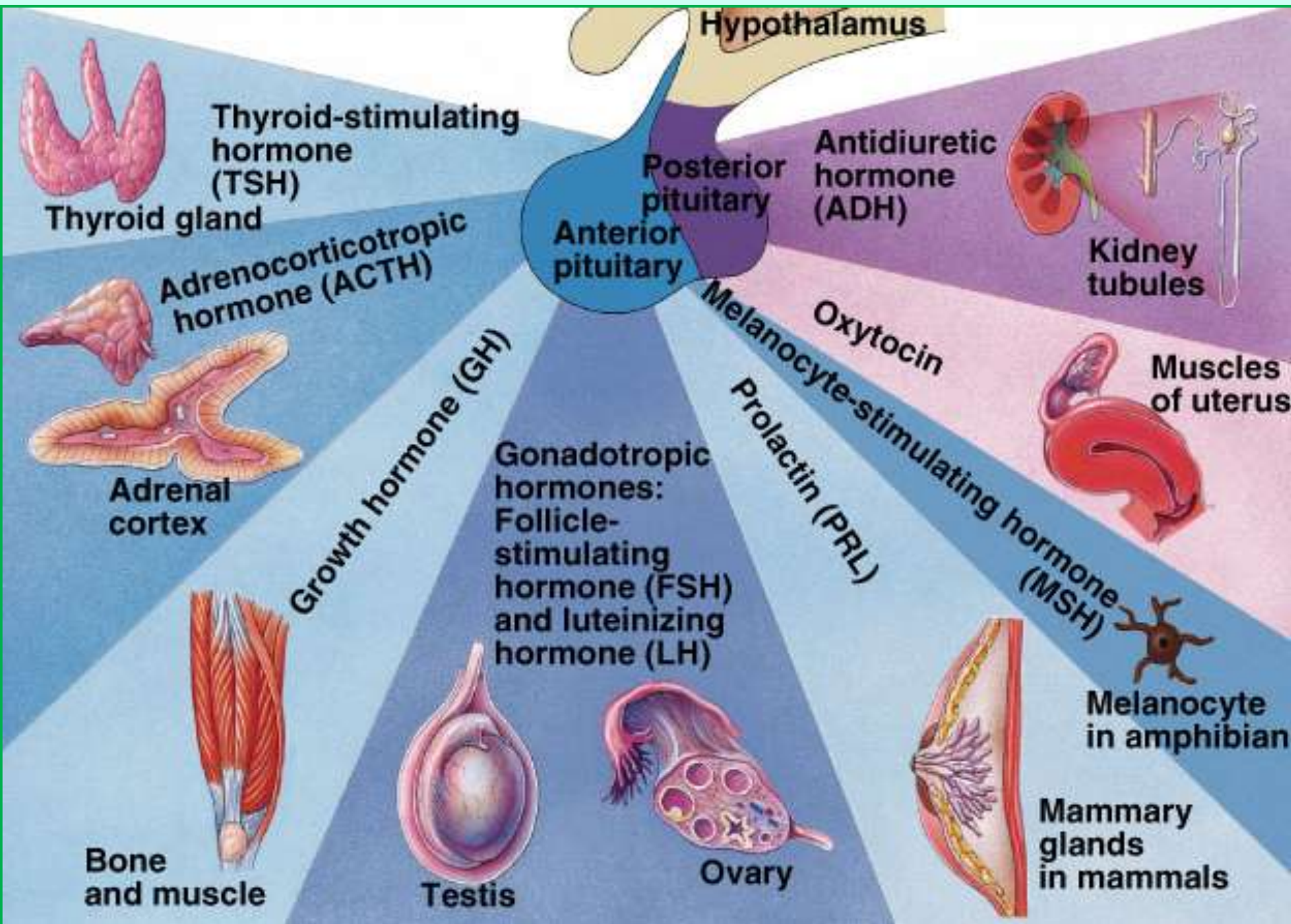
Transport hormonů v krvi

Transport hormonů v krvi



# Osa hypotalamus – hypofýza





# Charakteristika hypotalamických releasing hormonů – liberinů

- *jsou sekretovány v pulzech*
- *působí na specifické membránové receptory*
- *přenášejí signály pomocí sekundárních poslů*
- *stimulují uvolnění skladovaných hypofyzárních hormonů*
- *stimulují syntézu hypofyzárních hormonů*
- *stimulují hyperplazii a hypertofii cílových buněk*
- *regulují svůj vlastní receptor*

# Hypotalamické liberiny a statiny

Hormon ( RH / IH )	Účinek na hypofýzu
<b>Kortikoliberin</b> (CRH)	Sekrece adrenokortikotropinu (ACTH) ↑
<b>Kortikostatin</b> (CR-IH)	Sekrece ACTH ↓
<b>Thyreoliberin</b> (TRH)	Sekrece tyreotropinu (TSH) a prolaktinu (PRL) ↑
<b>Somatoliberin</b> (STH-RH, GHRH)	Sekrece somatotropinu (STH) – růstového hormonu (GH) ↑
<b>Somatostatin</b> (STH-IH, GHIH)	Sekrece GH, ACTH, TSH, PRL ↓
<b>Gonadoliberin</b> (Gn-RH, LH/FSH-RH)	Sekrece lutropinu (LH) a folitropinu (FSH) ↑
<b>Prolaktoliberin</b> (PRH)	Sekrece PRL ↑
<b>Prolaktostatin</b> (PIH) (dopamin)	Sekrece PRL a Gn-RH ↓
<b>Melanoliberin</b> (MRH)	Sekrece melanotropinu/melanokortinu (MSH) ↑
<b>Melanostatin</b> (MIH)	Sekrece MSH ↓



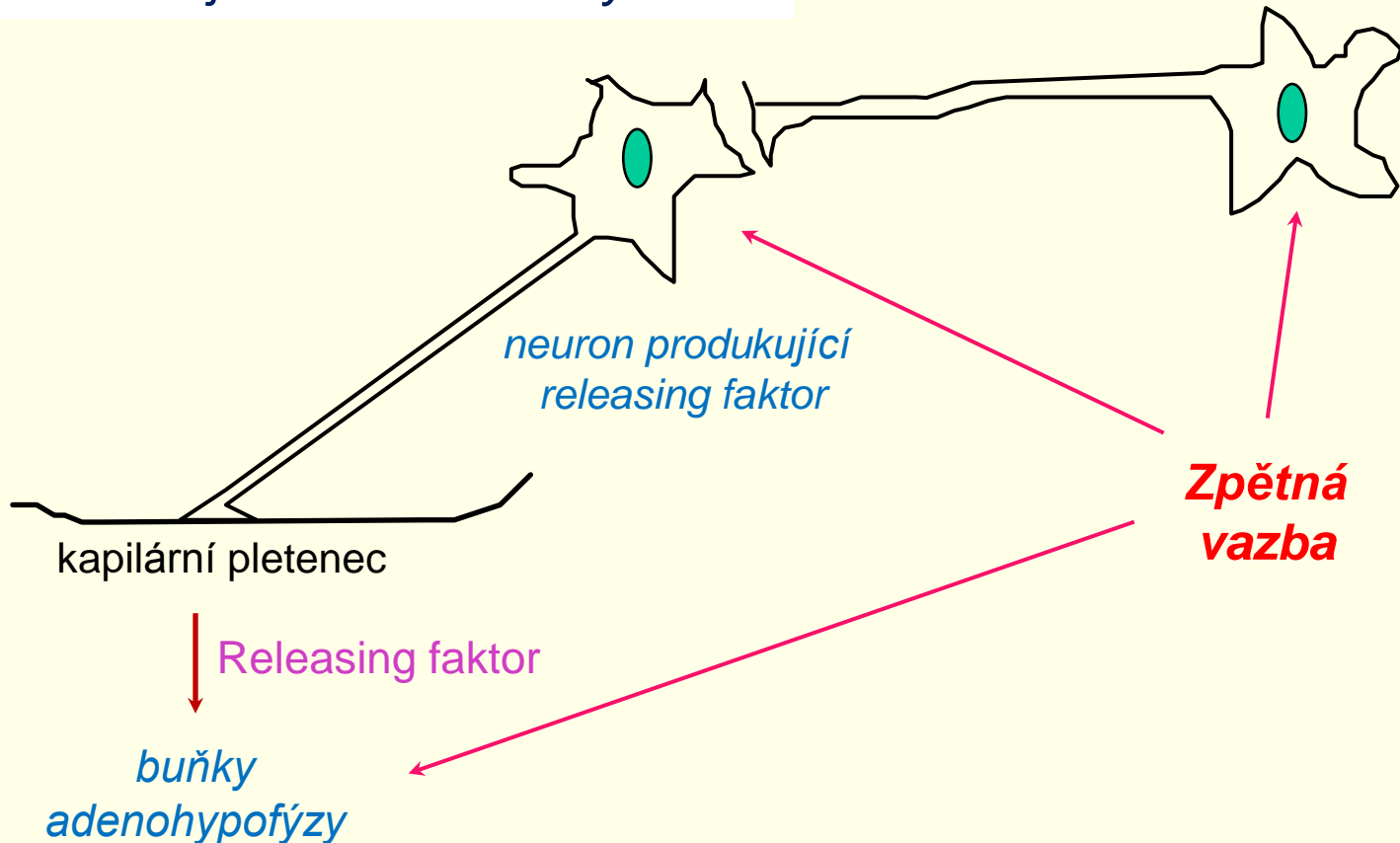
# Buňky a hormony adenohypofýzy

<i>Buněčný typ</i>	<i>Zastoupení populace</i>	<i>Produkt</i>	<i>Cílová struktura</i>
<b>Kortikotrofy</b> <b>Melanotrofy</b>	15-20 %	ACTH $\beta$ -lipotropin MSH	Nadledviny Adipocyty Melanocyty
<b>Thyreotrofy</b>	3-5 %	TSH	Štítná žláza
<b>Gonadotrofy</b>	10-15 %	LH, FSH	Gonády
<b>Somatotrofy</b>	40-50 %	GH	Všechny tkáně, játra
<b>Laktotrofy</b>	10-15 %	PRL	Mléčná žláza, gonády

# Co kontroluje uvolňování liberinů/statinů ?

Neurony produkující tyto faktory jsou obvykle kontrolovány jinými neurony, které uvolňují neurotransmitery

neuron kontrolující neuron produkující releasing faktor



# Co kontroluje uvolňování liberinů/statinů ?

➤ ***Neurotransmitery s tendencí stimulovat uvolnění  
releasing faktorů:***

- norepinephrine
- glutamate
- serotonin
- neuropeptide Y (NPY)

➤ ***Neurotransmitery s tendencí inhibovat uvolnění  
releasing faktorů:***

- GABA
- endogenní opioidy (endorfiny, enkefaliny)

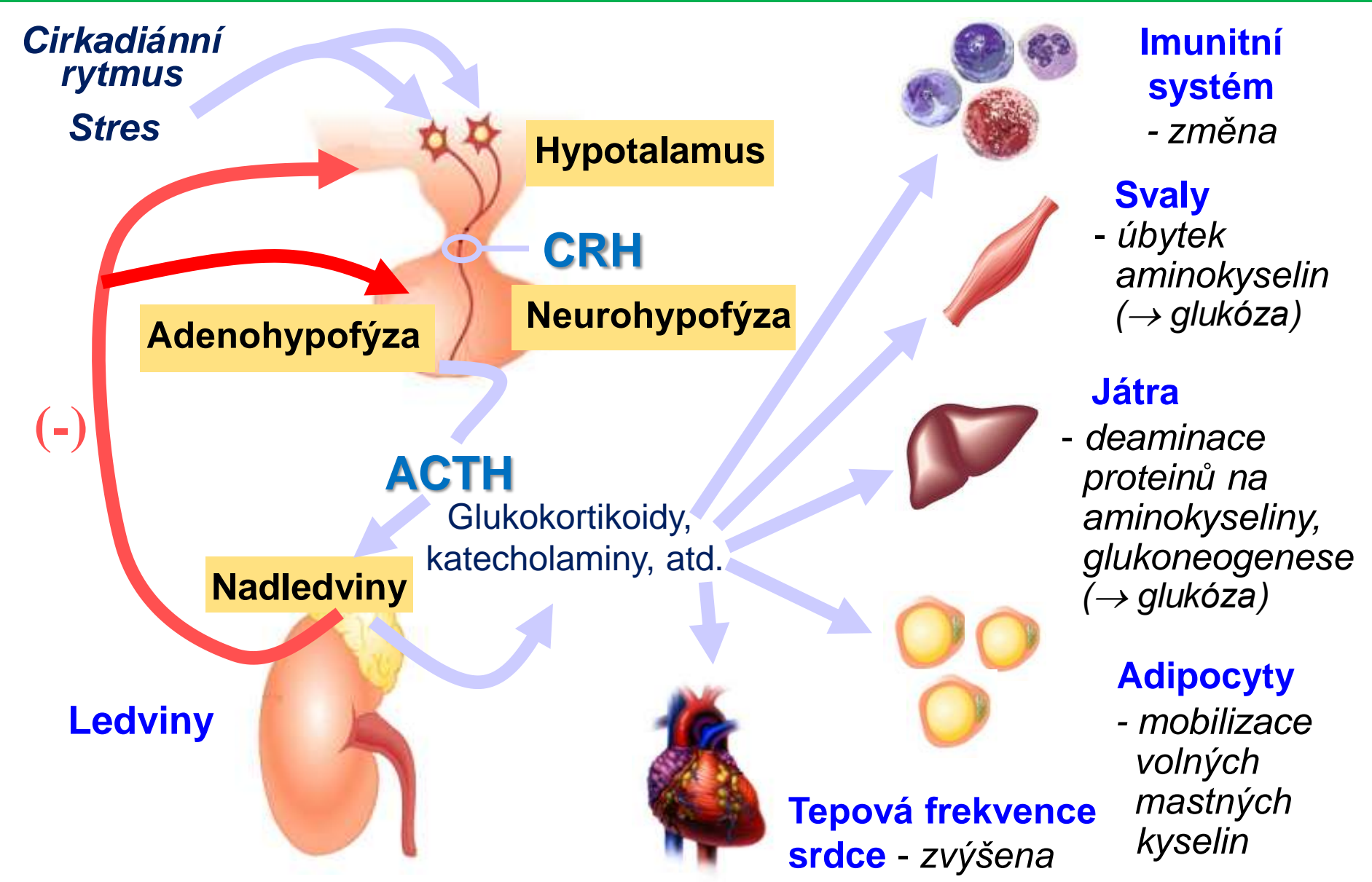
# Jak vyvolávají liberiny uvolnění hormonů z adenohypofýzy ?

- Liberiny působí na membránově vázané receptory (jejich počet může být regulován)
- Mechanismus přenosu signálu:
  - *stimulace dráhy cAMP a PKA*
  - *stimulace dráhy fosfolipasy C, IP<sub>3</sub> a Ca<sup>2+</sup>/kalmodulinu*
  - *stimulace dráhy fosfolipasy C, DAG a PKC*

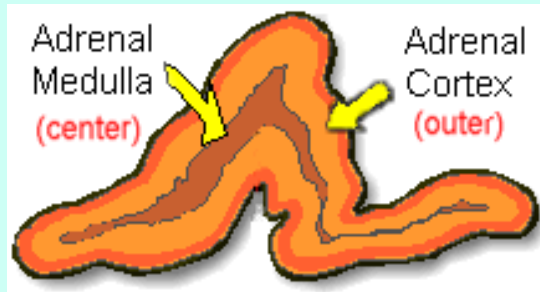
# Jak inhibují statiny uvolnění hormonů z adenohypofýzy ?

- Somatostatin a dopamin inhibují (působením na příslušné membránově vázané receptory) produkci cAMP

# HPA osa: hypotalamus – hypofýza – nadledviny



# Nadledviny



## Kůra:

### Zóna glomerulosa

Mineralokortikoidy (aldosteron)  
- homeostáza Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> a vody

### Zóna fasciculata

Glukokortikoidy (kortisol)  
- homeostáza glukózy, atd.

### Zóna reticularis

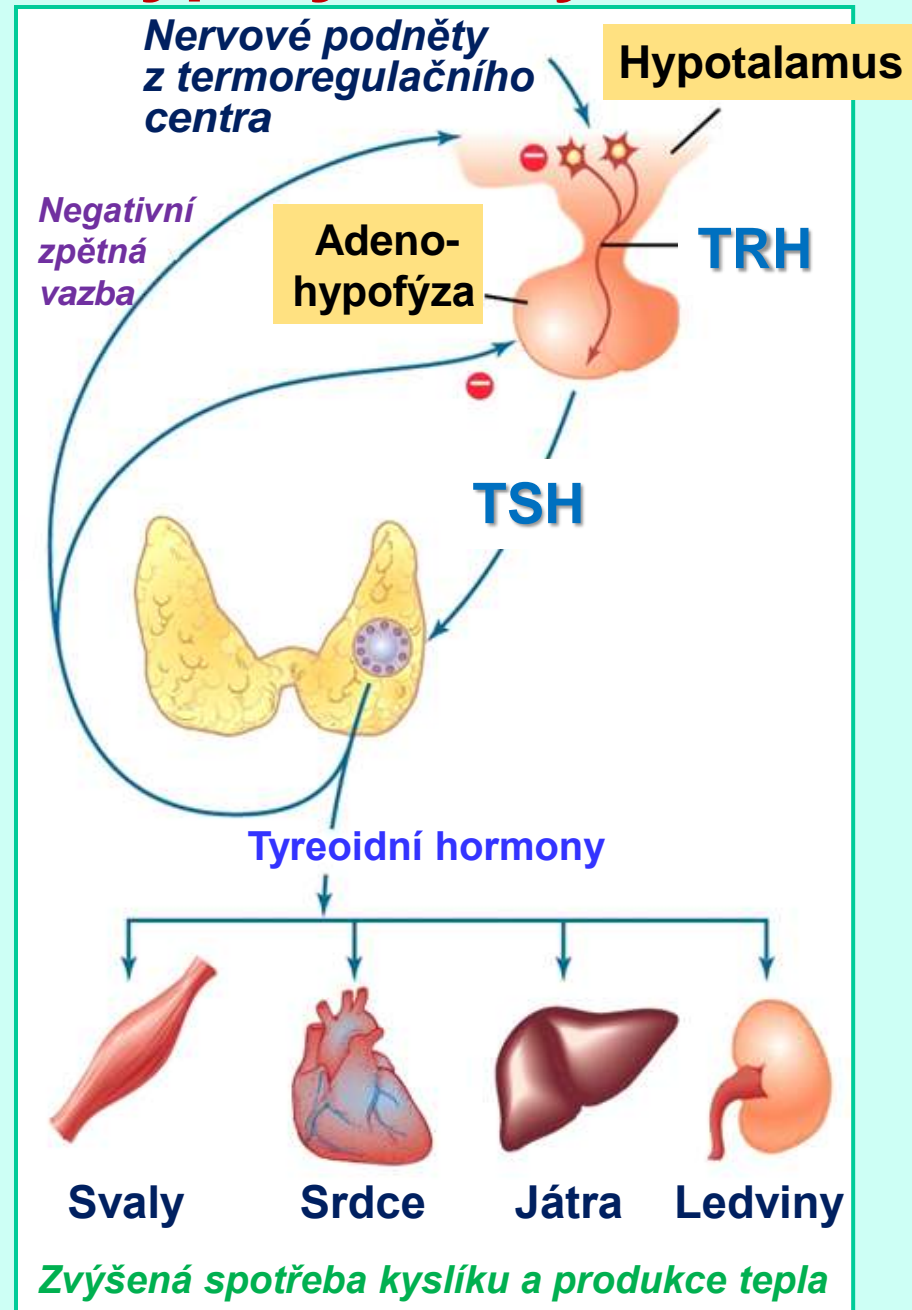
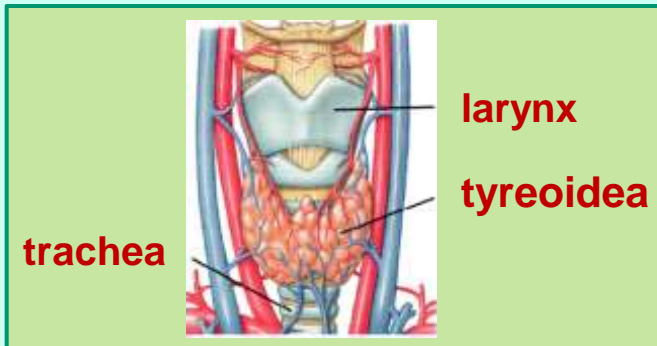
Sexuální steroidy (androgeny)

## Dřeň:

Katecholaminy: adrenalin, noradrenalin, dopamin

# HPT osa: hypotalamus – hypofýza – tyreoidea

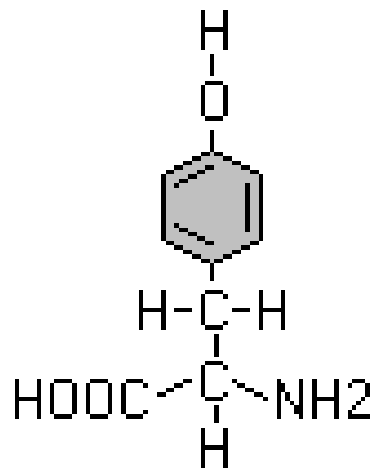
- *Zvýšení citlivosti tkání k adrenalinu*
- *Zvýšení buněčné respirace, utilizace O<sub>2</sub> a metabolismu*
- *Produkce tepla*
- *Termoregulace*
- *Růst a vývoj*



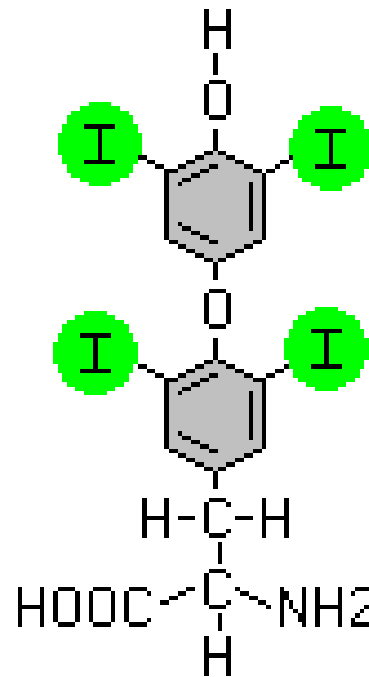
# Tyreoidní hormony

## ➤ tyroxin (T<sub>4</sub>) a 3,5,3-trijodtyronin (T<sub>3</sub>)

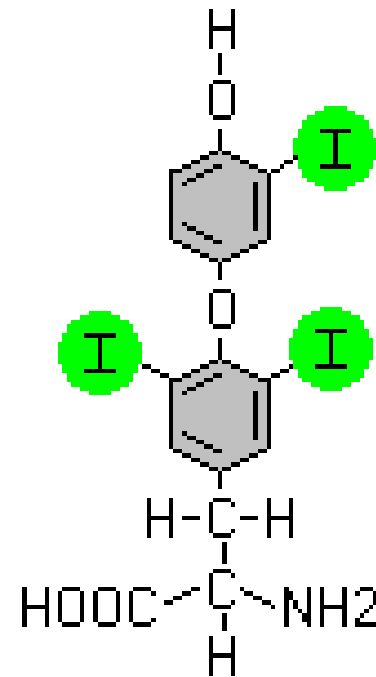
- syntetizovány z 2 jodovaných tyrosinových prekurzorů
- rozpustné v tucích



**Tyrosine**



**Thyroxine (T<sub>4</sub>)**



**Triiodothyronine  
(T<sub>3</sub>)**



# Poruchy funkce štítné žlázy

## Hypothyreóza

- *nedostatek jódu během vývoje  
→ retardace růstu (kretinismus)*
- *zvýšená sekrece TSH  
– hypertofie štítné žlázy  
(struma)  
v dospělosti*
- *obezita, slábnutí vlasů a kůže,  
snížení rychlosti metabolismu,  
letargie, pocity chladu*

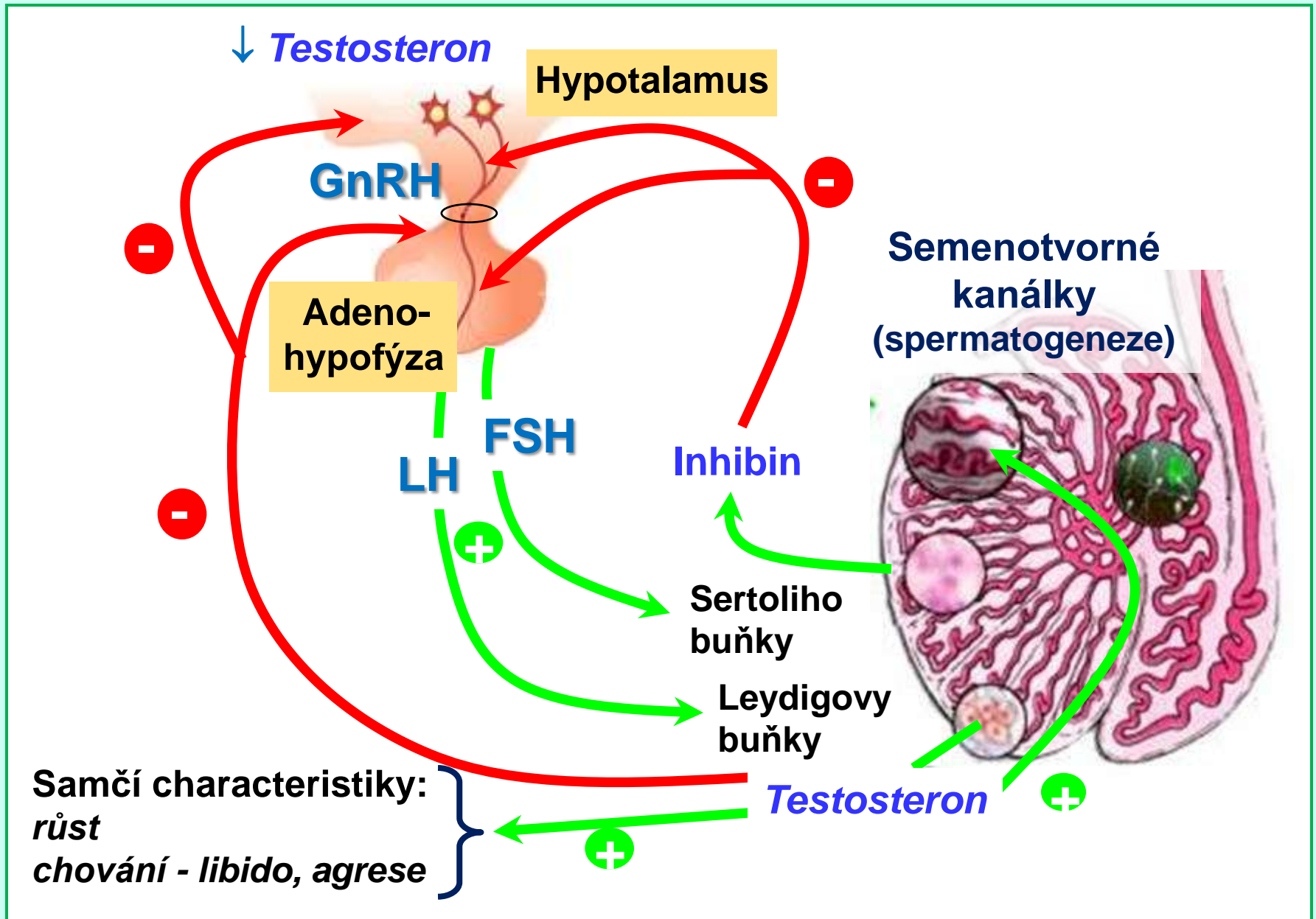


## Hypertyreóza

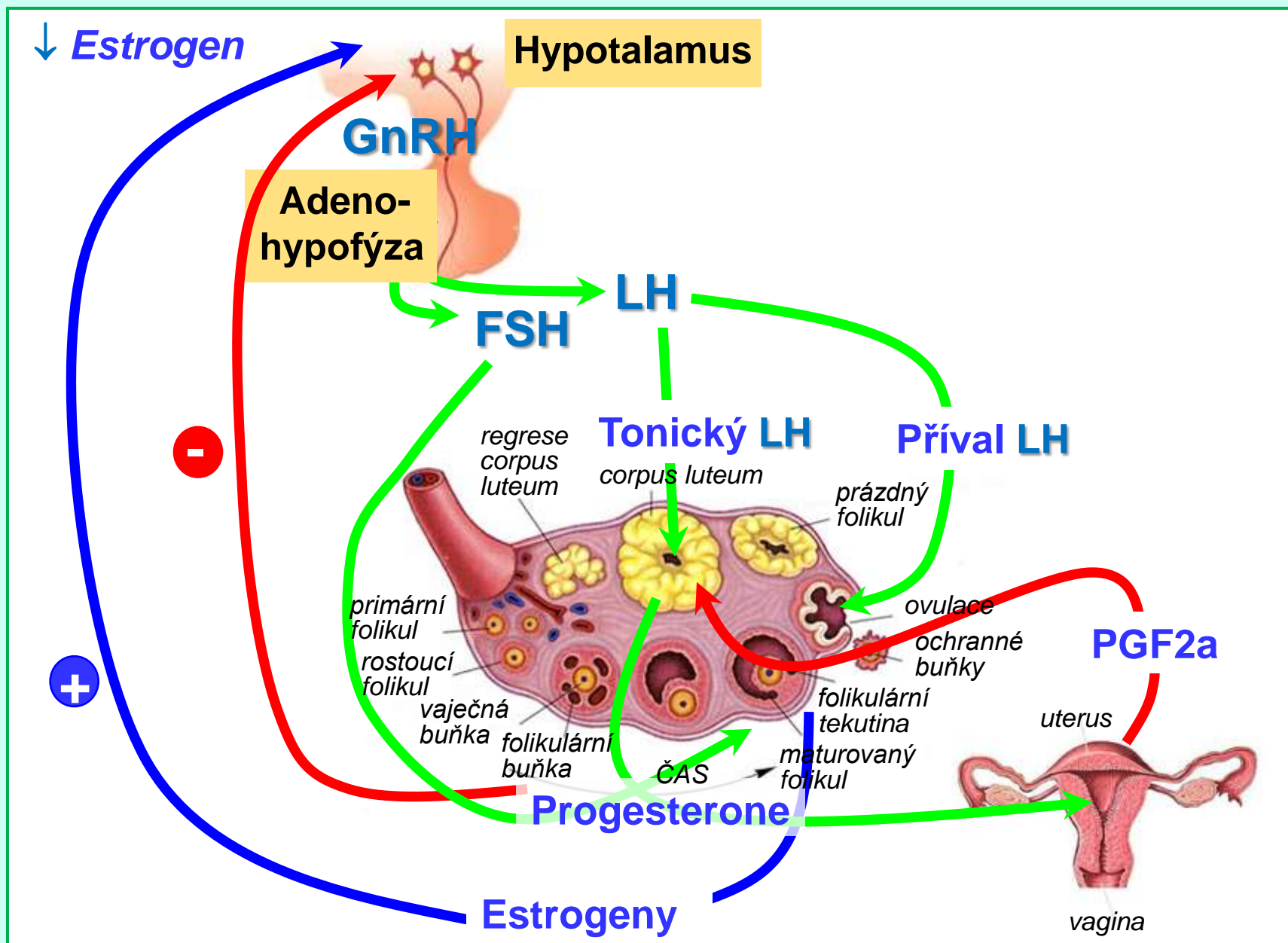
- *nadměrná aktivita štítné žlázy  
(nadprodukce  $T_3$  a  $T_4$ )*
- *Gravesova choroba*
- *zvýšení rychlosti metabolismu,  
ztráta hmotnosti a vlasů, návaly  
horkosti, změny nálady,  
hyperaktivita, exoftalmus*



# HPG osa: hypothalamus – hypofýza – gonády samčí



# HPG osa: hypotalamus – hypofýza – gonády samičí



## FSH

**Samice:** *stimulace růstu a vývoje folikulů ve vaječnku, podpora sekrece estrogen*

**Samci:** *stimulace produkce spermií*

## LH

**Samice:** *odpovědnost za ovulaci, formování žlutého tělíska ve vaječnku a regulaci sekrece samičích sex. hormonů*

**Samci:** *stimulace buněk ve varlatech k sekreci testosteronu*

## Prolaktin

**Samice:** *stimulace vývoje mléčných žláz a produkce mléka*

**Samci:** *regulace funkce varlat*

# Estrální cyklus

*Proestrus*

*Estrus*

*Metestrus*

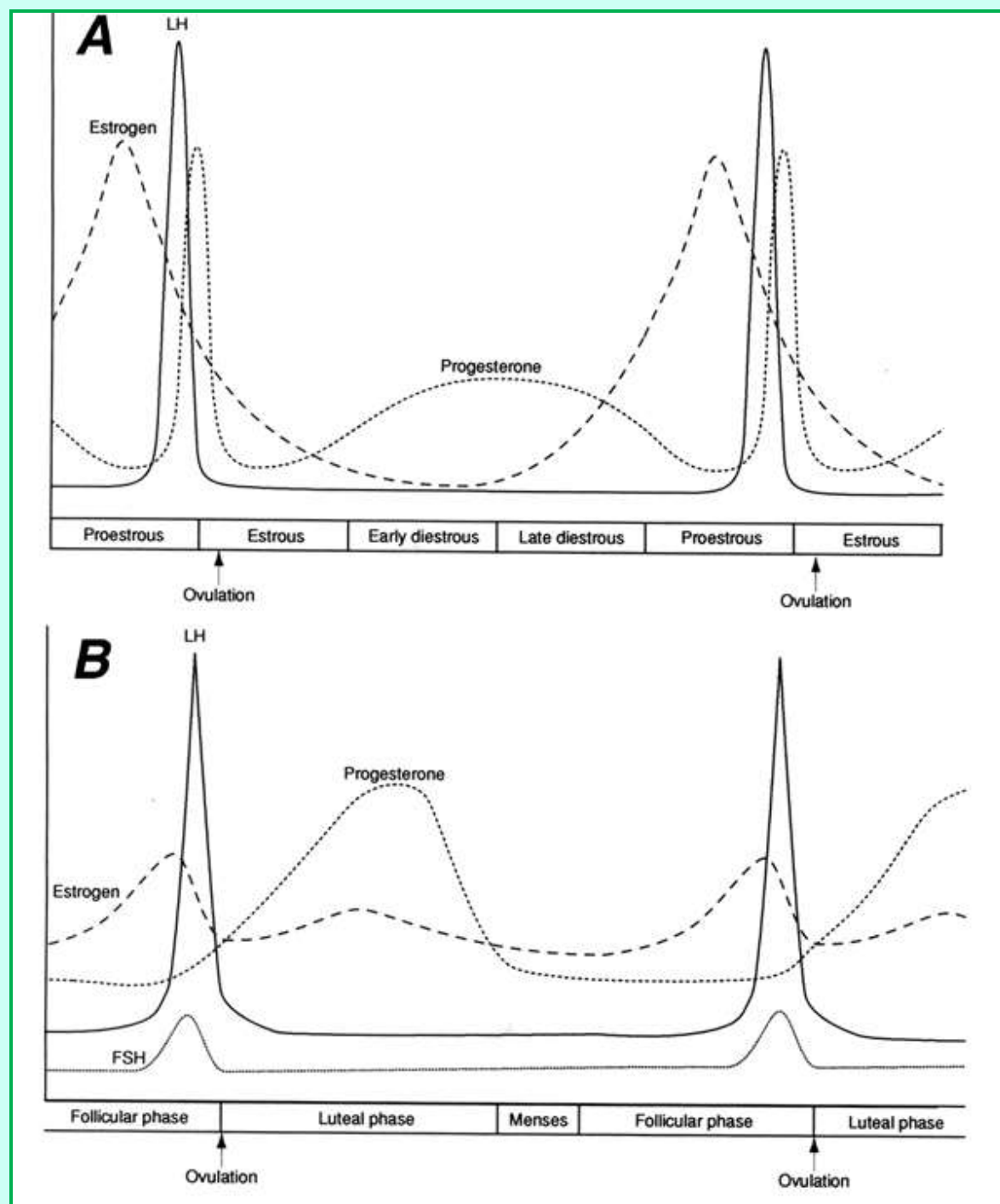
*Diestrus*

*Anestrus*

# Menstruační cyklus

*Folikulární fáze*

*Luteální fáze*



# Sexuální hormony

*Stimulus* – nízká koncentrace cirkulujícího **testosteronu (T)** nebo **estrogenu (E)**

→ Hypotalamus: GnRH

→ Adenohypofýza: FSH a LH

→ Gonády: T a E

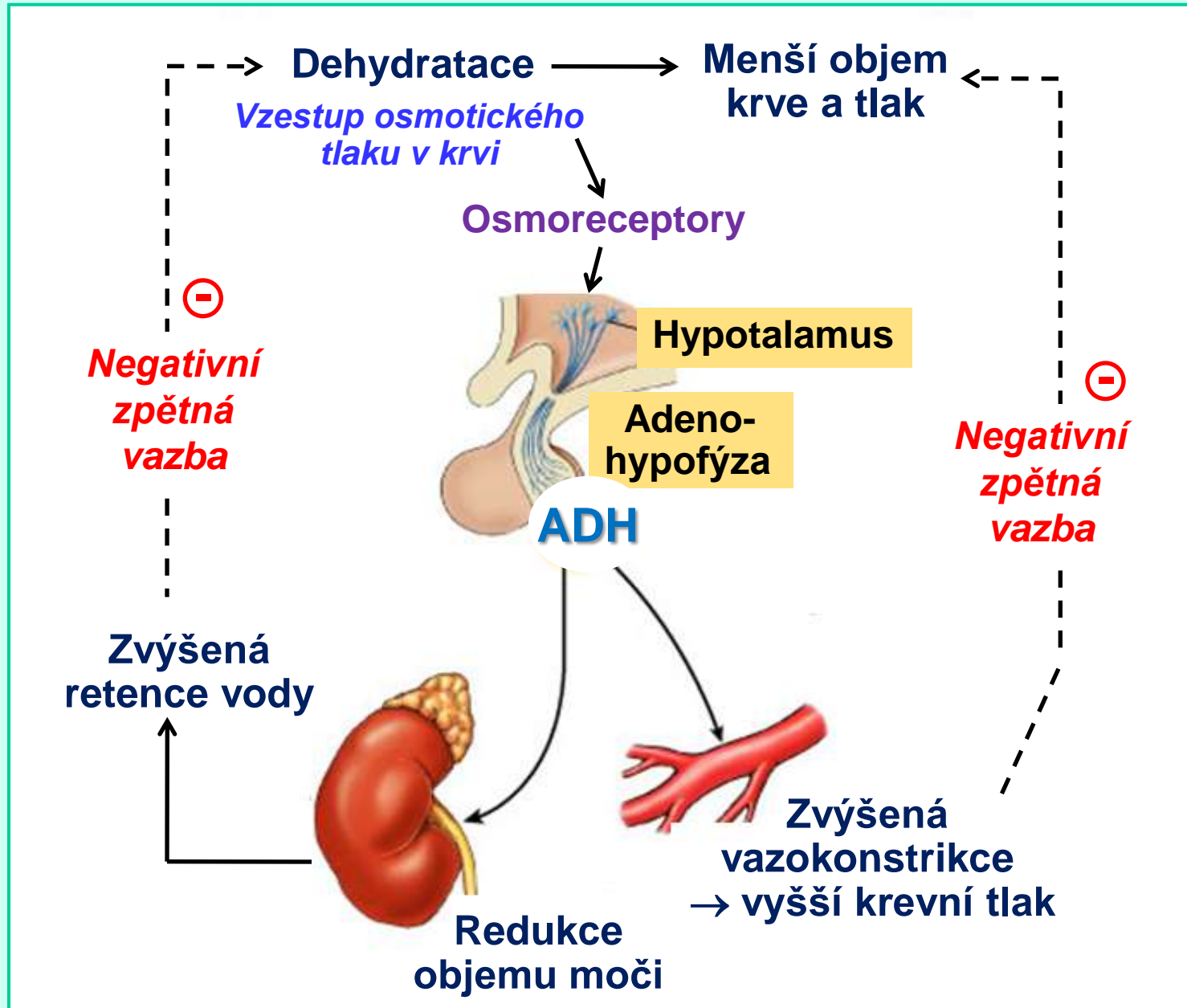
• vysoká koncentrace T a E vypíná tvorbu GnRH a FSH/LH



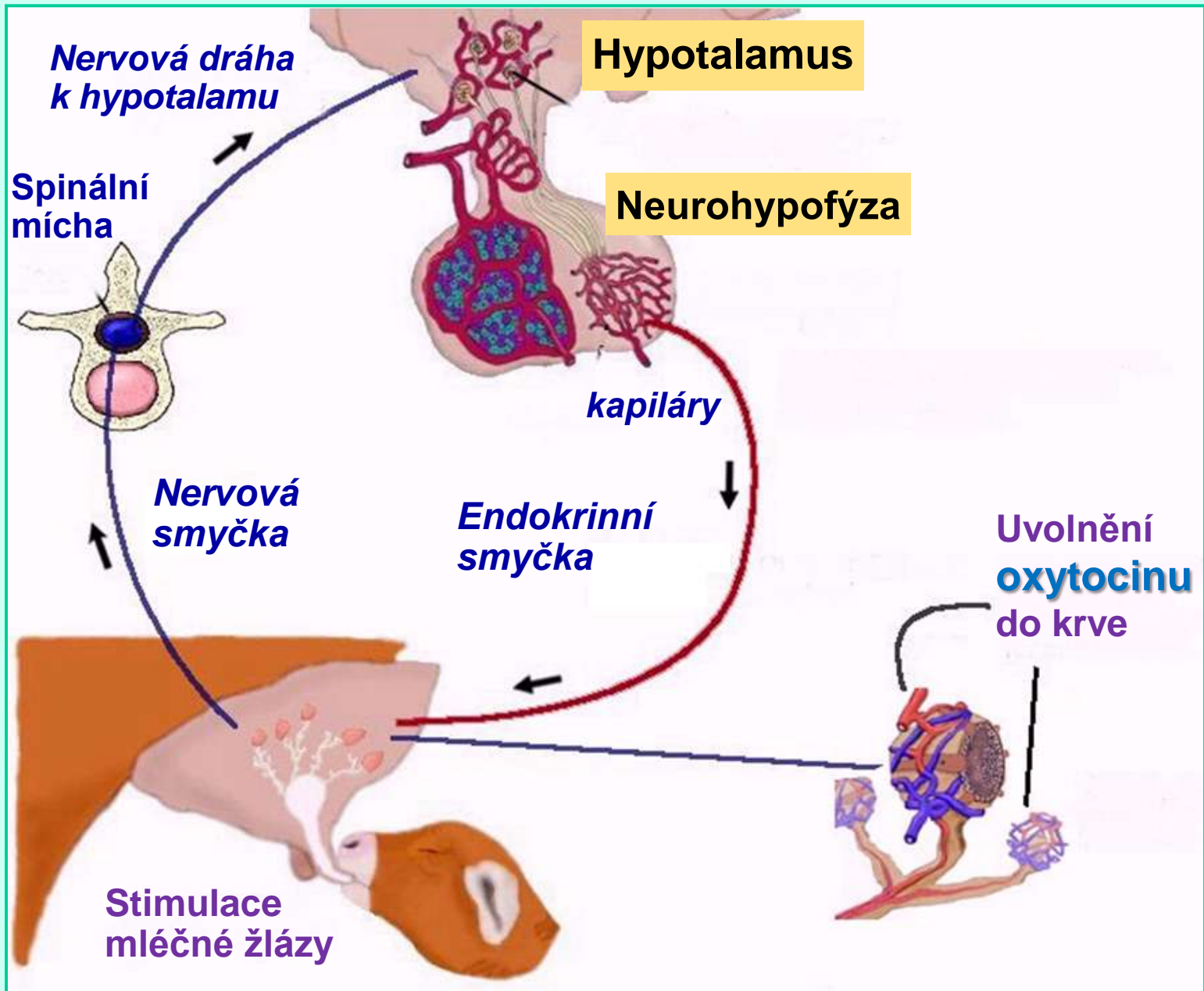
## Důležité pro:

- *reprodukční chování, páření*
- *formování reprodukčních orgánů – gonád*
- *mozek*

# ADH (AVP – arginin-vasopresin, argipresin)



# Oxytocin





# Funkce oxytocinu a prolaktinu

## Oxytocin

- kontrakce hladké svaloviny během porodu
- kontrakce myoepiteliálních buněk → ejekce mléka
  - *vysoká hladina progesteronu působí inhibičně*

## Prolactin

- syntéza mléčných proteinů
- růst mléčných žláz
  - *inhibován PIH (dopaminem)*
  - *vysoká hladina estrogeneru a nízká hladina PIH zvyšují sekreci prolaktinu*

# Hypopituitarismus

➤ snížení funkce hypofyzárních hormonů

## Příčiny

- expanzivní procesy (nádor, metastázy, krvácení), zánět
- procesy v hypofýze event. v hypotalamu

## Projevy

- snížení STH, poté LH/FSH, TSH, ACTH

- STH: *hypofyzární nanismus,*  
*dospělí: snížená svalová síla, tuk v oblasti*  
*břicha, osteoporóza, hypoglykemie*
- TSH: *hypotyreoza*
- ACTH: *centrální hypokortikalismus*
- LH,FSH: *poruchy sexuálního chování*

# Hypofyzární koma

- akutní destrukce hypofýzy (krvácení, infekce, úraz..)
- pokles teploty až na 32 stupňů, chladná bledá suchá kůže, apatie, poruchy vědomí, hypotenze, křeče, hypoventilace
- hypoglykemie, acidoza, dehydratace (podobné Addisonově krizi + hypotyreoze)

## Prolaktinom

- adenom adenohypofýzy
  - *zvýšená produkce prolaktinu*
- u žen poruchy plodnosti, menstruace, galaktorea
- u mužů neplodnost, poruchy spermiogeneze, gynekomastie

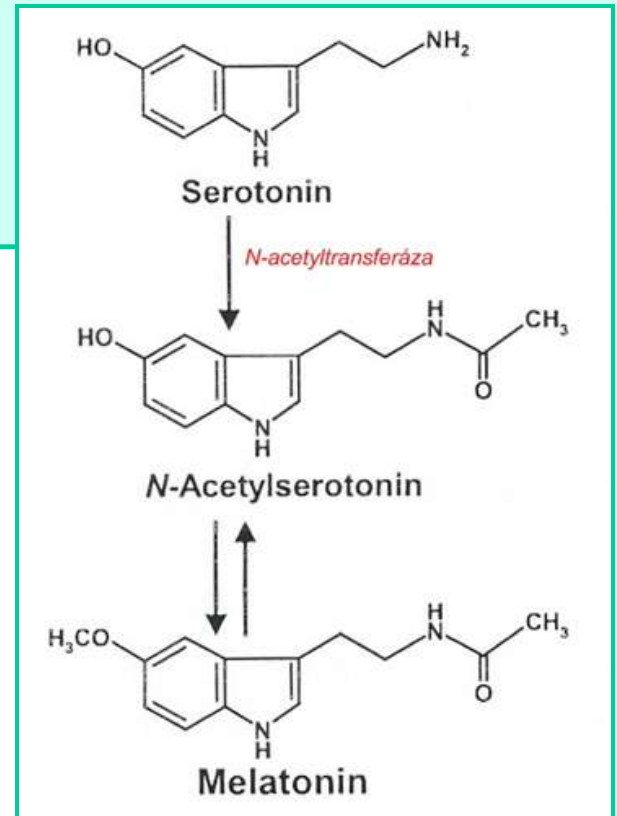
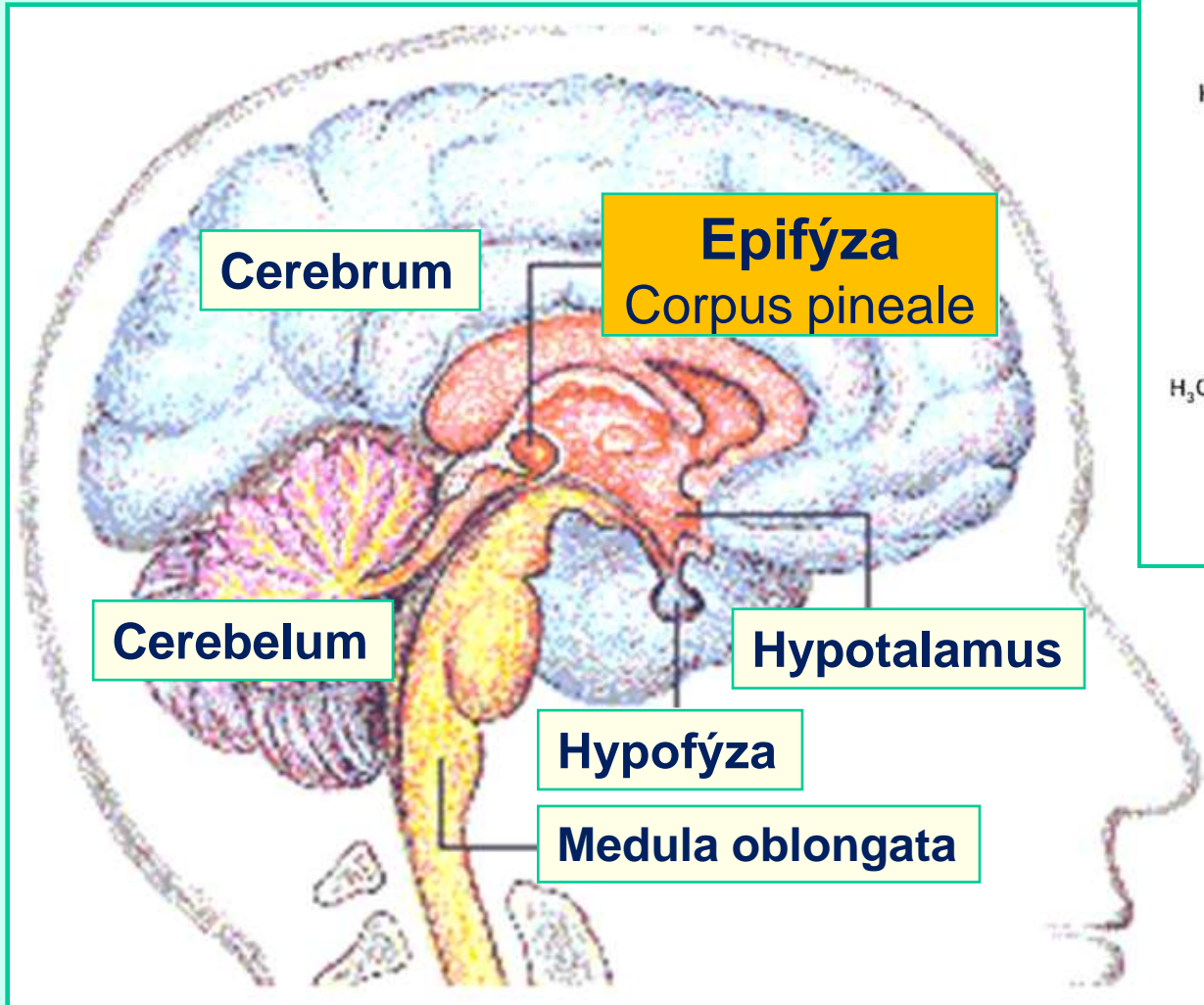
# Cushingova choroba

- nadprodukce ACTH
  - *většinou adenom adenohypofýzy*
  - projevy: obezita, hypertenze, diabetes, strie, psychické poruchy), někdy hyperpigmentace (nadprodukce MSH)

## Diabetes insipidus centralis

- snížení tvorby ADH
- Příčiny - autoimunitní poruchy  
- expanzivní procesy hypotalamu  
- operace, úraz, zánět mozku
- Projevy - neschopnost ledvin koncentrovat moč: polyurie 8-12 litrů denně, velká žízeň (polydypsie)  
- možná i těžká dehydratace

# Melatonin



# Melatonin

*MT1, MT2*

**Circadianní pacemaker:**  
suprachiasmatické jádro

**Sezónní chování**  
(hypotalamus a další orgány odpovědné za reprodukci)

**Imunní systém** (B- a T-lymfocyty, NK buňky, tymocyty, kostní dřeň)

**Vazomotorická kontrola:**  
konstrikce přes MT1, dilatace přes MT2

**Chinon-reduktáza 2 (MT3)**

Eliminace toxických chinonů

Zneškodnění reaktivních sloučenin kyslíku (ROS) a dusíku (RNS) a organických radikálů

CNS: antiexcitační efekt, zamezení Ca<sup>2+</sup> přehlcení

Vliv na cytoskelet: navázání na kalmodulin, aktivace protein kinázy C

Upregulace antioxidantních a downregulace prooxidantních enzymů

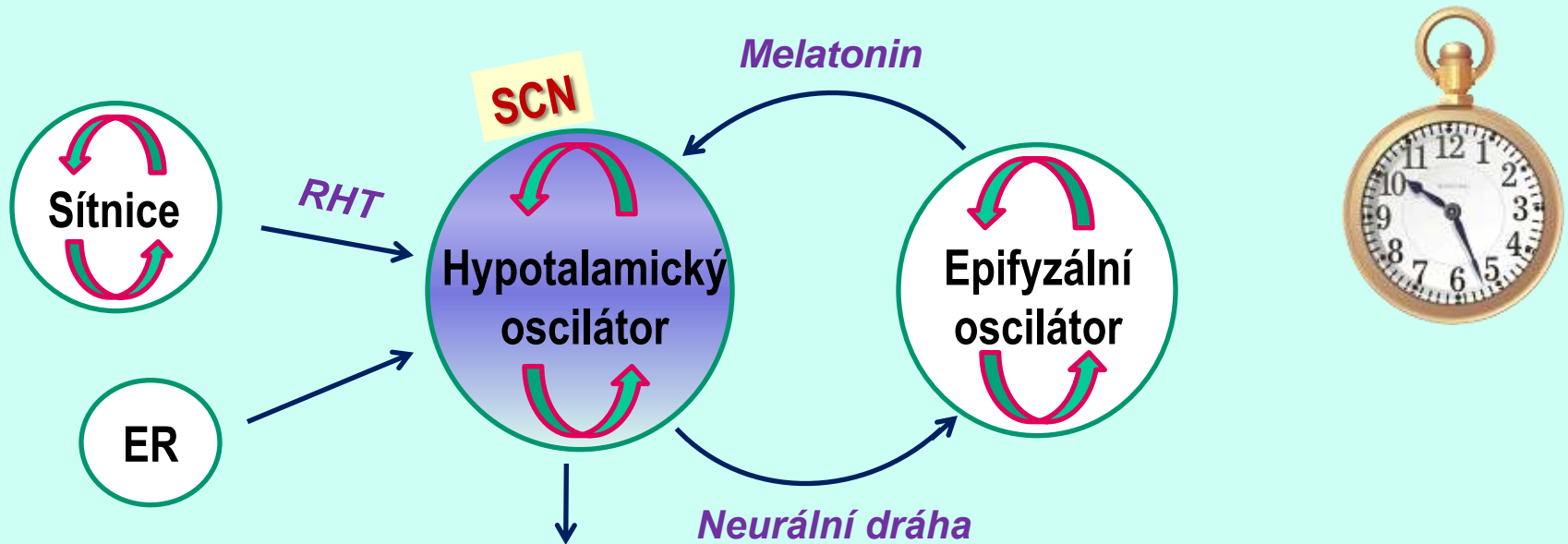
Oslabení úniku elektronů z mitochondrií

Přímá inhibice otevření přechodného vápníkového kanálu vnitřní mitochondriální membrány

Prevence apoptózy

Pokles volných radikálů a dalších oxidantů

# Biologické hodiny – fyziologie krokovače



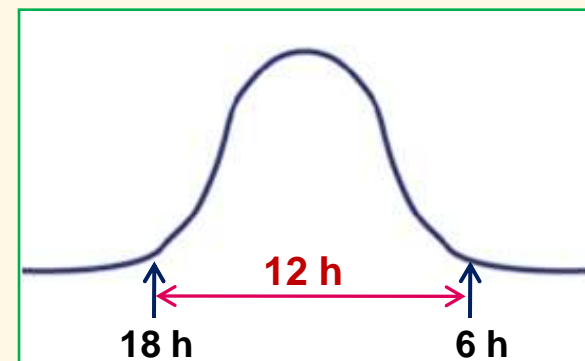
*Zjevné  
cirkadiánní  
chování*

**RHT:** *retino-hypotalamický trakt*

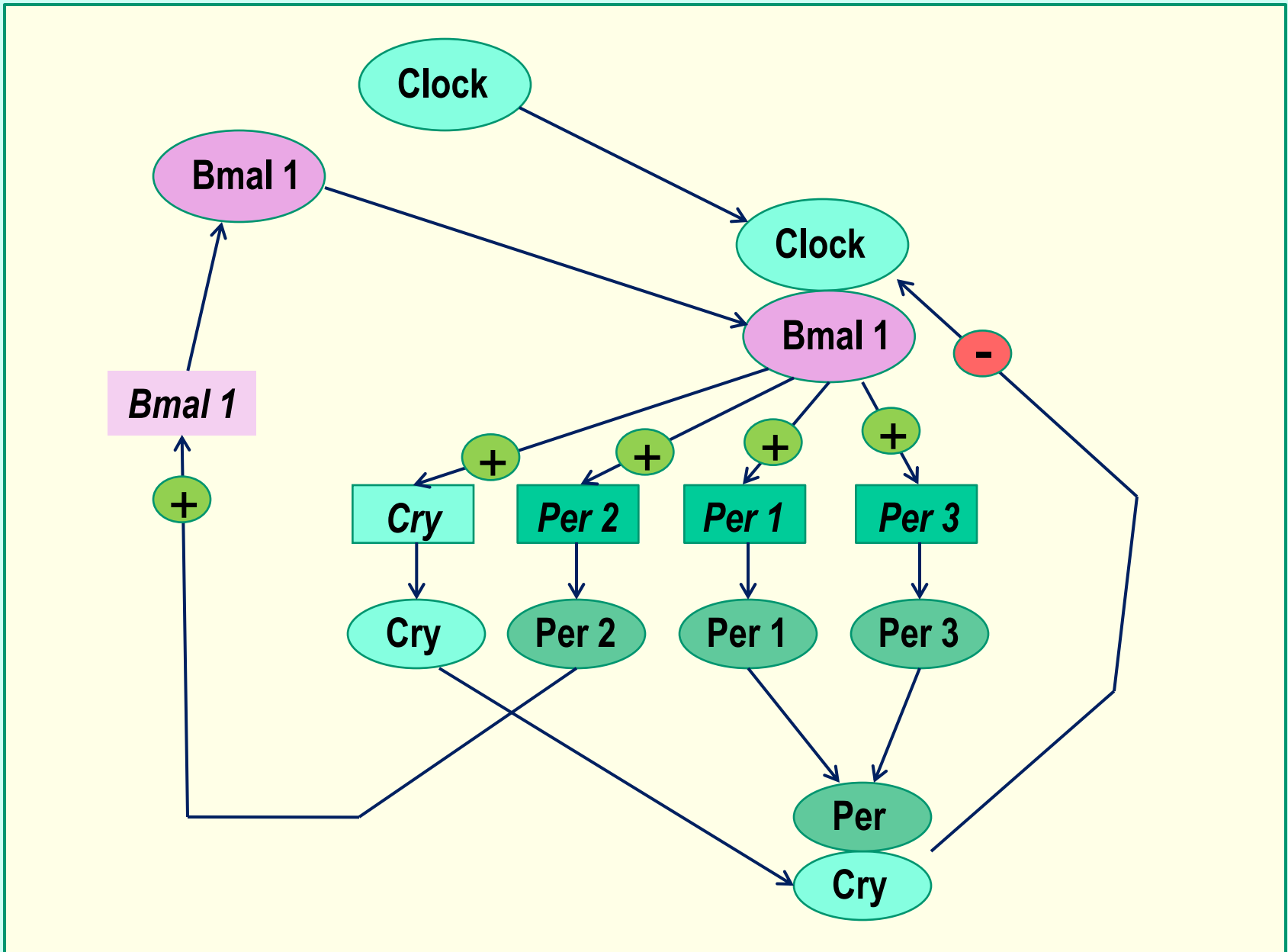
**ER:** *extraretinální fotoreceptory*

**SCN:** *suprachiasmatické jádro*

**Hladina melatoninu v krvi**

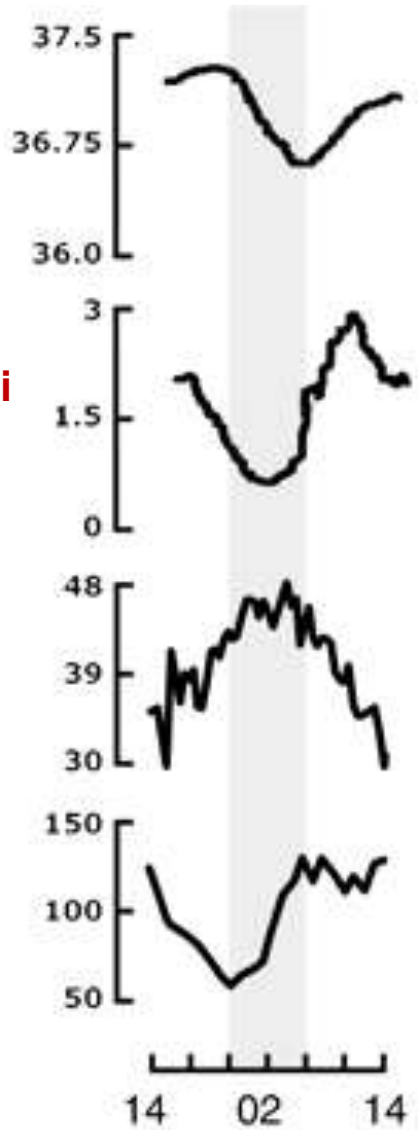


# Molekulární podstata cirkadiálních oscilací

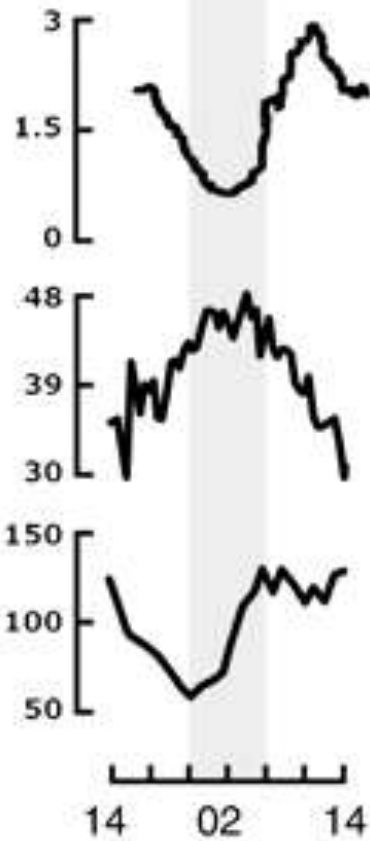


# Cirkadiální a fyziologické rytmy

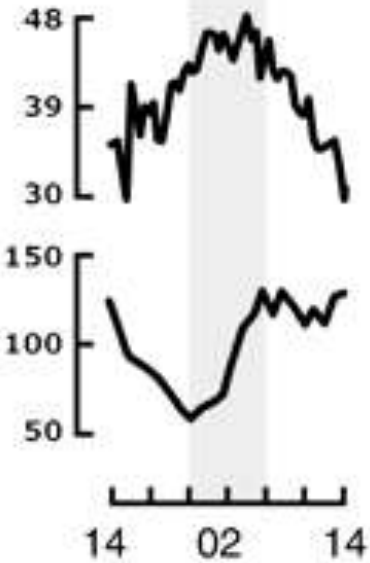
**Tělesná  
teplota**  
(°C)



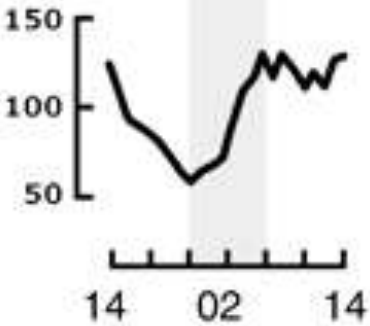
**Objem moči**  
(ml/min)



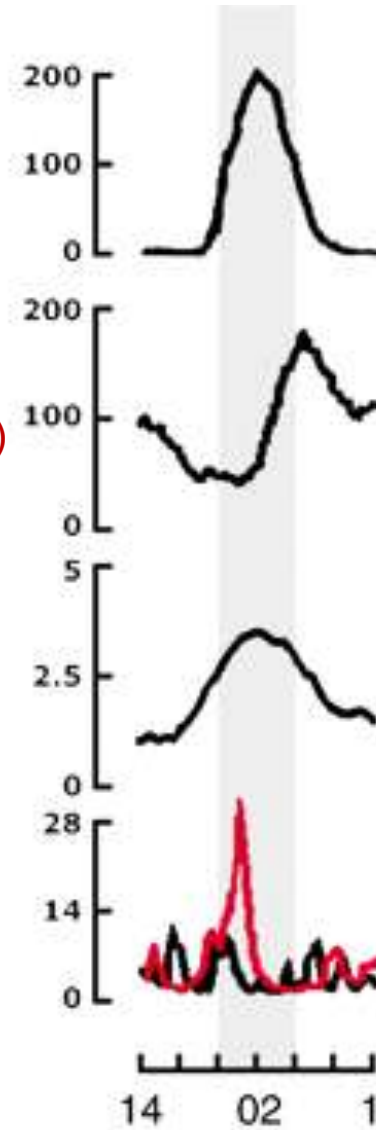
**Průtok krve  
mozkem**  
(cm/s)



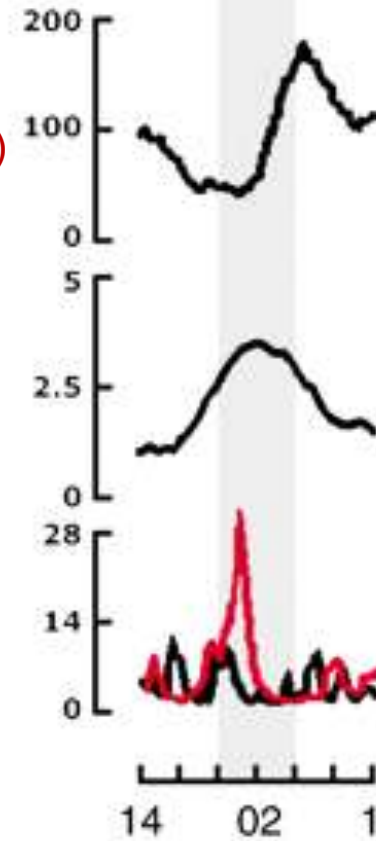
**Systolický  
tlak**  
(mm Hg)



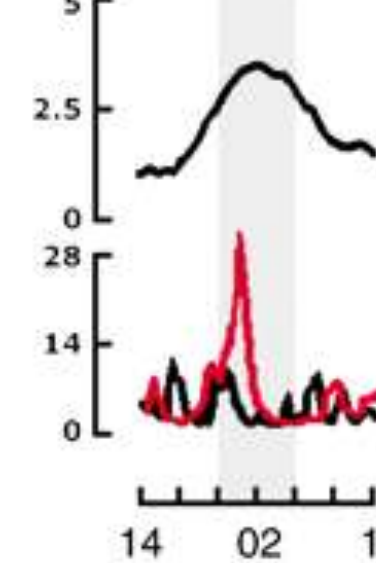
**Melatonin**  
(pmol/l)



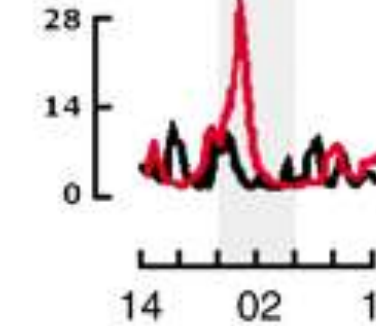
**Kortisol**  
(µg/100 ml)



**Tyrotropin**  
(mU/l)



**Růstový  
hormon**  
(ng/ml)

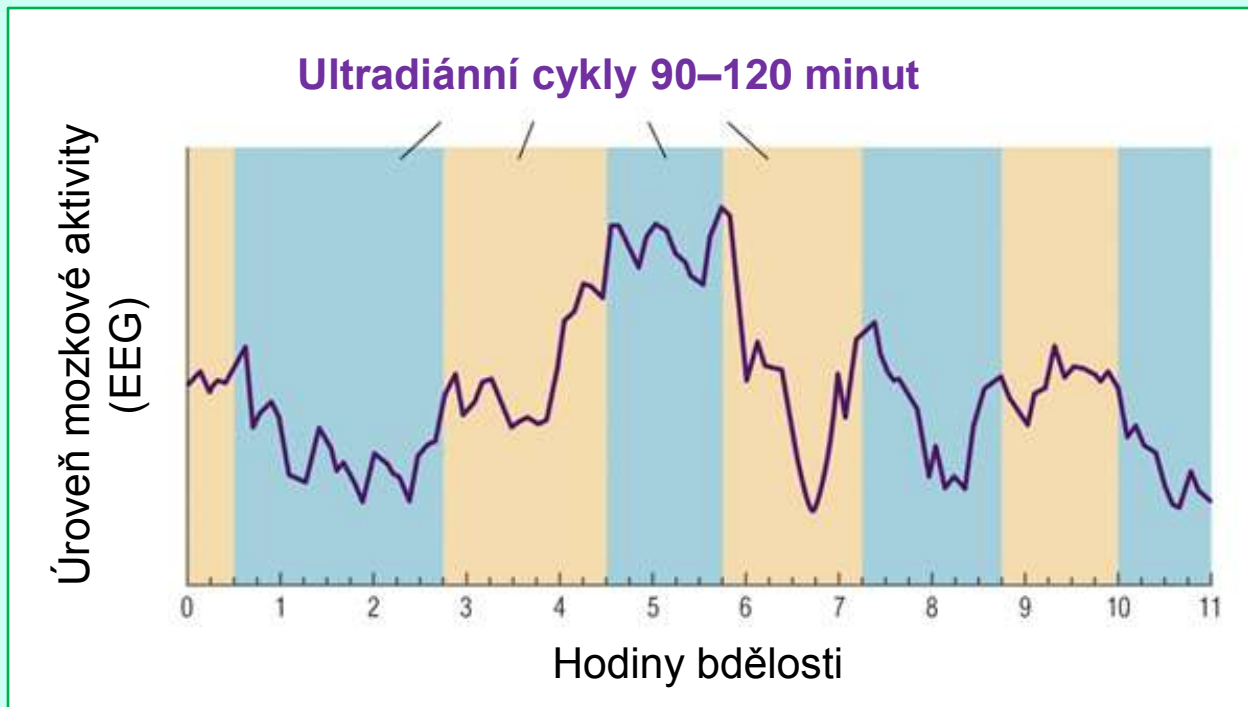


**Čas (hodiny)**

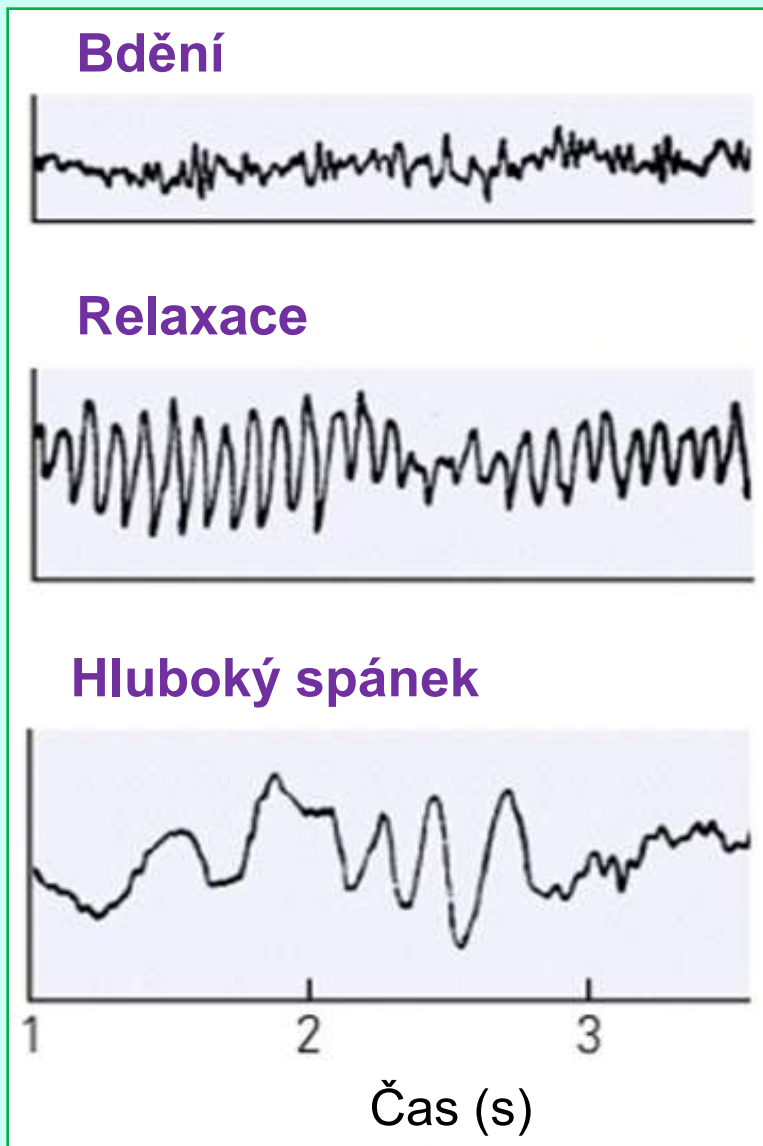


# Stavy bdělosti a spánku

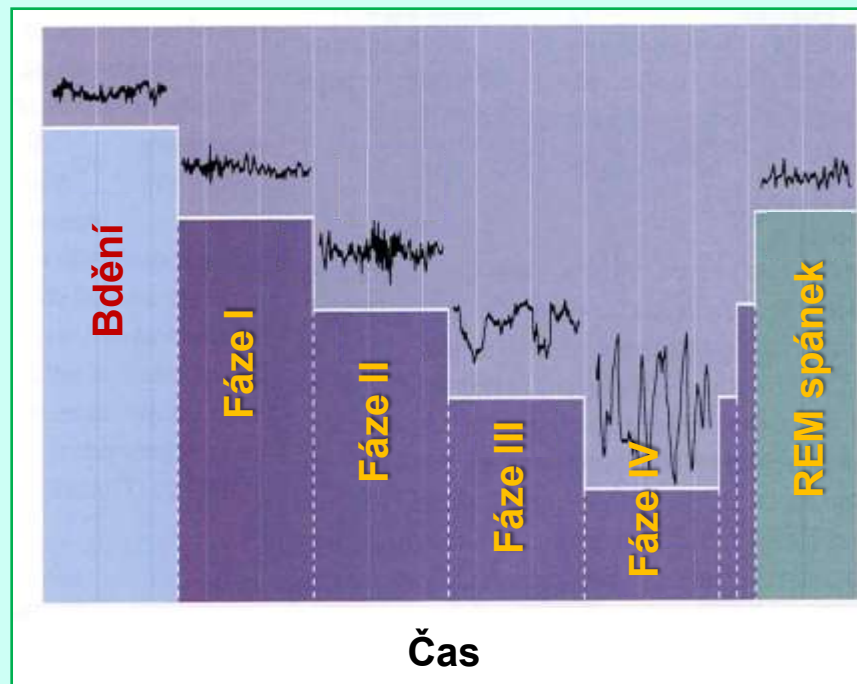
- **Bdělost** - relativně desynchronizované  $\alpha$  a  $\beta$  vlny
  - **Pomalé spánkové vlny** - relativně synchronizované  $\theta$  a  $\delta$  vlny
- 90-120 minutové cykly - charakteristické pro bdělost i spánek



# EEG během různých stavů



## Cykly spánkových fází



- *mnohočetné opakující se cykly, prodlužování REM fáze (paradoxní spánek)*

# K čemu potřebujeme spánek ?



- **Biologická adaptace**
  - konzervace energie
  - predátoři/kořist
  - udržuje živočicha v klidu, když se nemůže dobře pohybovat v prostředí
- **Restaurace**
  - nREM - likvidace volných radikálů
  - REM - obnova monoaminové senzitivity
- **Paměť** – přehrávání událostí ve spánku

## ◆ **REM** (rapid eyes movement) – pohyby očí, prstů, škubání rtů

- **Hypotéza aktivace syntézy**

- náhodná aktivace kůry mozkovým kmenem, mozková kůra generuje představy, akce a emoce z uložených paměťových stop

- **Hypotéza evoluční**

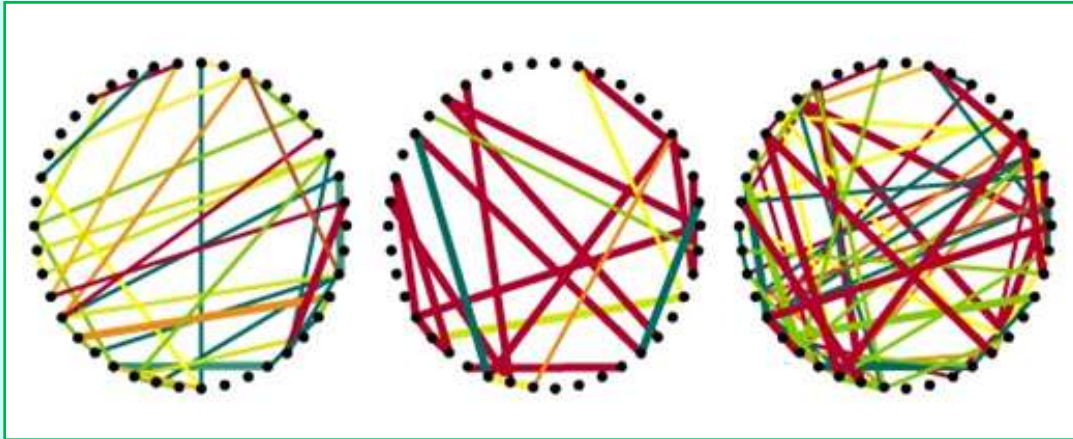
- vyšší výkonnost v život ohrožujících situacích

# Korelace buněčné aktivity během spánku s předchozí aktivitou při hledání potravy v bdělém stavu

*Spánek před  
hledáním potravy*

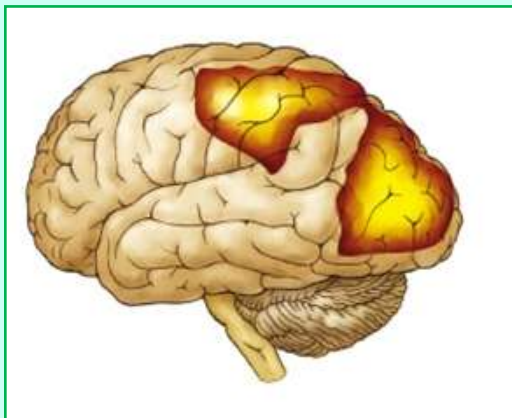
*Hledání potravy*

*Spánek po  
hledání potravy*

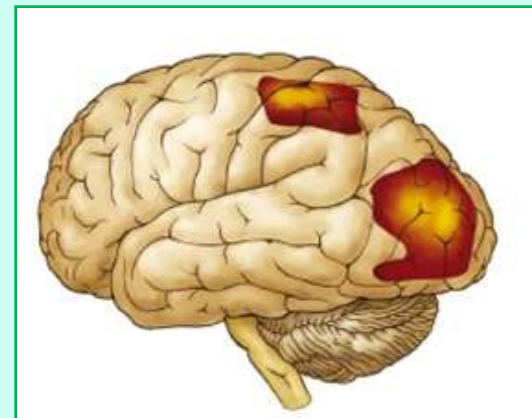


- tečky představují jednotlivé neurony hipokampu
- přímky spojují buňky aktivní (AP) ve stejném okamžiku

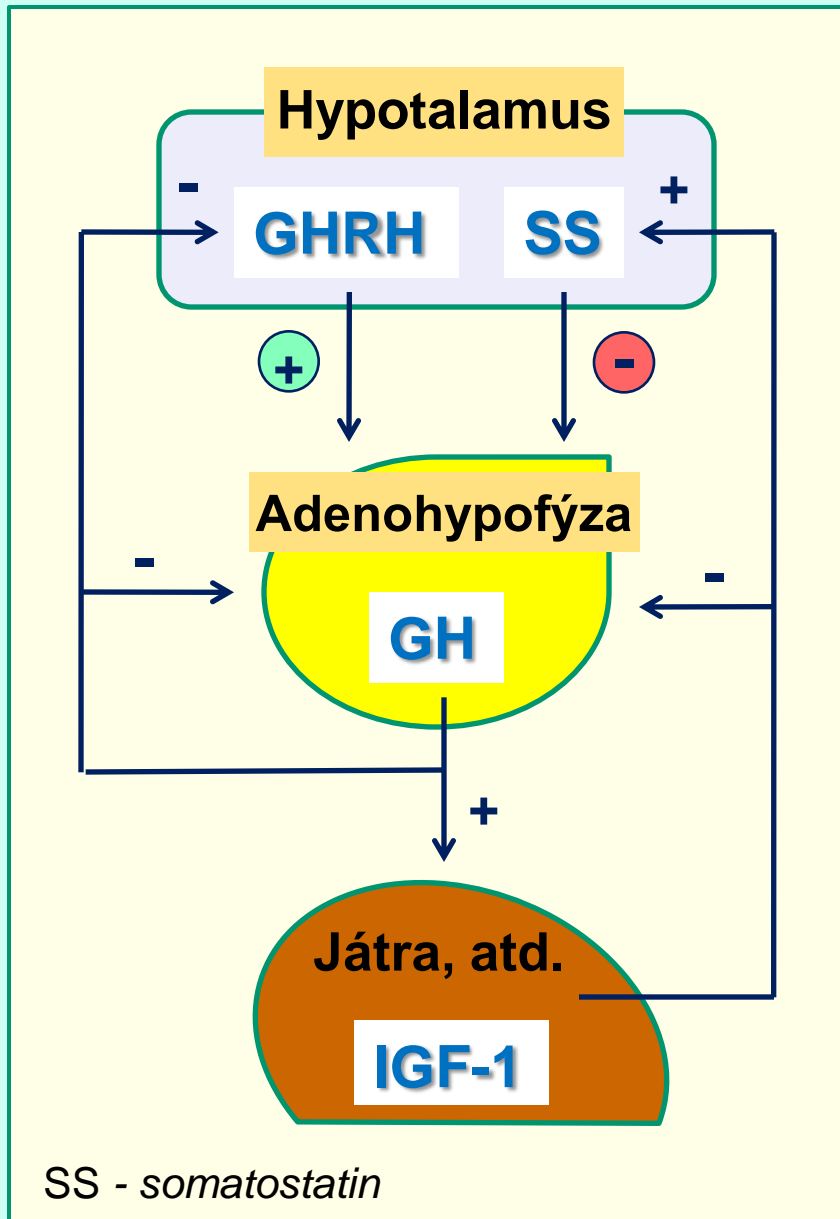
**Záznam (PET) aktivity mozku během činnosti v bdělém stavu (plnění úkolu)**



**Podobný profil aktivity mozku v REM fázi spánku během následující noci**



# Růstový hormon



## Kontrola sekrece GH

- stres, cvičení, výživa, spánek

### • GH

- snižuje odběr glukózy a její utilizaci,
- zvyšuje odběr aminokyselin a syntézu proteinů

GH primárně stimuluje sekreci **IGF-1** (Insulin Growth Factor 1) v játrech

### IGF-1

stimuluje:

- proliferaci chondrocytů (buňky chrupavky) → růst kostí
- diferenciaci a proliferaci myoblastů
- odběr aminokyselin a proteosyntézu ve svalech a dalších tkáních

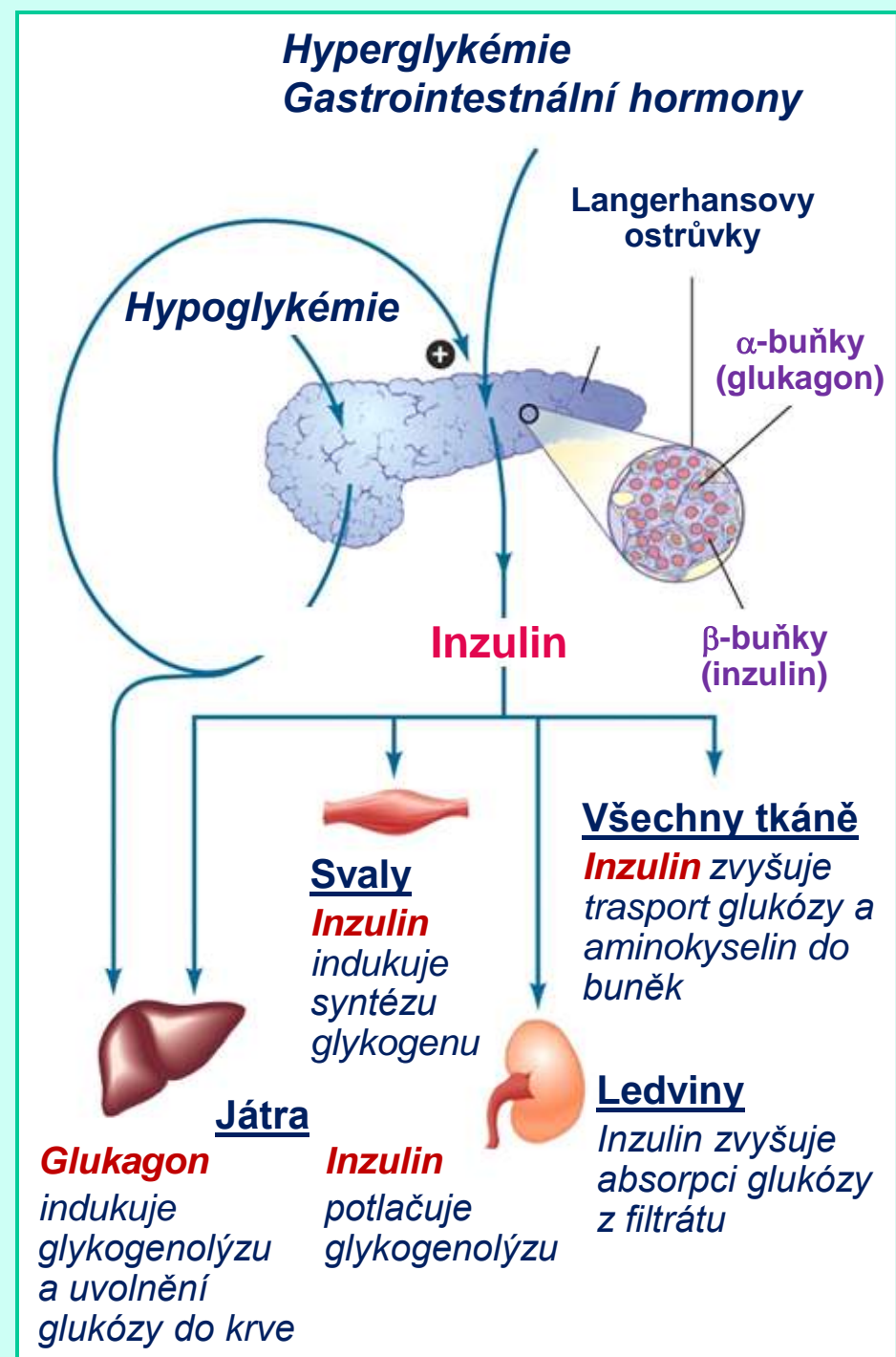
# Pankreatická osa

- **Inzulin**

- sekretován  $\beta$  buňkami při hyperglykémii
- zvyšuje odběr glukózy v tkáních

- **Glukagon**

- sekretován  $\alpha$  buňkami při hypoglykémii
- glukóza uvolněna z tkání zpět do krve



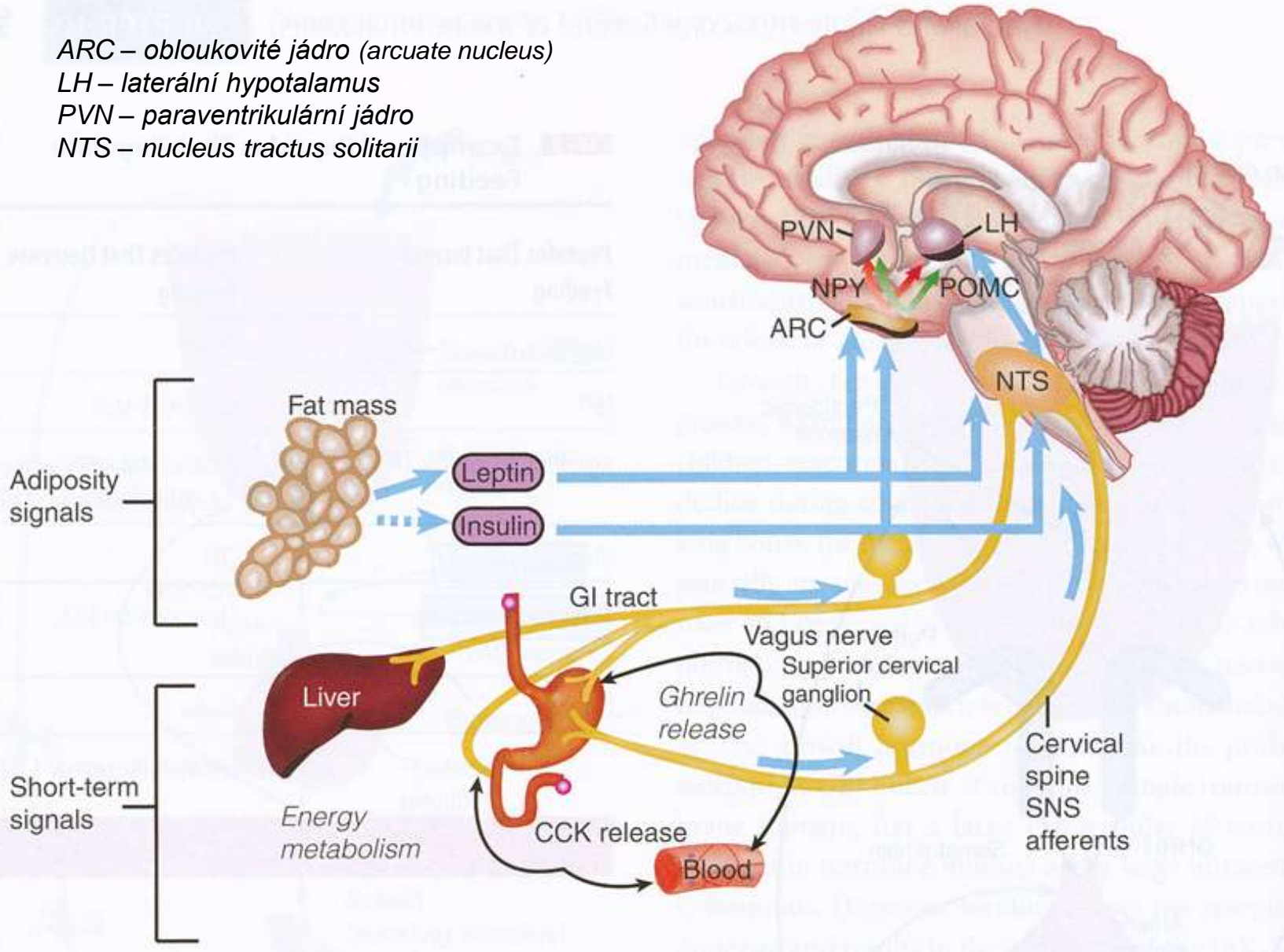
# Příjem potravy a energetická rovnováha

ARC – obloukovité jádro (arcuate nucleus)

LH – laterální hypotalamus

PVN – paraventriculární jádro

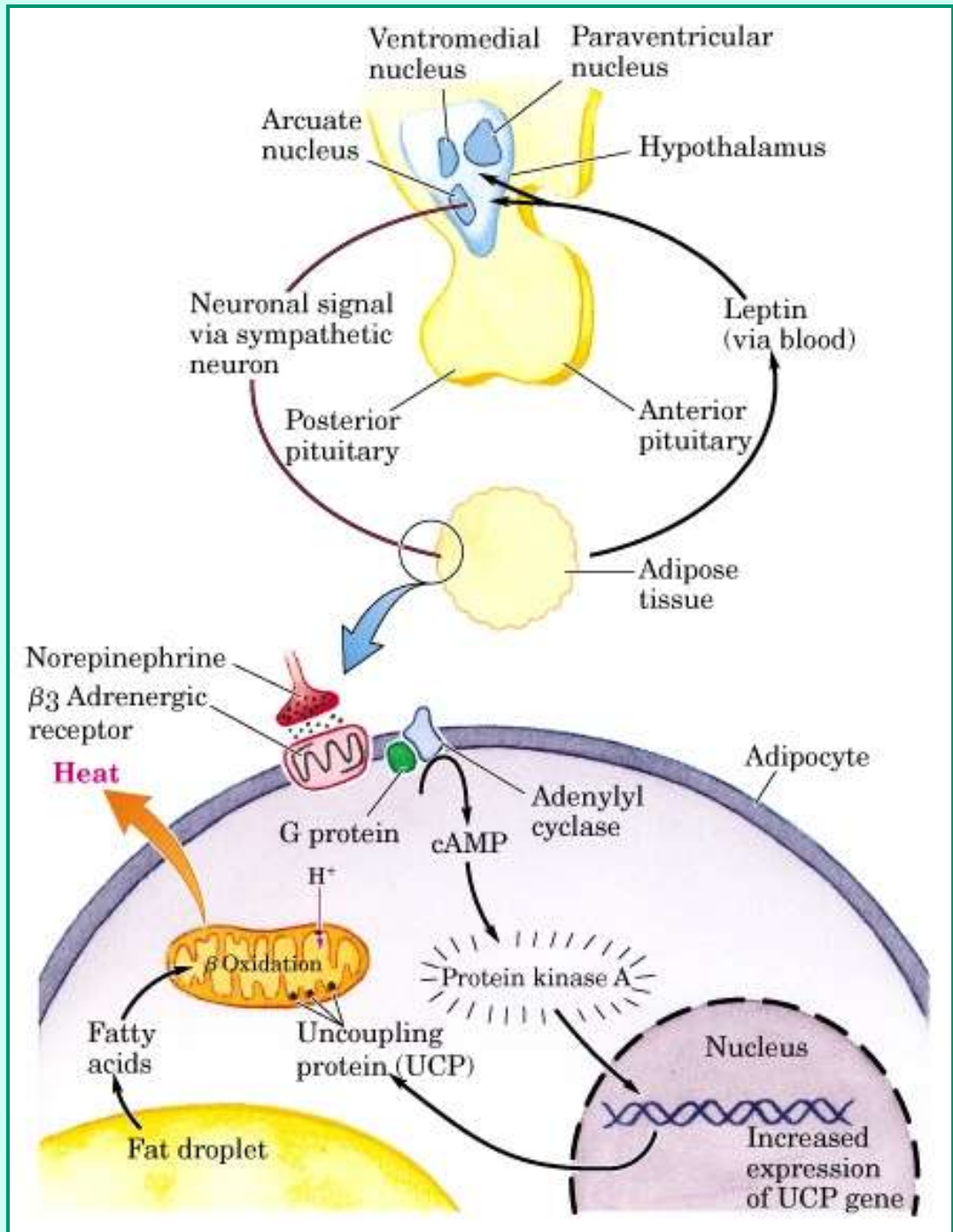
NTS – nucleus tractus solitarii



# Příjem potravy

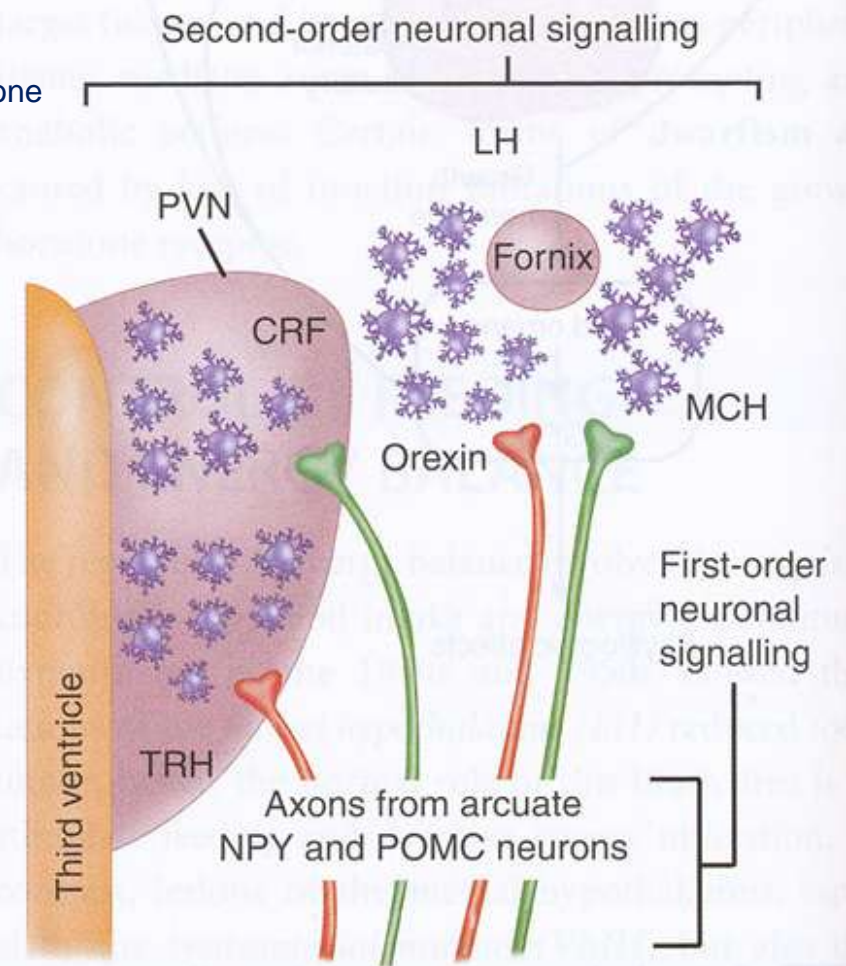
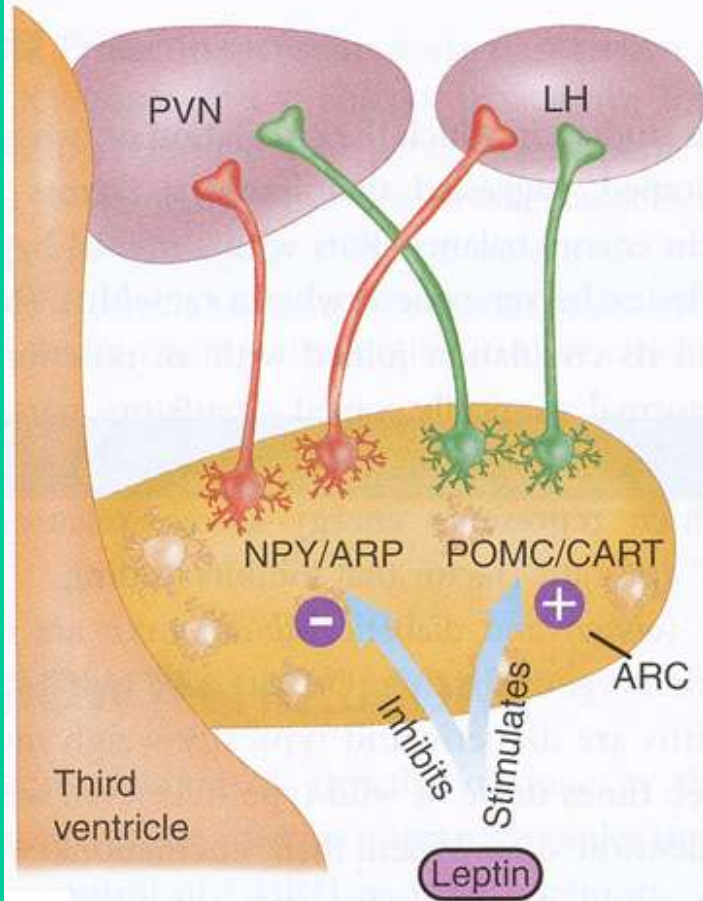
## Regulační role hypothalamu:

- Laterální jádro  
- *centrum hladu*
- Ventromediální jádro  
- *centrum sytosti*





**CRF** – corticoliberin  
**TRH** – thyreoliberin  
**MCH** – melanin concentrating hormone



**POMC** (proopiomelanocortin)  
**CART** (cocain and amphetamine-regulated transcript)

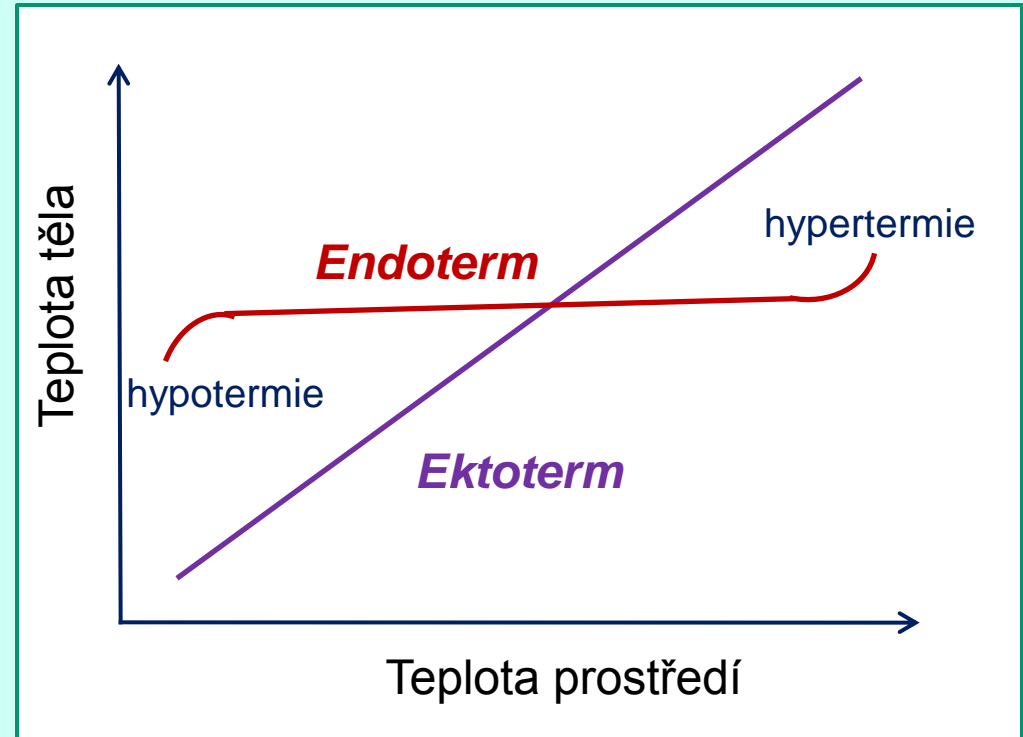
**anorexigenní účinky**

**NPY** (neuropeptide Y)  
**ARP** (agouti-related peptide)

**orexigenní účinky**

# Termoregulace

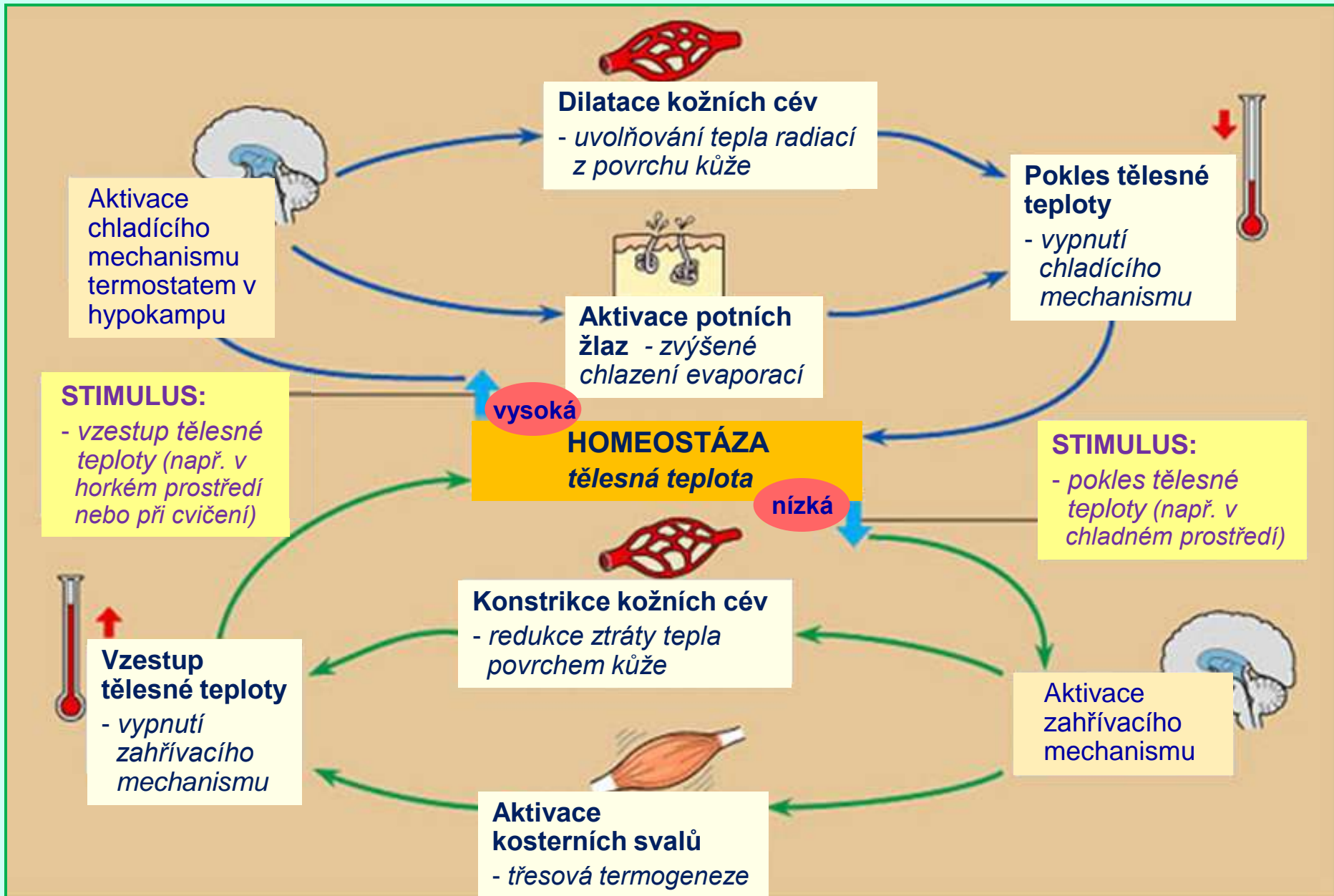
- rovnováha produkce tepla
  - *termogeneze*
  - a disipace tepla
    - *termolýza*



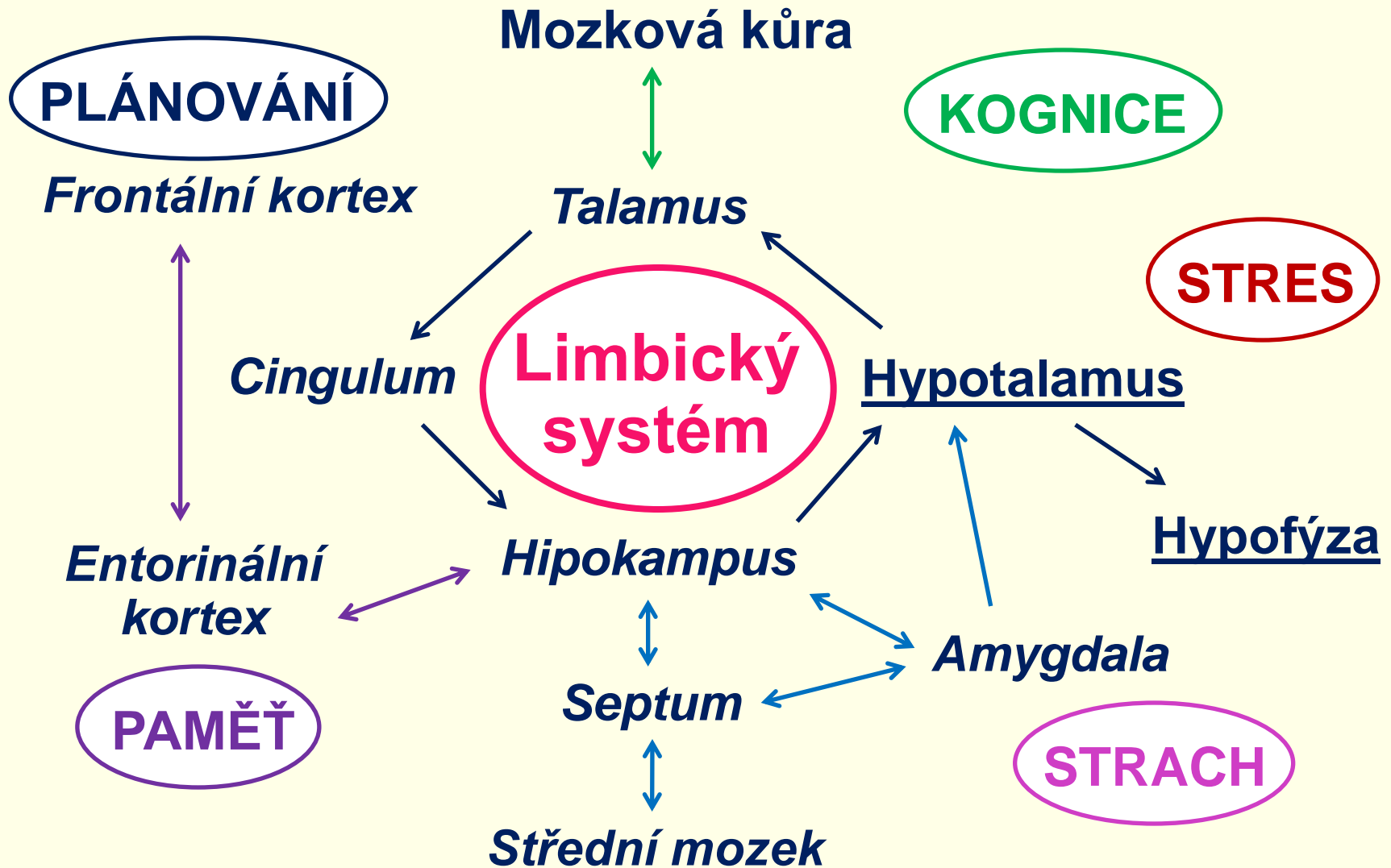
Kontrola produkce a disipace tepla → **hypotalamus**  
- *via autonomní nervový systém a endokrinní systém*

- **Produkce tepla závisí na energetickém metabolismu**
  - u člověka – v klidu: ~ 56% vnitřní orgány, ~ 18% svaly a kůže
  - při tělesné námaze: ~ 90% svaly

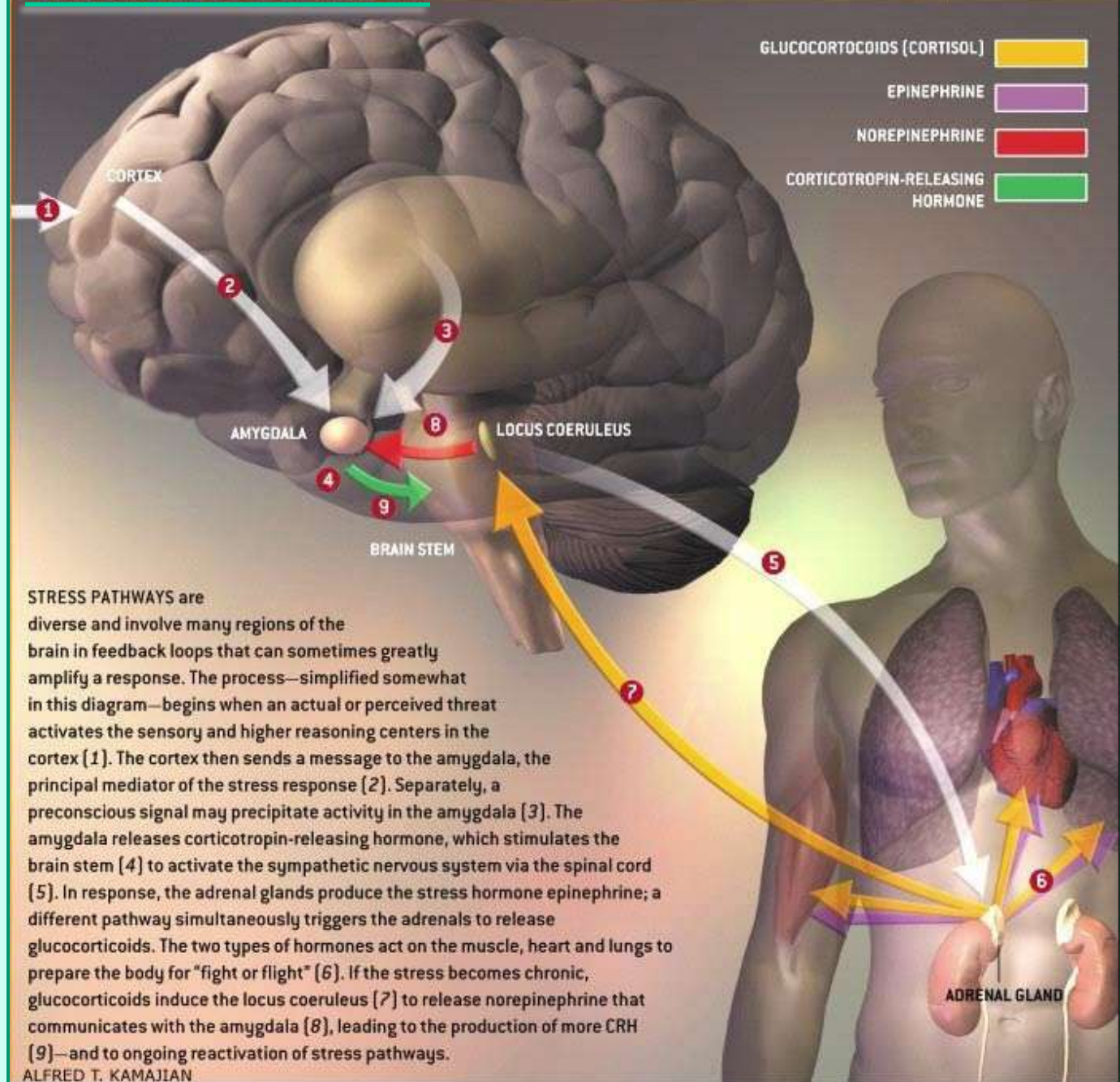
# Termoregulace



# Neuroendokrinní stresová odpověď



## VICIOUS CYCLE OF STRESS



# Reakce strachu & Reakce zuřivosti

- Fright
- Fight
- Flight

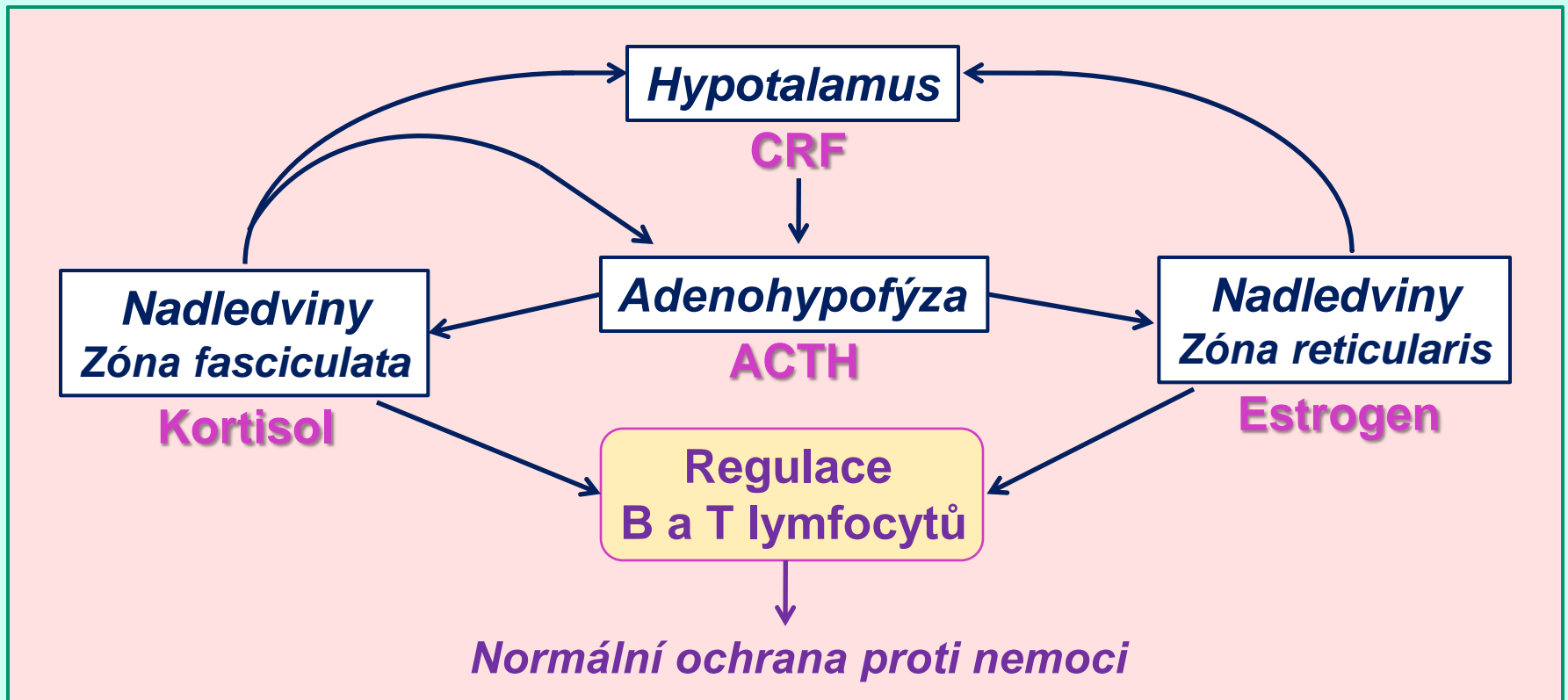
# Osa

**HPA** (*hypotalamus – hypofýza – nadledviny*) a

**HPT** (*hypotalamus – hypofýza – tyreoidea*)

normalizují

**IMUNITNÍ SYSTÉM**



# Role HPA osy při nemoci

**Stress:** *infekce, trauma, popáleniny, nemoc, operace*

→ **kortisol** ↑ (vzestup přibližně uměrný závažnosti)

- zaniká denní variace v produkci kortisolu

**Stimulace HPA osy** → zvýšení hladin cirkulujících cytokinů a dalších faktorů

Nadbytek zánětových cytokinů během sepse:

→ ***systemická nebo tkáňově specifická rezistence ke kortisolu***

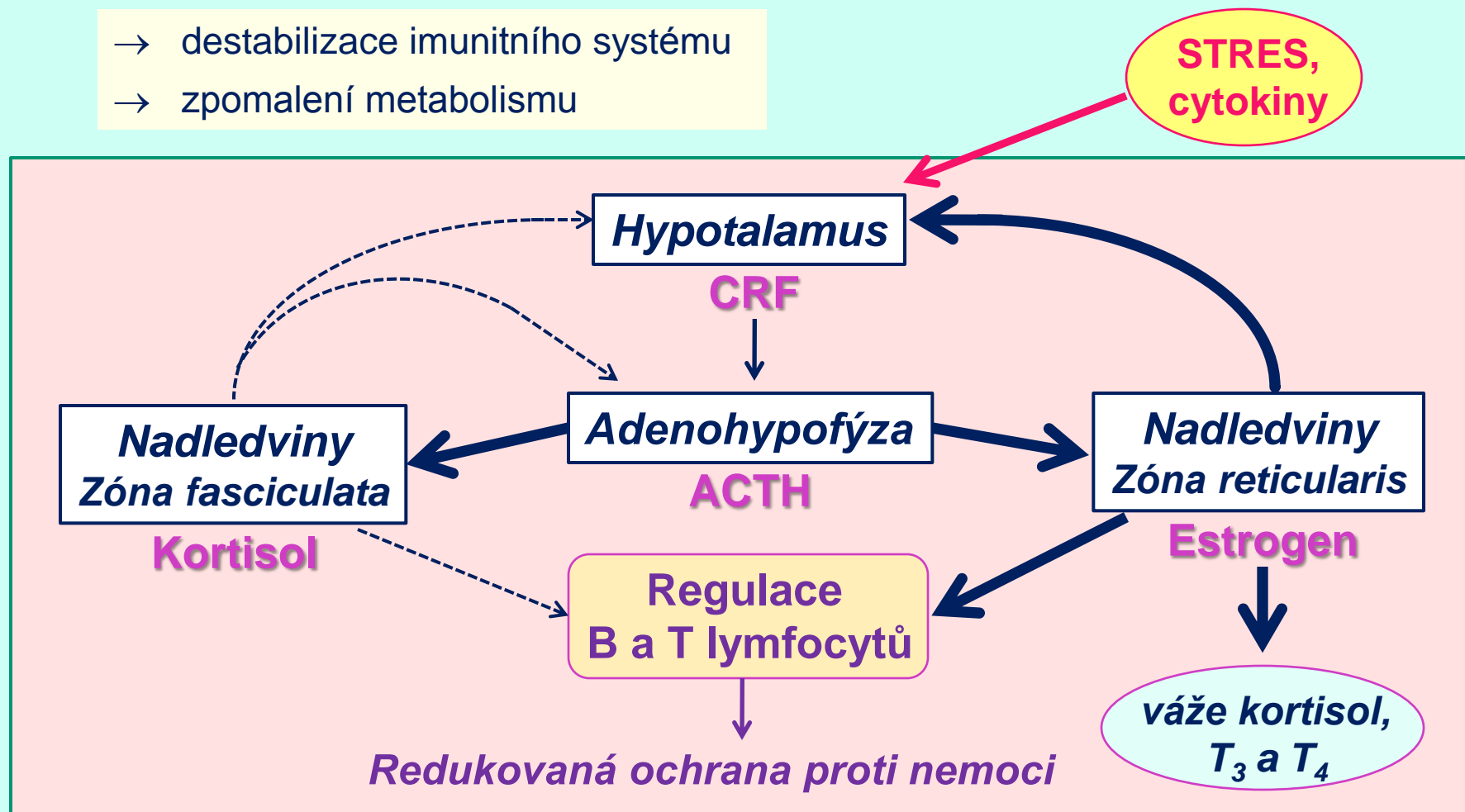
- potřeba zvýšit dávku kortikosteroidů u pacientů vystavených stresu

# Deficit/nerovnováha kortisolu

- vyvolá nadprodukcí ACTH  
... nadbytek estrogenu  
estrogen – váže kortisol,  $T_3$  a  $T_4$

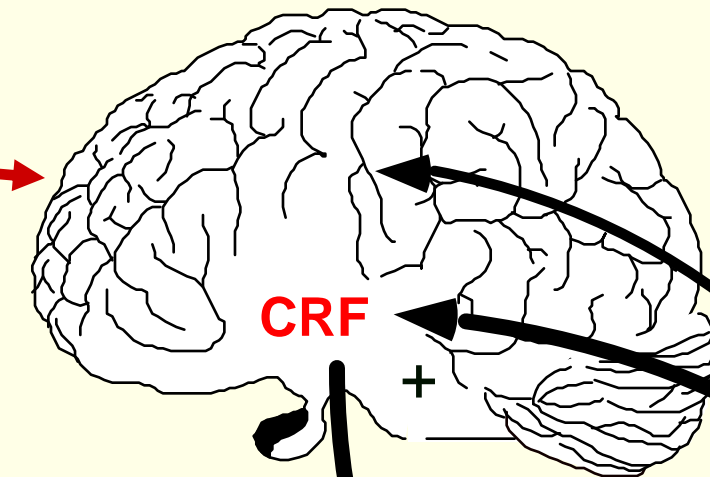
- destabilizace imunitního systému
- zpomalení metabolismu

**Terapie** – podání fyziol. dávek  
hydrokortisonu a tyreoidních hormonů  
→ obnovení normální imunitní regulace





**STRES**



**CRF**

+

**ACTH**



+

**Nadledviny**

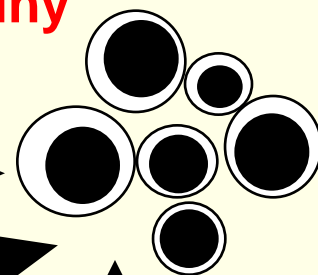
**Sympatikus**

**Katecholaminy**

**Kortisol**

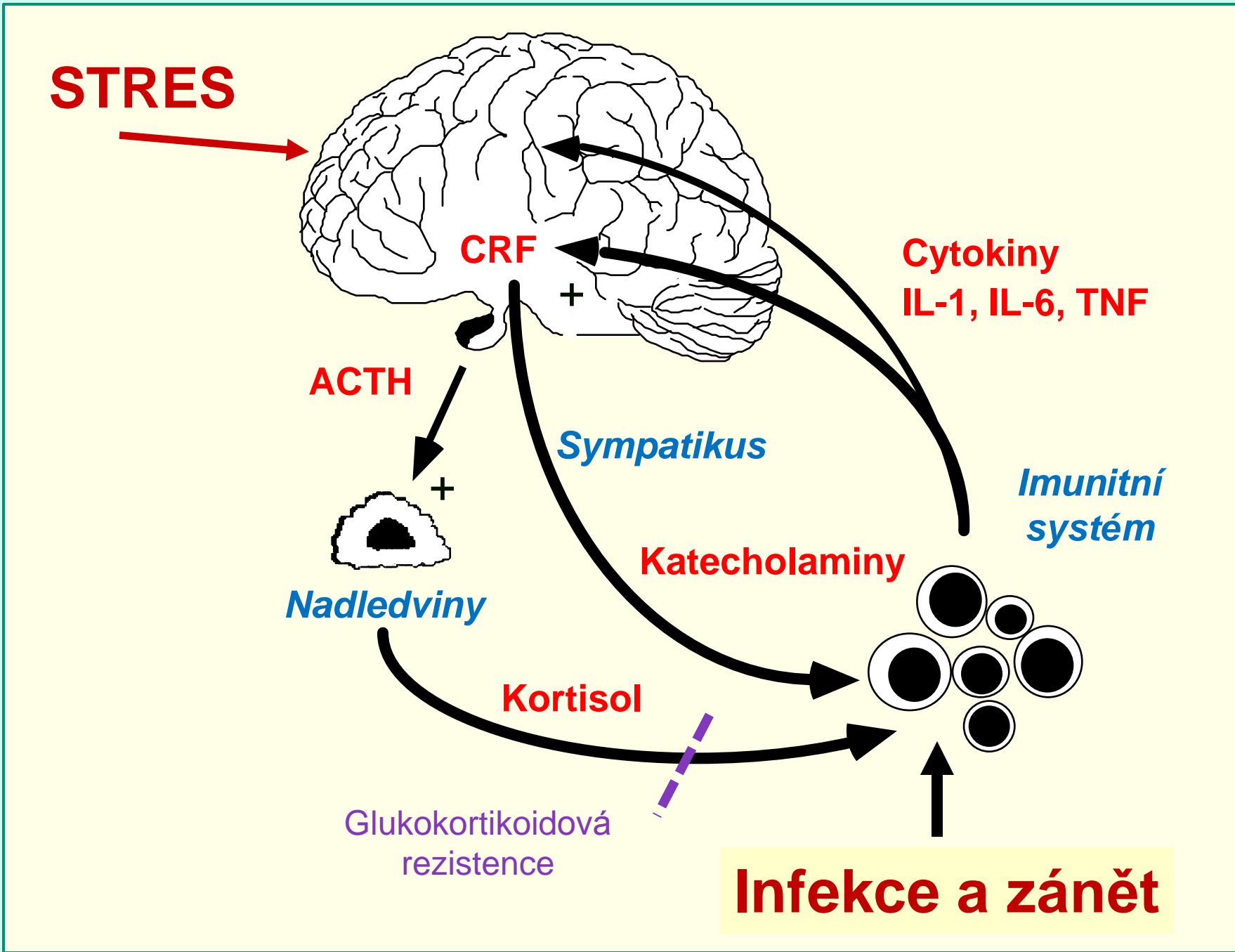
**Cytokiny  
IL-1, IL-6, TNF**

**Imunitní  
systém**



Glukokortikoidová  
rezistence

**Infekce a zánět**



# Horečka

- *abnormálně zvýšená tělesná teplota: přes 37°C*
  - výsledek posunu v nastavení set-pointu termostatu hypotalamu
  - **vlivem prostaglandinů**  
*(jejich syntéza stimulována působením pyrogenů)*
  - ... zvýšení rychlosti metabolismu a svalový třes (... *termogeneze*)
  - zvýšení teploty
  - zimnice – pocit chladu, studená kůže (důsledek vazokonstrikce)

- **Pyrogeny:** *exogenní* – LPS, toxiny (z bakterií)  
*endogenní* – TNF, IL-1 (z fagocytů)

# Benefits horečky při infekci a zánětu

- *Usmrcení a inhibice růstu některých mikroorganismů*
- *Lysozomální rozklad a autodestrukce infikovaných buněk – prevence replikace virů*
- *Indukce heat shock proteinů posilujících odpovědi lymfocytů na antigeny mikrobů*
- *Zvýšení pohyblivosti leukocytů, účinku fagocytózy, facilitace imunitní odpovědi (aktivace buněk specifické imunity) a procesu reparace tkání*
- *Zvýšení produkce a zesílení účinku interferonů*

# Deprese a imunitní systém

- ♦ *Vzestup proteinů akutní fáze*
- ♦ *Zvýšení markerů buněčné aktivace*
- ♦ *Zvýšené hladiny prozáněťových cytokinů*

## Prozáněťové cytokiny indukují chorobné chování

- Únava, vyčerpání
- Ztráta chuti
- Poruchy spánku
- Sociální odtažítost
- Snížené libido
- Skleslá nálada
- Neklid
- Bolesti