

Neurobiologické faktory

V této kapitole je popis anatomických, buněčných a molekulárních struktur, chemických systémů mozku a jejich vztah k duševním onemocněním.

Biologická psychiatrie popisuje

- patologické procesy v mozku doprovázející duševní poruchy
- mechanismus působení psychofarmak a psychoaktivních látek

Základy funkční neuroanatomie

Centrální nervová soustava (mozek a mícha) je řídicí centrum organismu. Její základním cílem je udržet homeostázu organismu. Zpracovává informace z vnějšího a vnitřního prostředí, které se k ní dostávají a na základě nich vytváří a reguluje odpověď. Funguje rovněž jako prediktor stavů na základě asociace signálů (např. u podmíněných reflexů).

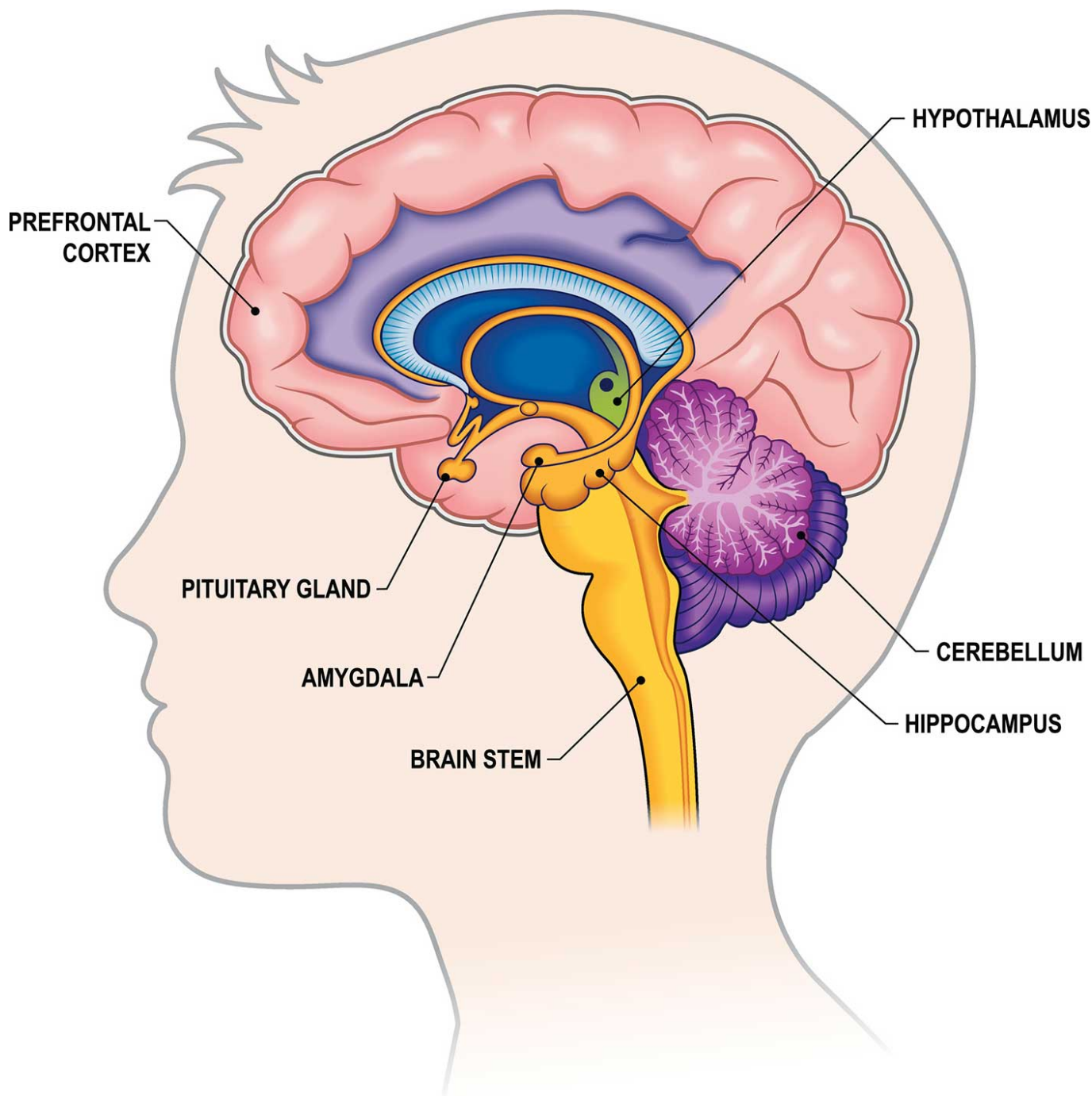
Mozek se skládá z vzájemně propojených neuronových sítí a funkčních drah mezi nimi vzniklých. Šedá hmota obsahuje těla neuronů (viz níže) a dendrity a bílá hmota obsahuje zejména axony s myelinovými pochvami. Shluky těl neuronů s určitou specifickou funkcí a propojením k ostatním částem mozku nazýváme **jádra (nucleus - nuclei/ ncl.)**.

Jednotlivé mozkové struktury a jejich propojení jsou mimo jiné biologickým základem psychických funkcí (vědomí, paměti, myšlení, emočních reakcí, kognitivního zpracování dějů, vnímání...). **Narušení jejich struktury, nebo funkce má korelát v projevech psychických funkcí. Specifický druh jejich narušení hraje roli u duševních poruch.**

(zdroj obrázků a info mimo uvedené zdroje [Wikiskripta](#) [Hopkins Medicine](#))

Anatomické rozčlenění CNS nesleduje jeho funkční členění, některé funkční systémy a celky mají součásti z několika oddílů mozku:

- Mícha
- Mozkový kmen (prodloužená mícha, varolův most- *pons varoli*, střední mozek- *mesencephalon*)
na obrázku žlutě
- Mozeček - *cerebellum*
- Mezimozek - *diencephalon* (epithalamus, thalamus, metathalamus, subthalamus a hypothalamus) na obrázku tmavě modrá
- Koncový mozek - *telencephalon*



Prodloužená mícha - je nutná k přežití, reguluje srdeční tep, dýchání, proudění krve, hladiny kyslíku a oxidu uhličitého, reflexy jako kašel, kýčání, zvracení, polykání.

Pons (varolův most) - jsou zde jádra 12 hlavových nervů regulujících svaly obličeje, cit v obličeji, sluch, držení rovnováhy etc.

Střední mozek (Mesencephalon) - složitá struktura, jsou zde jádra a nervové dráhy sloužící k regulaci různých funkcí, sluch, pohyb, odpovědi na vnější podněty, jsou zde důležitá jádra **ventrální tegmentální area (VTA)** a **substantia nigra (SN)** bohaté na **dopaminergní (dopamin produkující)** neurony, kterých dráhy mají vliv na vznik závislosti a schizofrenie, dále degenerativní porušení SN vede k M. Parkinson. Mesencephalon obsahuje periakveduktální šed', starou strukturu, která vysílá signály do amygdaly o bolesti. (stimulací lze vyvolat panické ataky, bývá zbytnělá při panické poruše)

Mozeček (Cerebellum) - má dvě hemisféry. Hlavní funkcí je udržování stability chůze a stoje, regulace a vyrovnávání volných pohybů (inhibice). Studuje se jeho role v regulaci emocí a sociálního

chování.

PODKOROVÉ STRUKTURY - MEZIMOZEK - *diencephalon*

Hypofýza - hlavní hormonální žláza řídící funkci ostatních hormonálních žláz v těle (štítnou žlázu - *TSH thyreostimulační hormon*, nadledvinky - *ACTH adrenokortikotropní hormon*, ovaria (vaječníky) *FSH-folikulostimulační hormon*, varlata - *LH -luteinizační hormon*), vylučuje prolaktin, růstový hormon, oxytocin, ADH -antidiuretický hormon. Její funkce je řízená z hypothalamu.

Hypothalamus - nachází se nad hypofýzou a řídí její funkci (vylučuje stimulační hormony - *CRH - kortikoliberin*, *gonadoliberin GnRH*, *thyreoliberin TRH*, a inhibiční hormony **např. dopamin, který inhibuje vylučování prolaktinu z hypofýzy (tuberoinfundibulární dráha)**, nebo somatostatin inhibující výdej růstového hormonu), je to rovněž nejvyšší integrační a **řídící centrum autonomního nervového systému**, reguluje tělesnou teplotu, synchronizuje spánkové rytmy, kontroluje hlad a žízeň, hraje roli v některých aspektech emocí (libost a nelibost při naplnění/nenaplnění určitého motivačního úsilí) a paměti.

Thalamus - nazývá se též "brána vědomí", obsahuje jádra, kde se **integrují a převádí** signály z nižších oddílů mozku (mícha, kmen, mozeček, bazální ganglia) do mozkové kůry. Děje v mozku odehrávající se subthalamicky (které neprojdou thalamem do kůry) si neuvědomujeme. Některá jeho jádra jsou součástí limbického systému.

Amygdala - mandlový útvar nacházející se v hloubce temporálního laloku. Má roli v řízení emocí, paměti, je spojená se **stresem**, strachem a agresí. Aktivuje se při stresu a spouští reakci "**Fight**" or "**flight**". Je to takový mozkový alarm. Reaguje na signály i potenciálního ohrožení. Míra její reakce je regulovaná z prefrontální kůry kognitivně - myšlením - když kognitivně vyhodnotíme že se o ohrožující podnět nejedná, tak se její reakce ztiší. Naopak, když kognitivně vyhodnotíme, že se jedná o ohrožující podnět, může se její signál zesílit. Reaguje na podněty rychleji než prefrontální kůra. Pokud je regulace kortexu oslabená, nebo je amygdalová reaktivita zesílená, vede to k zvýšené citlivosti a stresové reakci na neutrální podněty.

Normálně, když nás něco poleká (např. neočekávané hlasité bouchnutí dveří), na pár sekund se nám rozbuší srdce, zalije nás vlna napětí, ztuhnou nám svaly, toto spouští amygdala. Když ten vjem doputuje do prefrontálního kortexu a my si uvědomujeme, že to jenom bouchli dveře a všechno je v pořádku, a zklidníme se, ten signál, že je *všechno v pořádku* vysílá do amygdaly prefrontální kortex.

Amygdalická dysregulace je základem například PTSD (posttraumatické stresové poruchy), kdy na zdánlivě neohrožující podněty ale paměťově spojené s traumatizující událostí spouští stresovou reakci.

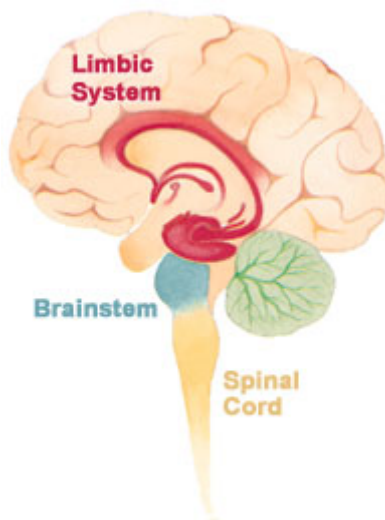
Základem **kognitivně behaviorální terapie úzkostných poruch** je zesilování prefrontální regulace amygdalické stresové odpovědi změnou v myšlení.

Hipokampus - orgán ve tvaru mořského koníka na spodu temporálního laloku je součástí hippokampální formace, řídí **paměť**, učení, vnímání a navigaci v prostoru, dostává informace z kortexu a z vnitřního prostředí (má v sobě kortikoidní receptory), hraje **roli v regulaci stresové odpovědi**. Často bývá jeho objem zmenšený u dlouhodobého stresu, deprese.

Šišinka- nachází se hluboko v mozku a je připojena kmínkem na vrcholu třetí mozkové komory. Reaguje na světlo a tmu a vylučuje **melatonin**- hormon aktivující spánek, regulující cirkadiánní rytmy a cyklus spánek/bdění.

- **Limbický systém** - velmi složitý, vzájemně propojený komplex různých struktur nacházejících se na mediální ploše mozkové hemisféry po obou stranách mezimozku shora obepnutý corpus callosum. Patří sem mimo jiné amygdala, septum verum, hypothalamus, hipokampus, některá jádra thalamu atd. Nejdůležitější funkce je **kontrola strachu, úzkosti, sociálního a emočního chování, zprostředkování libých a nelibých emocí**, podílí se na **krátkodobé**

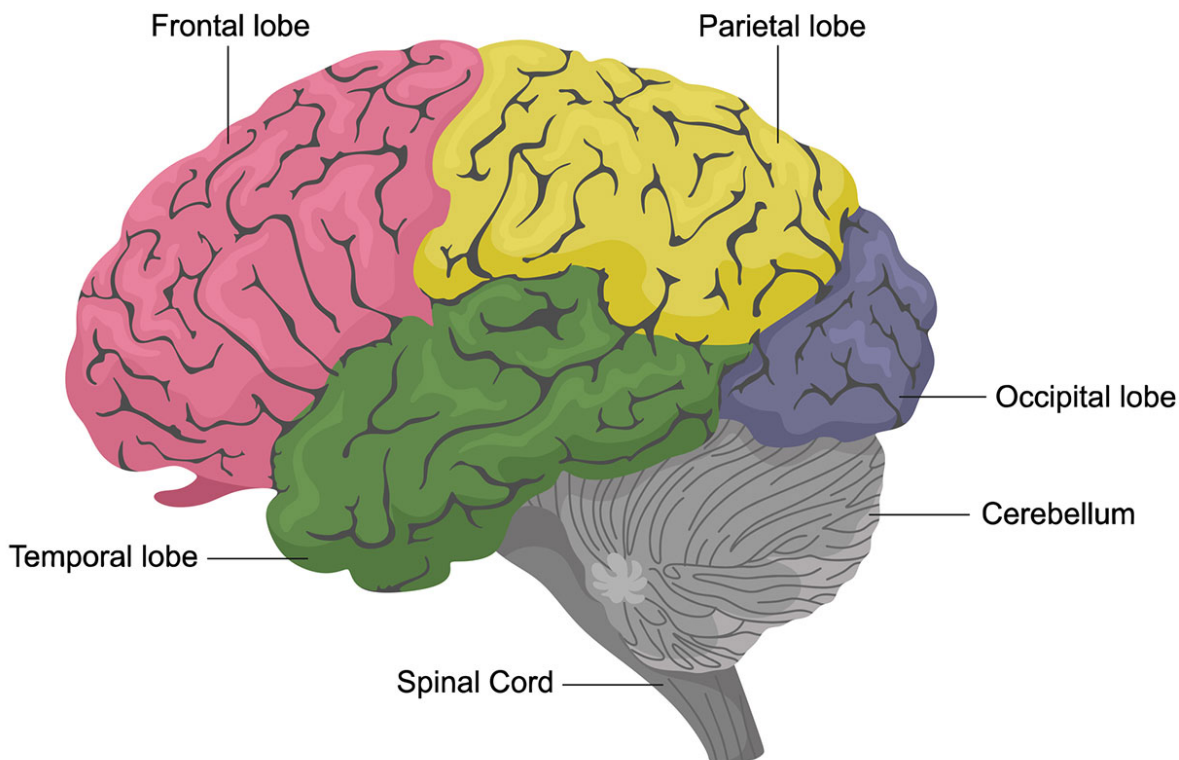
paměti, a díky napojení na hypothalamus řízení srdeční činnosti, dechové frekvence, a sekrece endokrinních žláz.



KONCOVÝ MOZEK- *telencephalon*

Skládá se ze dvou hemisfér pravá a levá ze kterých jsou obě rozdělené na 4 laloky. Mozková kůra: Kortex díky svému zvrásnění má rozlehlý povrch, činí asi polovinu hmotnosti mozku, na povrchu je šedá hmota a uvnitř bílá hmota. Pravá hemisféra řídí levou polovinu těla a levá hemisféra řídí pravou polovinu těla. Spolu komunikují pomocí Corpus Callosum (bílá struktura ve tvaru písmene C v centru mozku složená převážně z bílé hmoty a nervových drah).

Human Brain Anatomy



Frontální lalok - největší lalok mozku, odpovědný za generaci volného pohybu a volné řeči. Je zde lokalizováno *Brockovo centrum řeči*. Přední část frontálního laloku **prefrontální kůra** je odpovědná za racionální procesy, **rozhodování**, vyhodnocování situací a vědomé předvídání (kognice), na základě toho může vybrat určitý typ chování, nebo potlačit pudové motivační úsilí pokud to sociální situace vyžaduje, je odpovědný za vymýšlení strategie -**exekutivní funkce**, dále se podílí na osobnostní struktuře, udržování naučených kulturních norem a morálních zákonů, **reguluje emoční odpovědi**. (dorzolaterální prefrontální kůra- striktně racionální "ředitel", ventromediální prefrontální kůra - dostává informace z limbického systému o emočním stavu; je odpovědná za kognitivní vyhodnocování emočních informací), vypíná se během REM-spánku a orgasmu. U disociální poruchy osobnosti je celkově snižená aktivita v prefrontálním kortexu.

Parietální lalok - je odpovědný za identifikaci objektů a uvědomování si prostorových vztahů, interpretuje dotek a bolest z celého těla, je zde Wernickeho řečové centrum (zasahující i do frontálního a orbitálního laloku), které slouží k **porozumění mluveného jazyka**.

Occipitální lalok - zadní část mozku, která vyhodnocuje **zrakové informace**

Temporální lalok - je odpovědný za krátkodobou a pracovní **paměť, sluch** (vyhodnocování řeči, hudby, rytmu), obsahuje asociační oblasti k vyhodnocování polymodálních sensorických vjemů a umožňuje rozpoznat jejich význam, a do jisté míry rozeznání čichu.

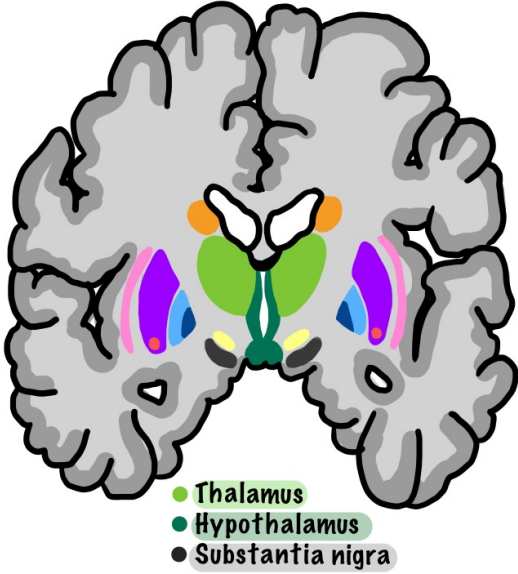
- **Bazální ganglia** - jsou součástí koncového mozku, jsou to šedá jádra zanořená do bílé hmoty zevně od thalamu, uplatňují se při vytváření a řízení **pohybu** (iniciace pohybu, regulace plynulosti), kognitivních funkcích (**prostorová paměť a orientace**), mají propojení s limbickým systémem, frontální a prefrontální kůrou, mozečkem... Patří sem *striatum (Ncl. Caudatus,*

putamen), pallidum, ncl. Subthalamicus.

- **ncl. accumbens**- součást předního striata, **patří do limbického systému** - sprostředkovává kognitivní zpracování **motivace, averze, odměny**, pozitivního podmiňování (zásadní role ve vzniku **závislosti**) obsahuje dopaminergní receptory, jeho spojení s ventrální oblastí v mesencephalu (VTA) (*mesolimbická dopaminergní dráha*) je odpovědné za systém odměny ale i významotvornosti vjemů, má se za to, že narušením funkce - patologickou hyperaktivitou vznikají **pozitivní příznaky u schizofrenie** (halucinace, bludy, paranoidita).

Bazální ganglia (BG)

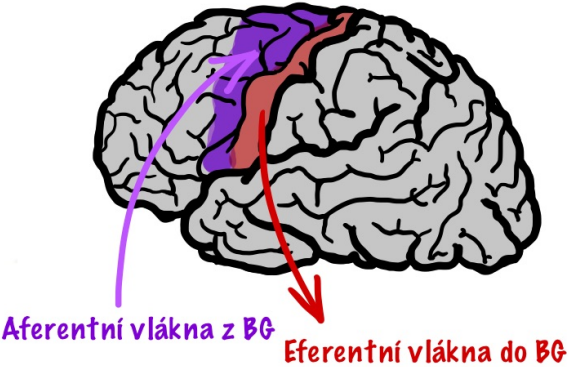
- **Nucleus caudatus**
- **Putamen**
- **Pallidum externum**
- **Pallidum internum**
- **Nucleus subthalamicus**
- (Amygdala)
- (Clastrum)



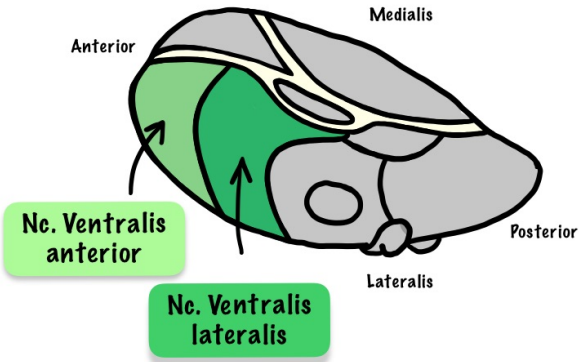
Funkce: plynulé, cílené a přesné pohyby
Spojení: kortex, thalamus, retikulární formace atd.

Premotorický kortex

Primární motorický kortex



Thalamus



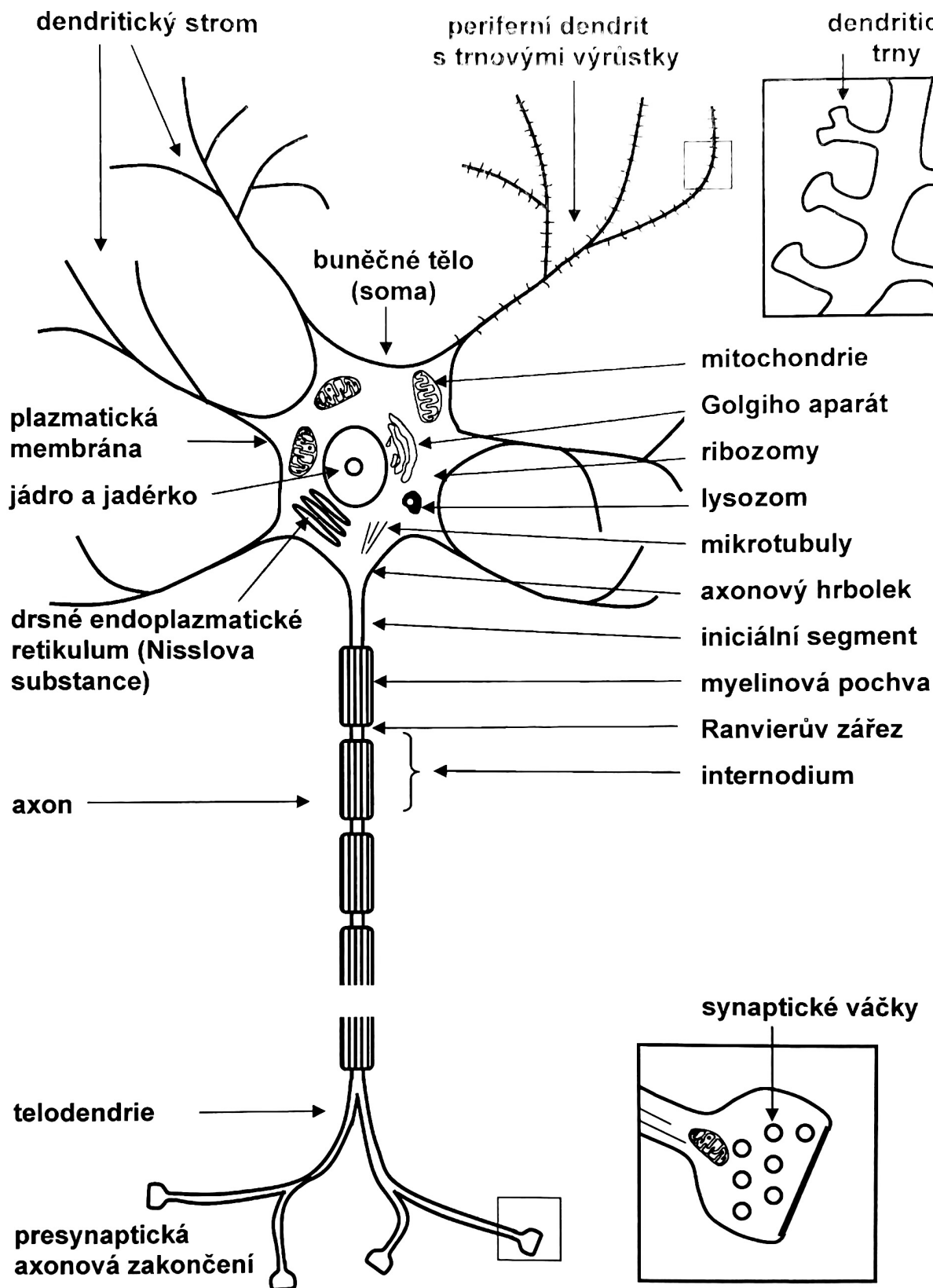
Základy neurobiologie

Reflex - základní funkční jednotka nervové soustavy (receptor → aferentní dráha → centrum → eferentní dráha → efektor)

Neuron (nervová buňka) Základní morfologická jednotka centrální nervové soustavy.

Glie - pomocné buňky nervové soustavy, mají různé doplňkové funkce (metabolickou, mechanicky ochrannou, imunitní...). Například oligodendrocyty vytváří kolem axonů myelinovou pochvu, která urychluje šíření signálu.

[Skladba neuronu](#)



Obr. 1.1 *Struktura neuronu*

Neurony mezi sebou přenášejí informace. Přenos signálu neuronem se děje na základě změny elektrického napětí na membráně neuronu - **membránový potenciál**.

Klidový membránový potenciál - Vnitřek membrány je v klidu negativně elektricky nabitý oproti okolí díky rozdílné koncentraci elektricky nabitých iontů na obou stranách membrány: tento stav se

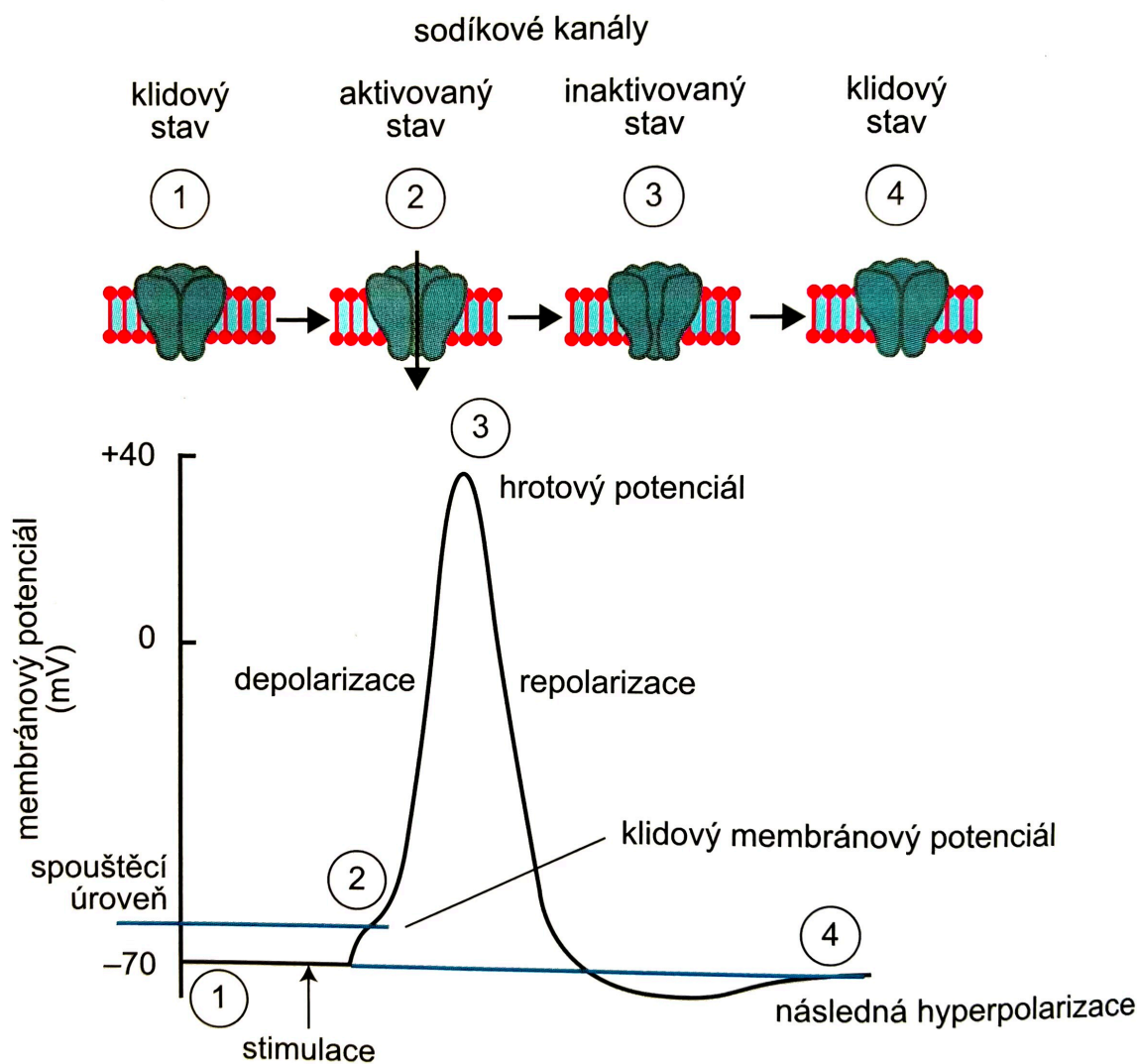
nazývá **“polarizace”** v základním stavu je kolem -70mV .

Elektrické napětí na semipermeabilní (polopropustné) cytoplasmatické membráně neuronu je v klidovém stavu udržované proteinovou konstrukcí vnořenou do membrány - Na K ATPáza- sodnodraselná iontová pumpa (přesouvá za 1 molekulu ATP 3 ionty sodíku ven a 2 ionty draslíku dovnitř neuronu). Na svoje fungování potřebuje velké množství energie.

Akční potenciál - depolarizace membrány (změna z negativního náboje na pozitivní) se šíří od těla neuronu po axonu k synaptickému zakončení.

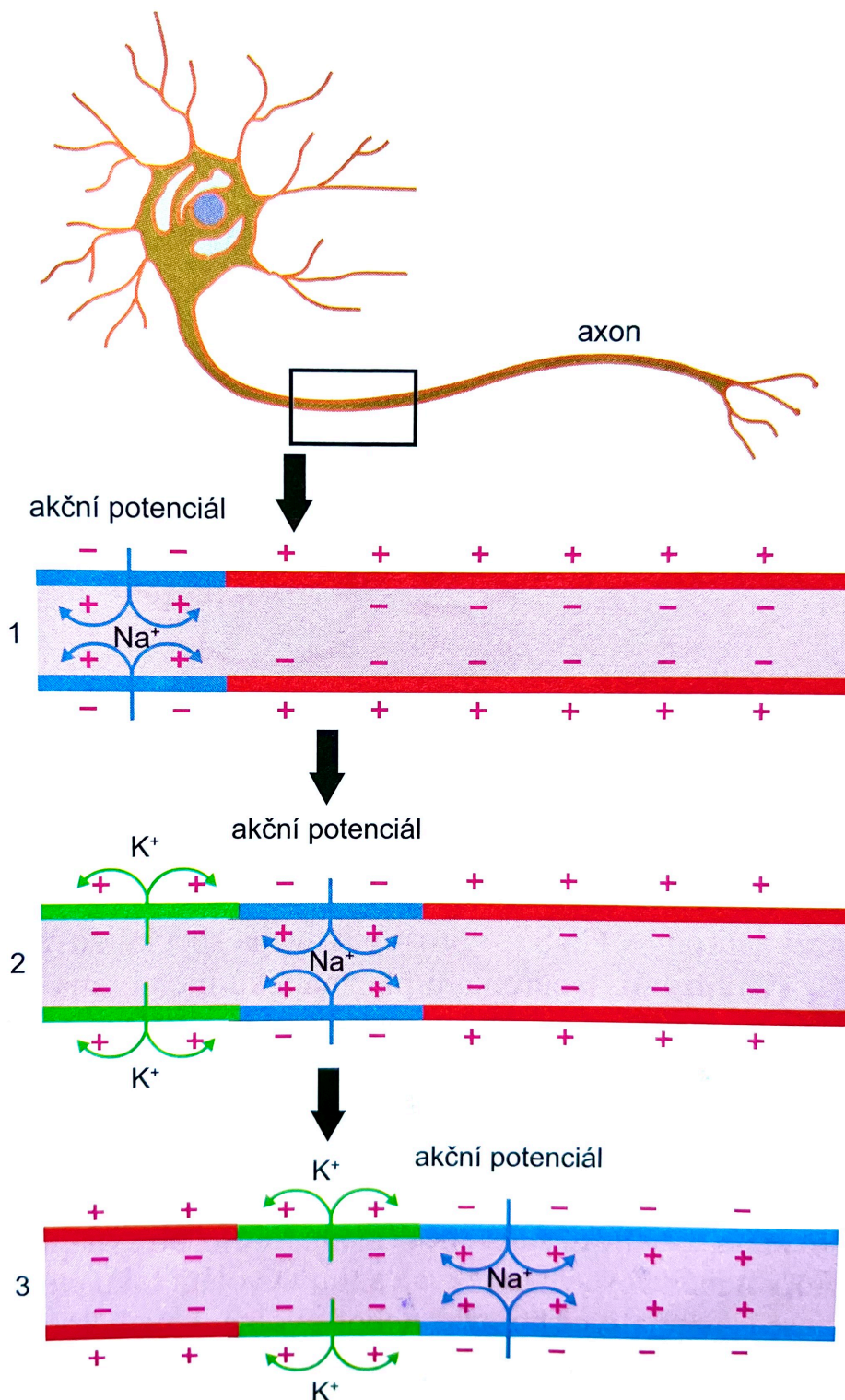
V těle neuronu se kumuluje součet elektrických signálů přijatých od jiných neuronů cestou dendritů. Tyto signály jsou buď **excitační (depolarizující membránu-** měnící membránový potenciál na kladnější), nebo **inhibiční (hyperpolarizující membránu-** měnící membránový potenciál na ještě více záporný).

Pokud převyšuje signál excitační a je dostatečně intenzivní (tzv. generátorový potenciál) v iniciálním segmentu axonu, který se nachází těsně před prvním myelinovým segmentem vzniká akční potenciál (Jakmile depolarizace membrány dosáhne určitého bodu- ca -55mV , otevřou se sodíkové kanály, které dále stimulují depolarizaci influxem iontů sodíku dovnitř membrány). To spouští kaskádu depolarizace a membránový potenciál se na chvíli mění na pozitivní.



Obr. 2.5 Akční potenciál

Vzhledem k tomu, že právě depolarizovaná membrána zůstává nějaký čas refrakterní (nelze opět depolarizovat) šíří se vzruch **vždy pouze jedním směrem** od iniciálního segmentu u těla neuronu po axonu k terminálnímu synaptickému zakončení.



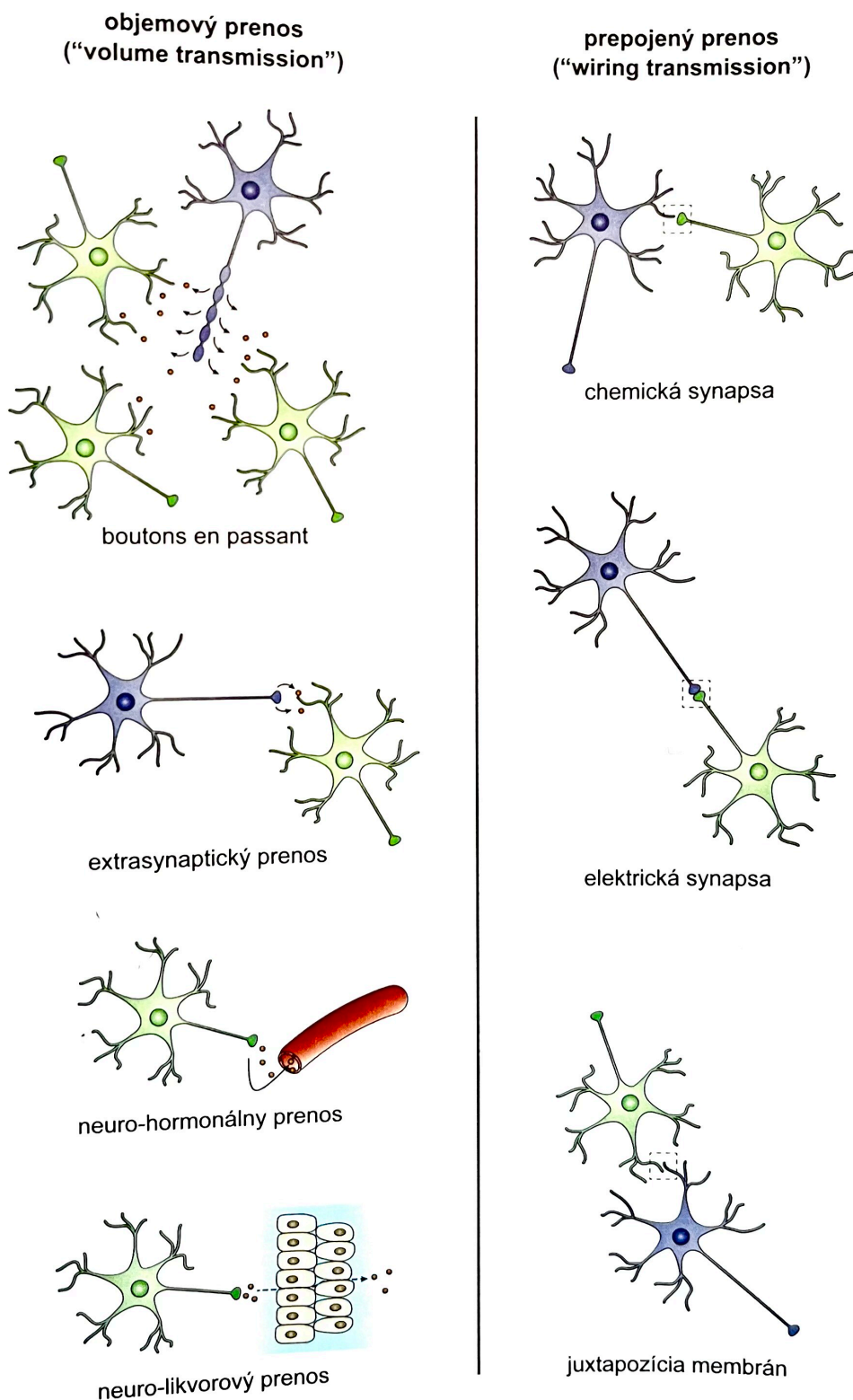
Obr. 2.8 *Vedení vzruchu*

Neurotransmise - přenos signálu mezi jednotlivými neurony Signál se šíří buď prostřednictvím propojení mezi neurony - **synapse** může být buď chemická - zprostředkována chemickými látkami

neurotransmitery (neuropřenašeči), které jsou vyráběné a skladované v neuronech a uvolňované z axonových zakončení., nebo elektrická- zprostředkovaná tight junctions mezi membránami dvou neuronů. Dále se signál může šířit objemovým přenosem, když se uvolní neurotransmitter z axonového zakončení mimo synaptickou štěrbinu a má tak dosah na větší počet okolitých neuronů.

Obrázok 7.2

Schematické znázornenie jednotlivých typov komunikácie v nervovom systéme
(upravené podľa [4,5])

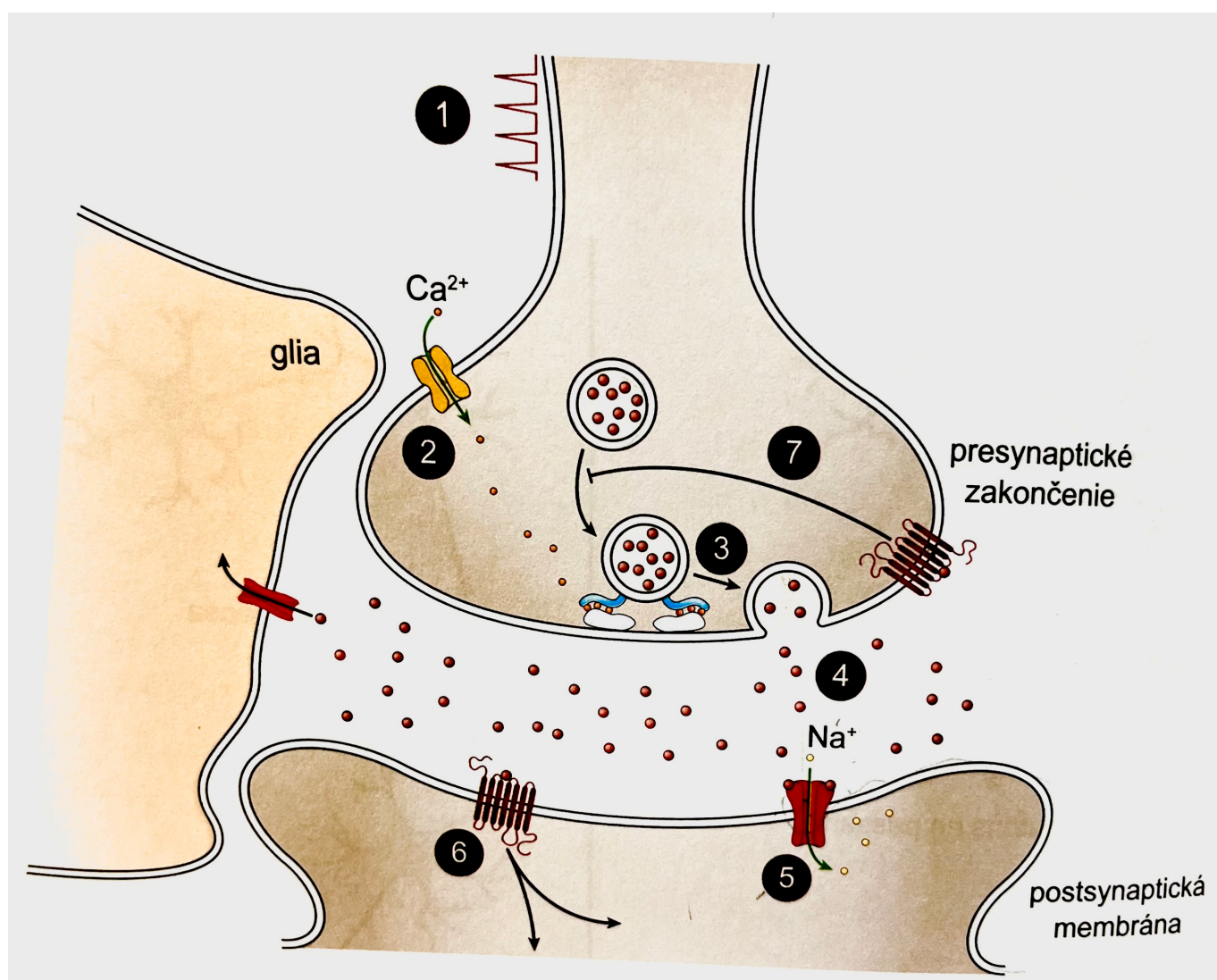


Chemická synapse

Složení:

- **Presynaptická část** (synaptické zakončení termínálních větví axonu prvního neuronu). Produkuje, uvolňuje a zpětně vychytává neurotransmitter. Neurotransmitter je v synaptických zakončeních skladován ve váčcích (vezikulách)
- **Synaptická štěrbiná**- do ní se uvolňuje neurotransmitter z presynaptické části (může obsahovat enzym rozkládající neurotransmitter)
- **Postsynaptická část** (spravidla dendrit druhého neuronu) - obsahuje receptory pro daný neurotransmitter

Receptory jsou proteinové konstrukce vnořené do membrány, které po své aktivaci můžou provádět změny na membráně nebo v buňce. Svou stavbou jsou specificky citlivé. Jen určitý typ molekuly se může na jejich povrch navázat a aktivovat je. Receptory v nervovém systému reagují na neurotransmitery a neuromodulátory. (dělíme je podle toho na serotoninové, dopaminové etc.)



Synaptický přenos

Akční potenciál doputuje k synaptickému zakončení (1), kde se nachází napětově řízené iontové kanály pro ionty vápníku, ty se působením membránové depolarizace aktivují (2), způsobí proudění vápníku dovnitř buňky a v důsledku toho splynutí vezikul s membránou (3) a vylití neurotransmiteru do synaptické štěrbiny (4).

Účinky neurotransmiteru po jeho vylití:

- Na postsynaptické membráně (membrána druhého neuronu) : navázání na receptory (podle typu receptoru)
 - **Ionotropní** (chemicky řízené iontové kanály) (5)
 - zprostředkují efekt na membráně - jejich aktivací dochází k jejich otevření/ uzavření a přesunu iontů přes membránu - v důsledku toho excitace/inhibice dalšího **vedení signálu** neuronem.
 - **Metabotropní** (modulační) (6)
 - regulují **děje uvnitř buňky** - zasahují do metabolismu neuronu, důsledky jejich působení trvají dny až měsíce, podílí se na strukturálních a funkčních změnách na synapsích. zodpovídají např. za výsledný stupeň reaktivity nervového systému, mají význam např. na emoční reaktivitě a regulaci (bývají cílem farmakoterapie)
 - změny **genové exprese** druhého neuronu (syntéza nových proteinů, receptorů)
 - **trofické** změny (ovlivňování růstu nových zakončení, migrace, diferenciací, maturace synaps a zánik buněk)
 - mohou také působit zevnitř buňky na **otevření okolitých iontových kanálů** a regulovat i membránový potenciál a vedení vzruchu
- Na presynaptické membráně
- navázání na **autoreceptory** (7) inhibuje vylití dalšího neurotransmiteru do synaptické štěrbině, princip zpětnovazebné regulace množství receptoru v synaptické štěrbině aby se zabránilo dalšímu přetrvávání signálu, než je potřeba.

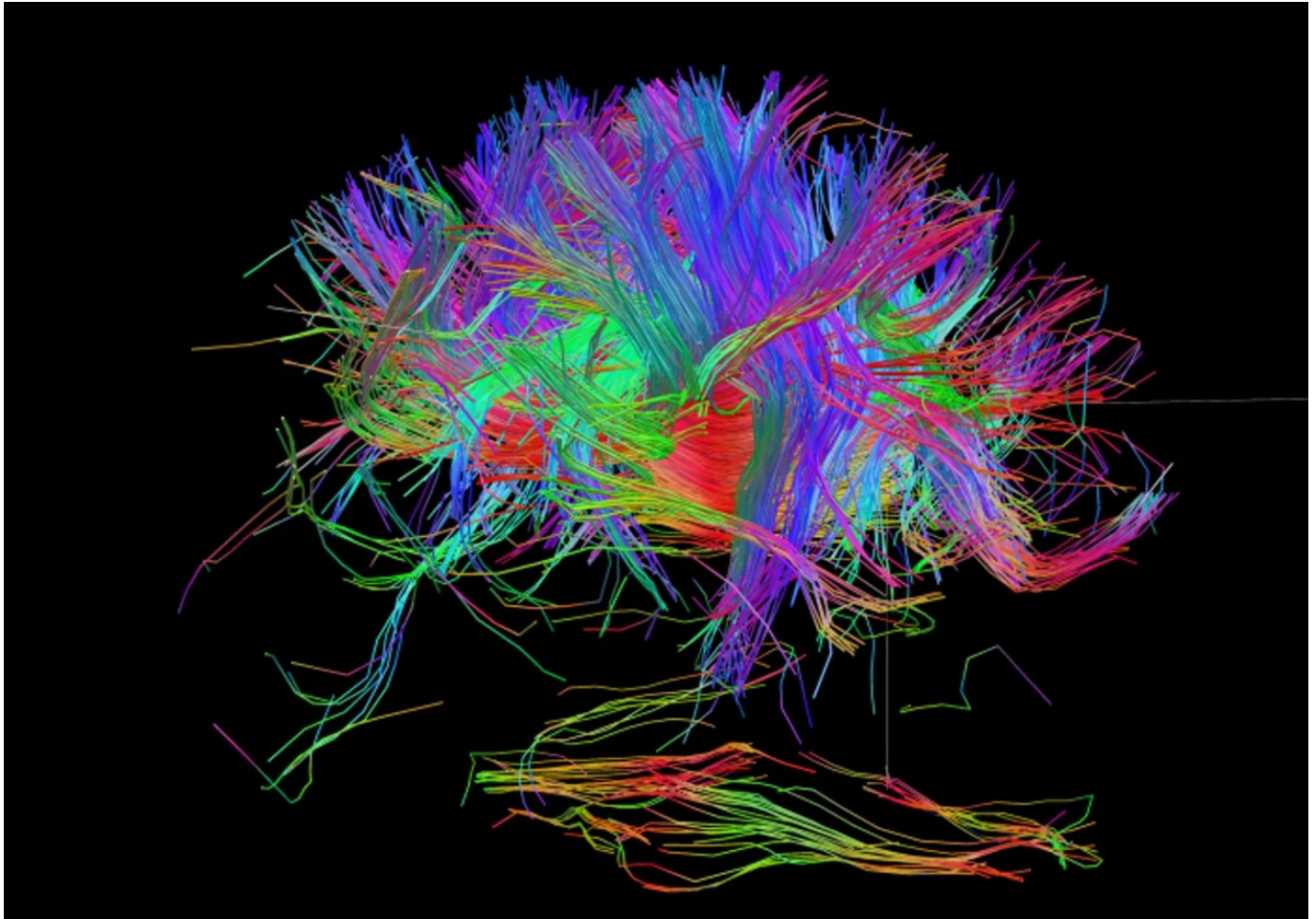
Další osud neurotransmiteru po vylití

- Neurotransmitter **je vstřebán zpátky do vezikul** presynaptického zakončení prvního neuronu k dalšímu použití později. Tzv. **REUPTAKE** Slouží k němu transportéry (**SERT pro serotonin, DAT pro dopamin, NET pro noradrenalin a dopamin**), jejich blokáda bývá cílem farmakoterapie - zvyšuje dostupnost neurotransmiterů v synaptické štěrbině a tím intenzitu jejich působení na receptory.
- Neurotransmitter je **rozložen pomocí enzymu** přítomného buď v synaptické štěrbině, nebo v buňkách přítomné neuroglie a produkty rozkladu mohou být transportovány zpátky do neuronu kde slouží jako substráty k syntéze nového neurotransmiteru.

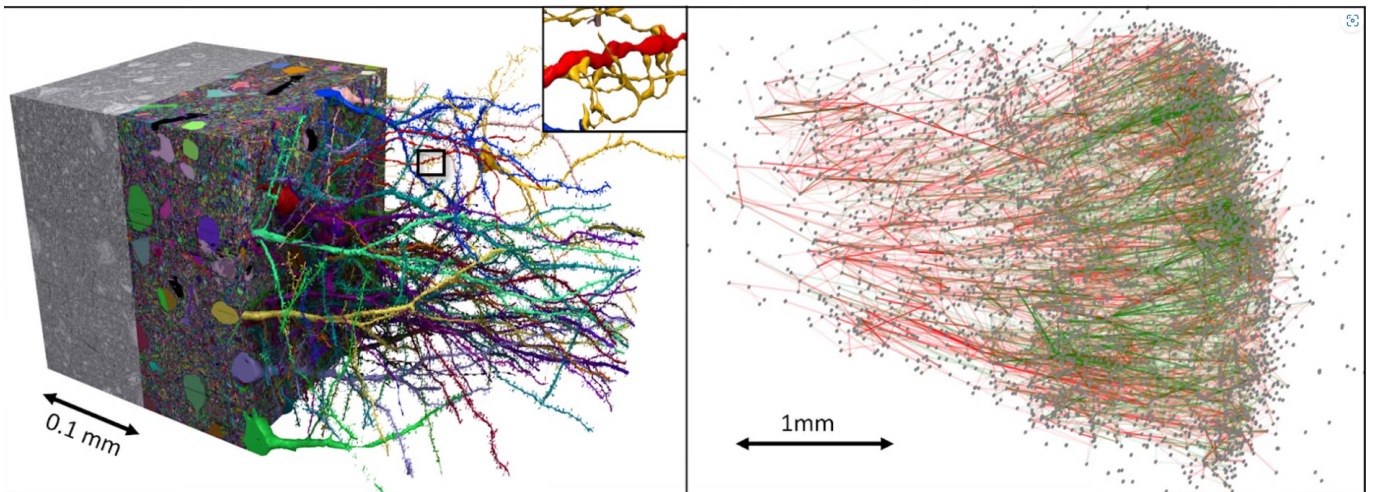
enzymy, kterých inhibice bývá cílem farmakoterapie:

- **Monoaminoxidáza: MAO** pro serotonin, dopamin, noradrenalin
- **Katechol-O-methyltransferáza: COMT** pro dopamin, noradrenalin
- **Acetylcholinesteráza** pro acetylcholin

[Konektom \(propojení jednotlivých nervových drah v mozku\):](#)

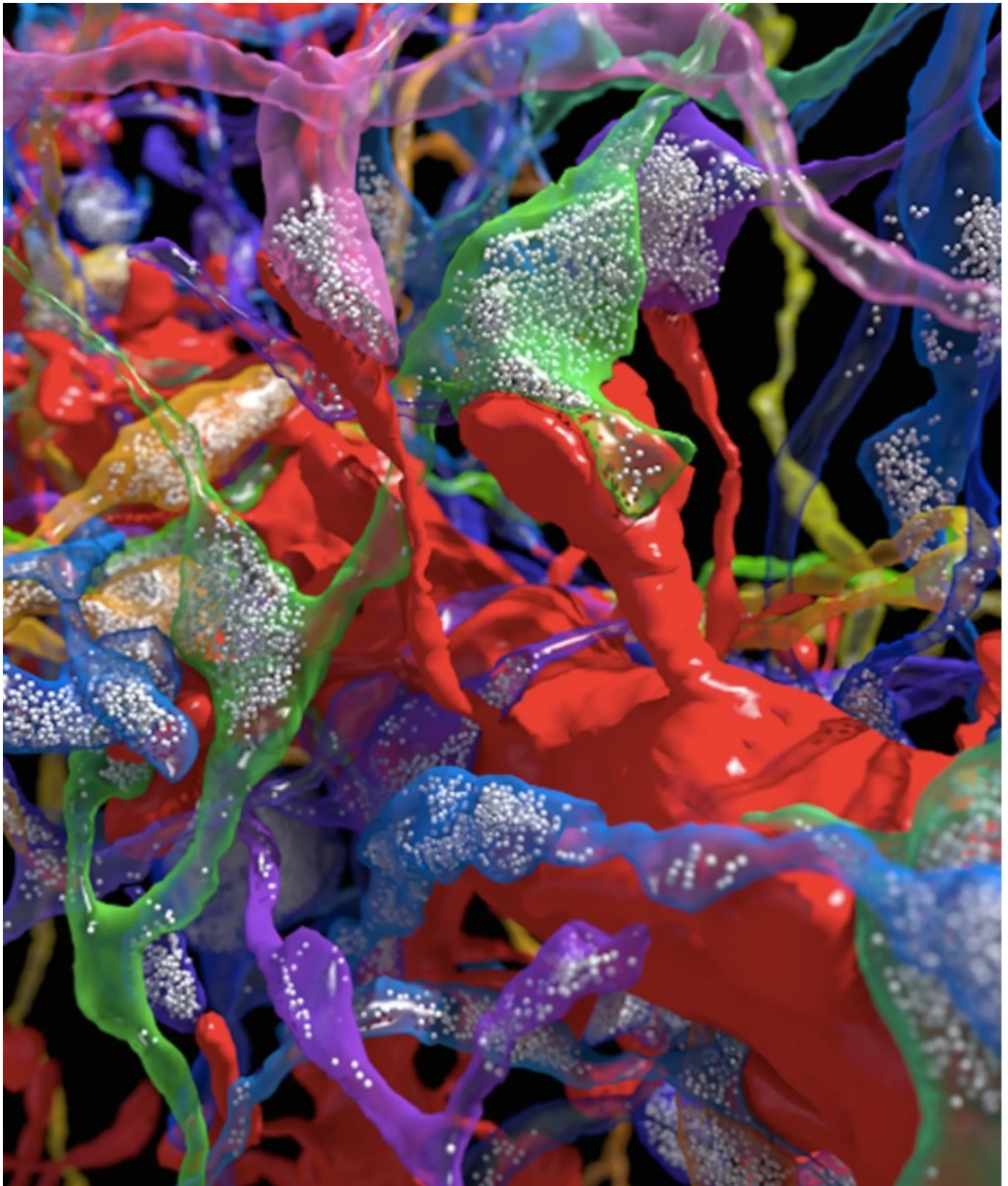


V 1 mm³ mozkové tkáně (který se povedlo zmapovat pomocí elektronového mikroskopu) je kolem 57,000 neuronů a asi 150 milionů synapsí (mapování 1 mm kubického mozkové tkáně vygenerovalo 1,4 milionu GB dat) V celém mozku je asi 86 miliard neuronů a asi 150 trilionů synapsí. [zdroj](#)



2/2 Left: a small section of the dataset. Right: A subgraph of neurons, highlighting excitatory neurons in green and inhibitory neurons in red. Google/Lichtman Laboratory

Synapse v elektronovém mikroskopu i s vezikulárními váčky:



Systémy neurotransmiterů

-neuromediátor (přenos elektrického signálu přes ionotropní receptory), zejména glutamát, GABA
-neuromodulátor (šíření signálu přes metabotropní receptory) ostatní neurotransmitery.

- Aminokyseliny (podílí se zejména na zesilování a zeslabování vedení signálu mezi neurony -

aktivaci nebo útlumu mozkové činnosti)

- Excitační - **Glutamát - Glu**
- Inhibiční - **kyselina gama-amino-máselná - GABA**

• ostatní neurotransmitery mají specifitější funkce spojené mimo jiné s mentální aktivitou:

• **Acetylcholin - ACh**

• **Monoaminy**

- Dopamin - **D**
- Noradrenalin - **NA**
- Serotonin - (*5-hydroxytryptamin*) **5-HT**
- Histamin - **H**

• **Opioidy**

• Další: neuropeptidy, plynné neurotransmitery, neurosteroidy...

Změny hladin neurotransmiterů hrají roli v patogenezi duševních onemocnění a jsou cílem farmakoterapie. V patogenezi duševních poruch se **nejedná pouze o snížení nebo zvýšení neurotransmiteru**, záleží i **na místu změny** jeho hladiny. Uplatňují se i změny receptorů pro daný mediátor: **hustota receptorů** v daném místě, **reaktivita receptorů** (závislá např. na genetické variabilitě, přítomnosti inhibitorů/kompetitorů) etc. Neurální dráhy jednotlivých mediátorů se vzájemně ovlivňují a propojují do složitých funkčních systémů. Existuje mnoho podtypů receptorů pro jednotlivé neurotransmitery, které mají různé působení v různých oblastech mozku. Ovlivnění jedné dráhy má důsledky v ovlivnění ostatních drah.

Aminokyseliny

Glutamát

- **funkce: excitace** neuronových membrán, facilitace nesení signálu, přenášení sensorických informací, učení, paměť, pohyb, regulace emocí, kognice.
- **zvýšení - excitotoxicita** (excesivní stimulace receptorů při extrémním zvýšení transmiteru a v důsledku toho omezení propojení až zánik neuronů), **epilepsie**
- **snížení** - nerovnováha se projevuje u řady duševních poruch (schizofrenie, BAP...)
- **receptory** - Ionotropní (NMDA, AMPA, kainát), Metabotropní (mGlu)
- **ovlivnění** - blok NMDA: Memantin, Lamotrigin, Ketamin, PCP, Mg, Zn
- **lokalizace** - většina neuronů CNS na všech úrovních

GABA

- **funkce** - inhibice neurotransmise, celkové klidnění
- **zvýšení** - zklidnění, útlum, spánek, myorelaxace
- **snížení** - epilepsie, úzkost, dyskineze (poruchy pohybů), nespavost, dysforie, neklid
- **receptory** - Ionotropní (GABA-A, GABA-B) Metabotropní (GABA-C)
- **ovlivnění** - GABAA aktivace: alkohol, Benzodiazepiny, Barbituráty, Z- hypnotika, antiepileptika, Blok: flumazenil
- **lokalizace** - interneurony kůry a podkorových funkčních okruhů (bazální ganglia, mozeček)

Acetylcholin

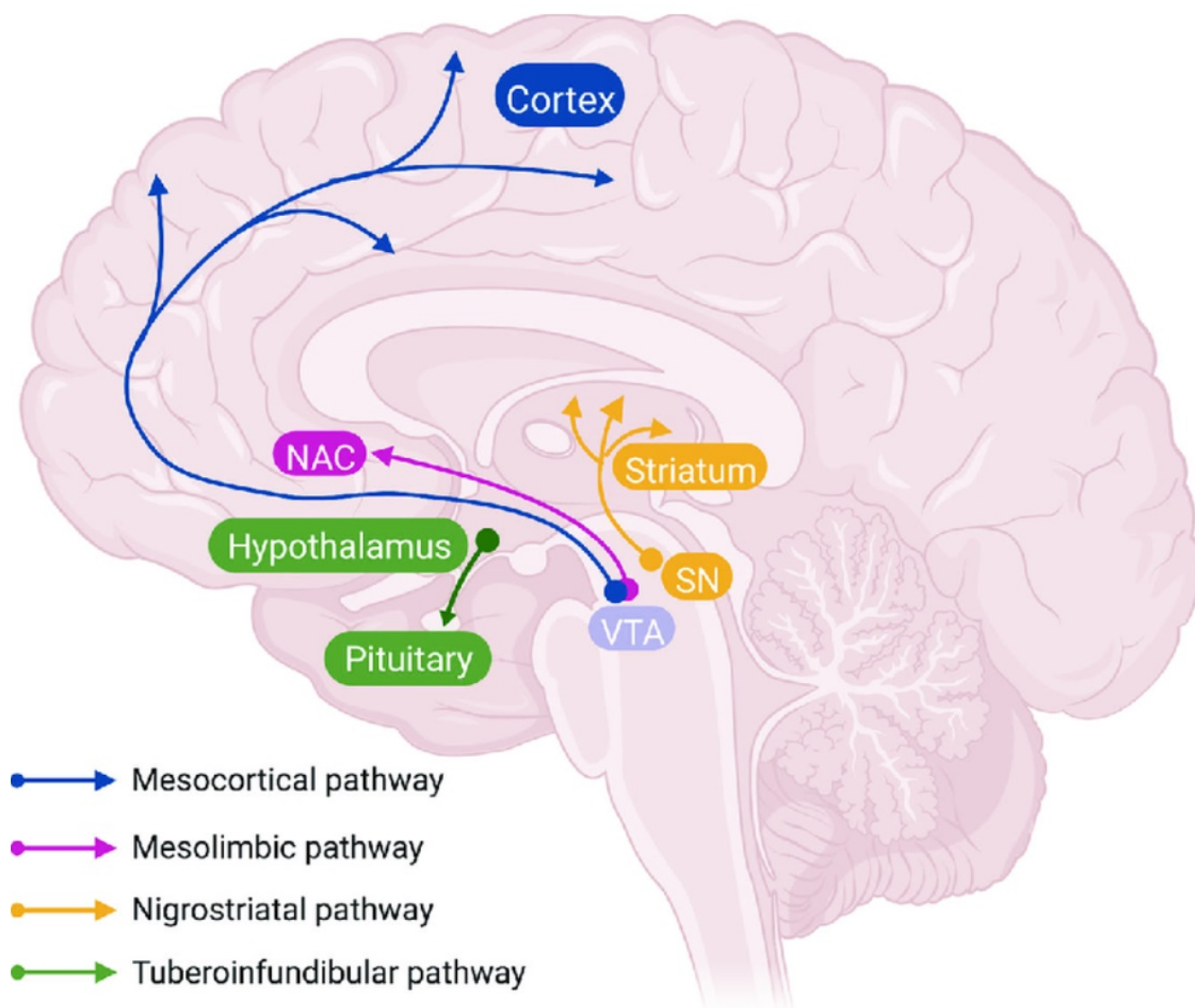
- **funkce**- bdění, kognice, paměť, učení, motivace, lucidita vědomí
- **zvýšení** - Zvýšení kognice, soustředění, (Lucidní sny)
- **snížení** - **chronicky: demence, akutně: dezorientace, delirium**
- **receptory** - Ionotropní (Nikotinové) Metabotropní, (Muskarinové: M1-5)
- **ovlivnění** - Blok M: NÚ psychofarmak, delirogeny, Aktivace nAch: nikotin
- * **lokalizace** - ncl. basalis Meynerti, Septum verum, kůra, basální ganglia, pons, eferentní neurony, parasympatikus

Monoaminy

Dopamin

- **funkce**- **motivace**, systém **odměňování**, systém **přisuzování významu**, **soustředění**, konsolidace paměti, regulace **pohybu**, hormonální regulace
- **zvýšení** - zvýšení iniciativy, asertivity, psychóza (bludy, halucinace, paranoia), chorea (neregulované mimovolné pohyby)
- **snížení** - apatie, abulie, anhedonie, snížení apetence (sex, jídlo), hypoprosexie, M. Parkinson, hyperprolaktinemie
- **receptory** - Metabotropní (D1-5)
- **ovlivnění** - Aktivace: Antiparkinsonika, amfetaminy, kokain, methylfenidát, Blok: Antipsychotika
- **lokalizace**- Substantia nigra, Ventrální tegmentální oblast (*area ventralis tegmenti Tsai- VTA*)

4 dopaminergní dráhy (s významem pro psychopatologii a farmakologii):



zdroj obrázku

- **mesolimbická** - od Ventrální tegmentální oblasti (VTA) k nucleus accumbens (NACC)
 - **systém odměny** - habituace na intenzivní podněty zde vede ke vzniku **závislosti**
 - **systém připisování významu okolním podnětům** - narušení funkce tohoto systému vede k neschopnosti správně vyhodnotit význam podnětů a má se za to, že zvýšená dopaminergní signalizace zde souvisí s paranoidními prožitky u psychóz (a tzv. **pozitivní příznaky u SCH - bludy, halucinace**).
- **mesokortikální** - od Ventrální tegmentální oblasti (VTA) k frontální mozkové kůře (Cortex)- dopamin zde vede k aktivizaci volního jednání, má vliv na **kognitivní funkce**, na **emoce, kontrolu chování a impulzivitě**. Nedostatek dopaminu v této oblasti vede k depresivním a pseudodementním příznakům (rovněž i k **negativním schizofrenním příznakům** - apatie, abulie, anhedonie, porucha exekutivních funkcí). Dopamin je zde částečně blokován neurony se serotoninovými 5-HT₂ receptory. Blok těchto 5HT-2 receptorů zvyšuje dopamin v kůře, tím se snižuje míra negativních příznaků (je to mechanismus působení některých modernějších antipsychotik (2. generace) a antidepresiv např. *mirtazapin*).
- **nigrostriatální** - od substantia nigra (SN) k bazálním gangliím (Striatum)- řídí plynulost pohybu - nedostatek dopaminu v této dráze vede k **parkinsonickým příznakům** (třes končetin, psychomotorické zpomalení, deprese, hypomimie, svalová rigidita), častý nežádoucí účinek farmakoterapie antipsychotiky.

- **tuberoinfundibulární** - z hypothalamu do hypofýzy - dopamin zde inhibuje vylučování **prolaktinu**. nedostatek dopaminu v této dráze má za následek hyperprolaktinémii (častý nežádoucí účinek farmakoterapie antipsychotiky).

Noradernalin

- **funkce** - bdění, paměť, stres, nabuzení, regulace vnímání bolesti
- **zvýšení** - nabuzení, zvýšení PMT, tenze, úzkost
- **snížení** - hypoprosexie, únava, apatie, anhedonie, nevykonnost
- **receptory** - metabotropní (α 1A-D, 2A-D, β 1-3)
- **ovlivnění** - farmakologické ovlivnění noradrenergního systému zejména přes NET
- **lokalizace** - locus coeruleus, retikulární formace, regulační interneurony

Serotonin- 5- hydrpxytryptamín

- **funkce - neurotrofní procesy** (regulace růstu nových synaptických zakončení, maturace neuronů, dělení buněk) celková modulace a **vyladování mozkové signalizace**, regulace nálady, snižování impulzivity a emoční reaktivity na stresové podněty, regulace cirkadiálních rytmů, spánku a bdění, příjmu potravy, sexu, má další funkce v těle (GIT, KVS etc.)
- **zvýšení** - serotoninový syndrom, napětí, tenze, třes
- **snížení** - úzkost, iritabilita, hostilita, impulzivita, agitovanost, hypochondrie, suicidalita, agresivita
- **receptory** - Ionotropní (5-HT 3) Metabotropní (5-HT 1-8), ještě dělení jednotlivých receptorů na A,B,C... Má asi 17 podtypů receptorů v mozku, které mají různou funkci na různých místech.
- **ovlivnění** - Blok SERT: SSRI, Aktivace receptorů: DMT, LSD, MDMA, psilocybin, multimodální antidepressiva
- **lokalizace** - **ncl. raphe** a z něj příslušné nervové dráhy do všech úrovní CNS.

Histamin

- **funkce** - regulace spánku- bdění, energetická a endokrinní homeostáza, příjem potravy, neuroplasticita
- **zvýšení** - hyperaktivace, nespavost, úzkost, tenze
- **snížení** - útlum, únava, nesoustředění, zvyšování hmotnosti
- **receptory** - Metabotropní (H1-4)
- **ovlivnění** - Blok: některé antidepressiva, antipsychotika a anxiolytika
- **lokalizace** - ncl. tuberomammilaris hypothalamu- dráhy do všech oblastí CNS

Opioidy

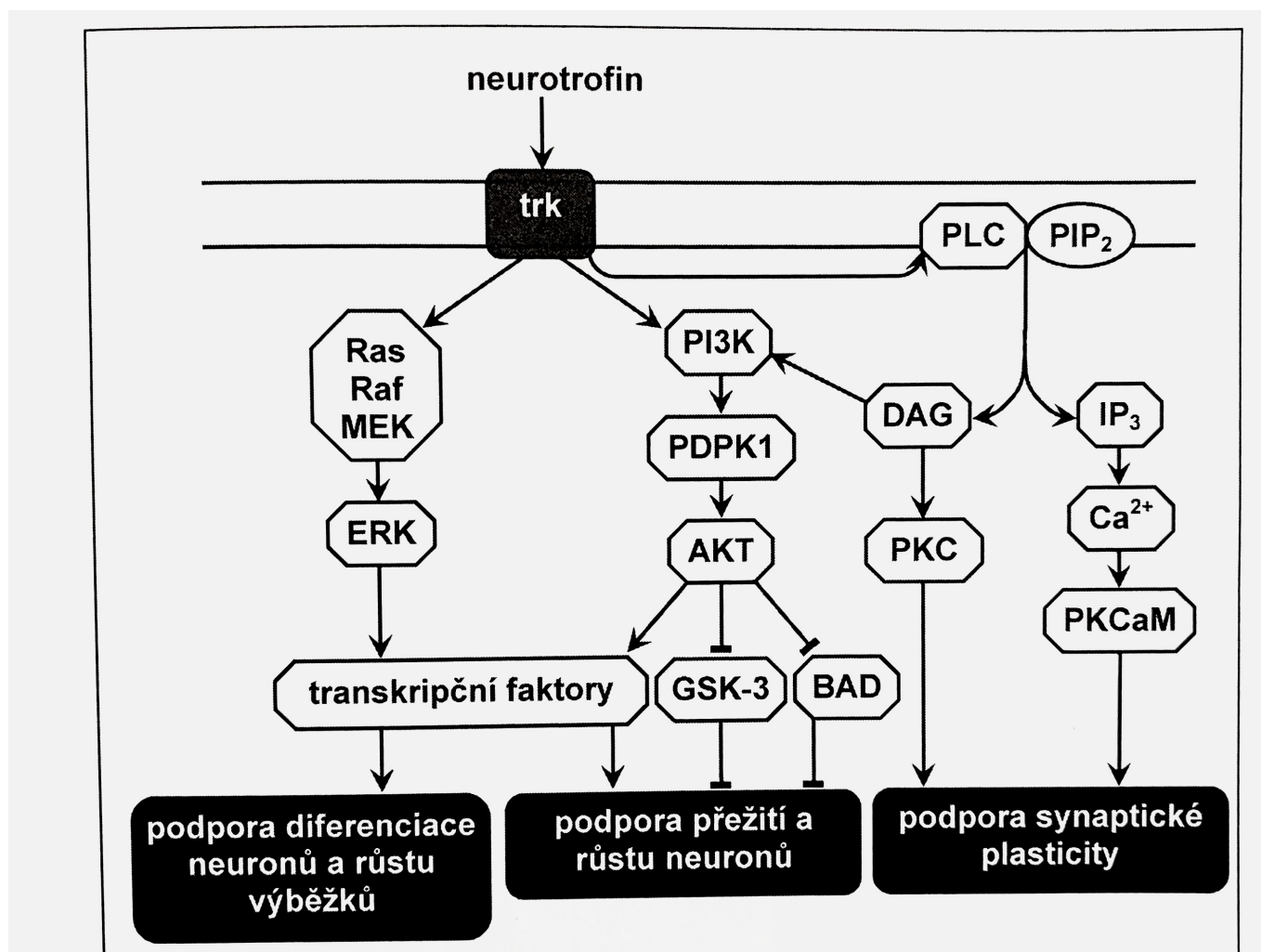
- **funkce** - regulace vnímání bolesti, příjmu potravy, činnosti KVS, inhibice motility GIT, zprostředkování libých pocitů
- **zvýšení** - euforie, slast, útlum dechového centra, zpomalení střevních pohybů, snížená apetence (sex, jídlo)
- **snížení** - dysforie, zvýšení vnímání bolesti, anhedonie
- **receptory** - Metabotropní (μ , δ , κ)
- **ovlivnění** - Aktivace: Heroin, Morfin, Kodein, Oxykodon, Fentanyl, buprenorfin, loperamid... etc., blok: Naltrexon, Naloxon, Parciální agonismis: Nalmefen
- **lokalizace** - limbický systém, hypothalamus, mozkový kmen, mícha

Neuroplasticita

Neuroplasticita je schopnost mozku měnit se v průběhu života vlivem faktorů prostředí a získaných zkušeností. Zejména se jedná o celoživotní schopnost mozku **vytvářet nové synapse a nové neurony**. Vytváří a udržují se tak nové dráhy a spojení, nebo se opouští staré, nepoužívané dráhy (při nepoužívání slábne signál). Tento jev je nezbytný pro paměť ale i pro udržení rovnováhy ve fungování mozku. Např. Hipokampus odpovědný za paměťové pochody vymění 3% svých neuronů každý měsíc, kortex o trochu méně.

Na molekulární úrovni je základní faktor neuroplasticity **BDNF** (*brain derived neurotrophic factor*) protein působící jako růstový faktor nervové tkáně. Stimuluje růst nových dendritických trnů (výběžky dendritů připravené přijmout signál- postsynaptické části synapsí), má vliv na udržování dlouhodobé paměti, jeho exprese reaguje na vnější vlivy.

Zkušenost, kterou člověk prochází mění počet synapsí a dendritických větví, restrukturalizuje propojení nervových sítí a stimuluje neurogenezi. Dohromady může být tento efekt tak významný, že mění velikost jednotlivých částí mozku.



Obr. 4.6 Neurotrofni signální cesty

Úroveň neuroplasticity můžeme makroskopicky sledovat na **objemu mozkových struktur**. Při

vyšetření zobrazovacími metodami u řady duševních onemocnění byl pozorován úbytek mozkové hmoty v jednotlivých mozkových strukturách a snížená úroveň neuroplasticity (snížení hladin BDNF). Např.:

- U deprese je patrný snížený objem prefrontálního kortexu, hipokampu, striata a zvětšení 3. komory (tyto změny jsou reverzibilní léčbou antidepressivy - přes aktivaci serotoninových receptorů)
- U schizofrenie je mozková kůra méně objemná asi o 3%, ale asi o 8% u hipokampu, s tím souvisí dilatace postranních komor, chybí asymetrie mozkových hemisfér. Neuronů je ve stejném objemu mozku více, než u zdravých lidí, odlišnosti jsou ve způsobech propojení i v počtu synapsí.
- U PTSD se zvyšuje celkový objem a aktivita amygdaly
- atd...

Zkušenosti a fluktuace v celkovém stavu organismu (např. zdravotní stav, míra stresu, hladiny hormonů) mění velikosti jednotlivých mozkových oblastí, ale také mění počty receptorů pro neurotransmitery a hormony, hladiny iontových kanálů a aktivují/deaktivují geny v neuronech.

Zjednodušeně platí, že mozek funguje podobně jako sval: oblasti a dráhy, které jsou aktivně používané, rostou. Při nepoužívání nebo poškození, atrofují. Víceméně všechno, co umíme v nervovém systému změřit (*nervové synapse, počet dendritických trnů, množství a reaktivita receptorů a neurotransmiterů, genová exprese*) se může změnit vlivem dlouhodobě působícího podnětu z prostředí. Tyto **změny jsou reverzibilní v jiném prostředí**. Na základě zkušenosti můžeme nahrazovat staré naučené vzorce myšlení, emocí a chování novými.

Faktory vedoucí k **zániku propojení, nebo celých neuronů** v hipokampu a PFC:

- toxiny vnější a vnitřní, excitotoxicita (excesivní stimulace receptorů při extrémním zvýšení transmiteru), chronický stres, degenerativní onemocnění, nedostatek stimulace, chronický zánět, působení oxidativního stresu

Faktory **podporující neurogenezi** v hipokampu, v prefrontálním kortexu:

fyzický pohyb, učení, obohacující prostředí, meditace, psychoterapie, léčba antidepressivy, Lithiem, VLP, ketamin, psilocybin, elektrokonvulzivní terapie, estrogény...

From:

<https://imagined.site/uni/ppa/> - **Psychiatrie pro adiktology**

Permanent link:

https://imagined.site/uni/ppa/doku.php?id=neurobiologicke_faktory&rev=1742993141

Last update: **2025/03/26 12:45**

