

**10-2 Vzťah medzi hypotalamom a hypofýzou.** Predná hypofýza - alebo adenohypofýza – prijíma rozsiahly krvný prítok z kapilár hypofýzovo-portálneho systému. Tento systém prináša faktory (10-1) uvoľnené z hypotalamických neurónov do portálnych kapilár eminentia mediana. Obrázok znázorňuje jednu z takýchto projekcií – z tuberálneho jadra (nucleus arcuatus) prostredníctvom tuberoinfundibulárnej dráhy do eminentia mediana. Zadná hypofýza (alebo neurohypofýza) obsahuje axónové zakončenia neurónov, projikujúcich z paraventriculárných a supraoptických jadier hypotalamu.

väčšina peptidových transmiterov, sú aj vazopresín a oxytocín odvodené z veľkých prekurzorových proteínov, ktoré sa štiepia na aktívne peptidy. Pri tomto štiepení vznikajú aj nosičové (prenášačové, „carrier“) proteíny alebo neurofyzíny, ktoré sa uvoľňujú spolu s peptidmi. O účinkoch vazopresínu a oxytocínu v mozgu, kde pôsobia ako neuropeptidové neurotransmitery, sa pojednáva v Kapitole 7.

### Vazopresín

Uvoľnenie neurohypofýzového vazopresínu je regulované centrálnym a periférnym monitoringom krvnej osmolality a krvného tlaku. Podnety, ako sú krvácanie, bolesť, stres a namáhavé cvičenie, môžu viesť k uvoľneniu vazopresínu. Primárny systémový účinok vazopresínu sa odohráva v distálnych nefrónoch obličky, kde zvyšuje reabsorpciu vody epitelom zberných kanálikov. S pôsobením vazopresínu interferuje množstvo liekov. **Lítium** inhibuje účinok vazopresínu inhibíciou adenylcyklázy, spojenjej s obličkovým  $V_2$  vazopresínovým

receptorom. Lítium tak spôsobuje zvýšený prítok moču a vedie u niektorých jedincov k nefrogénnemu **diabetes insipidus**, ktorý je definovaný tvorbou viac než troch litrov moču za deň. Ďalšie lieky, vrátane **nikotínu** vo vysokých dávkach, môžu spôsobiť syndróm neprimeranej sekrécie vazopresínu (ADH) (**SIADH**), ktorý vedie k zadržiavaniu vody a môže spôsobovať **dilučnú hyponatrémiu**, dostatočne závažnú na vyvolanie epileptických záchvatov. Vazopresín a oxytocín majú v nervovom systéme aj ďalšie účinky, pričom k najvýznamnejším patrí regulácia sociálneho správania, vrátane príčleňujúceho správania (utvárania vzťahov v sociálnom prostredí, „affiliative“ behavior) (Kapitola 7).

### Oxytocín

Oxytocín pôsobí počas pôrodu a vyvoláva sťahy matrice. Syntetické formy tohto hormónu (**pitocín**) sa používajú na indukciu pôrodu. Oxytocín sprostredkúva aj ejekciu mlieka u dojčiacich matiek. Stimulácia bra-

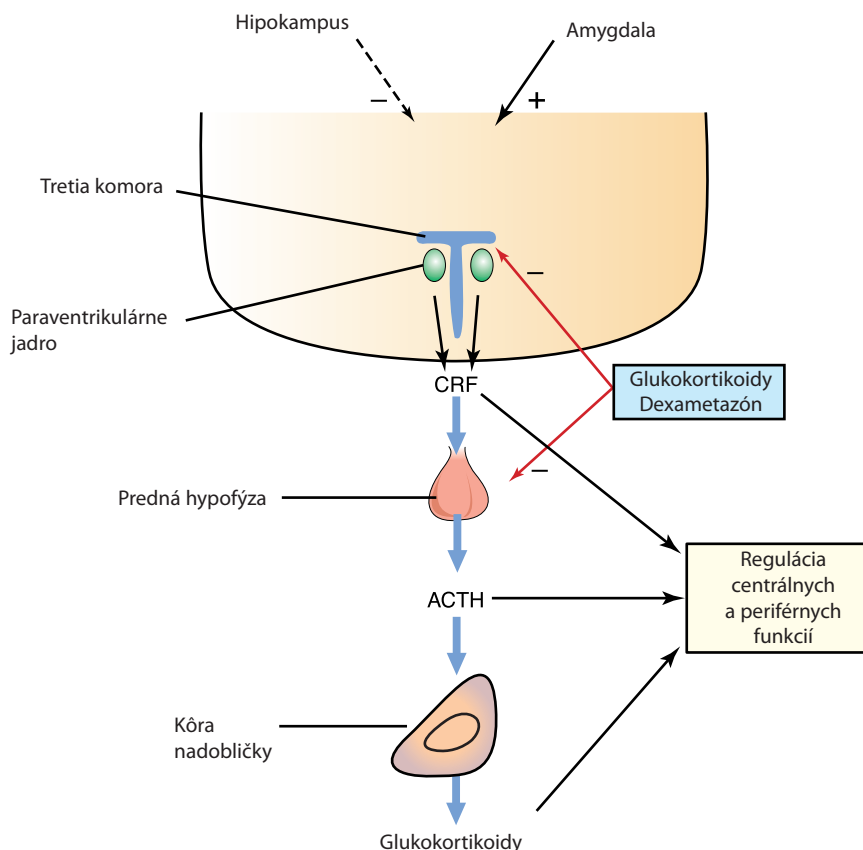
davky spôsobuje uvoľnenie oxytocínu, ktorý následne spúšťa kontrakciu myoepitelových buniek bradavky, čo vedie k ejakcii mlieka. Uvoľnenie oxytocínu je predmetom klasického podmienovania – u dojčiacej matky môže teda dôjsť k ejakcii mlieka v reakcii na plač dieťaťa.

## HYPOTALAMO-HYPOFÝZOVO-NADOBĽIČKOVÁ OS

Hypotalamo-hypofýzovo-nadobličková os (HPA) (10-3) produkuje kaskádu hormónov, ústredných v reakciách na stres (10-1). Táto kaskáda sa začína faktorom CRF (alebo vazopresínom, viď vyššie), produkovaným parvocelulárnymi bunkami PVN hypotalamu, ktoré projikujú do eminentia mediana. CRF podnecuje kortikotropné bunky prednej hypofýzy k syntéze a uvoľneniu

ACTH. ACTH pôsobí následne na kôru nadobličky, kde spúšťa uvoľnenie **glukokortikoidov** - **kortizolu** u ľudí a **kortikosterónu** u hlodavcov. Glukokortikoidy pôsobia ako stresové hormóny – prepínajú bunky do katabolizmu, aby štiepili energetické zásoby a uvoľňovali glukózu. Zvyšujú aj arousal a inhibujú zápal. (Zápal je nákladný na energiu, a možno aj bráni fight or flight správaniu. Vhodný je až ako súčasť liečivých procesov po prekonaní krízovej udalosti.)

Bazálne uvoľňovanie CRF je kontrolované sčasti cirkadiálnym pacemakerom, lokalizovaným v supra-chiazmatickom jadre (SCN) cicavčieho hypotalamu (Kapitola 12). Sekrécia CRF dosahuje u ľudí maximum ráno, blízko času zobudenia, zatiaľčo u nočných hlodavcov vrcholí zväčša skoro večer. Na normálny cirkadiálny rytmus uvoľňovania CRF sa superimponuje uvoľňovanie, spúštané stresom. (Stresory stimulujú aj



**10-3 Hypotalamo-hypofýzovo-nadobličková os.** Kortikotropín-uvolňujúci faktor (CRF) a vazopresín sa uvoľňujú z parvocelulárných neurónov paraventriculárneho jadra hypotalamu do hypofýzovo-portálneho systému a podnecujú kortikotropné bunky prednej hypofýzy k uvoľneniu adrenokortikotropného hormónu (ACTH). ACTH sa dostáva krvou do kôry nadobličky, kde stimuluje uvoľnenie glukokortikoidov. Popri mnohých ďalších funkciách, glukokortikoidy – vrátane syntetických foriem, ako je dexametazón – potláčajú syntézu a uvoľňovanie CRF a ACTH. Týmto spôsobom inhibujú glukokortikoidy svoju vlastnú syntézu.

**10-1** Stres

Bunky, orgány, ako aj celé organizmy musia adaptívne reagovať na zmeny prostredia, pokiaľ majú fungovať a prežiť. Adaptívne reakcie na zmeny v prostredí sa popisujú ako *homeostáza*. Výzvy prostredia, ktoré majú extrémny, drsný alebo averzívny charakter, sa označujú ako *stresory*. Stresory môžu byť fyzikálne (napr. poranenie, extrémny chlad alebo nedostatok vody) aj psychologické (napríklad odlúčenie rodiča, smrť rodiča či dôležité súťaženie). Existuje veľký počet homeostatických mechanizmov, ktoré pôsobia na úrovni jednotlivých buniek, orgánov a orgánových systémov. Kontrolovaním uvoľňovania neuroendokrinných hormónov a autonómneho nervového systému hrá hypotalamus ústrednú koordinačnú úlohu v stresovej reakcii celého organizmu. Výsledkom je kombinácia fyziologických a behaviorálnych odpovedí, zameraných na udržanie alebo obnovenie vnútorného prostredia.

Typickou odpoveďou na významný akútny (fázický) stresor je reakcia, nazývaná obvykle „fight or flight“ - boj alebo útek. Táto reakcia zahŕňa aktiváciu sympatikového nervového systému, vedúcu k uvoľneniu adrenalínu systémovo z nadobličky a noradrenalínu synapticky v efektorových orgánoch, ako je srdce a cievna hladká svalovina, čo vedie napríklad k rýchlejšiemu a silnejšiemu srdcovému stiahomiu a k zvýšenému krvnému tlaku (Kapitola 9). Okrem toho vedie „fight or flight“ reakcia k uvoľneniu CRF a vazopresínu do portálnej hypofýzovej cirkulácie, čo vedie napokon k uvoľneniu systémových kortikoidov z kôry nadobličky, pričom zvýšené hladiny možno pozorovať už v rozmedzí niekoľkých minút, ich vrchol približne o 30 minút a pokles na bazálne hodnoty zhruba po hodine. Glukokortikoidy pôsobia spoločne so sympatikovým nervovým systémom tak,

že mobilizujú energetické zásoby pre „fight or flight“ reakciu. Stresory aktivujú aj široko projekujúce monoamínové systémy (Kapitola 6) za účelom zvýšenia vybudenia a ostráživosti. Zdá sa, že glukokortikoidy spolupracujú s monoamínmi, aby zvýšili arousal a kódovali spomienky na okolnosti, za ktorých došlo k stretnutiu so stresorom (viď napr. Kapitola 14 pre popis úlohy noradrenalínu v konsolidácii spomienok, spojených so strachom).

Hoci sú prechodné stresové odpovede, spojené s reakciou na fázické fyzikálne alebo psychologické ohrozenia, adaptívne a v skutočnosti často kľúčové pre prežitie, môžu - pri chronickom strese alebo pri neschopnosti utlmiť stresovú odpoveď po uplynutí nebezpečenstva - viesť ku vzniku choroby. **Depresia** a chronický stres sa významne podobajú (Kapitola 14) a mnoho pacientov so závažnou depresiou má zvýšené hladiny CRF a sekréciu kortizolu. Presný vzťah medzi stresom a depresiou však ešte bude treba objasniť.

Existujú korelatívne dôkazy, ktoré spájajú atrofiu hipokampu s anamnézou veľkej depresívnej poruchy alebo s posttraumatickou stresovou poruchou (PTSP). Vzhľadom na koncentráciu glukokortikoidových a mineralokortikoidových receptorov (GR a MR) v hipokampe vznikla hypotéza, že chronicky zvýšené hladiny kortizolu môžu viesť k hipokampálnej atrofii tým, že facilitujú bunkovú smrť alebo suprimujú neurogenézu. Hoci je chronické podávanie glukokortikoidov schopné redukovať objem hipokampu u nepostihnutých jedincov, nie je ešte známe, či sú redukcie pri depresii alebo PTSP výsledkom chronického stresu, alebo preexistujúcim rizikovým faktorom pre tieto poruchy.

uvoľňovanie vazopresínu neurónmi PVN. Ako sme už spomínali, vazopresín - podobne ako CRF - pôsobí sekretagogicky pre ACTH.) Neuróny PVN prijímajú stimulačné vstupy z amygdaly a inhibičné vstupy z hipokampu (viď 10-3). Prijímajú aj noradrenergické a iné monoamínergické projekcie z kmeňa, ktoré prenášajú informácie o významnosti podnetov. Účinky CRF a príbuzných peptidov sú sprostredkované dvoma odlišnými receptormi spojenými s G proteínmi, nazývanými CRF<sub>1</sub> a CRF<sub>2</sub>. CRF sa viaže selektívne na CRF<sub>1</sub>,

Urokortín I, čo je CRH-podobný peptid, sa viaže na CRF<sub>1</sub> aj CRF<sub>2</sub>; a urokortíny II a III sa viažu na CRF<sub>2</sub> (Kapitola 7). Zdá sa, že CRF hrá kľúčovú úlohu v aktivovaní stresových odpovedí a pôsobí prostredníctvom CRF<sub>1</sub> receptorov. Urokortíny II a III môžu stresovú odpoveď prostredníctvom CRF<sub>2</sub> receptorov utupovať. Vznikol názor, že antagonisti CRF<sub>1</sub> receptorov by mohli byť účinné **antidepresíva** a **anxiolytiká**, avšak kľúčové receptory pre takéto účinky ležia možno mimo hypotalamu (Kapitola 14).