



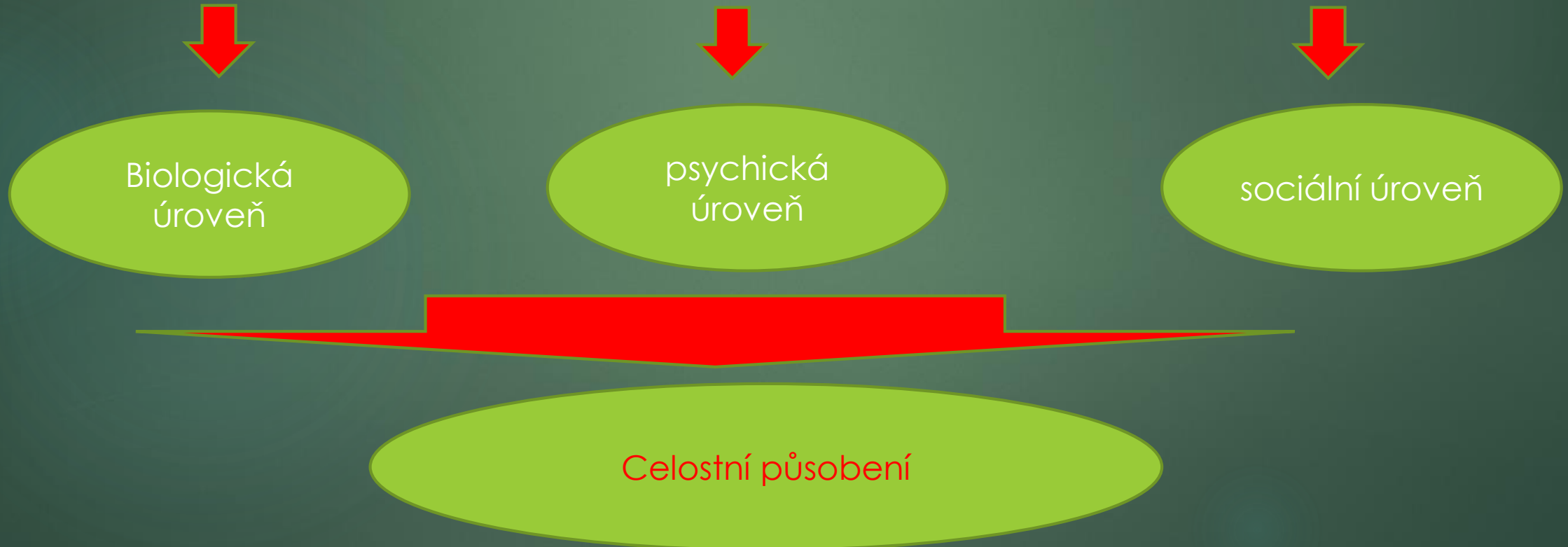
Neurofyziologie a neuropatologie

MOŽNOSTI OVLIVNĚNÍ NEURONŮ

Zájem člověka : léčit nemoci, zlepšovat funkce, zvyšovat výkon

NS – regulační systém organismu

Možnosti a způsoby jak ovlivnit neurony a jejich funkci v době nemoci nebo jak posílit jejich funkce v období zdraví - hodně



Působení na biologickou rovinu

Neurony jako stavební a funkční jednotku CNS lze ovlivnit faktory:

- ▶ chemickými
- ▶ fyzikálními
- ▶ biologickými

některé lze použít i léčebně

Ale nejedná se jen o léčbu ! Příklad psychoaktivní látky (alkohol)-
ovlivnění činnosti neuronů

Chemické látky

Lze je dělit a třídit podle řady hledisek:

- ▶ chemické struktury
- ▶ způsobu, jak se dostanou do těla
- ▶ mechanismu účinku
- ▶ formy metabolismu

Neurony ovlivňují jen látky , které prošly hematoencefalickou bariérou

Efekt látek na presynaptické úrovni

- ovlivnění mediátorů (jejich syntézu, skladování, uvolňování, zpětné vychytávání, rozklad)
- Vliv na presynaptické receptory

Efekt látek na postsynaptické úrovni

- působení na receptorové systémy

Specifický a nespecifický účinek

Nespecifický

- ▶ Působení na fyzikálně chemické vlastnosti membrán (ovlivnění toku iontů)
- ▶ Obecně : **tlumivý** nebo **stimulační** účinek



Látka stabilizuje neuronální membránu,
snižuje množství uvolňovaných
přenašečů



Zvyšuje množství uvolňovaných mediátorů,
zvyšuje citlivost postsynaptických struktur

Specifický

- ▶ působení látky
- ▶ na konkrétní strukturu neuronu nebo mechanismus jeho funkce

- Působení na specifické receptory
- Vliv na iontové kanály
- Blokáda membránového transportu
- Snížení produkce proteinů
- Ovlivnění činnosti enzymů
- Vazba na buněčné organely

Farmaka působící na neurony

Analgetika

- tlumí vnímání bolesti
- Působí jen symptomaticky (potlačují vjem bolesti), neléčí příčinu

Bolest lze tlumit i jinými léčebnými postupy:

Celková anestézie – vyřazení vnímání bolesti

Lokální anestézie – přerušení vedení bolesti

Akupunktura

Hypnóza

Pohybová aktivita

balneoterapie

- 3 základní skupiny:

Analgetika – anodyna

Analgetika – antipyretika

Nesteroidní protizánětlivé léky

Analgetika - anodyna

- ▶ Působí na opioidní receptory
- ▶ Blokují vnímání bolesti na centrální úrovni
- ▶ Většinou odvozena od morfinu
- ▶ Mohou být přírodní, polosyntetická i syntetická
- ▶ Morfin – alkaloid ze šťávy z nezralých makovic
- ▶ Silný účinek
- ▶ Zvyšují práh vnímání bolesti
- ▶ Způsobují ospalost a obluzení
- ▶ Mohou navodit euforii
- ▶ Při opakovaném užívání – závislost a tolerance
- ▶ Tlumí ale i centrum pro kašel a dýchání (k potlačení kašle a pocitu dušnosti)
- ▶ Předávkování může vést k zástavě dechu
- ▶ Působením v mozgovém kmenu – mióza zornic

Opioidní (opiátová) analgetika

Analgetika - antipyretika

- ▶ Tlumí vnímání bolesti
- ▶ Snižují tělesnou teplotu

Nesteroidní protizánětlivé léky

- ▶ Primárně působí proti příznakům zánětu
- ▶ Snižují vnímání bolesti

Anestetika celková

- ▶ Dočasně (reversibilně) působící látky
- ▶ Ovlivňují bdělost – stav řízeného bezvědomí
- ▶ Blokují vnímání bolesti, tlumí reflexní reakce
- ▶ Myorelaxační účinek na kosterní svaly

Anestetika v mozku účinkují nespecificky – **stabilizují plazmatickou membránu**

- ▶ Zvyšují práh pro vznik podráždění
- ▶ Působí na iontové kanály pro sodík – blokují akční potenciály
- ▶ Zvyšují propustnost pro chloridové ionty – působí na hyperpolarizaci membrány
- ▶ Několik stádií:

Preanestetické stádium – snížení vnímání bolesti, zachované vědomí

Excitační stádium- zvýšená reflexní aktivita, ztráta vědomí

Chirurgické stádium – bezvědomí, myorelaxace, analgésie

Paralytické stádium- toxické poškození organismu až smrt (stádium asfyxie)

Anestetika lokální

Místní znecitlivění

- ▶ Reversibilně blokují vedení vzruchů v nervových vláknech
- ▶ V místě působení – tlumení až blokace vnímání senzitivních podnětů (zejména bolesti)
- ▶ Senzitivní neurony citlivější na anestetika než motorické – nedojde k většímu ovlivnění hybnosti
- ▶ Působí nespecificky – stabilizace membrány neuronů, snížení průniku Na iontů, zabraňují vzniku akčních potenciálů

Typy anestezie:

A, **povrchová** – průnik přes kůži nebo sliznici (mast, roztok)

B, **infiltrační** – tenkou injekční jehlou do hlubších tkání (podkoží, svalstvo)

C, **svodná** – do blízkosti periferního senzitivního nervu

D, **subarachnoidální** – anestetikum do páteřního kanálu - subarachnoidálně

Anorektika

- ▶ Snižují pocit hladu
- ▶ Odvozené od excitačních monoaminů (např. adrenalin)
- ▶ V mozku působí na příslušné receptory
- ▶ anorektický účinek i **budivé aminy** , ale překryt psychostimulačním efektem
 - skupina syntetických látek, **sympatomimetik**
 - **amfetaminy** (benzedrin, pervitin) a látek podobných, např. **fenmetrazin**
 - klesá potřeba spánku, chuť k jídlu, zlepšuje se pozornost, zrychluje se tok myšlenek, touha dosáhnout maximální euforie
 - **další účinky** : tachykardie, vzestup krevního tlaku, palpitace, pocení, třes, zatínání čelistí
 - psychická závislost vzniká rychle a přetrvává – silná
 - pocit sebedůvěry a zvýšených duševních schopností
 - sluchové, vizuální a hmatové halucinace
 - pocity paniky, agrese, nutkání k násilnému chování
 - náhlý náraz nadměrné únavy

NÁVYK

Látky inhibující zpětné vychytávání serotoninu

- inhibitory zpětného vychytávání serotoninu
- užívané jako antidepresiva III.generace
- úbytek hmotnosti, který přetrvává po dobu několika měsíců od zahájení terapie

léčivá látka: **sibutramin**
MERIDIA tbl, LINDAXA tbl.

Nežádoucí účinky:

Nespavost, závratě, parestesie, bolest hlavy, úzkost, tachykardie, palpitace (bušení srdce), hypertenze, zrudnutí obličeje a krku s návaly horka, zácpa, sucho v ústech, častý pocit na zvracení, zhoršení hemoroidů, pocení, změna chuti, dýchací potíže.

Sympatomimeticky působící anorektika

- chemicky příbuzný noradrenalinu
- působí v CNS jako nepřímá sympatomimetika
- výrazně potlačuje chuť k jídlu
- přechodný účinek, léčba by neměla překročit 3 měsíce, následující pauza by měla být stejně dlouhá jako délka podávání.
ADIPEX tbl.

Látky působící na lipidový metabolismus (nepůsobí v CNS)

- působí lokálně ve střevě, vyvolává ireverzibilní blokádu žaludeční a pankretické lipázy (snižuje tak absorpci tuků)
- klesá plazmatická koncentrace celkového cholesterolu a LDL-cholesterolu (úprava TK)

XENICAL tbl.

Nežádoucí účinky:

Z nedostatečného trávení tuků jsou časté bolesti břicha, řídká stolice, nadýmání a snížená absorpce vitamínů rozpustných v tucích.

Antiparkinsonika

- ▶ Odstranění dysbalance mediátorů v neuronech mozku

Možné účinky :

- Zvýšení koncentrace nedostatečného dopaminu
- Stimulace dopaminergních receptorů
- Blokace nadměrné aktivity cholinergního systému
- Zesílení GABAergní stimulace působením na receptory

Antispastika

- ▶ Působí proti různým formám svalových spazmů
- ▶ Snižují uvolňování excitačních mediátorů a stimulují GABA receptory
- ▶ Ke zmírnění spazmů lze použít i **centrální myorelaxancia**
- ▶ Neurotoxin blokuující uvolňování acetylcholinu – **botulotoxin (botulin, klobáskový jed)**

Antitusika

- ▶ Tlumí kašel
- ▶ Ovlivňují specificky neurony v mozkovém kmeni
- ▶ Působí na centrální úrovni – neodstraňují příčinu kašle
- ▶ Použití prioritně u suchého, vysilujícího, dráždivého kašle
- ▶ Látky odvozené od opiátů

Emetika a antiemetika

Emetika – vyvolávají zvracení

- ▶ Místo působení – chemorecepční spouštěcí zóna v mozkovém kmeni
- ▶ Léčebné použití je omezené (léčba závislosti na alkoholu – podpůrná

Antiemetika – zmírňují či odstraňují nauzeu a vomitus

- ▶ Terapeutický význam velký (kinetózy, zvracení podmíněné funkčními změnami trávicího systému, u chemoterapie, ozařování)
- ▶ Různé chemické složení
- ▶ Odlišný účinek – působí na rozdílné receptory (muskarinové, dopaminové, serotoninové

Farmaka ovlivňující ANS

- ▶ Lze neurony tlumit nebo stimulovat
- ▶ Sympatikus, parasympatikus

sympatomimetika



sympatolytika

parasympatomimetika



parasympatolytika

Přímý vliv : interakce farmaka s receptory noradrenalinu nebo acetylcholinu

Přímé sympatomimetikum – receptory noradrenalinu

Přímé parasympatomimetikum – receptory acetylcholinu

Přímé sympatolytikum- blokuje receptory noradrenalinu

Přímé parasympatolytikum – blokuje receptory acetylcholinu

Parasympatolytikum: atropin

Nepřímý vliv: farmakum nepůsobí přímo na receptory, ale působí na změny koncentrace mediátoru

Myorelaxancia

- ▶ Snižují napětí a aktivitu kosterních svalů
- ▶ U onemocnění a intoxikací spojených s vysokým svalovým napětím
- ▶ I ve v rámci přípravy na celkovou anestezii
- ▶ Dva způsoby působení:
 - na mozkové a míšní motoneurony (centrálně)
 - na nervosvalovou ploténku (periferně)
- ▶ Neovlivňují vědomí, ale mohou ovlivnit dýchací svaly

Centrální myorelaxancia

- ▶ Blokují motorické dráhy na úrovni mozku a míchy
- ▶ Snížené svalové napětí a svalových spazmů

Periferní myorelaxancia

- ▶ Presynapticky (ovlivnění syntézy acetylcholinu)
- ▶ Postsynapticky (působením na cholinergní nikotinové receptory
- ▶ Ovlivnění acetylcholinesterázy (enzymu, který rozkládá acetylcholin)

Kurare
(tubokurarin)

Psychofarmaka

- ▶ Široká skupina léků s působením na mozkové neurony
- ▶ Ovlivňují psychické procesy a psychický stav
 1. bdělost a vědomí (psychostimulancia, hypnotika)
 2. působení na afektivitu (anxiolytika, antidepressiva, dysforika)
 3. ovlivnění psychické integrace (antipsychotika, halucinogeny)
 4. působení na kognitivní funkce (neuroprotektiva, anticholinergika)

Dysforika, halucinogeny a anticholinergika se v léčbě psychických poruch nepoužívají

Psychostimulancia

- ▶ Zvyšují uvolňování adrenalinu a dopaminu ze synaptických váček
- ▶ Nabuzení mozkových neuronů a celého organismu
- ▶ Roste a je podporována jasnost vědomí, zrychluje se myšlení a psycho-motorické tempo
- ▶ Zesílení představitosti a emocí, potlačení únavy
- ▶ Klesá vnímání bolesti
- ▶ Léčebně se používají jen u ADHD a narkolepsie

Hypnotika

- ▶ Navození spánku
- ▶ Celkové zklidnění
- ▶ Snižují úzkost
- ▶ Rozmanitá chemická struktura a mechanismy působení
- ▶ Působí nejvíce na GABA receptory a zesilují účinek GABA (má tlumivý vliv na neurony v mozku)
- ▶ Užívání cílené a krátkodobé (jinak závislost)

Anxiolytika

- ▶ Potlačení úzkosti, strachu, bázlivosti, trémy (včetně tělesného doprovodu: bušení, třes, pocení, sucho v ústech, svírání na hrudi)
- ▶ Působí tlumivě-sedativně a hypnoticky, myorelaxačně
- ▶ Užívání krátkodobé (závislost)

Antidepresiva

- ▶ určena k léčbě depresivní nálady

Využití se ale rozšiřuje (k léčbě bolesti, poruch spánku, u panickýcha úzkostných poruch)

- ▶ Velmi rozšířená skupina
- ▶ U řady byl prokázán neuroprotektivní efekt
- ▶ Léčebný účinek nastupuje postupně (3 – 4 týdny)
- ▶ Léky k dlouhodobému užívání
- ▶ Ovlivňují hladiny neuromediátorů

Antipsychotika

- ▶ Příznivý vliv na integraci psychických funkcí
- ▶ Většinou blokují dopaminové receptory
- ▶ Potlačení psychotických příznaků(bludy, halucinace), neklid, agitovanost, agresivitu
- ▶ Některé fungují jako stabilizátory nálady

Neuroprotektiva

- ▶ Podpora metabolismu mozkových neuronů, zlepšení prokrvení mozku
- ▶ Zlepšení stavu vědomí, pozitivní ovlivnění kognitivních funkcí (paměti, pozornosti, myšlení, učení)
- ▶ Užití po úrazech nebo organickém poškozením
- ▶ Nezpůsobují euforii a nevzniká na ně závislost
- ▶ Dělí se na:

kognitiva – blokují acetylcholinesterázu, zvyšují v mozku aktivitu acetylcholinu – zlepšení pozornosti, schopnosti učení a paměť

antagonisté NMDA-receptorů (N-metyl-D-aspartátových)- receptorů pro glutamát

nootropika- zlepšuje funkčnost membrán, odstraňují volné **Alzheimerova demence**
prokrvení mozku – poruchy vědomí, paměti a učení (po CMP, úrazech, neochirurgických operacích, při kómatech)

centrální vazodilatancia – rozšiřování cév, zlepšení prokrvení

Některé rostliny působící na neurony

- ▶ **Fytoterapie** = léčení pomocí extraktů nebo částí rostlin
- ▶ Ne rozdíl od léků (jasná koncentrace účinné látky) je tam směs většího množství látek s rozmanitými účinky
- ▶ Například:
 - léčba **mírné deprese** – třezalka tečkovaná, safrán
 - nespavost, zklidnění** – kozlík lékařský, levandule lékařská, magnolie lékařská, chmel otáčivý, hloh trnitý
 - léčba **poruch kognitivních funkcí** – jinan dvojlaločný (ginkgo biloba), ženšen pravý, konopí seté

Některé toxické látky působící na neurony

- ▶ Poškodit zdraví nebo zabít může téměř každá látka – záleží na dávce
- ▶ Příznaky otrav jsou velmi různorodé – lehká nevolnost až kóma a smrt
- ▶ Obor zabývající se jedy = toxikologie
- ▶ Toxin = chemická látka, která je schopna poškodit živý organismus
- ▶ Poškození je:



a, vratné
b, nevratné



a, akutní účinek
b, chronický účinek

- ▶ Druhy toxinů:

- podle biologického zdroje (bakteriální, řasy, sinice, houby, plísně, rostlinné a živočišné)
- Podle mechanismu účinku : inhibitory či aktivátory iontových kanálů, enzymů
- Podle specifického systému: neurotoxické, hepatotoxické, kardiotoxické, nefrotoxické, hematotoxické

antidotum

neurotoxiny

Nepřímý účinek některých toxinů na neurony (CO)

Příklady neurotoxických produktů bakterií

- ▶ **Botulotoxin** – bakterie clostridium botulinum
- ▶ **Tetradotoxin** – bakterie pseudomonas (blokuje sodíkové kanály), v částech ryb fugu
- ▶ **Tetanotoxin**- clostridium tetani – znečištěné poranění

Příklady neurotoxických produktů sinic a řas

- ▶ **Anatoxin** – sladkovodní sinice

Příklady neurotoxických produktů rostlin

- ▶ **Akonitin**- oměj šalamounka, oměj pestrý, oměj vlčí mor
- ▶ **Kurare** – rostlina rodu chondrodendron
- ▶ **Atropin** – rulík zlomocný
- ▶ **Skopolamin** – blín černý, durman, mandragora lékařská, rulík zlomocný
- ▶ **Strychnin**- indická dřevina kulčiba dávivá

Příklady neurotoxických produktů hub

mykotoxiny

- ▶ **Muskarin**- muchomůrka červená
- ▶ **Psilocin a psilocybin** – lysohlávky (halucinogen)
- ▶ **Námelové alkaloidy** – paličkovice nachová (parazituje na obilí a travinách)- halucinogenní účinky, nauzea, zvracení, parestezie a bolesti v končetinách, svalové křeče, stav mráкотné strnulosti, extrémní únava, neukojitelný hlad

Příklady neurotoxických produktů živočichů

- ▶ **Bičíkovci** –brevetoxin, saxitoxin
- ▶ **Žahavci (medúza)**
- ▶ **Štír** –velké množství druhů
- ▶ **Pavouci**- jihoafrická snovačka jedovatá, australský sklípkan, palovčík brazilský
- ▶ **Jihoamerické žabky pralesničky** (šípové žáby)
- ▶ **Ryby**: odranec pravý, fugu
- ▶ **Hadi**: zmije, indická kobra královská, varan komodský

Psychicky zneschopňující látky

- ▶ Působí na neurony a narušují integraci psychických funkcí
- ▶ Změny vnímání, emocí, myšlení a prožívání
- ▶ Vyvolávají stavy podobné schizofrenii
- ▶ Nenarušují významně tělesné funkce ani vědomí a nemívají smrtící účinek

Narušení kontaktu s realitou

Kyselina d-lysergová a její deriváty(LSD)

- Příznaky intoxikace rozmanité
- Mění se kvalita i kvantita vnímání (všechny smysly)
- Deformováno vnímání času a prostoru
- Euforie, ale i deprese
- Nekoordinované pohyby, třes, ale i křeče

Fenyletylaminy(mezkalin,extáze, amfetamin, metamfetamin, efedrin)

Fyzicky zneschopňující látky

- ▶ Zvýšená únava, poruchy hybnosti (koordinace, třes, křeče), poruchy smyslového vnímání (zrak, sluch), pokles krevního TK, nauzea
- ▶ **Aziridiny**, tremorogenní látky (**tremorin**)

Některé návykové látky

- ▶ Kromě působení na neurony vyvolávají závislost

Ethanol

- ▶ Nejrozšířenější a všeobecně tolerovaná návyková látka
- ▶ 98% metabolizováno játry (enzym alkoholdehydrogenáza), zbytek vyloučen plícemi a ledvinami
- ▶ Působí podobně jako celková anestetika – ovlivňuje membránové děje
- ▶ Účinky závislé na dávce : v počáteční fázi euforie, schopnost koncentrace, výkonu rychlosti reakce klesá, vyšší dávky – narkotické účinky, analgetický účinek

Methanol

- ▶ Jedovatější než etanol
- ▶ Nevyvolává opojení
- ▶ Hlavním příznakem je poškození zraku, poruchy vědomí

Tabák

- ▶ Zdroj **nikotinu**
- ▶ Patří k nejnávykovějším látkám
- ▶ Alkaloid
- ▶ Silný jed- smrtící dávka 50 mg (nelze ji ale dosáhnout kouřením)
- ▶ Účinek na neurony + hormonální systém, dýchací ústrojí
- ▶ Další látky (kancerogenní, toxické, dráždivé

Stimulanty – kofein, teofylin, teobromin

Kokain – nejstarším lokálním anestetikem

Amfetamin – deriváty : pervitin, extáze

Khat

Arekolin - betel

Opiáty

Zaschlá šťáva z nezralých makovic – opium

- Užívaná od starověku
- Silné analgetikum

Morfin

- Izolován začátkem 19. stol
- Opioidní receptory
- Silná závislost
- Analgetický účinek
- Deriváty: heroin, naloxon, kodein

Vliv fyzikálních faktorů

Léčebné působení elektrického proudu

- ▶ Objeveno v první polovině 20.stol
- ▶ Patří mezi nejúčinnější a zároveň nejnebezpečnější léčebné metody v psychiatrii
- ▶ Indikací je katatonní forma schizofrenie, těžké deprese, farmakorezistentní formy psychických poruch
- ▶ Aplikace v krátkodobé anestezii a myorelaxaci
- ▶ Působí pozitivně na metabolismus a funkci neuronů

Nežádoucí účinky:

cefalea, nauzea, vomitus, pocity slabosti, zmatenost, poruchy paměti

- ▶ Elektrická stimulace nervus vagus – k léčbě epilepsie, deprese

Léčebné působení světla

- ▶ Fototerapie
- ▶ Jasně světlo optimalizuje biorytmy mozku, podporuje funkce neuronů
- ▶ K léčbě sezonních afektivních poruch (depresivní epizody)

Léčebné působení magnetického pole

- ▶ Užívá transkraniální magnetická stimulace (TMS)
- ▶ Působení na neurony
- ▶ Přesný účinek není známý
- ▶ Existují výzkumy : změny propustnosti membrán, receptorů, synapsí, mediátorů
- ▶ Popsán pozitivní efekt v léčbě deprese, Parkinsonovy choroby

Placebo efekt léčení