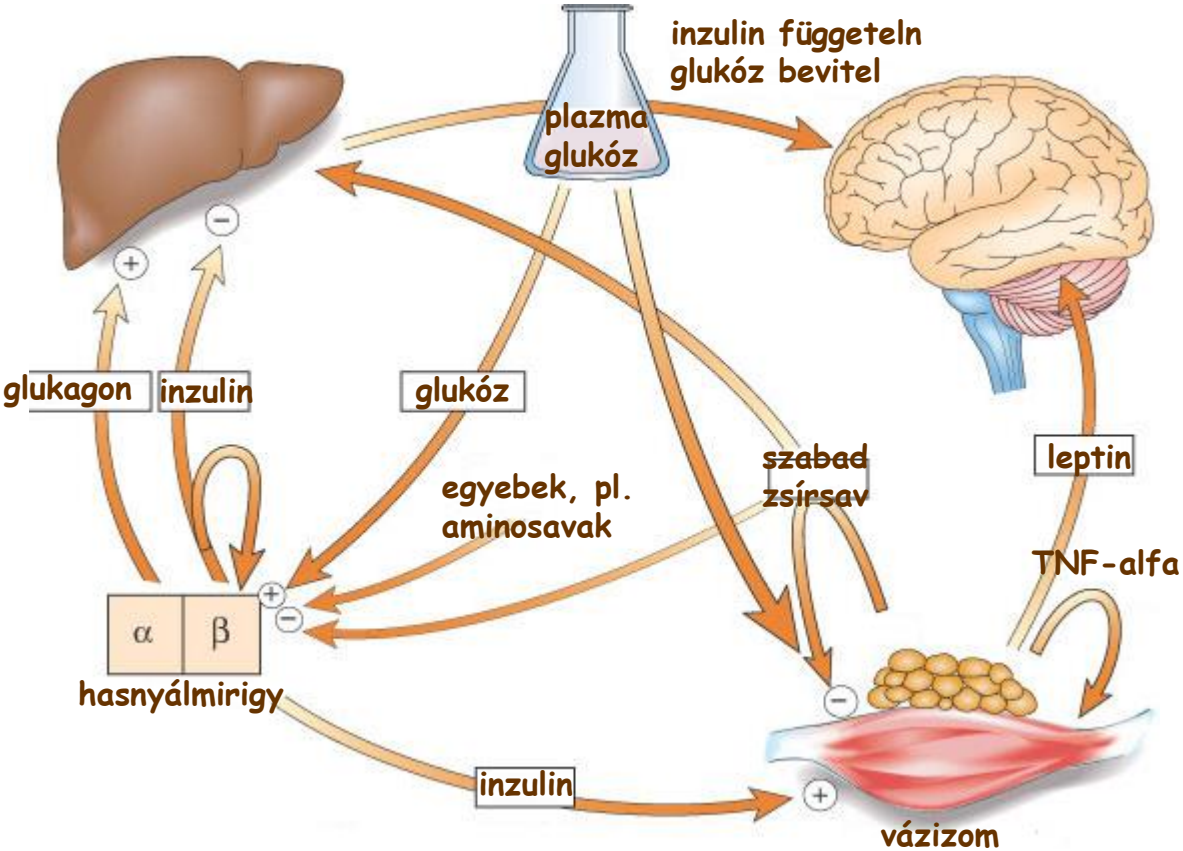
Endokrinológia II.

Anyag és energiaforgalom szabályozása



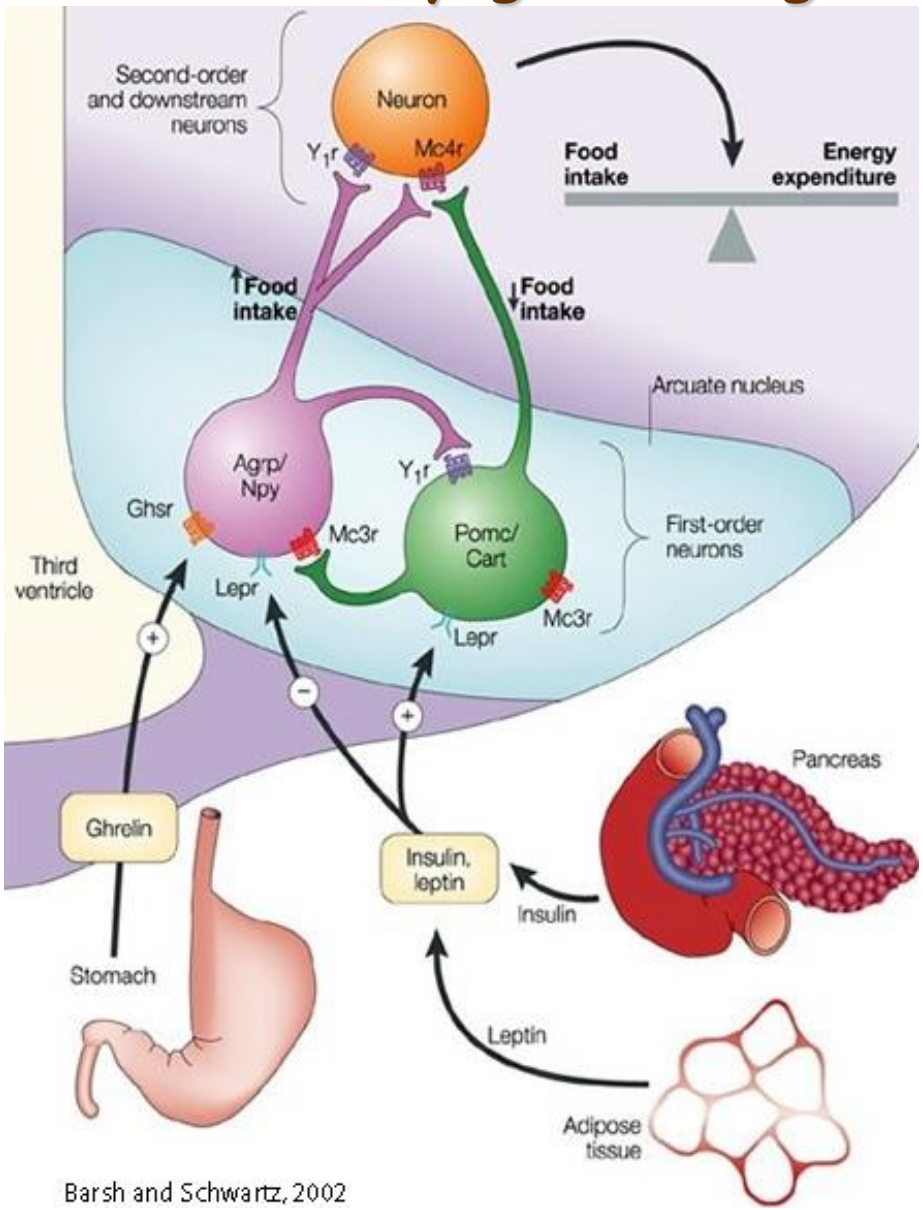
Alapanyagcsere:

teljes nyugalomban, semleges hőmérsékleten, felöltözve, 20 °C-on éber állapotban, mozgás nélkül az energiaforgalom.

Leptin:zsírszövetből felszabaduló peptidhormon, táplálékfelvétel szabályozása
(túlévést indukál a hiánya, ha a receptorhoz kötődik, akkor telítettség érzetét váltja ki és az étvágy csökken)

Ghrelin: a gyomorban termelődő peptid
(éhségérzetet fokozza, evést indukál)

Anyag és energiaforgalom szabályozása

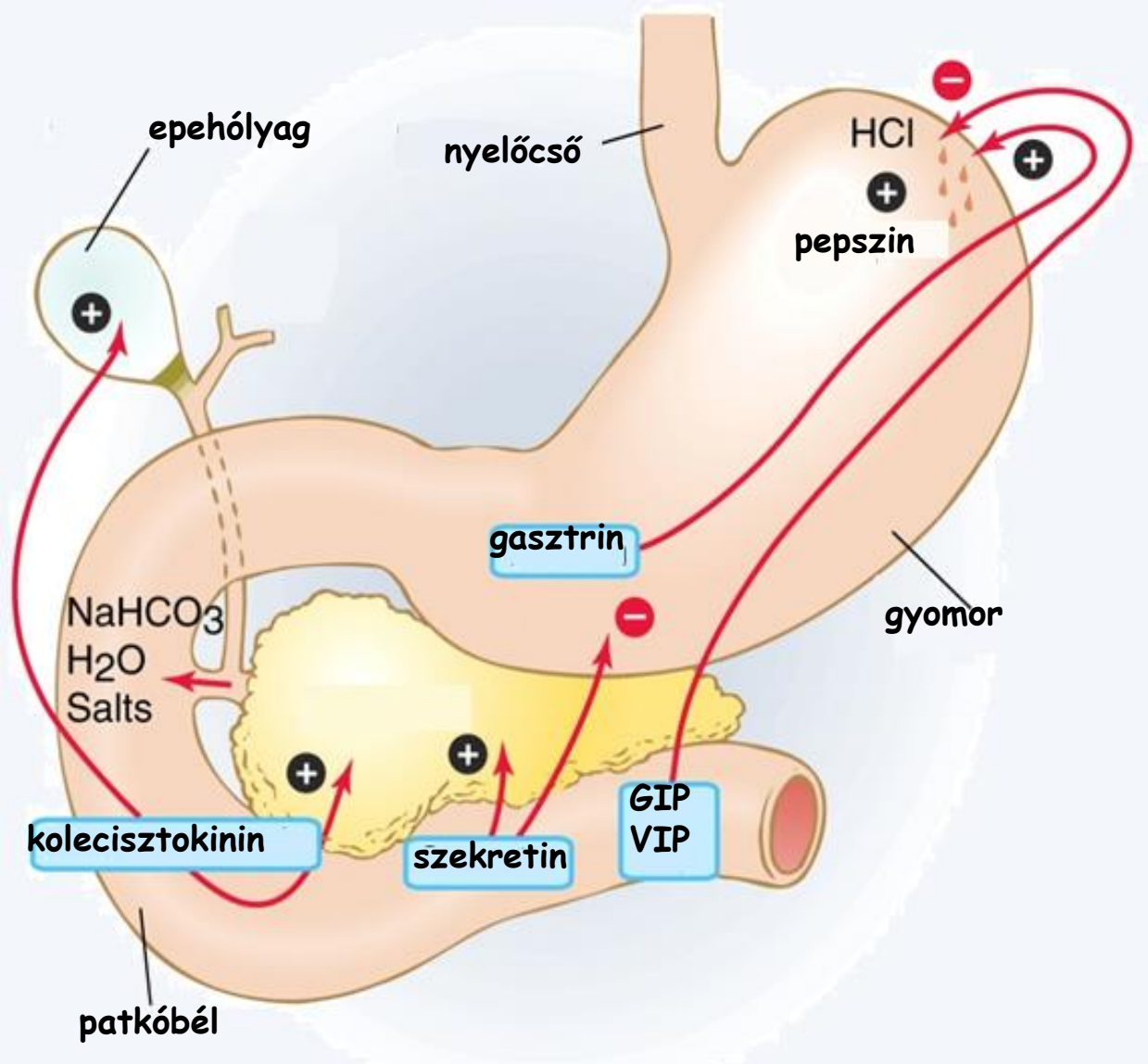


Barsh and Schwartz, 2002

Ghrelin: a gyomorban termelődő peptid
(éhségérzetet fokozza, evést indukál)

Leptin:zsírszövetből felszabaduló peptidhormon, táplálékfelvétel szabályozása
(túlévést indukál a hiánya, ha a receptorhoz kötődik, akkor telítettség érzetét váltja ki és az étvágy csökken)

Lokális intesztinális peptidhormonok



Lokális intesztinális peptidhormonok szabályozó szerepe

- A hormontermelő sejtek közvetlenül érzik a béltartalom pH-ját és összetételét („egysejtes mirigyek”):

- gasztrin G-sejt (gyomor atriumában) HCl termelés fokozása aminosavak, aminok, (ammónia) hatására.

- Hisztamin: a nyálkahártyában elhelyezkedő hízósejtekből szabadul fel, és az enterális idegrendszer szenzoros végződéseit izgatva motoros és szekretoros választ, valamint vazodilatációt vált ki.

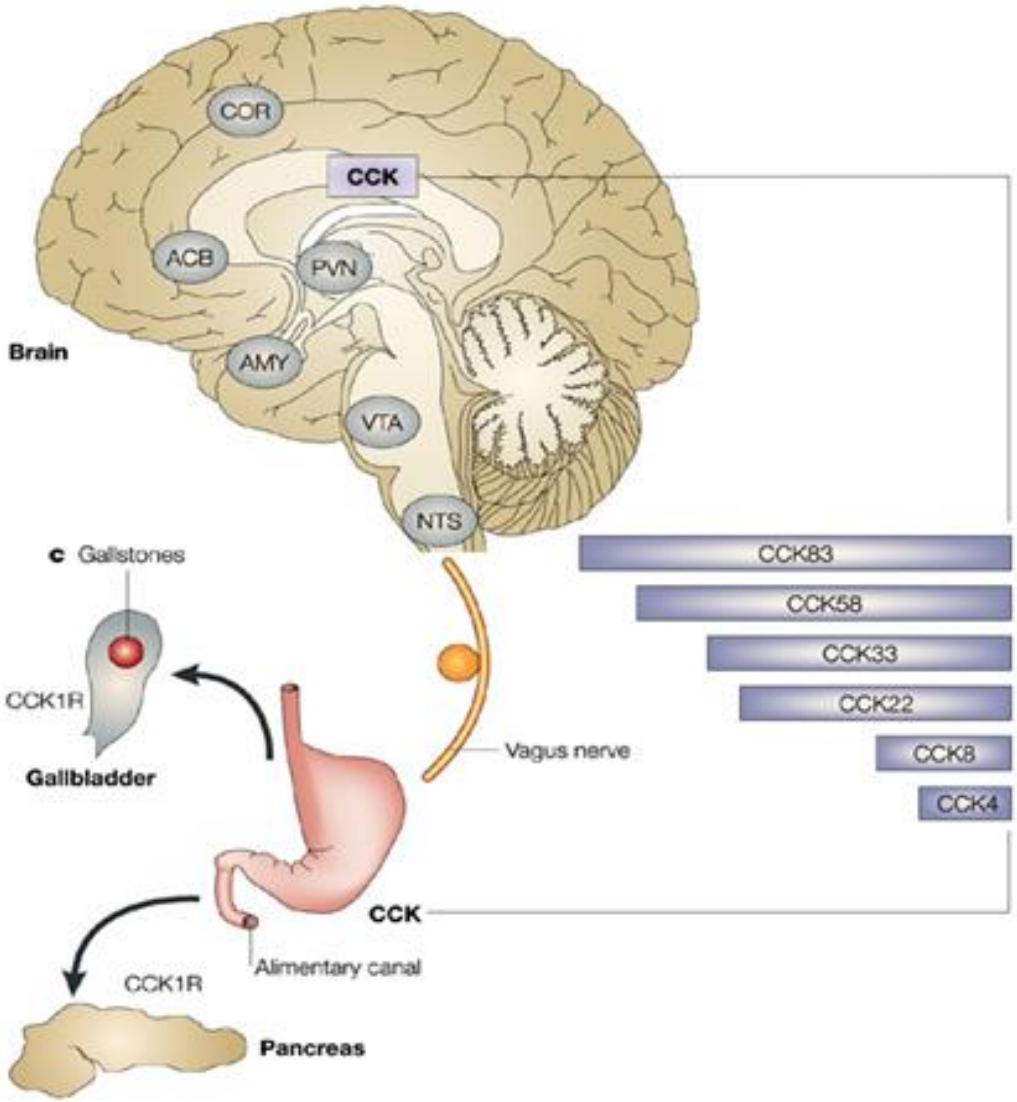
- GIP (gastrin inhibiting peptid - patkóbél) glükóz hatására szabadul fel, véráramba kerülve a hasnyálmirigy inzulinszekrécióját indítja meg. Gyomorürülést is gátolja.

- VIP (vazoaktiv intesztinális peptid) a vérkeringést fokozza a bélben.

- CCK I-sejt (kolecisztokinin – patkóbél, éhbél) epeürítést, hasnyálmirigy-enzimszekréciót fokoz. Hosszú láncú zsírsavak és bizonyos aminosavak hatására választódik ki.

- szekretin S-sejt (patkóbél) H^+ ionok hatására szabadul fel, véráramba kerülve a hasnyálmirigy-enzimszekrécióját (főleg hidrogénkarbonát-szekréciót) indítja meg. Gyomorürülést is gátolja.

Gasztrointesztinális hormonok központi idegrendszeri hatása



A nemi működés szabályozása

Genetikai nem:

kromoszómák szintjén
(XXY-47 kr., Klinefelter szindróma, XO – 45 kr., Turner szindróma)

Gonadális nem:

genetikai hatásra kialakuló ivarszervek
XY – herék fejlődnek, XX – normális petefészek

Genitális nem:

nemi szervek kialakulása
hím nemi hormonok hatására alakulnak ki a külső nemi szervek
(HCG hormon hatására termelődik a magzati herékben tesztoszteron,
ez dihidro-tesztoszteronná alakulva indukálja a nemi szervek fejlődését)
nincs tesztoszteron, női irányú fejlődés
(mellékvese enzimzavar – lányok külső nemi szerveinek fejlődési zavara)

Pszichoszociális nem:

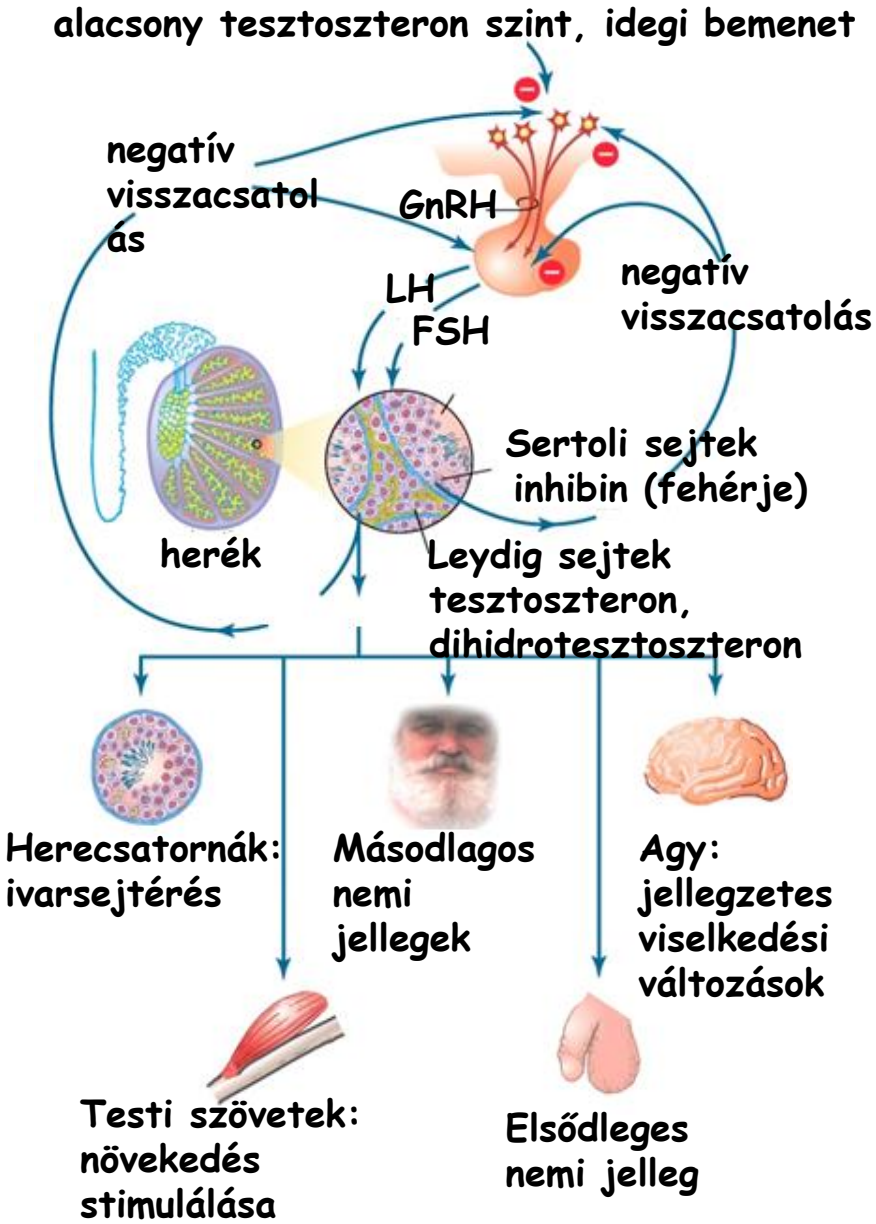
gyermekkorban minták alapján alakul ki, főleg a pubertás idején.

Érett ivari működés:

másodlagos nemi jellegek kialakulása a szexuálhormonok termelődése miatt

Idősödés során hormontermelés csökken.

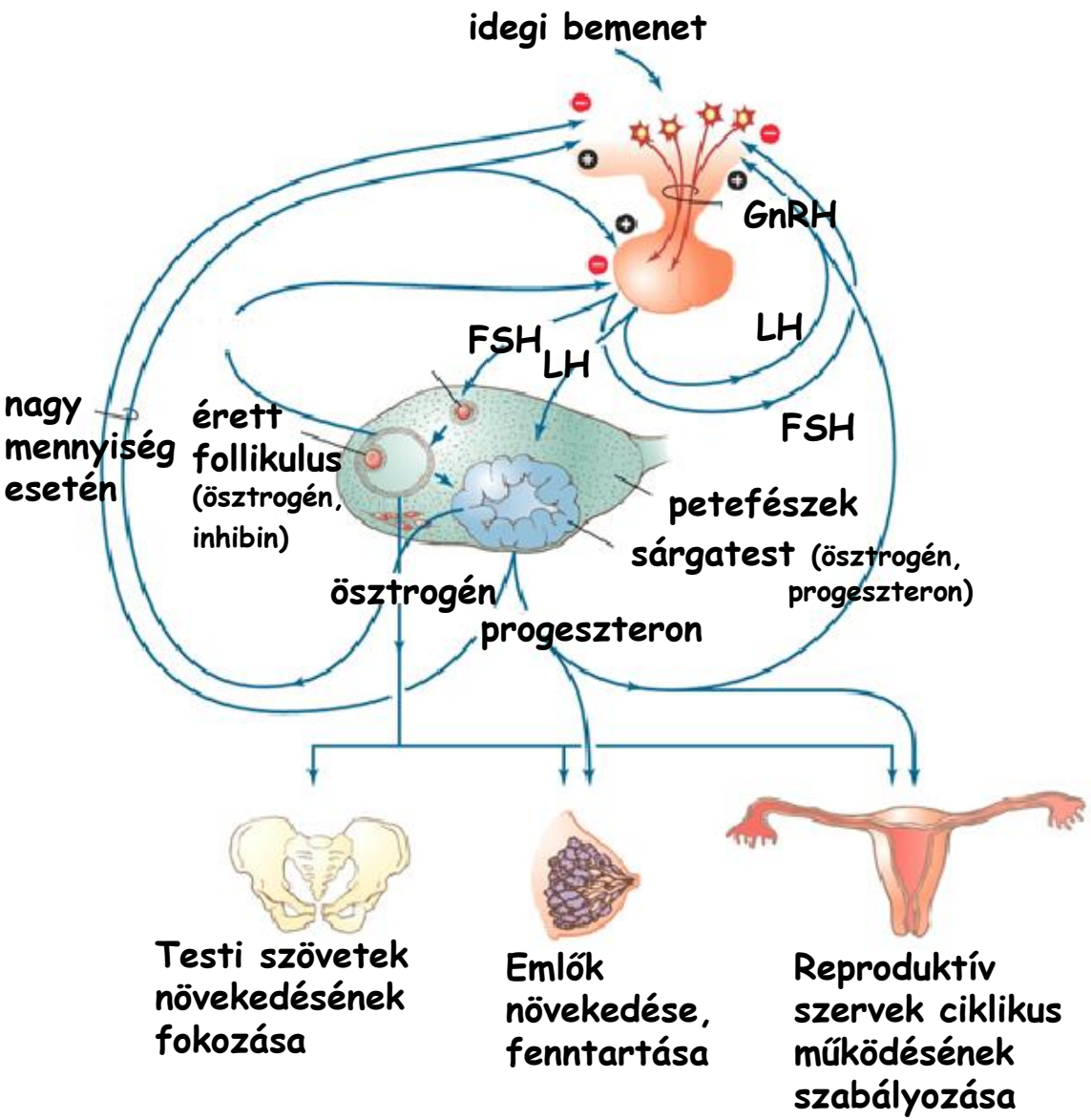
A férfi nemi működés szabályozása



Belső nemi szervek:

- herék (Leydig sejtek-tesztoszteron termelés, alapvetően az LH szabályozza, a Sertoli sejtek inhibint termelnek, ez FSH szabályozás alatt áll)
- mellékherék (epididymis, a herecsatornák itt szedődnek össze)
- ondóvezeték
- ondózsinór
- ondóhólyag (váladéktermelés)
- dülmirigy (váladéktermelés)

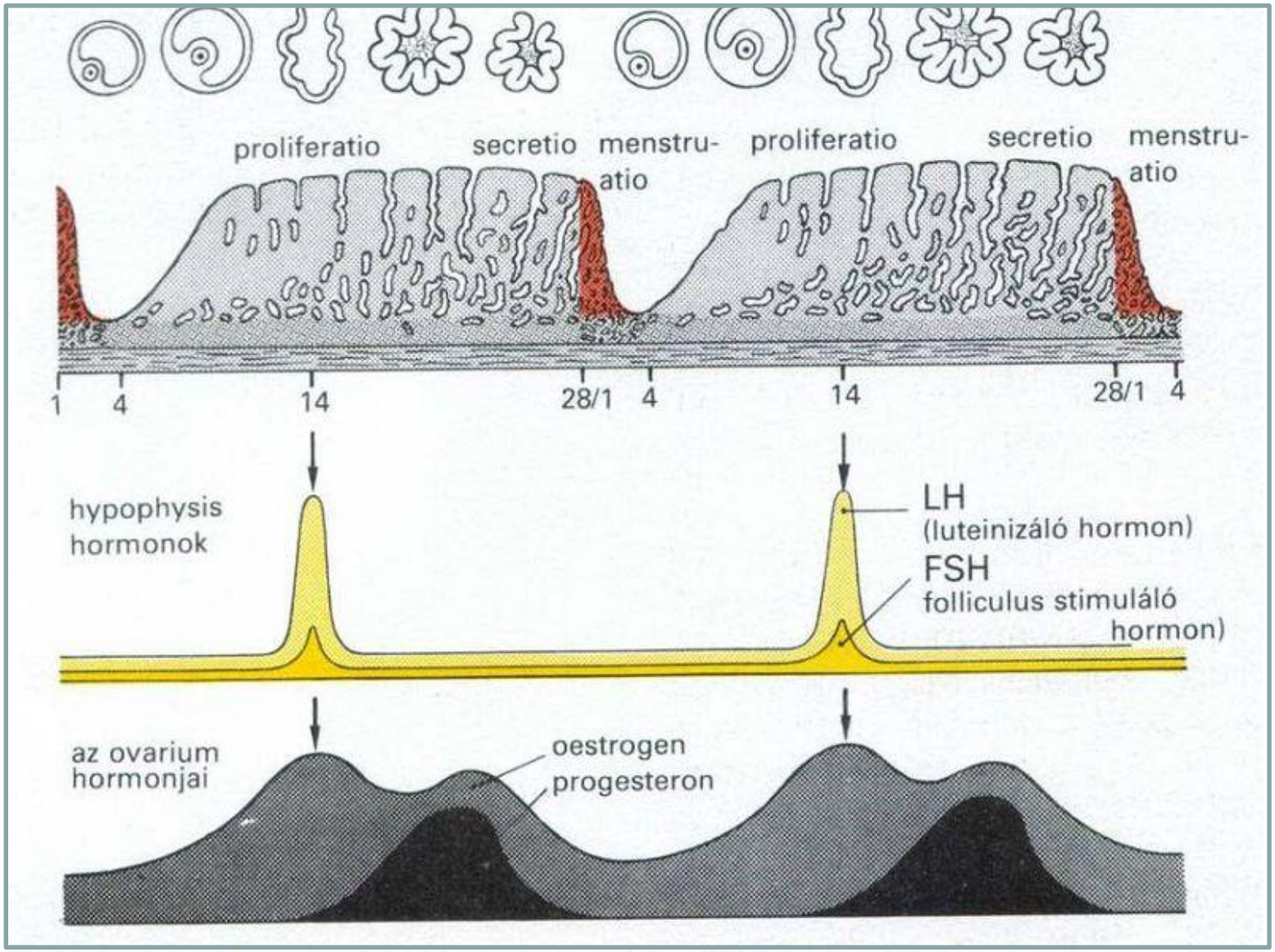
A női nemi működés szabályozása



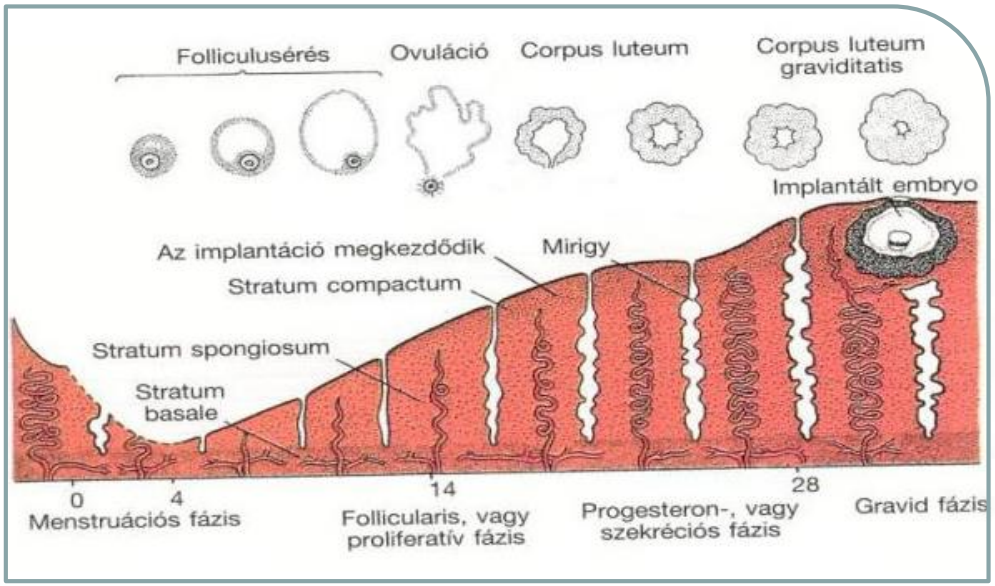
Belső nemi szervek:

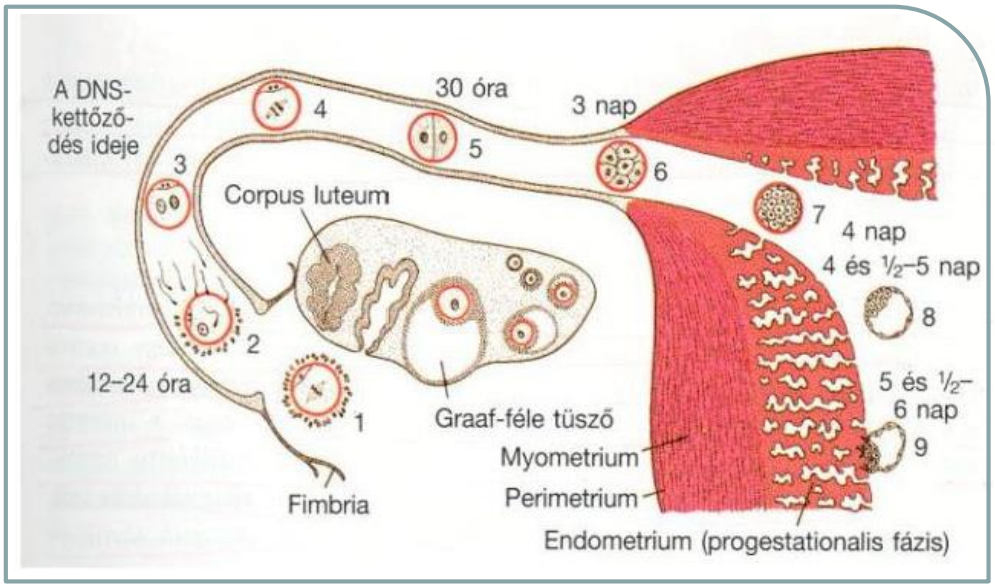
- petefészek (ösztrogén és progeszteron termelés)
- petevezető
- méh
- hüvely

A női nemi működés szabályozása



A megtermékenyülés, beágyazódás folyamata





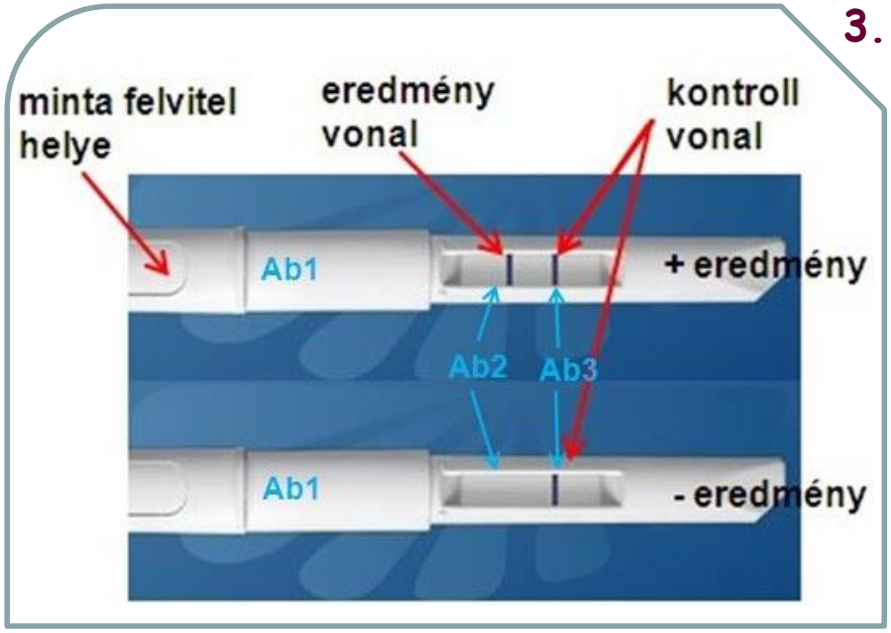
A terhesség korai kimutatása

A terhességi tesztek (biológiai titrálás, immunreakció) – humán coriogonadotrpopin (HCG) mutatható ki

1. infantilis egér méhszarv megvastagodás
2. béka próba
3. immuntesztek

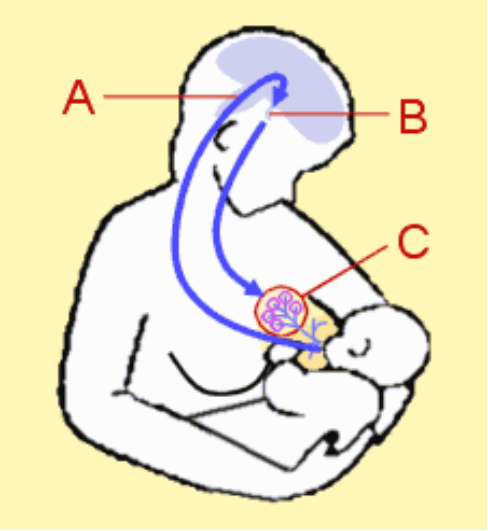
1.

3.



Fogamzásgátlás: elsősorban a luteinizáló hormon jelentős emelkedésével [LH-csúcs], a petefészekben nem következik be a tüszők érése, nem fejlődik ki ovulációra alkalmas Graaf-tüsző

A szülés és a szoptatás hormonális háttere



Hormonális változások a szülés elindulásakor

Réskapcsolatok formálódása, oxitocin receptorok megjelenése

Magzati glukokortikoid szint növekedés, ösztrogén szint növekedés, prosztagladin szint is növekszik

Oxitocin szint a második fázisban növekszik

Szoptatás:
Ösztrogén - prolaktin, inzulin (előkészítés)

A: a csecsemő szopásának hatására idegimpulzusok indulnak az agyba.
B: ennek folytán prolaktin hormon kerül a véráramba.
C: a prolaktin tejelválasztásra készteti az emlőt.

Szisztémás stresszfolyamatok

A belső környezet

Claude **Bernard a „belső környezet" (milieu intérieur) fogalmának bevezetése a XIX. század végén. „A belső környezet stabilitása az elsődleges feltétele a létezés szabadságának és függetlenségének."**

A szervezet törekszik belső állandóságának fenntartására,
ha ez nehezen vagy egyáltalán nem lehetséges:
-<u>megterhelés</u> alakul ki.
(megterhelés: a szervezetet érő hatásokra bekövetkező belső környezeti változások összege)

1) külső fizikai (vagy társadalmi) környezeti terhelés

2) fiziológiás vagy nem-fiziológiás terhelés
(előbbi szükségszerűen jelen van – veleszületett alkalmazkodási mechanizmusok, utóbbi nem feltétlenül van jelen– zaj, rezgés, xenobiotikumok)

3) belső környezetben kifejtett hatások szerinti terhelési osztályozás
- **anyagáramlás (gázcsere, só-vízháztartás, táplálkozás)**
- **energiaáramlás (mechanikai terhelés- izommunka, testhőmérséklet)**
- **információáramlás (fiziológiai-szenzoros bemenetek, pszichológiai terhelés)**

Szisztémás stresszfolyamatok

Walter Bradford **Cannon vezette be 1926-ban a homeosztázis fogalmát, és írta le a <u>vészreakció</u> jelenségét, amikor is a mellékvese velő *adrenalin* kiválasztása segíti a kűzdési vagy menekülési reakciókat.**

Homeosztázis:

- Izovolémia - térfogati állandóság
- Izoionia - oldott ionok állandósága
- Izohidria - pH állandóság
- Izozmózis - ozmotikus nyomás
- Izotermia - hőmérsékleti állandóság

Mi történik, ha megbomlik a homeosztázis?

Allosztázis

McEwen

- megváltozott belső működés
- erős késztetés a kompenzációra
- rendszerműködés megbomlása
- tartósan szélsőséges működés
- integritás megbomlása!

⇒BETEGSÉG

Szisztémás stresszfolyamatok

A szervezet egyensúlyi és védekező folyamatai

- a szabályozás visszajelzésen alapul;
- az eltéréseket a szervezet kiigazítja;
- az alapértéktől (set point) való eltérés zavar (zaj);
- ezt ellenkezőirányú folyamatok kompenzálják;
- „Ha egy állapot állandó marad, az azért van, mert a változásra irányuló bármely tendencia automatikusan szemben találja magát azon tényezővel vagy tényezőkkel, amely(ek) ellentételezi(k) a változást"

Canon-féle vészreakció

Evolúciós örökségünk, angolul „fight or flight" (küzdelem vagy elrepülés/menekülés) reakciónak is nevezik.

Ha az állat (vagy ember) veszélyesnek ítél meg egy adott szituációt, szervezetének energiaellátása úgy alakul át, hogy a meneküléshez vagy küzdelemhez szükséges szervek erőteljesebben, egyéb létfenntartó mechanizmusai kevésbé működjenek.

A válasz kialakulása kettős szabályozása szabályozás alatt áll, ezek aktivációjából erednek a fiziológiai reakciók:

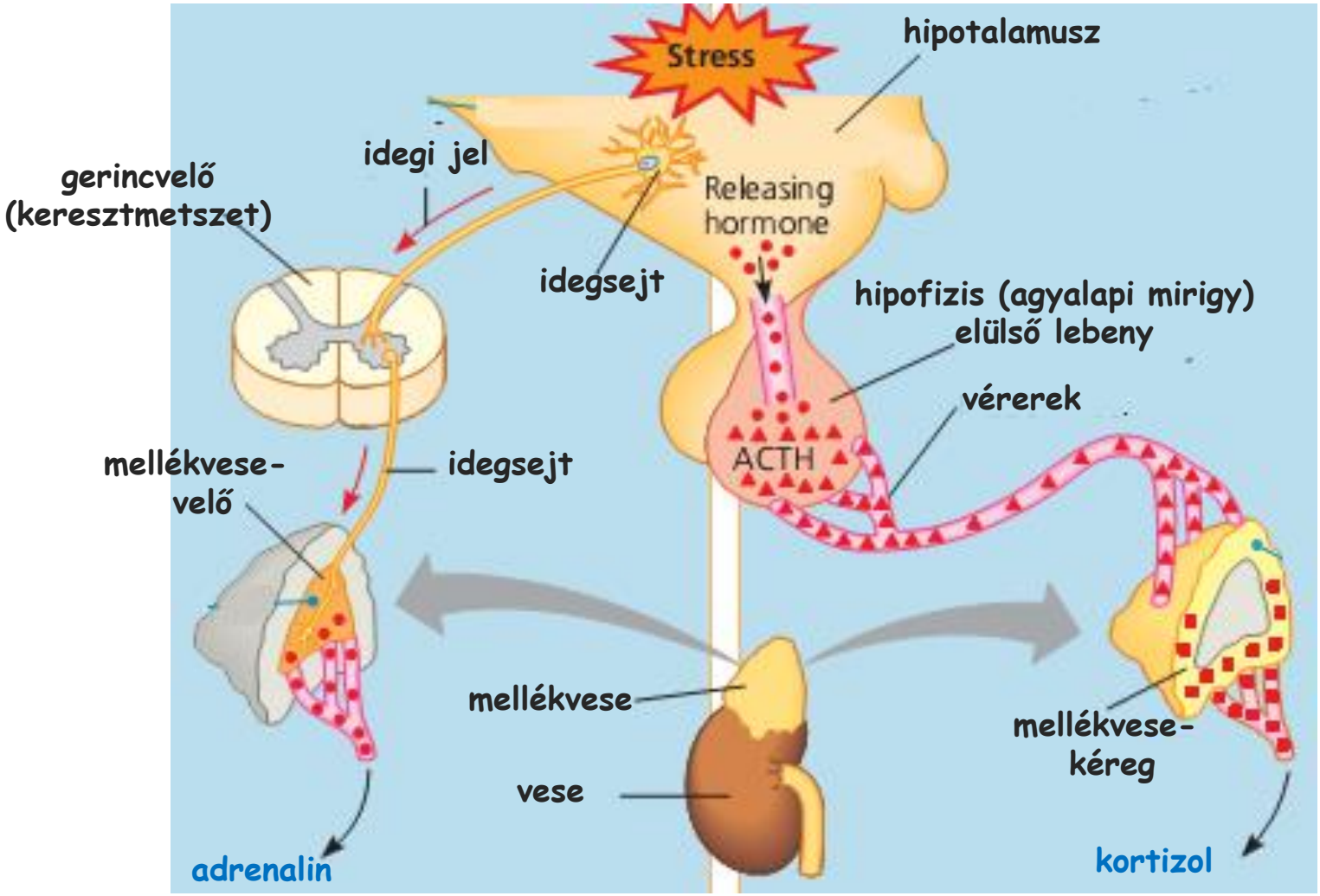
szimpatikus idegrendszer
adrenokortikális rendszer.

Mindkettő a hipotalamusz (stresszközpont) szabályzása alatt.

Akut szisztémás stresszfolyamatok

Autonóm idegrendszer

Hipofízis-mellékvese rendszer



Szisztémás stresszfolyamatok

Selye János 1936-ban jelentette meg a károsító tényezőkről (stressz) írt cikkét: káros külső vagy belső ingerekkel szembeni reakció, a szervezet (sejtek) védekező mechanizmusainak aktiválódása.

Állatkísérletek alapján a stressz-válaszok csoportosítása Selye szerint:

1.) lokális adaptációs szindróma (LAS – pl. akut gyulladás)

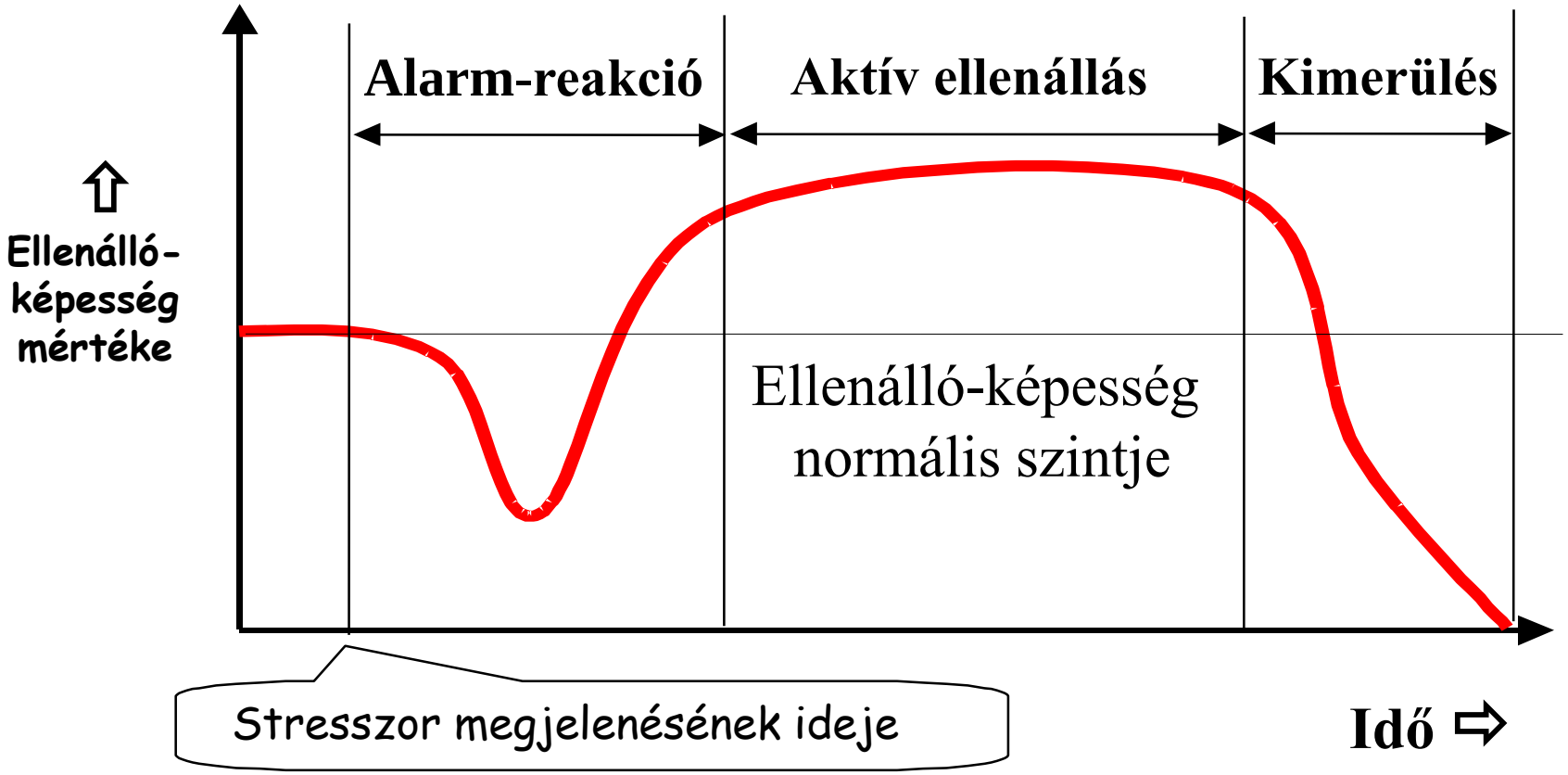
2.) generalizált adaptációs szindróma (GAS)

- alarm reakció – a szervezet ellenálló képességének mozgósítása a homeosztázis védelmére
- fokozott rezisztencia kialakítása, erős védekezés – mellékvese túlaktiválódás
- a szervezet kimerülésének fázisa, legyengülés

Kortikoszteroidok adásával több kórkép kialakítható patkányokban (adaptációs betegségek: pl. rheumatoid arthritis, gyomorfekély, magas vérnyomás)

Szisztémás stresszfolyamatok

A Selye-féle általános adaptációs szindróma három fázisa



Szisztémás stresszfolyamatok

A fiziológiai stresszreakció

A fenyegetés észlelésekor a stresszortól függetlenül testünk automatikusan felkészül a veszedelemre.

Ezt a reakciót nevezzük harcolj vagy menekülj válasznak.

Jellemző testi változások:
A máj többletcukrot bocsát a szervezet rendelkezésére
Nő a szívritmus, vérnyomás, légzésszám, izomfeszültség
Hormonok serkentik a zsír cukorrá alakulását
Gyorsul az anyagcsere
Az endorfinok termelése fokozódik
A lépből több vörösvértest jut a véráramba: oxigénszállítás
Csontvelő több fehérvérsejtet termel
Az emésztés, nyálelválasztás csökken

Szisztémás stresszfolyamatok

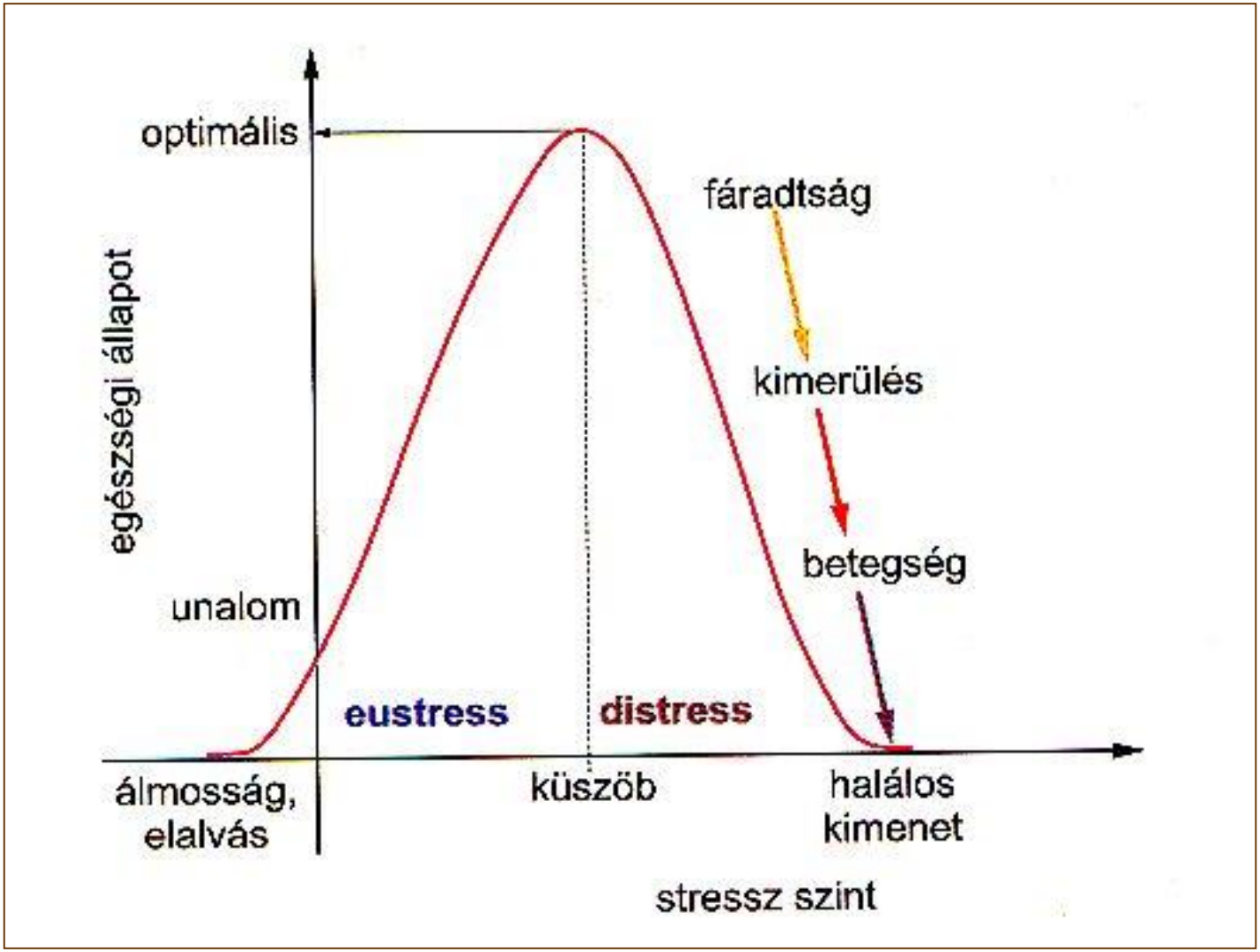
- Ha sem menekülés, sem harc nem lehetséges.
  (passzív elkerülő magatartás aktiválódik –holttá tetetés-, szorongással azonosított reakció)

- Emberben főképp pszichoszociális jellegű és nagyon általános probléma

- Magas vércukor
- Emelkedett vérnyomás +magas koleszterin → érelmeszesedés
- Fáradékonyság, ingerlékenység
- Emésztési problémák
- Étvágytalanság, fogyás
- Immunrendszer működése gyengül vagy inadekváttá válik.
- Csontritkulás
- Alvászavar
- Idegrendszer: működése károsodik. Főleg a glükokortikoid receptorokban gazdag területeken (pl. hippokampusz) sejtzsugorodás, elhalás következhet be → tanulási és térbeli tájékozódási zavarok

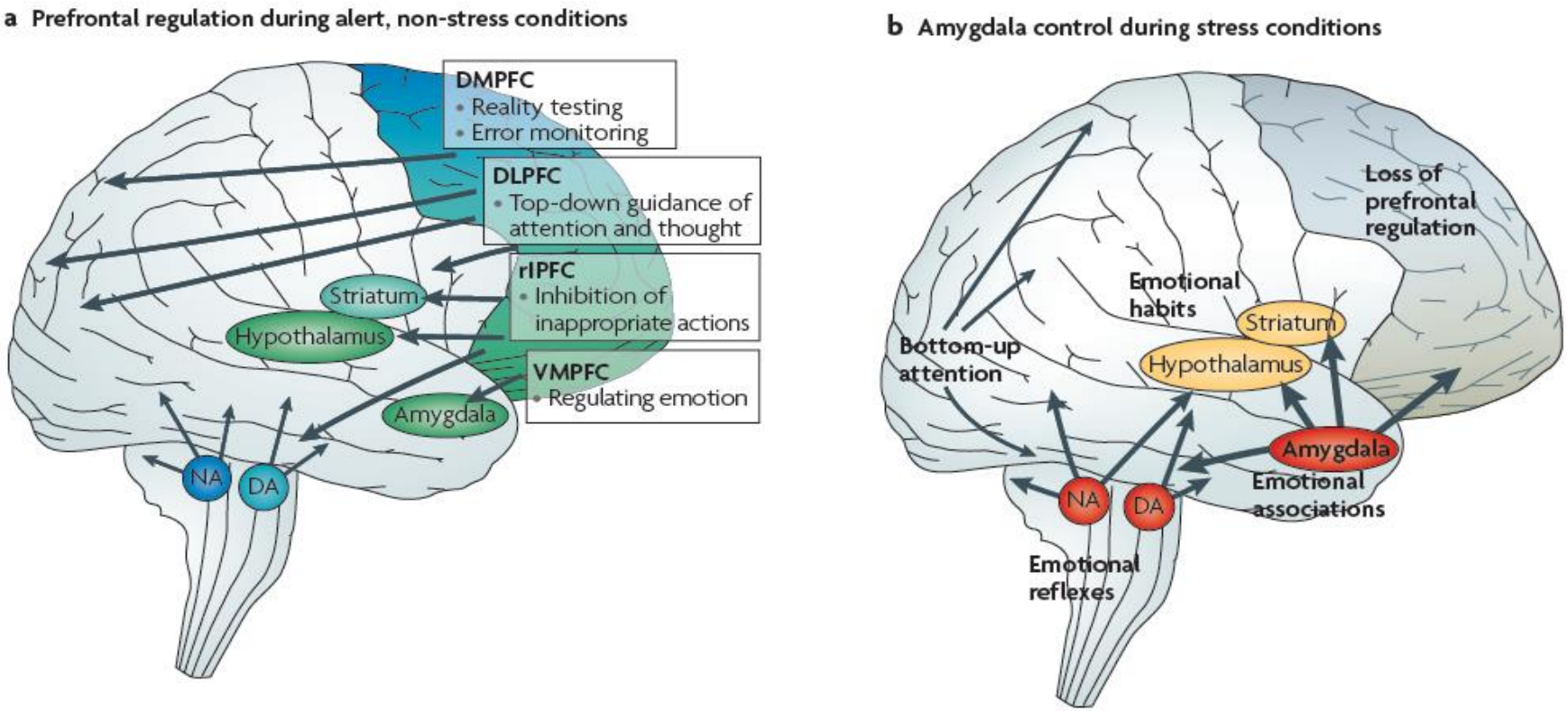
- A megküzdési stratégiák döntő fontosságúak, nem létezik stresszmentes élet

Szisztémás stresszfolyamatok

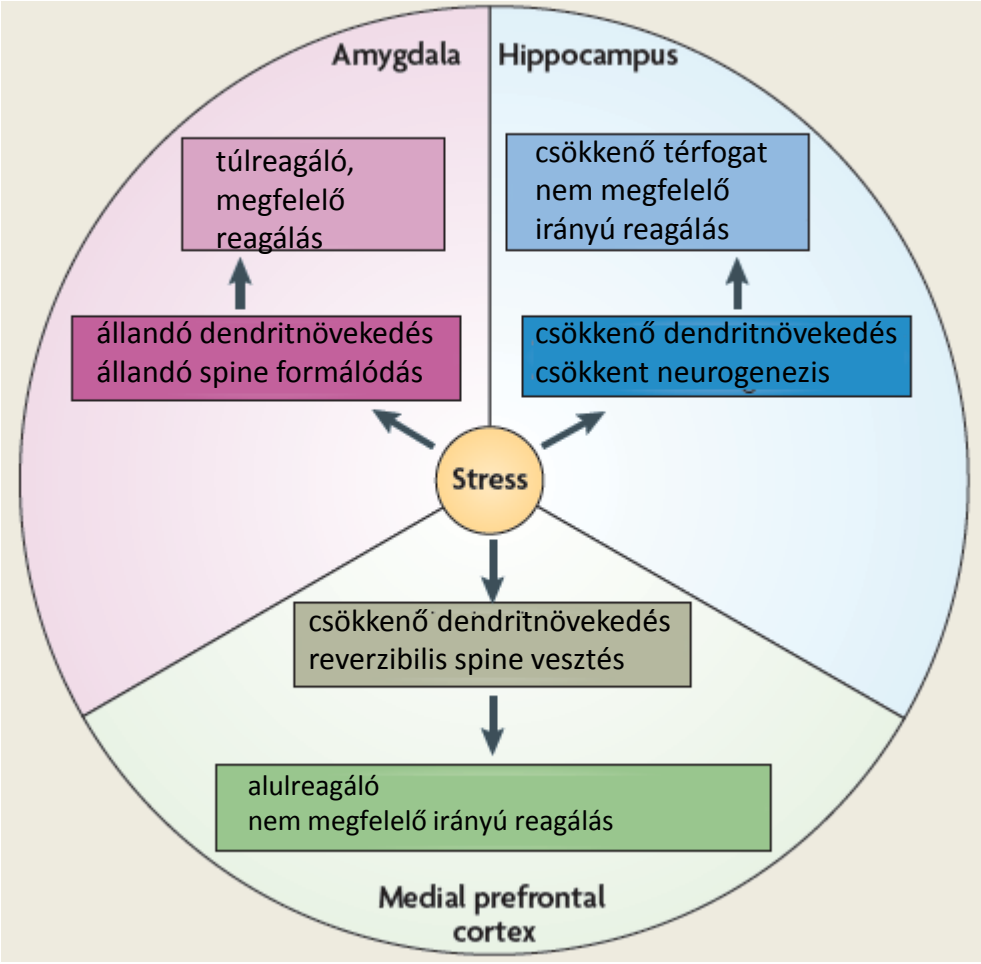


Szisztémás stresszfolyamatok

Agyi szabályozás megváltozása stressz szituációban

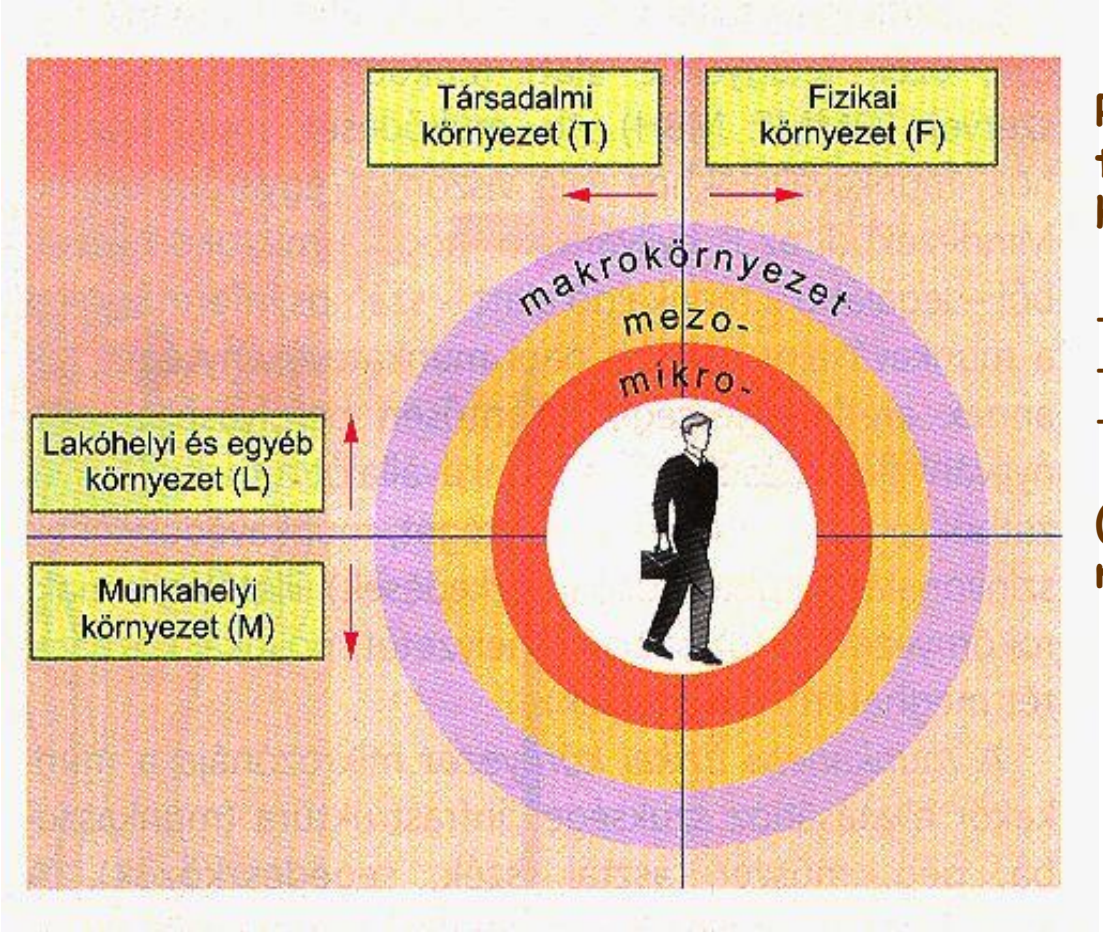


Szisztémás stresszfolyamatok



Szisztémás stresszfolyamatok

Probléma: modern életforma
A „régi" idegrendszer és sejt-struktúra
Az evolúció során másra alakult ki a „problémamegoldó rendszer"



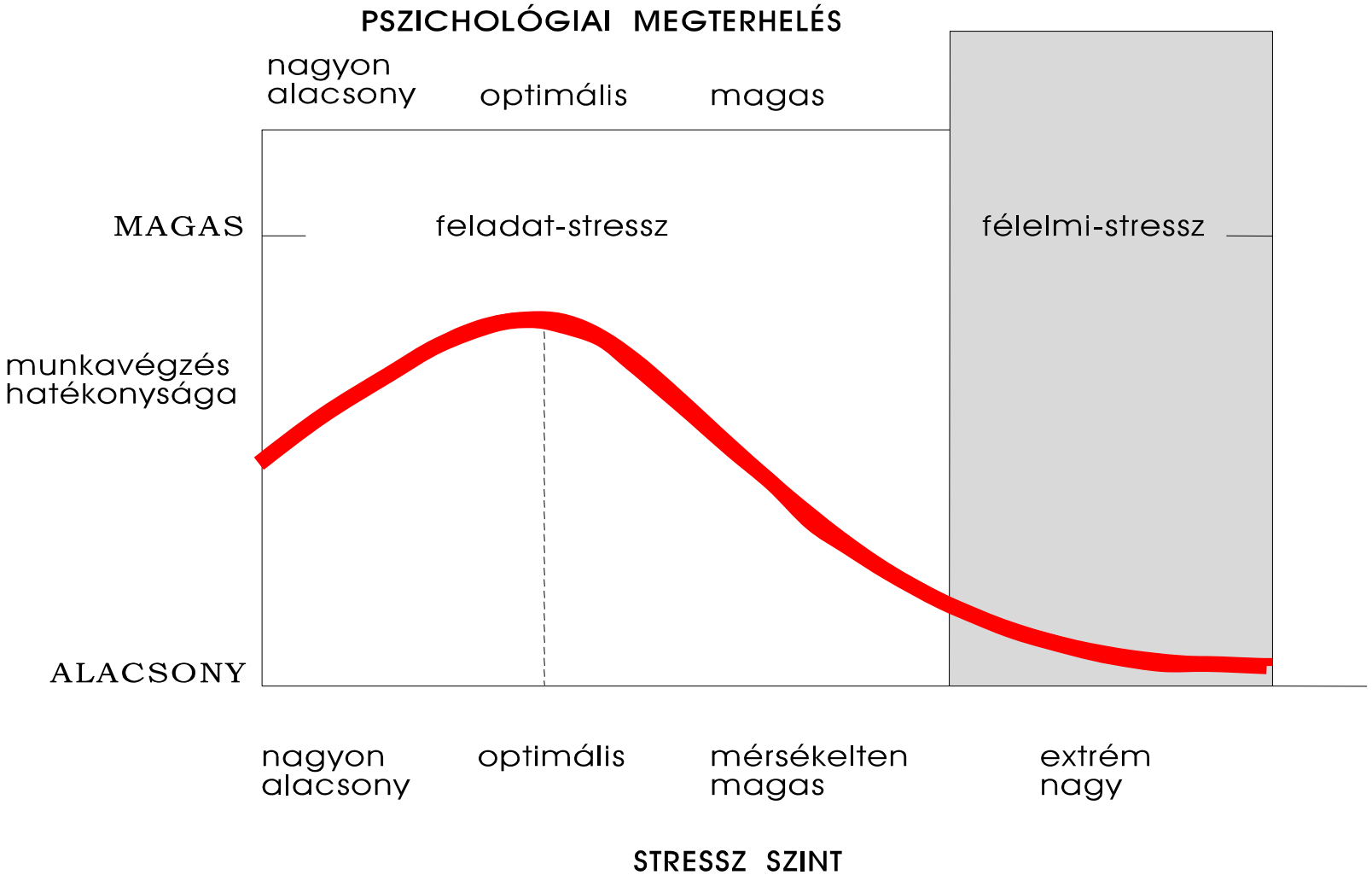
Részkörnyezetekből
természetes és mesterséges
hatások:

- kémiai
- fizikai
- társadalmi (pszichológiai) hatások

(ma a legjelentősebb a
munkahelyi stressz)

Szisztémás stresszfolyamatok

A stressz és a munkavégzés hatékonysága



Stresszkeltő események

- **Szenzoros túlingerlés**
  nagy intenzitású fény, zaj, stb.

- **Egyéni élet nagyobb fordulatai**
  válás,szeretett családtag halála,különköltözés, felnőtt gyerekek elköltözése otthonról, állás elvesztése, nyugdíjazás, börtön, betegségek, fogyatékosság, stb.

- **Munkahelyi**
  túlterheltség, képességeket meghaladó követelmények, döntések hozatala, elismerés hiánya, munkatársakkal, főnökkel konfliktus, stb.

- **Traumatikus események**
  természeti katasztrófák, háború, balesetek

Posztttraumás stresszbetegség traumatikus esemény (természeti csapás, háborús ütközet, nemi erőszak, stb.) után lép fel. Tünetei: a trauma visszatérő újraéledése,világtól való elfordulás, koncentrációs nehézségek, alvászavarok,izgatottság.

Szisztémás stresszfolyamatok

A nyugati, fogyasztói társadalmakra jellemző, hogy tagjai a egyre több és újszerű stresszorral kénytelenek megküzdeni

A *megküzdési képességek*, a *coping stratégiák* azt mutatják meg, hogyan tud a személy a nehéz, stresszkeltő élethelyzetekkel megbirkózni.

Számos megküzdési stratégiák létezik.
- változtathatunk környezetünkön
- vagy éppen saját magunkon
- tárgyalás a kompromisszum megkötése érdekében
- meggyőzés
- konkrét cselekvés.

Az egészséges személyiség egyedül, vagy kisebb segítséggel képes alkalmassá tenni saját magát a stressz leküzdésére, a coping reakció tréninggel fejleszthető
A különböző stresszhelyzetekhez való alkalmazkodás akkor a legsikeresebb, ha minél több megküzdési készséggel rendelkezünk, és rugalmasan tudjuk ezeket használni

önismeret, életvitel, sport

Szisztémás stresszfolyamatok

A problémaközpontú és érzelemközpontú megküzdési formákon belül különböző stratégiák különíthetők el:

- *konfrontáció*: aktív megküzdést jelenti
- *eltávolodás*: a helyzettől való érzelmi és mentális
- *érzelmek és viselkedés szabályozása*: ez az adott helyzet megoldását legjobban segítő érzelmi kifejezésmód és viselkedés megtalálását jelenti;
- *társas támogatás keresése*: a társas környezet segítségével megoldáskeresés
- a *felelősség vállalása*: a helyzet vállalása kerül előtérbe
- *problémamegoldás-tervezés*: kifejezetten kognitív, racionális stratégia keresése
- *elkerülés-menekülés*: nem vállalja a konfrontációt, kilép a szituációból;
- *pozitív jelentés keresése*: a negatív jelentésű esemény kihívásként, bizonyos szempontból pozitívként való értékelése történik ekkor;

Ezek a stratégiák az egészséges, érett személyiség jellemzői.

Patologiás konfliktusmegoldás esetén a szorongás csökkentése a cél, érzelmek szabályozásával, énvédő vagy elhárító mechanizmusokon keresztül.

Celluláris stresszfolyamatok

Sejtkárosító faktorok külső vagy belső eredetűek lehetnek

Sugárzás, kémiai anyagok, hősokk, DNS károsodás, ozmotikus sokk, oxidatív stressz, mérgező anyagok.

Xenobiotikumok – nem biológiai eredetű kémiai anyagok - sejtszintű hatása (gyógyszerek,rovarirók, élelmiszer adalékok)
Vízoldékonyak kevésbé veszélyesek – kiürülnek
Lipidoldékonyak csak átalakítva tudnak a sejtekből hatékonyan eliminálódni

A sejtek védekező mechanizmusait aktiválhatják
Citokóm P450 enzimek segítségével alakulnak át

apoláros szubsztrát+O_2+NADPH+H^+ $\Rightarrow$ poláros szubstrát-OH+$NADP^+$+H_2O
Toxikus termékek is képződhetnek:
pl.- epoxidok (karcinogének lehetnek)

Celluláris stresszfolyamatok

Lizoszóma: savas hidrolázokat tartalmaznak
(pH5 a belsejükben, protonpumpa tartja fenn)
Primer lizoszóma ⇒ heterofágia, fagolizoszóma
⇒ autofágia, autofagoszóma
(tárolási betegségek, hidrolázhiány)

Peroxiszóma hidrogénperoxidot termelő és lebontó sejtorganellum
(eredete a mitokondriuméhoz hasonló)
katalázokat tartalmaz ⇒ toxikus anyagokat tudnak semlegesíteni

Mitokondrium a citrátciklus és oxidatív foszforilálás helye
⇒ fő energiatermelő sejtkomponens, szabad gyökök keletkezhetnek
mitokondriális DNS „elromlik"

Szabad gyökök
(páratlan elektronnal rendelkező instabil atomok vagy atomcsoportok hasznosíthatók de károsak is lehetnek)

$O_2 \Rightarrow$ szuperoxid ($O_2^{\bullet}$) $\Rightarrow H_2O_2 \Rightarrow OH^{\bullet} \Rightarrow H_2O$

Káros hatás: lipidperoxidáció (membránkárosodás)
citotoxikus hatás
Védekezés: antioxidánsokkal (pl. szuperoxid dizmutáz, C vitamin, E vitamin)

Celluláris stresszfolyamatok

Sejten belüli jelátviteli útvonalak:

- sejtfelszíni metabotrop, G–fehérje kapcsolt receptoraktiváció utján (cAMP, IP3, Ca2+)

- növekedési faktor receptor aktivációval (PDGF – trombocita eredetű n.f., EGF –epidermális n.f FGF – fibroblaszt n.g., NGF – idegsejt n.f., inzulin, IGF)

Celluláris stresszfolyamatok

Környezeti hatások manifesztálódása

egypetéjű ikerpárok, a környezeti hatások erősen befolyásolják a megjelenést