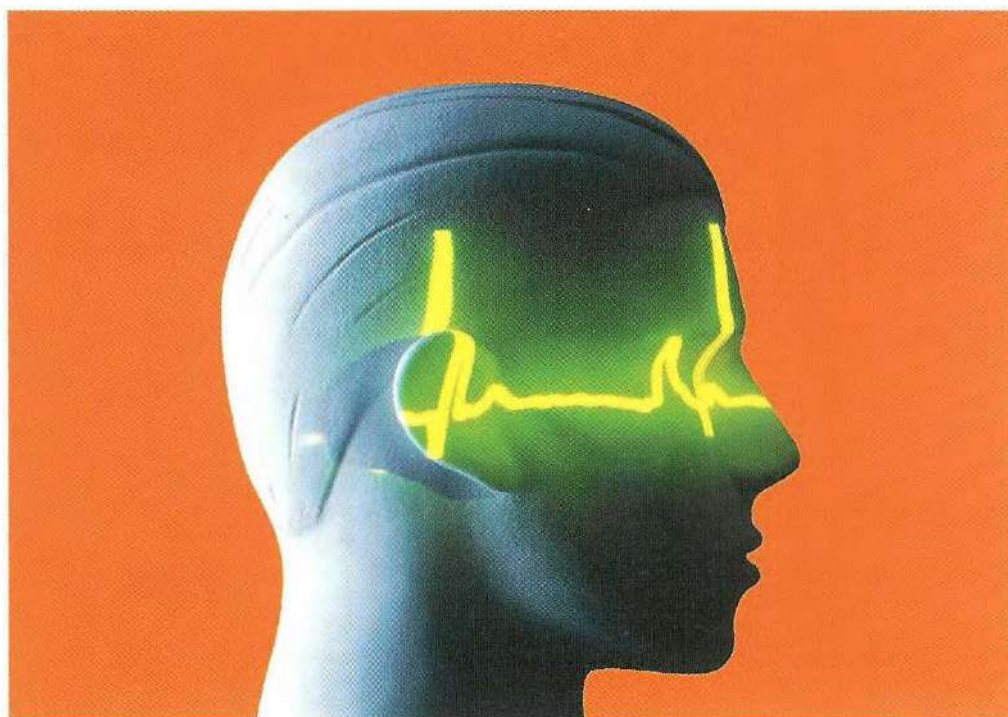




Stanislav Trojan a kolektiv

LÉKAŘSKÁ FYZIOLOGIE



4. vydání, přepracované
a doplněné



Fyziologický ústav 1. LF UK v Praze

Stanislav Trojan a kolektiv

LÉKAŘSKÁ FYZIOLOGIE

GRADA Publishing

LÉKAŘSKÁ FYZIOLOGIE

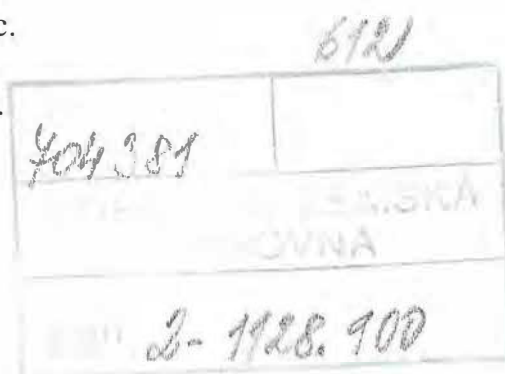


Pořadatelé díla:

Prof. MUDr. Stanislav Trojan, DrSc.
Doc. MUDr. Miloš Langmeier, DrSc.

Autorský kolektiv:

MUDr. Vladimír Hrachovina, CSc.
Doc. MUDr. Otomar Kittnar, CSc.
Doc. RNDr. Jitka Koudelová, CSc.
MUDr. Vilém Kuthan, CSc.
Doc. MUDr. Miloš Langmeier, DrSc.
Doc. MUDr. Jan Mareš, CSc.
Doc. MUDr. Dana Marešová, CSc.
Prof. MUDr. Jindřich Mourek, DrSc.
Prof. MUDr. Jaroslav Pokorný, DrSc.
† Prof. MUDr. Jindřich Sedláček, DrSc.
MUDr. Michal Schreiber, CSc.
Prof. MUDr. Eliana Trávníčková, CSc.
Prof. MUDr. Stanislav Trojan, DrSc.
Doc. MUDr. Zdeněk Wunsch, CSc.



© Grada Publishing, a.s., 2003
Cover Photo © Allphoto Images, 2003
Recenzoval: prof. MUDr. Lubor Vokrouhlický, DrSc.

Všechna práva vyhrazena. Tato kniha ani její část nesmí být žádným způsobem reprodukována, ukládána či rozšiřována bez písemného souhlasu nakladatelství.

Vydala Grada Publishing, a.s.,
U Průhonu 22, Praha 7
jako svou 1827. publikaci
Odpovědná redaktorka Mgr. Martina Petříková
Ilustrace dodali autoři
Sazba a zlom Blažena Posekaná
Počet stran 772
Vydání čtvrté, přepracované a doplněné, Praha 2003
Vytiskly Tiskárny Havlíčkův Brod, a. s.,
Husova 1881, Havlíčkův Brod
ISBN 80-247-0512-5

Obsah

Předmluva	15
Předmluva ke druhému vydání	16
Předmluva ke třetímu vydání	17
Předmluva ke čtvrtému vydání	18
Úvod (S. Trojan)	19
1 Fyziologické principy (M. Langmeier, S. Trojan)	21
1.1 Fyziologie buňky	21
1.1.1 Buněčné jádro	21
1.1.2 Ribosomy	23
1.1.3 Endoplazmatické retikulum	23
1.1.4 Golgiho aparát	24
1.1.5 Lyzosomy	24
1.1.6 Mitochondrie	25
1.1.7 Centrioly	26
1.1.8 Cytoskelet	27
1.1.9 Buněčné membrány	27
1.1.10 Iontové kanály	34
1.1.11 Akvaporiny	42
1.1.12 Buněčné receptory (<i>spoluautor J. Mysliveček</i>)	44
1.1.13 Životní cyklus buňky	53
1.2 Mimobuněčná hmota	55
1.3 Tělní tekutiny	56
1.3.1 Homeostáza	56
1.3.2 Tělní tekutiny	57
2 Obecná neurofyzologie (M. Langmeier, S. Trojan)	59
2.1 Stavba nervového systému	59
2.1.1 Neuron	59
2.1.2 Neuroglie	62
2.1.3 Synapse	64
2.1.4 Hematoencefalická bariéra	72
2.2 Funkční projevy nervového systému	73
2.2.1 Reflex	73
2.2.2 Podnět (stimulus)	74
2.2.3 Podráždění	75
2.2.4 Vzruch (impulz)	76
2.3 Periferní nerv	82
2.3.1 Elektroneurogram	83
2.3.2 Klasifikace nervových vláken	84
2.3.3 Wallerova degenerace a regenerace	84

2.4	Vztahy mezi neurony	86
2.4.1	Divergence	86
2.4.2	Konvergence	86
2.4.3	Sumace	86
2.4.4	Facilitace	88
2.4.5	Okluze	88
2.4.6	Posttetanická potenciace	88
2.4.7	Únavnost	88
2.4.8	Inhibice	90
3	Fyziologie svalstva (S. Trojan, J. Mareš, Z. Wünsch)	91
3.1	Kosterní svalovina	92
3.1.1	Molekulární struktura kontraktálního aparátu kosterního svalu	92
3.1.2	Molekulární podstata kontrakce	95
3.1.3	Propojení excitace a kontrakce	96
3.1.4	Mechanické vlastnosti neaktivovaného svalu	99
3.1.5	Zevní projevy kontrakce	100
3.1.6	Energetika činnosti svalu	103
3.1.7	Řízení činnosti svalu	104
3.2	Hladká svalovina	104
3.2.1	Propojení excitace a kontrakce	105
3.2.2	Molekulární podstata kontrakce	107
3.2.3	Zevní projevy kontrakce hladké svaloviny	108
3.2.4	Řízení kontrakce hladkého svalu	108
4	Fyziologie krve (E. Trávníčková)	111
4.1	Obecné vlastnosti krve	111
4.2	Krevní plazma	111
4.2.1	Anorganické látky v krevní plazmě	112
4.2.2	Bílkoviny krevní plazmy	113
4.2.3	Ostatní organické součásti krevní plazmy	115
4.3	Krev jako nárazníkový systém	116
4.4	Tvorba krevních elementů	117
4.4.1	Krvetvorné kmenové buňky	117
4.4.2	Hematopoetické mikroprostředí a řízení krvetvorby	120
4.5	Červené krvinky	121
4.5.1	Membrána červených krvinek	122
4.5.2	Metabolismus erytrocytů	124
4.5.3	Hemolýza	125
4.6	Hemoglobin	125
4.6.1	Typy hemoglobinu	126
4.6.2	Vazba hemoglobinu s kyslíkem	126
4.6.3	Deriváty hemoglobinu	127
4.6.4	Množství hemoglobinu	128

4.7	Tvorba a zánik červených krvinek	128
4.7.1	Morfologie erythropoezy	128
4.7.2	Syntéza hemoglobinu v erytroidních buňkách	128
4.7.3	Zánik červených krvinek a hemoglobinu	130
4.7.4	Ontogeneze erythropoezy	131
4.7.5	Faktory nezbytné pro erythropoezu	132
4.7.6	Hormonální řízení erythropoezy	136
4.8	Sedimentace erytrocytů	137
4.9	Krevní destičky	138
4.9.1	Vznik trombocytů	139
4.9.2	Funkce destiček	140
4.10	Hemostáza	140
4.10.1	Reakce cév	140
4.10.2	Činnost krevních destiček	141
4.10.3	Srážení krve (hemokoagulace)	143
4.11	Krevní skupiny (<i>spoluautor V. Šlapetová</i>)	151
4.11.2	Systém Rh	153
4.11.3	Ostatní krevní systémy	154
4.12	Slezina	155
4.12.1	Slezina jako zásobárna krve	155
4.12.2	Produkce krevních buněk ve slezině	155
4.12.3	Destrukce krevních elementů ve slezině	155
4.12.4	Úloha sleziny v imunitní odpovědi organismu	156
4.13	Bílé krvinky	156
5	Fyziologie imunitního systému (<i>E. Trávníčková</i>)	157
5.1	Bílé krvinky	157
5.1.1	Pohyblivost a adhezivita leukocytů	158
5.1.2	Počet leukocytů	159
5.1.3	Ontogeneze leukopoezy	159
5.1.4	Neutrofilní granulocyty	161
5.1.5	Eozinofilní granulocyty	162
5.1.6	Bazofilní granulocyty	162
5.1.7	Monocyty	162
5.1.8	Lymfocyty	163
5.1.9	Výstup leukocytů z krevního řečiště	164
5.2	Lymfatické orgány	166
5.3	Látkové regulační faktory imunitních odpovědí	166
5.4	Nespecifická (vrozená, přirozená) imunita	167
5.4.1	Fagocytóza	167
5.4.2	Přirozená cytotoxicita	168
5.4.3	Komplement	169
5.5	Specifická (adaptivní, získaná) imunita	170
5.5.1	Antigen	170

5.5.2	Lymfocyty jako efektorové buňky získané (specifické) imunity . . .	170
5.5.3	Humorální imunita	171
5.5.4	Buněčně zprostředkovaná imunita	173
5.6	Neuroendokrinní regulační vlivy na imunitu	177
6	Fyziologie oběhu krve a lymfy (O. Kittnar)	179
6.1	Funkční organizace srdečně-cévního systému	179
6.1.1	Transportní systémy ve fylogenetickém pohledu	179
6.1.2	Funkční anatomie lidského krevního oběhu	182
6.1.3	Hemodynamika krevního oběhu	190
6.1.4	Obecné uspořádání systémového oběhu	195
6.2	Řídící mechanismy srdečně-cévního systému	196
6.2.1	Místní regulační mechanismy	199
6.2.2	Celkové regulační mechanismy	203
6.2.3	Centra řízení krevního oběhu	211
6.2.4	Interakce místních a celkových regulačních mechanismů	212
6.3	Mechanismy řízení činnosti srdce	213
6.3.1	Minutový srdeční výdej	214
6.3.2	Řízení srdeční frekvence	216
6.3.3	Řízení tepového objemu	234
6.4	Arteriální část systémového krevního řečiště	249
6.4.1	Tok krve v tepnách	252
6.4.2	Tlak krve v tepnách	252
6.5	Mikrocirkulace	255
6.5.1	Rozsah plochy určené výměně látek mezi krví a tkáněmi	257
6.5.2	Tvorba tkáňového moku	258
6.5.3	Lymfatický systém	261
6.6	Venózní část systémového oběhu	262
6.6.1	Tlak krve v žilách	262
6.6.2	Tok krve v žilách	263
6.7	Zvláštnosti průtoku krve v některých orgánech	265
6.7.1	Plicní cirkulace	265
6.7.2	Koronární cirkulace	267
6.7.3	Mozková cirkulace	270
6.7.4	Oběh krve ledvinami	271
6.7.5	Oběh krve splachnikem	272
6.7.6	Oběh krve kosterním svalstvem	272
6.7.7	Oběh krve kůží	275
6.7.8	Průtok krve plodem	275
6.8	Zevní projevy srdeční činnosti	276
6.8.1	Srdeční ozvy	277
6.8.2	Arteriální pulz a venózní pulz	278
6.8.3	Úder srdečního hrotu	279
6.8.4	Echokardiografie	279
6.8.5	Elektrokardiogram	279

7	Fyziologie dýchání (<i>V. Hrachovina, D. Marešová</i>)	295
7.1	Ventilace plic	295
7.1.1	Statické objemy plic	297
7.1.2	Statické plicní kapacity	299
7.1.3	Dynamické plicní objemy	299
7.1.4	Mechanismus ventilace plic	299
7.1.5	Vztah mezi změnami tlaku, průtoku a objemy plic	301
7.1.6	Elastické vlastnosti plic	303
7.2	Difuze	304
7.2.1	Výměna dýchacích plynů mezi alveolárním vzduchem a krví	305
7.3	Transport dýchacích plynů	306
7.3.1	Transport kyslíku krví	306
7.3.2	Transport CO ₂ krví	309
7.4	Vnitřní dýchání	310
7.5	Regulace dýchání	310
7.5.1	Centrální rytmogeneze dýchání	311
7.5.2	Mechanické vlivy na řízení dýchání	311
7.5.3	Chemické řízení dýchání	312
8	Fyziologie trávení a vstřebávání (<i>J. Mareš</i>)	321
8.1	Trávení v ústech	322
8.1.1	Žvýkání	322
8.1.2	Sliny	323
8.2	Hltan a jícen	327
8.2.1	Polykání	327
8.2.2	Funkce dolního jícnového svěrače	328
8.3	Žaludek	330
8.3.1	Motilita žaludku	330
8.3.2	Žaludeční sekrece	336
8.3.3	Trávení v žaludku	341
8.3.4	Vstřebávání	342
8.4	Tenké střevo	342
8.4.1	Motilita tenkého střeva	343
8.4.2	Sekrece do lumen tenkého střeva	347
8.4.3	Trávení základních živin v tenkém střevě	358
8.4.4	Vstřebávání v tenkém střevě	360
8.5	Tlusté střevo	365
8.5.1	Pohyby	365
8.5.2	Sekrece	367
8.5.3	Vstřebávání v kolon	368
8.5.4	Složení stolice	368
8.6	Obecné principy motility GIT	369
8.6.1	Hladká svalovina GIT	369
8.6.2	Řízení pohybů GIT	373
8.7	Endokrinní řízení GIT	376

8.8	Oběh v GIT	382
8.9	Řízení příjmu potravy	384
8.10	Imunitní systém GIT	387
9	Fyziologie výživy (J. Mourek, J. Koudelová)	391
9.1	Racionální výživa	391
9.2	Příjem potravy	392
9.2.1	Příjem tekutin	393
9.3	Bazální metabolismus	393
9.4	Jednotlivé složky potravy	396
9.4.1	Sacharidy	396
9.4.2	Proteiny	396
9.4.3	Lipidy	397
9.4.4	Minerály a stopové prvky	398
9.4.5	Vitaminy	399
9.5	Obezita	401
9.6	Zásady racionální výživy	403
9.7	Přeměna energií	404
9.7.1	Energetický ekvivalent	404
9.7.2	Spalné teplo	405
9.7.3	Měření energetické přeměny	405
9.7.4	Osud energie v těle	406
9.8	Vlastní přeměna látek	407
9.8.1	Sacharidy	407
9.8.2	Lipidy	409
9.8.3	Proteiny	413
9.9	Fyziologie jater	414
10	Fyziologie kůže (E. Trávníčková)	417
10.1	Funkční morfologie kůže	417
10.2	Přehled funkcí kůže	418
10.2.1	Ochranné funkce kůže	418
10.2.2	Bariéra proti infekci	418
10.2.3	Termoregulace	418
10.2.4	Kůže jako receptorový orgán	419
10.2.5	Resorpční a exkreční činnost kůže	419
10.2.6	Kůže jako prostředek sociální komunikace	420
10.2.7	Barva kůže	420
10.2.8	Regenerace kůže	420
10.2.9	Sekrece cytokinů v kůži	422
10.2.10	Význam kůže pro příjem vitamínu D	422
11	Termoregulace (J. Koudelová, J. Mourek)	423
11.1	Normální tělesná teplota	423
11.2	Produkce tepla v organismu	424

11.3	Ztráty tepla	425
11.4	Regulace tělesné teploty	427
11.5	Hypertemie, horečka	429
11.6	Hypotemie	430
12	Fyziologie vylučování (J. Sedláček)	431
12.1	Úvod	431
12.2	Funkční morfologie ledvin	431
12.3	Renální cirkulace	433
12.4	Glomerulus	435
	12.4.1 Stavba glomerulu	435
	12.4.2 Glomerulární filtrace	437
12.5	Tubuly a tubulární procesy	438
	12.5.1 Tubulární procesy v kůře ledvin	440
	12.5.2 Procesy ve dřeni ledvin	442
12.6	Stručný přehled pohybu jednotlivých látek v ledvinách	446
	12.6.1 H ₂ O	446
	12.6.2 Na ⁺	446
	12.6.3 Cl ⁻	446
	12.6.4 HCO ₃ ⁻	446
	12.6.5 K ⁺	447
	12.6.6 Ca ²⁺	447
	12.6.7 Fosfáty	447
	12.6.8 Glukóza	447
	12.6.9 Aminokyseliny	447
	12.6.10 Ostatní látky	448
12.7	Definitivní moč	448
12.8	Řízení exkreční činnosti ledvin	450
	12.8.1 Řízení renální cirkulace a glomerulární filtrace	450
	12.8.2 Řízení tubulárních procesů	452
	12.8.3 Regulace objemu ECT	456
	12.8.4 Regulace osmolality ECT	456
	12.8.5 Renální podíl na regulaci pH ECT	457
	12.8.6 Úloha ledvin v dlouhodobé regulaci krevního tlaku	461
12.9	Činnost vývodných cest močových	461
	12.9.1 Transport moči od ledvinové papily do močového měchýře (funkce horních močových cest)	462
	12.9.2 Funkce močového měchýře a močové trubice (dolní močové cesty)	463
13	Acidobazická rovnováha (J. Sedláček)	465
13.1	Fyzikálně-chemický základ nárazníkových soustav	465
13.2	Nárazníkové soustavy	465
13.3	Význam CO ₂ / hydrogenkarbonátového systému	466
13.4	Obrana organismu proti změnám pH	469

13.5	Respirační regulace acidobazické rovnováhy	470
13.6	Gastrointestinální aspekty acidobazické rovnováhy	470
13.7	Regulace acidobazické rovnováhy ledvinami	471
13.8	Vývojové aspekty acidobazické homeostázy	472
14	Fyziologie žláz s vnitřní sekrecí (M. Schreiber, D. Marešová)	475
14.1	Obecné principy	475
14.1.1	Základní mechanismy endokrinních regulací	478
14.2	Homeostáza	478
14.2.1	Homeostáza a hormony	480
14.2.2	Energetický metabolismus a spotřeba kyslíku	482
14.2.3	Krevní tlak	482
14.3	Endokrinní žlázy přímo ovlivňující homeostázu	483
14.3.1	Neurohypofýza	483
14.3.2	Žlázy produkující kalcitropní hormony	484
14.4	Langerhansovy ostrůvky pankreatu	487
14.5	Ostatní hormony ovlivňující bezprostředně homeostázu	490
14.5.1	Játra – somatomediny	491
14.5.2	Srdce – atriový natriuretický peptid (ANP)	491
14.5.3	Ledviny	491
14.5.4	Cévní hormony: endoteliny a EDRF (NO)	492
14.5.5	Gastrointestinální hormony	492
14.6	Další hormony difuzního endokrinního systému	493
14.7	Systém hypotalamo-hypofyzární	493
14.7.1	Hypotalamické regulační hormony (RH a IH)	494
14.7.2	Hlavní hormony adenohipofýzy	494
14.8	Cyklické fenomény v hormonálních reakcích	502
14.9	Reflexní regulace	502
14.9.1	Dřeň nadledvin	502
14.10	Stres	504
14.11	Přehled jednotlivých hormonů a jejich účinků	505
15	Fyziologie rozmnožování a těhotenství (D. Marešová)	509
15.1	Reprodukční systém muže	509
15.1.1	Produkce pohlavních buněk	509
15.1.2	Sekrece pohlavních hormonů	512
15.1.3	Pohlavní spojení	514
15.2	Reprodukční systém ženy	515
15.2.1	Produkce pohlavních buněk – oogeneze	515
15.2.2	Sekrece pohlavních hormonů	517
15.2.3	Ovariální cyklus	521
15.2.4	Změny endometria – menstruační cyklus	522
15.2.5	Pohlavní spojení	523
15.3	Těhotenství	523
15.3.1	Oplodnění	523

15.3.2	Nidace	524
15.3.3	Funkce placenty	525
15.3.4	Změny u žen během těhotenství	527
15.3.5	Porod	527
15.3.6	Laktace	528
15.3.7	Pohlavní diferenciacce	529
15.3.8	Fétus	529
15.4	Úvod do fyziologie novorozence	531
15.5	Sexuální chování	532
16	Fyziologie centrální nervové soustavy	535
16.1	Obecné a speciální funkce CNS (<i>S. Trojan, M. Langmeier</i>)	535
16.1.1	Vývoj CNS	536
16.2	Vnitřní prostředí CNS (<i>M. Langmeier</i>)	540
16.2.1	Hematoencefalická bariéra	540
16.2.2	Mozkomíšňní mok (cerebrospínální tekutina, likvor)	546
16.2.3	Extracelulární prostor CNS	550
16.2.4	Neuroglie	550
16.2.5	Regulace extracelulární koncentrace kalia	553
16.3	Senzorické funkce (<i>V. Kuthan</i>)	555
16.3.1	Senzibilita buněk, způsoby předávání informací	555
16.3.2	Somatoviscerální citlivost	566
16.3.3	Zrak	584
16.3.4	Sluch	598
16.3.5	Vestibulární systém	604
16.3.6	Chemické smysly – čich a chuť	608
16.4	Fyziologie hybnosti (<i>S. Trojan</i>)	612
16.4.1	Řízení hybnosti	612
16.4.2	Opěrná motorika	613
16.4.3	Cílená motorika	629
16.4.4	Funkce hybné soustavy jako celku	647
16.5	Autonomní funkce (<i>S. Trojan</i>)	649
16.5.1	Vegetativní nervstvo	649
16.6	Biorytmy (<i>J. Sedláček</i>)	659
16.6.1	Poznámky k fyziologii času	659
16.6.2	Biologické rytmy	661
16.7	Funkční stavy CNS a bioelektrická aktivita (<i>J. Sedláček, J. Mareš</i>)	665
16.7.1	Elektrické vlastnosti mozkové tkáně	666
16.7.2	Funkční stavy CNS	676
16.8	Integrační funkce CNS (<i>J. Pokorný, M. Langmeier</i>)	682
16.8.1	Mozková kůra (neokortex)	683
16.8.2	Limbický systém	687
16.8.3	Talamus	691
16.9	Fyziologie chování a paměti (<i>J. Pokorný, S. Trojan</i>)	693
16.9.1	Mechanismy řídicí chování na základě vrozených informací	694

16.9.2	Mechanismy řídicí chování na základě získaných informací	696
16.9.3	Specifické rysy nervové činnosti člověka	704
16.9.4	Lidská řeč, formy komunikace	706
16.9.5	Lidské vědomí	708
17	Principy fyziologických regulací (Z. Wünsch)	711
17.1	Úvod	711
17.2	Základní pojmy a vlastnosti	713
17.3	Elementární vlastnosti regulačních systému	717
17.4	Varianty fyziologických regulačních systémů	723
17.5	Regulace a informace	728
18	Fyziologické stárnutí (S. Trojan)	731
	Doporučená literatura	737
	Vybraná skripta vztahující se k textu	738
	Rejstřík	739

Předmluva

Máte před sebou stručný přehled fyziologie člověka. Knihu jsme nazvali Lékařská fyziologie, a to nejen proto, že fyziologie je tou pevnou základnou, ze které se vyvíjí moderní medicína, ale také proto, že jsme vybrali pouze ty poznatky, které tvoří nutnou teoretickou kostru vědomostí lékaře. V jednotlivých případech jsme však neopomněli skutečnost, že fyziologie je vysloveně integrativní disciplínou, která staví jak na funkčně morfologických, tak biochemických znalostech. Fyziologie zahrnuje tedy poznatky v celé jejich šíři: od biochemických dějů v buňkách a tkáních přes integraci funkcí celého organismu až ke složitým vztahům mezi organismem a prostředím.

Každý z autorů se poctivě snažil uplatnit své osobní zkušenosti i znalosti z literatury, aby svůj text podal na úrovni současných světových vědomostí. Úprava knihy se neobešla bez zkracování a spojování jednotlivých statí. Jako každé lidské dílo není jistě prosta chyb a omylů. Snažili jsme se však uspořádat ji tak, aby obsahovala jak základní informace, tak umožnila hlubší poznání podstaty jevů i jejich pozdější aplikace při studiu klinických předmětů nebo v lékařské praxi. Chápeme totiž lékařskou fyziologii jako „kliniku zdravého člověka“. A tak jsme přesvědčeni, že informace, které poskytuje, mají dlouhodobou platnost, a doporučujeme (zejména studentům) její zařazení do osobní knihovničky. V případě hlubšího zájmu odkazujeme na světové učebnice fyziologie, jejichž přehled v dovětku uvádíme. Rovněž sami nepřestáváme v jednotlivých sešitech vydávat skripta „Nárys fyziologie člověka“, která průběžně zachycují pokrok našeho oboru.

V Praze 30. listopadu 1993

*Stanislav Trojan
Miloš Langmeier*

Předmluva ke druhému vydání

„Lékařská fyziologie“ se osvědčila. Ceněn byl zejména výběr faktografie, úsporný styl, bohaté ilustrace, moderní informace. Svědčí pro to pochvalné recenze, reakce studentů po zkoušce i příznivé ohlasy atestantů. To nás přirozeně těší. Vždyť ve svém pedagogickém působení upřednostňujeme syntetický postup, který učí uvědomovat si souvislosti a především dává volný prostor pro samostatnou práci. Učebnice tedy pomohla naplňovat naši představu o nutné přeměně žáka ve studenta.

Uvítali jsme nabídku Grada Publishing-Avicenum připravit druhé přepracované vydání Lékařské fyziologie. Text jsme úměrně doplnili novými údaji, přidali 17 obrázků, ještě větší důraz položili na integrační pojetí. Čtenářům, zejména studentům, předkládáme učebnici s nadějí, že opět poslouží své věci.

V Praze 15. června 1996

*Stanislav Trojan
Miloš Langmeier*

Předmluva ke třetímu vydání

Úspěch předchozího přepracovaného a rozšířeného vydání (1996) připisujeme především skutečnosti, že do něj bylo možno zařadit některé další nové fyziologické poznatky, kterých přibývá. Stálou aktualizací při opakovaných vydáních se tak Lékařská fyziologie stává atraktivní i jako doškolovací učebnice pro atestující lékaře.

Také tentokrát byly prakticky všechny kapitoly, zejména však stať o fyziologii dýchání, doplněny. Naše pozornost však byla nyní věnována především zlepšení ilustrační stránky: přidali jsme několik obrázků a u řady stávajících použili další barvu pro výstižnější vyjádření jejich obsahu. Věříme, že se tak vyobrazení stává jedním z hlavních aktiv celé knihy.

Naším čtenářům přejeme, ať jim kniha přinese užitek i radost z poznání.

V Praze 15. března 1999

*Stanislav Trojan
Miloš Langmeier*



Předmluva ke čtvrtému vydání

Uplynuly další tři roky. Lékařská fyziologie je opět rozebrána, a tak předkládáme její nové vydání. Úprav, které jsme v textu provedli, není mnoho. Stálý pokrok znalostí o živých soustavách, zejména elektrofyziologie, fyziologické chemie, molekulární biologie, imunologie, genetiky a fyziologie chování však přinesl další poznatky o komplikovaných řízených a virtuózně skloubených dějích v lidském těle, což nás vedlo nejen k řadě doplňků v jednotlivých kapitolách a k úplnému přepracování kapitoly Fyziologie krve a lymfy a Fyziologie trávení a vstřebávání, ale i k zařazení několika nových statí (buněčné receptory, fyziologické stárnutí, lidské vědomí, fyziologie řeči). Nové jsou i některé obrázky. Věříme, že všechny tyto nové poznatky použijete ve své lékařské praxi. Podle našeho názoru totiž stále platí, což jsme zdůraznili již v předmluvě k 1. vydání, že poruchy funkce je možné pochopit jen při znalosti jejích základních mechanismů u zdravého jedince.

V Praze dne 5. dubna 2003

*Stanislav Trojan
Miloš Langmeier*

Úvod

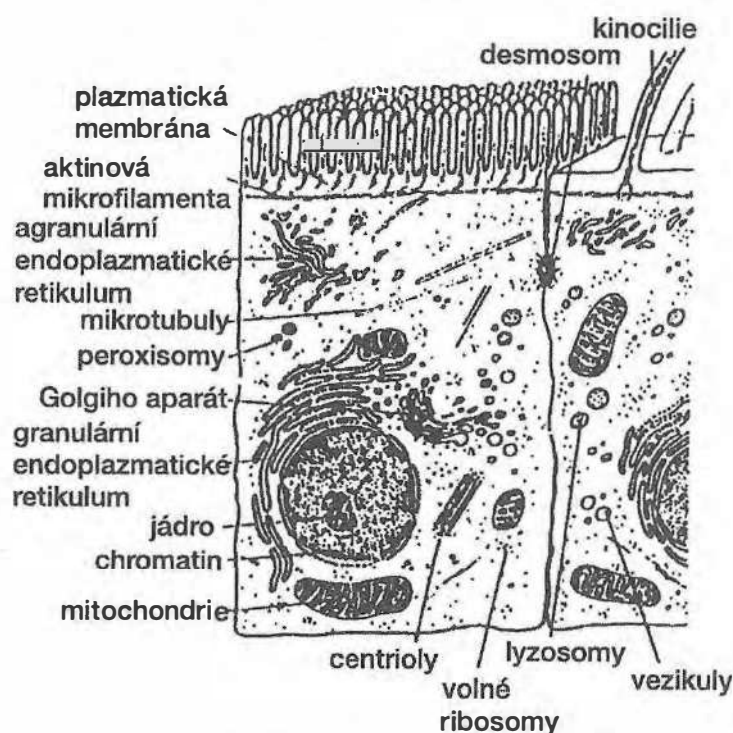
Lékařská fyziologie patří do soustavy lékařských vědních oborů. V systému lékařského studia je jedním ze základních předmětů, jejichž úkolem je podat ucelený výklad o činnosti lidského těla. Lékařská fyziologie uzavírá soustavu teoretických lékařských oborů, vychází z jejich poznatků a svým systémovým aspektem dává ucelenou představu o činnosti buněk, tkání, orgánů i organismu jako celku.

Dějiny samostatné výuky fyziologie u nás začínají rokem 1749, kdy se tzv. *Institutiones Medicae*, jejichž hlavním obsahem byla fyziologie, staly samostatným předmětem. Mezi významné představitele začínajícího oboru na univerzitě v Praze patřili Jiří Prochaska (*1749, autor učebnic fyziologie 1797 a 1820, v roce 1784 první na světě formuloval fyziologické učení o reflexu, +1820) a především Jan Evangelista Purkyně (*1787, +1869). Ten nejen obohatil přírodovědné poznání lidstva o své objevy v oblasti biologie, farmakologie, fyziologie a histologie s embryologií, ale tím, že založil první (1839 ve Vratislavi) a druhý (1851 v Praze) fyziologický ústav na světě, položil i institucionální základy celému oboru fyziologie. Nutnost existence samostatných fyziologických ústavů se sbírkami, experimentálními i výukovými prostory, odborným a technickým personálem byla prokazatelně Purkyňova myšlenka. Sám o tom píše v dopise R. Wagnerovi: „...poznal jsem brzy...že v mém postavení jako vlastního učitele fyziologie a podle sebevědomí mého povolání nelze spokojit se pouhým historickým podáním, co jiní dovedli, nebo pouhými spekulacemi teoretickými. Proto počal jsem již v roce 1824 své teoretické přednášky slučovati s experimentálním kolegiem. Počal jsem tak na své riziko...“. Purkyňova koncepce fyziologie pak jednoznačně vyplynula už z nadpisu k jeho slavnostní řeči při otevření pražského fyziologického ústavu (8. října 1851), jak ji otiskl *Časopis českého musea*: „Pojem fyziologie, její poměr ku vědám přírodním a ku vědám a uměním vůbec, a metody jejího theoretického a praktického učení, vychovávání fyziologů, zakládání fyziologických ústavů“. Cesta byla tedy ukázána, během následujících 20 let vznikly po pražském vzoru fyziologické ústavy ve všech vyspělých zemích světa. Dnes význam oboru jednoznačně vyplývá ze skutečnosti, že Nobelova cena je udílena za vědecké objevy „ve fyziologii a lékařství“.

1 Fyziologické principy

1.1 Fyziologie buňky

Buňka je nejmenší jednotkou živého organismu schopnou nezávislé existence. Během vývoje se v buňkách vytvořily funkční struktury, tzv. **buněčné organely** (obr. 1.1).



Obr. 1.1 Schéma buňky a jejích nejdůležitějších organel (upraveno podle Dudela, 1989)

1.1.1 Buněčné jádro

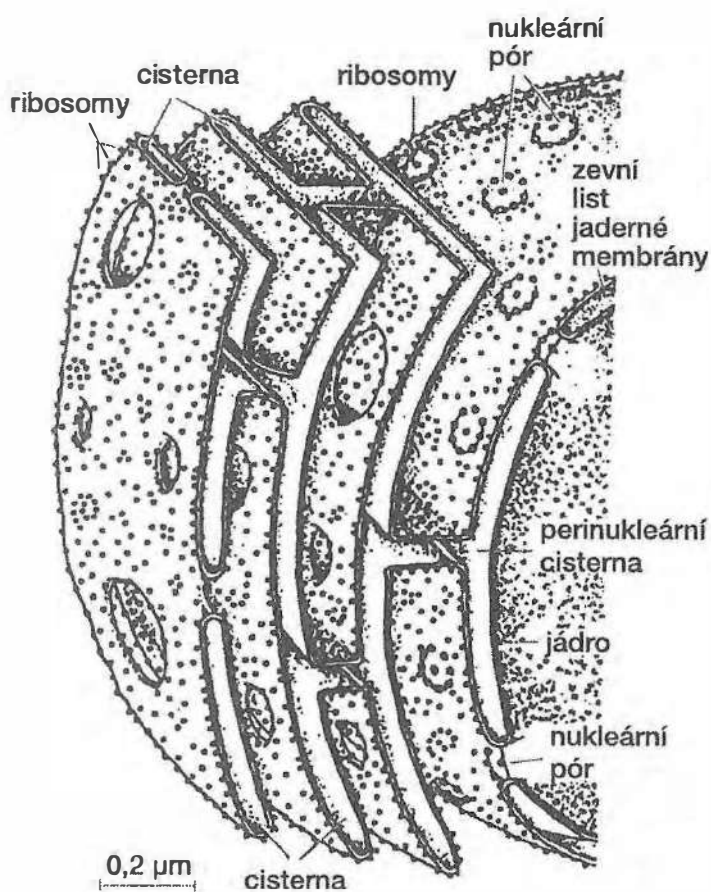
Buněčné jádro (nucleus) je přítomno ve všech buňkách schopných reprodukce. *Jádro je oblast buňky, kde je deponována převážná část její genetické informace.*

Z toho vyplývají tři základní úlohy jádra:

1. regulace diferenciaci, maturace a funkce buňky,
2. replikace a přenos genetické informace do nové buňky,
3. syntéza informační RNA (messenger RNA, mRNA), transferové RNA (tRNA) a ribosomální RNA (rRNA) a jejich transport do cytoplazmy.

1.1.1.1 Jaderný obal

Jaderný obal je tvořen dvěma listy jaderné membrány. Mezi nimi je perinukleární prostor neboli **perinukleární cisterna** (obr. 1.2).



Obr. 1.2 Schéma jaderného obalu a granulárního endoplazmatického retikula

Perinukleární cisterna přímo komunikuje s cisternami endoplazmatického retikula. Jaderné (nukleární) póry (upraveno podle Krstiče, 1984).

Zevní jaderná membrána přechází na mnoha místech v membránu granulárního endoplazmatického retikula, pro což svědčí mj. ribosomy na ní lokalizované.

Vnitřní jaderná membrána a perinukleární cisterna je přerušena několika tisíci **jadernými póry** o průměru 50–70 nm, překrytými jemnou, pouze 5 nm silnou membránou.

1.1.1.2 Chromatin, chromosomy

Chromatin je substance viditelná ve světelném mikroskopu jako nepravidelné nahromadění bazofilního materiálu během interfáze. Základní složkou chromatinu je **komplex deoxyribonukleová kyselina (DNA) – protein**.

Během **mitózy** je chromatin uspořádán do specifických jaderných struktur, **chromosomů**. Chromosomy nesou genetickou informaci a během interfáze mají dvě základní funkce. Řídí **metabolismus a diferenciaci buňky** a **replikací svého materiálu** se připravují na příští mitózu.

1.1.1.3 Jadérko

Jadérko (nucleolus) je kulatá nebo ovoidní jaderná organela, neohraničená membránou, viditelná během **interfáze**. Je lokalizováno buď volně v karyoplasmě, nebo nasedá na vnitřní jadernou membránu.

Jadérko obsahuje velké množství **ribonukleové kyseliny (RNA)** a proteinů. Jadérko je v podstatě část chromatinu syntetizujícího ribosomální RNA, na kterou se navazují ribosomální proteiny. Fibrilární RNA se kondenzuje do tvaru granulárních „podjednotek“ ribosomů. Ty jsou posléze transportovány prostřednictvím jaderných pórů do cytoplazmy, kde vznikající „zralé“ ribosomy hrají esenciální roli při syntéze proteinů.

1.1.2 Ribosomy

Ribosomy jsou denzní granulární organely o průměru 15–25 nm, složené ze dvou podjednotek. *Představují složitý komplex, který se posunuje po řetězci mRNA a přitom podle informace zapsané v této molekule syntetizuje peptidový řetězec.* Po jednom 1,5 nm silném vlákně mRNA se současně pohybuje několik ribosomů. Tyto skupiny ribosomů se označují jako **polyribosomy** (polysomy).

Ribosomy se v buňce vyskytují jako **volné** v cytoplazmě, nebo **vázané** na membránu endoplazmatického retikula či zevní jadernou membránu.

1.1.3 Endoplazmatické retikulum

Endoplazmatické retikulum je organela tvořená nepravidelným systémem anastomozujících cisteren, lamel a sakulů. Celková plocha povrchu této organely může být 30krát až 40krát větší než plocha povrchu buňky. Vnitřní prostor cisteren je vyplněn **endoplazmatickou matrix**. Podle přítomnosti, či nepřítomnosti ribosomů vázaných na cytoplazmatický povrch je rozlišováno **granulární a agranulární endoplazmatické retikulum**. Vnitřní prostor endoplazmatického retikula komunikuje s perinukleární cisternou.

1.1.3.1 Granulární endoplazmatické retikulum

Granulární endoplazmatické retikulum (zrnité endoplazmatické retikulum) má na svém povrchu obráceném do cytoplazmy **vázané četné ribosomy a polyribosomy**, jež jsou zapojeny do proteosyntézy.

Nově tvořené řetězce polypeptidů **penetrují přes membránu** do nitra cisteren, tj. **do endoplazmatické matrix**. Téměř tak rychle, jak rychle proteiny pronikají do matrix, jsou jejich molekuly měněny enzymy vázanými na stěnu cisteren. Především téměř všechny molekuly jsou glykozylovány na glykoproteiny. Dále jsou proteiny v endoplazmatickém retikulu pospojovány a skládány do tvaru kompaktnějších molekul. Z granulárního endoplazmatického retikula jsou potom distribuovány **transportními vezikuly do Golgiho aparátu**.

1.1.3.2 Agranulární endoplazmatické retikulum

Agranulární endoplazmatické retikulum (hladké endoplazmatické retikulum) je tvořeno trojrozměrným dynamickým systémem 20–60 nm dlouhých, vzájemně anastomozujících tubulů a cisteren. Na jeho povrch **nejsou** vázané ribosomy.

Endoplazmatické retikulum rovněž syntetizuje **lipidy**, především **fosfolipidy** a **cholesterol**.

Agranulární endoplazmatické retikulum zajišťuje celou řadu dalších funkcí. Jsou v něm lokalizovány enzymy, které kontrolují **glykogenolýzu**, je-li glykogen využíván jako zdroj energie. Endoplazmatické retikulum je rovněž významně zapojeno do procesů **detoxikace** některých endogenních a exogenních látek, jako například pentobarbitalu. Další významnou funkcí endoplazmatického retikula je **akumulace Ca^{2+} iontů**.

1.1.4 Golgiho aparát

Golgiho aparát (Golgiho komplex) je ve velmi úzkém vztahu k endoplazmatickému retikulu. Je tvořen **lamelami** nebo **cisternami**, tj. plochými fenestrovanými lehce konvexními diskoidními útvary o průměru 0,5–5 μm , orientovanými konvexitou směrem k jádru.

Od **endoplazmatického retikula** se stále odškrucují malé **transportní vezikuly**, které posléze splývají s „formujícím povrchem“ Golgiho aparátu. Transportované látky jsou zabudovány v Golgiho aparátu do **lyzozomů**, **sekrečních vezikulů**, nebo dalších cytoplazmatických organel a jsou uvolňovány na konkávním „maturačním povrchu“.

Funkce Golgiho aparátu je pod přímou kontrolou buněčného jádra, které s ním mj. komunikuje cestou transportních vezikulů odštěpovaných z **perinukleární cisterny**. V Golgiho aparátu dochází k syntéze **polysacharidů** a pokračuje zde i syntéza **glykoproteinů**.

Především v Golgiho aparátu dochází ke koncentraci sekrečních produktů endoplazmatického retikula do vysoce **koncentrovaných sekrečních granul**. Tato granula jsou balena do nově vytvořené membrány a posléze z Golgiho aparátu uvolňována.

1.1.5 Lyzosomy

Lyzosomy představují intracelulární „trávicí aparát“. Lyzosomy se tvoří v Golgiho aparátu. Jsou to sférické organely o průměru 25 nm až 0,5 μm , v nichž bylo dosud popsáno více než 40 **kyselých hydroláz**, které jsou schopny štěpit prakticky všechny makromolekuly (především proteiny, nukleové kyseliny, mukopolysacharidy, lipidy a glykogen). Uvnitř lyzosomu je kyselé prostředí o **pH 5–6**. Toto nízké pH je nutné pro aktivitu kyselých hydroláz a je udržováno **protonovu pumpou (H^+ ATPázou)** v membráně lyzosomu.

Peroxisomy jsou sférické buněčné organely obklopené membránou. Měří v průměru 0,2–0,8 μm a obsahují homogenní materiál. Peroxisomy se na rozdíl od lyzozomů tvoří častěji v endoplazmatickém retikulu než v Golgiho aparátu. Peroxisomy obsahují **peroxidázu, katalázu, dehydrogenázu D-aminokyselin a urikázu**.

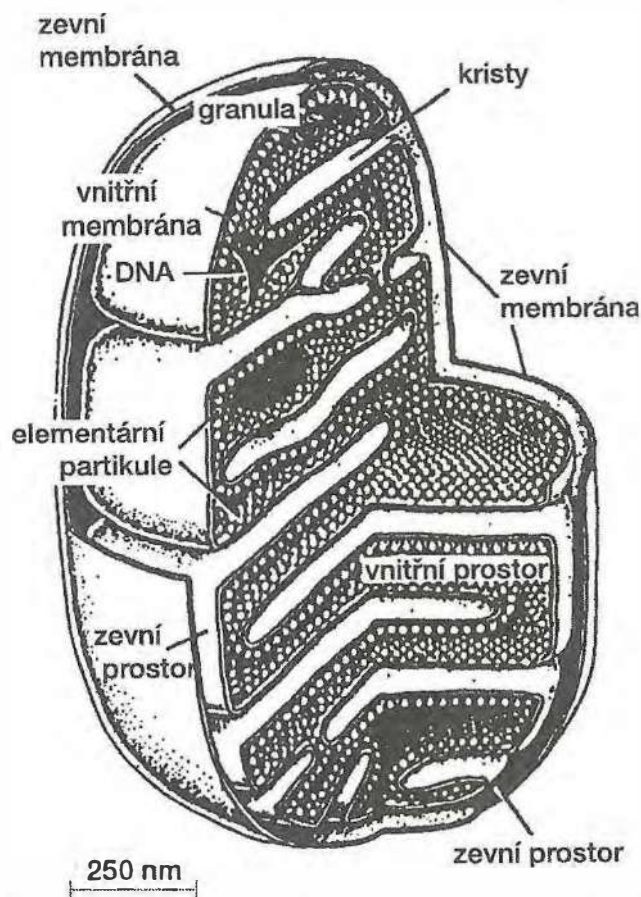
Enzymy obsažené v peroxisomech především redukují H_2O_2 , ale rovněž oxidují řadu látek včetně těch, které by mohly být buňce nebezpečné.

1.1.6 Mitochondrie

Mitochondrie jsou membránou ohraničené semiautonomní organely obsahující enzymatické systémy, které produkují základní energii buňky. Mitochondrie jsou přítomny prakticky ve všech buňkách a ve všech částech buňky. V jedné buňce se jejich počet pohybuje od několika set až do mnoha tisíc, podle množství energie, kterou buňka potřebuje.

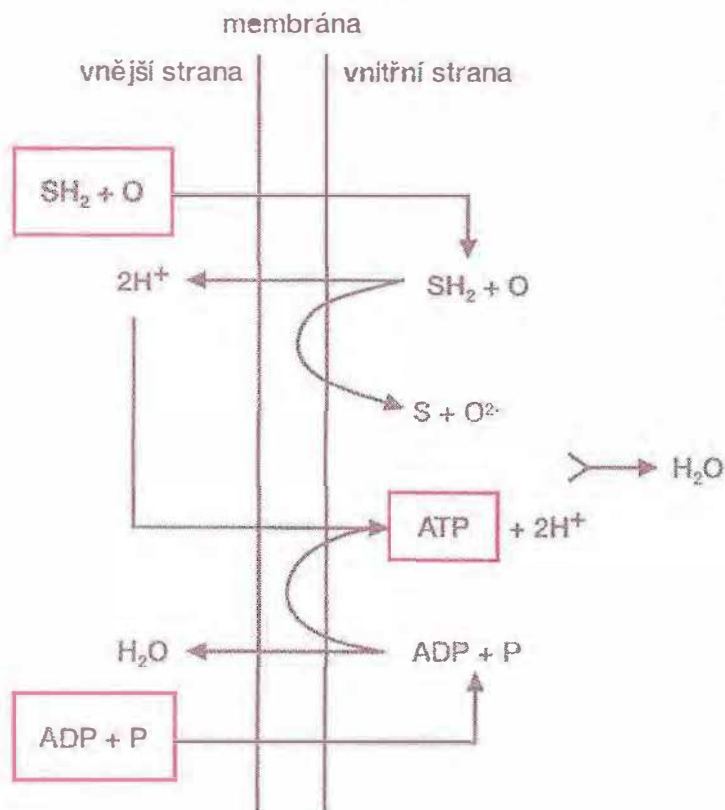
Rovněž velikost, tvar a struktura mitochondrií je velmi variabilní. Velikost se pohybuje od 0,2 do 2 μm šířky a od 2 do 7 μm délky. Tvar může být eliptický, ovoidní, sférický, diskoidní nebo vláknitý.

Základní struktura mitochondrií je tvořena dvěma lipidoproteinovými membránami (obr. 1.3) vzdálenými 8–10 nm. Vnitřní membrána je zřasena v kristy (případně tubuly nebo prizmata) a směrem do matrix z ní vyčnívají elementární partikule. Vnitřní prostor mitochondrie je vyplněn gelovitou mitochondriální matrix obsahující řadu enzymů, mitochondriální DNA, mitochondriální granula, ribosomy, krystaloidy, kapénky lipidů a glykogenová granula.



Obr. 1.3 Trojrozměrné schéma mitochondrie (upraveno podle Krstiče, 1984)

Mitochondrie obsahují enzymy nezbytné pro oxidaci živin molekulárním kyslíkem a zachycují energii uvolněnou oxidačními procesy za současné tvorby **makroergních vazeb adenzin trifosfátu (ATP)** (obr. 1.4). ATP je transportován translokací extra-mitochondriálně a difunduje buňkou do potřebných oblastí.



Obr. 1.4 Schéma sprážením oxidace substrátů a tvorby ATP prostřednictvím protonového gradientu

Při oxidaci substrátů vzniká vodíkový kationt, který je transportován z mitochondrie. Energie vzniklého elektrochemického gradientu je využita pro tvorbu ATP, při níž jsou protony transportovány zpět do mitochondrie.

Mitochondriální **DNA** je podobná DNA bakteriální. Genetická informace v ní uložená je **odlišná** od informace jaderné DNA a není dostatečná pro autonomní funkci mitochondrie a její dělení.

1.1.7 Centrioly

Centrioly jsou membránou neohrazená cylindrická tělíska uspořádaná do **dvojic**.

Jsou schopny autoreplikace (obsahují DNA). Jsou široká 0,15–0,2 μm a 0,3–0,5 μm dlouhá. Každé tělísko je tvořeno devíti triplety mikrotubulů uspořádaných do podoby válce.

Centrioly mají v buňce dvě základní funkce:

1. Na začátku mitózy se centrioly **duplikují** a každý pár postupuje na **opačný pól jádra**.
2. Při **ciliogenezi** dochází rovněž k autoreplikaci centriol, replikované centrioly putují k povrchu buňky a stávají se **bazálními tělísky** nově se tvořících cilií. U diferencovaných cilií potom plní úlohu jejich **pohybového centra**.

1.1.8 Cytoskelet

Cytoskelet je systém mikrofilament, mikrotubulů, intermediárních filament a mikrotrabekul, procházející celou buňkou a odpovědný za dynamickou organizaci cytoplazmy a transport informací tělem buňky.

Vytváří se tak velmi **dynamický systém**, který je neustále syntézován a na druhé straně jeho části rovněž stále zanikají: organely a plazmatická membrána jsou spojeny cytoskeletem, který nejen fixuje **tvár buňky a pozici organel**, ale je i podkladem **změn tvaru buňky**, případně jejího **aktivního pohybu**.

1.1.9 Buněčné membrány

1.1.9.1 Plazmatická membrána

Plazmatická membrána je struktura, která ohraničuje tělo buňky včetně jejích výběžků a zajišťuje tak integritu buňky jako základní jednotky tkáně. Do značné míry buňku chrání před zevními vlivy a podílí se i na zachování jejího tvaru.

Membrána není rigidní strukturou, ale z funkčního i morfologického hlediska je jednou z nejdůležitějších buněčných organel. *Podílí se velmi významně na udržování intracelulárního prostředí, ale rovněž i na regulaci složení extracelulární tekutiny.*

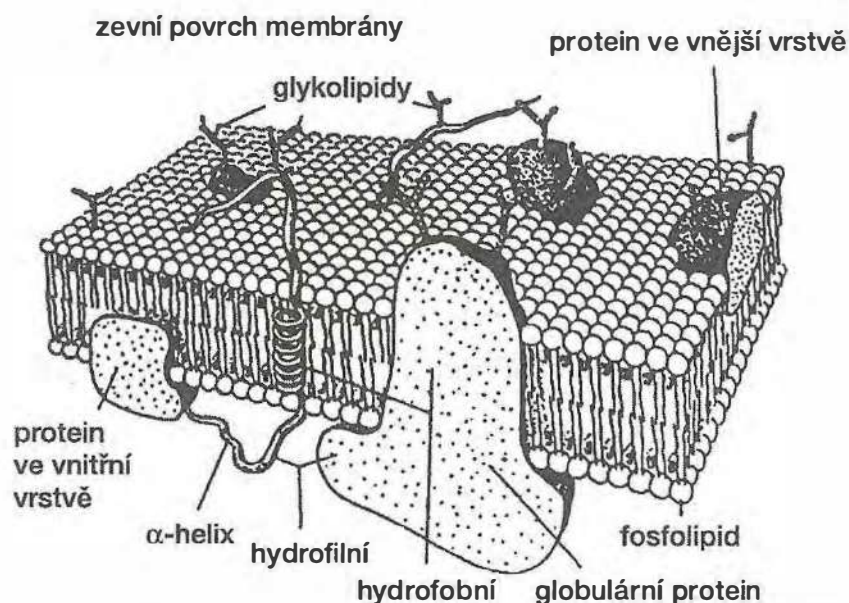
Základní matrix plazmatické membrány tvoří **lipidy**, především fosfatidylcholin. Ve dvouvrstvě jsou hydrofilní části molekul lipidů („**polární hlavičky**“) orientovány vně. Na hlavičky se dále váží glykolipidy a oligosacharidy. Hydrofobní části molekul lipidů jsou tvořeny **dvěma hydrokarbonovými řetězci** a jsou orientovány dovnitř. Tato vnitřní část lipidové dvouvrstvy bývá označována jak tzv. „**olejová fáze**“.

Proteiny tvoří pouze povrch plazmatické membrány, ale jsou do lipidové vrstvy **zanořeny**. Proteiny jsou opět orientovány hydrofilními konci na povrch membrány. Zastoupení proteinů v plazmatických membránách se výrazně liší podle typu tkáně a buňky a činí přibližně 25–75 % hmotnosti membrány (tab. 1.1). Proteiny tvoří strukturální základ iontových kanálů, zajišťují aktivní a spřažený transport látek přes membránu. Proteiny v plazmatické membráně jsou rovněž základními složkami receptorových systémů.

Dynamické změny probíhající v membráně dokumentuje tzv. „**model tekuté mozaiky**“ (obr. 1.5). V něm je membrána tvořena tekutou fází lipidů, do níž jsou mozaikovitě zabudovány globulární proteiny. Tyto proteiny, jejichž část je lokalizována na povrchu tekuté lipidové matrix (**periferní proteiny**) a část membránou prostupuje (**integrální proteiny**), jsou v rámci membrány **vysoce mobilní**.

Tab. 1.1 Proteinové a lipidové složky plazmatických membrán

složka	membrána hepatocytu	myelin v mozku
	(hmotnost membrány v %)	
protein	60	31
lipidy celkem	40	69
z toho: cholesterol	16	27
fosfolipidy	39	45
ostatní lipidy	45	28

**Obr. 1.5** Trojrozměrné schéma moderní koncepce plazmatické membrány (upraveno podle Dudela, 1989)

Do fosfolipidové dvojvrstvy jsou zabudovány proteiny. Část z nich prostupuje dvouvrstvou, část je zakotvena pouze ve vnější nebo vnitřní vrstvě.

Kromě základní lipidoproteinové struktury membrány bývá k tzv. širší membráně počítán ještě „plášť membrány“. Je tvořen komplikovanou sítí molekul oligosacharidů, glykolipidů a glykoproteinů, která je spojena se základní strukturou plazmatické membrány kovalentními vazbami.

1.1.9.2 Mezibuněčné kontakty

Mezibuněčné kontakty lze podle počtu vrstev kontaktu, šířky mezibuněčného prostoru a jeho symetrie rozdělit do tří hlavních kategorií:

- 1. Zonula occludens** (těsné spojení), kde dochází k těsnému přiblížení obou zevních listů membrán. Z tohoto spojení se podle počtu listů vydělují dvě skupiny – „**gap junctions**“ (skulinové spojení), kde dochází k výraznému přiblížení zevních listů na vzdálenost 2–3 nm, ale bez úplného uzavření štěrbin a které většinou zaujímá jen

menší plochu a „**tight junctions**“ (pravé těsné spojení), kde dochází ke splynutí zevních listů membrán a které často obepíná celý průměr buňky.

2. **Zonula adhaerens** (zpevňující kontakt), kde dochází pouze k volnějšímu přiblížení obou membrán. Mezi zevními listy membrán je ve středu štěrbiny uložen elektronop-ticky denzní materiál, na vnitřní strany membrán zasahují symetricky uložená tonofilamenta.
3. **Macula adhaerens** (desmosom) je nejsložitější z těchto kontaktů. Tvoří jej diskoidní útvar. Intercelulární prostor je široký průměrně 40–50 nm. Mezi membránami uložený denzní materiál symetricky rozděluje štěrbinu. Přesně uspořádaný systém cytoplazmatických filament je symetricky umístěn na cytoplazmatické straně buněk.

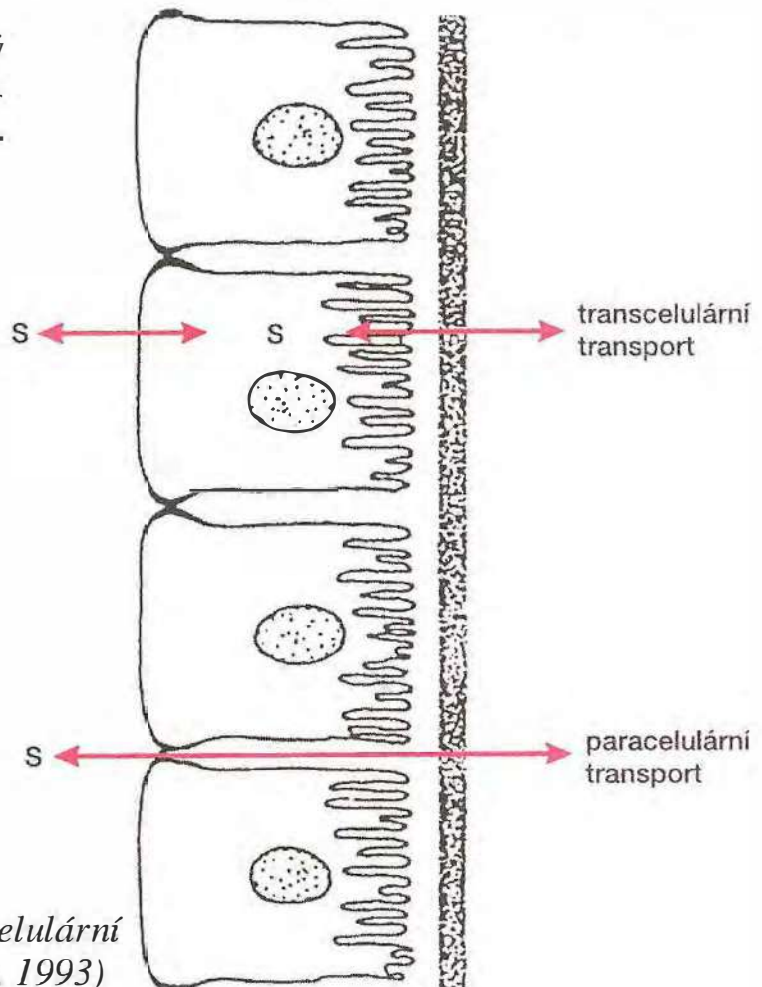
1.1.9.3 Intracelulární membrány

Zhruba polovina objemu buňky je vyplněna organelami opět **ohrazenými membránami**. Jejich celková plocha je až 10krát větší než plocha membrány obklopující buňku.

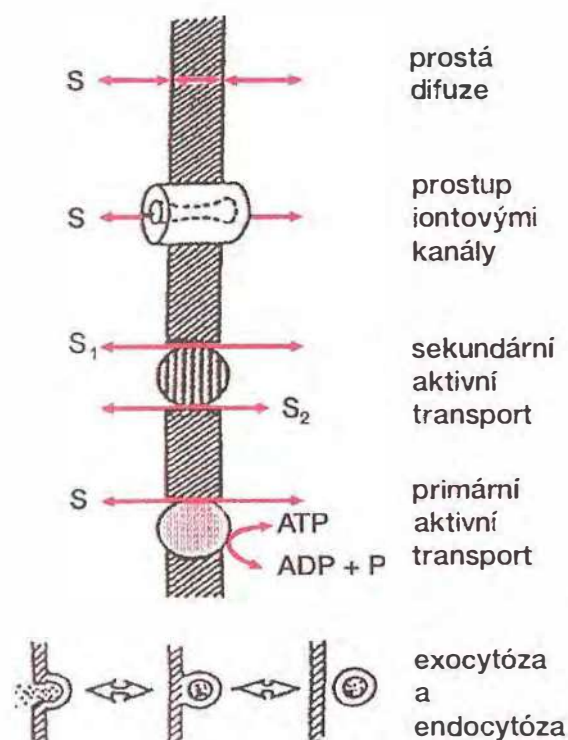
1.1.9.4 Celulární transportní systémy

Transport látek na buněčné úrovni je možno rozdělit do dvou základních skupin, tj. na:

- **paracelulární transport**, kde je limitujícím faktorem především typ a funkční stav přítomných intercelulárních kontaktů (**zejména gap junctions a tight junctions**),
- **transcelulární transport**, který je závislý na jednotlivých mechanismech **transportu transmembránového** (obr. 1.6).



Obr. 1.6 Transcelulární a paracelulární transport (upraveno podle Eckerta, 1993)



Transport látek přes membránu

Základní transportní mechanismy buněčných membrán zjednodušeně znázorňuje obr. 1.7.

Obr. 1.7 Pět základních transportních mechanismů buněčných membrán (upraveno podle Hille, 1990)

Prostá difuze; prostup iontovými kanály; sekundární aktivní transport (spřažený transport); primární aktivní transport; exocytóza a endocytóza.

Prostá difuze

Látky **rozpuštěné v lipidech** pronikají prakticky volně **lipidovou dvouvrstvou**.

Kromě látek rozpustných v lipidech pronikají membránou prostou difuzí také některé **malé neutrální molekuly, jako O_2 , CO_2** a v některých případech i voda.

Prostup iontovými kanály

Velká skupina látek, především ionty a voda, prostupují přes membránu „**póry**“. Strukturálním základem těchto pórů je vodou naplněný kanál v transportním proteinu, kterým mohou difundovat malé molekuly (viz kap. 1.1.10 a 1.1.11).

Sekundární aktivní transport (spřažený transport)

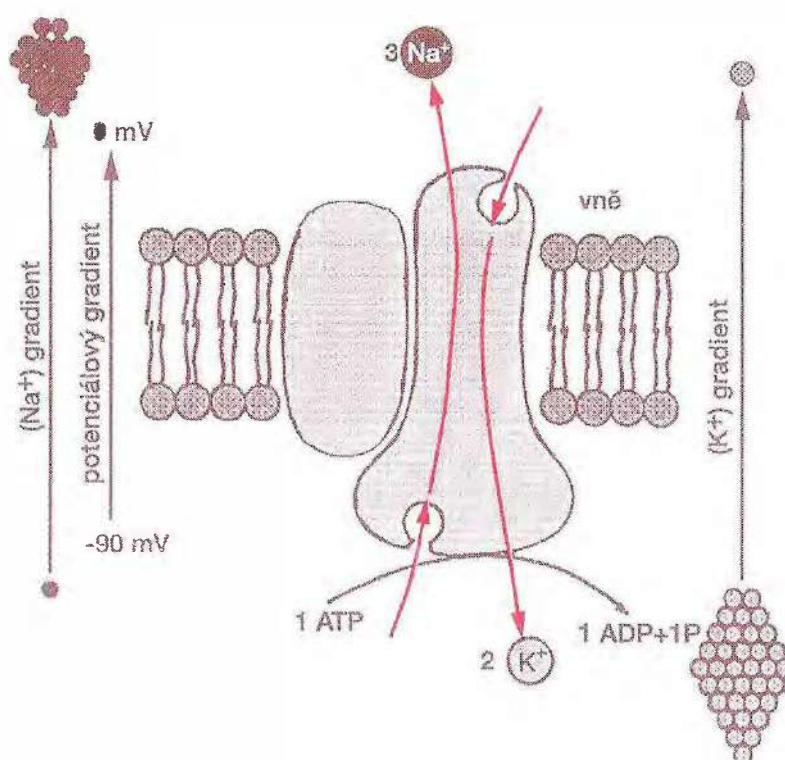
Tento přenašečový systém je sám o sobě pasivní, ale je spřažen s jiným systémem spotřebovávajícím energii. Spřažený transport dvou látek týmž směrem je označován jako **symport**, transport opačným směrem jako **antiport**.

Primární aktivní transport

Probíhá proti elektrochemickému gradientu, což vyžaduje přísun energie. Nejrozšířenějším typem aktivního transportu je **$Na^+ - K^+$ pumpa** (obr. 1.8).

$Na^+ - K^+$ pumpa přispívá zejména ke stabilizaci klidového rozložení iontů po obou stranách membrány. Její funkce je závislá na spotřebě **metabolické energie**. $Na^+ - K^+$ pumpa je přítomna prakticky ve všech buněčných membránách.

Systém transportuje **Na^+ mimo buňku a K^+ do buňky**. Udržuje tedy uvnitř nižší koncentraci sodíku než draslíku. Energetická spotřeba těchto mechanismů je značná, reprezentuje přibližně 1/3 energie buňky. Ve velmi aktivních buňkách tato hodnota stoupá až na 70 %.



Obr. 1.8 Schéma $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ pumpy (upraveno podle Dudela, 1989)

ATPáza zanořená do lipidové dvouvrstvy plazmatické membrány v jednom cyklu „přepumpuje“ 3 Na^+ ionty z buňky a současně 2 K^+ ionty do buňky. Při tomto procesu je rozštěpena 1 molekula ATP na ADP a fosfát. ATPáza je znázorněna jako dimer s jednou velkou (funkční) jednotkou a jednou jednotkou malou. Ve skutečnosti je přítomna v membráně jako tetramer s 2 velkými a 2 malými jednotkami.

Vlastní přenos probíhá prostřednictvím **membránového proteinu**, který má ATPázovou aktivitu. Reakce se uskutečňuje uvnitř membrány, kde je 1 ATP štěpen na 1 ADP a 1 fosfát. Takto získaná energie umožňuje **transport 3 Na^+ iontů ven a současně 2 K^+ iontů dovnitř buňky**.

$\text{Na}^+ - \text{K}^+$ pumpa má elektrogenní efekt: činí klidový membránový potenciál asi o 10 mV negativnějším.

Endocytóza a exocytóza

Řada látek nemůže pronikat ani lipidovou dvouvrstvou, ani transportními proteiny. Platí to např. pro cholesterol a proteiny. Přesto i tyto látky mohou prostupovat přes membránu uzavřeny do **transportních vezikulů**. Jejich vlastní prostup membránou je umožněn **endocytotickým a exocytotickým mechanismem** (viz obr. 1.7).

Jde-li o transport celých částic, např. bakterií nebo odumřelých buněk, označuje se tento proces také jako **fagocytóza**. Jde-li o přenos tekutých kapének, bývá označován jako **pinocytóza**.

Rovněž celá řada organel transportuje makromolekuly přes svoji membránu prostřednictvím exocytózy. Jsou tak transportovány např. některé hormony a enzymy.

- **Exocytóza**

Jestliže se transportní vezikuly dotknou plazmatické membrány, vzájemně splynou lipidové složky obou membrán a na druhé straně se membrána „otevře“ do extracelulárního prostoru.

- **Endocytóza**

Při obráceném procesu, endocytóze, plazmatická membrána invaginuje a vtahuje do buňky extracelulární tekutinu a některé makromolekuly. Endocytóza a exocytóza probíhají soustavně prakticky ve všech biologických membránách. Tento proces je mj. základem „recyklizace membrány“, což je jeden z nejdůležitějších mechanismů sloužících k obměně membrány.

1.1.9.4 Rozložení iontů po obou stranách membrány

Plazmatické membrány, podobně jako membrány intracelulární, jsou propustné pro vodu a některé ionty, ale prakticky nepropustné pro koloidní částice, tj. například pro makromolekuly proteinů. Přítomnost nedifuzibilních částic uvnitř buňky má za následek, že po dosažení rovnováhy jsou difuzibilní ionty rozloženy na obou stranách membrány nerovnoměrně (tab. 1.2).

Tab. 1.2 *Gibbsova-Donnanova rovnováha*

10 A ⁻ (protein) 10 Na ⁺	10 Cl ⁻ 10 Na ⁺	>>>	10 A ⁻ (protein) 10 Na ⁺ 4 Cl ⁻ 4 Na ⁺	6 Cl ⁻ 6 Na ⁺
---	--	-----	---	--

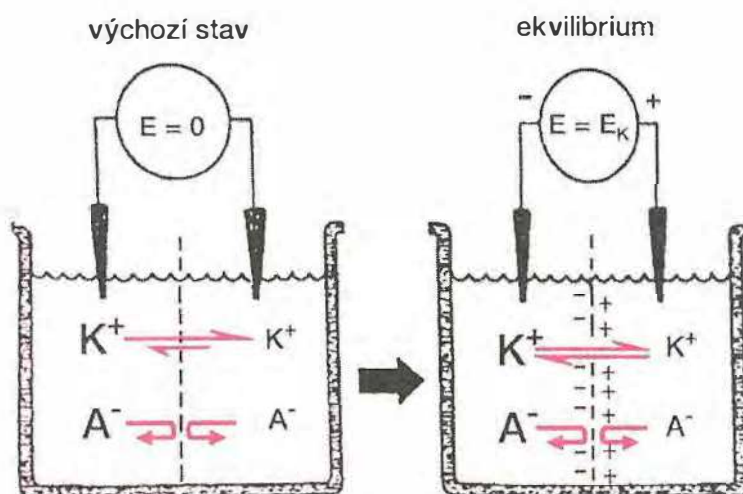
Pro udržení elektroneutality musí být po dosažení rovnovážného stavu celkové množství kationtů a aniontů na téže straně membrány rovno. Současně je však celkové množství difuzibilních aniontů v prostředí obsahujícím nedifuzibilní anionty nižší a množství difuzibilních kationtů vyšší než extracelulárně. Osmotický tlak je na straně obsahující proteinové anionty nepatrně vyšší než na opačné straně membrány a musí být vyrovnán přesunem odpovídajícího množství vody na stranu s vyšším osmotickým tlakem. Tento jev se nazývá **Gibbsova-Donnanova rovnováha**.

Klidový membránový potenciál

Vznik klidového membránového potenciálu (polarizace membrány) je podmíněn odlišnou prostupností plazmatické membrány pro jednotlivé ionty (viz kap. 1.1.10) a rovněž aktivními přenašečovými systémy.

K⁺ ionty, které jsou aktivně akumulovány v buňkách, difundují podle svého koncentračního gradientu přes membránu z buněk ven, zatímco nedifuzibilní proteinové anionty (A⁻) zůstávají uvnitř buněk. Tím vzniká malý potenciálový rozdíl mezi zevním a vnitřním povrchem membrány, způsobený malým nadbytkem kationtů vně buňky a aniontů uvnitř buňky (obr. 1.9).

Protože je za klidových podmínek povrchová membrána jen omezeně propustná pro Na⁺ ionty, nemůže být rozdíl v elektrickém potenciálu kompenzován přesunem odpo-



Obr. 1.9 Vznik membránového potenciálu na membráně permeabilní pro K^+ (upraveno podle Hille, 1990)

Semipermeabilní membránou jsou odděleny nestejně koncentrace disociovaných solí K^+A^- (A^- je označení pro nepermeabilní aniont). V okamžiku, kdy je roztok soli přidán, membránový potenciál E (měřený elektrodami) je nulový. Bezprostředně poté začnou kaliové ionty difundovat doprava podle svého koncentračního gradientu. Protože A^- nemohou putovat přes membránu, vzniká potenciálový rozdíl mezi oběma stranami membrány. V ekvilibriu je membránový potenciál roven rovnovážnému potenciálu pro K^+ , tj. takové hodnotě potenciálu, při které je ustavena rovnováha mezi přírůstkem a úbytkem kalia. K^+ tedy difundují stejně oběma směry.

vídajícího množství Na^+ iontů do buňky. Pohyb Cl^- iontů do buňky je naopak omezen elektrickým gradientem (elektronegativita uvnitř buňky).

Hodnota klidového membránového potenciálu je značně odlišná u jednotlivých typů buněk. Pohybuje se přibližně do **-30 do -90 mV** a závisí především na koncentračním gradientu uvedených iontů a na intenzitě jejich aktivního transportu. Tabulka 1.3 dokumentuje intracelulární a extracelulární koncentraci iontů u buňky kosterního svalu a současně klidový potenciál na její membráně.

Tab. 1.3 Intracelulární a extracelulární koncentrace iontů buňky kosterního svalu

intracelulárně		extracelulárně	
Na^+	12 mmol/l	Na^+	145 mmol/l
K^+	155 mmol/l	K^+	4 mmol/l
Ca^{2+}	10^{-8} – 10^{-7} mmol/l	Ca^{2+}	2 mmol/l
		ostatní kationty	5 mmol/l
Cl^-	4 mmol/l	Cl^-	120 mmol/l
HCO_3^-	8 mmol/l	HCO_3^-	27 mmol/l
A^-	155 mmol/l		
klidový membránový potenciál	-90 mV		

A^- – označuje „velké intracelulární anionty“, tj. především proteiny.

1.1.10 Iontové kanály

Podle mechanismu řízení iontových kanálů je lze rozdělit do pěti základních skupin:

1. *iontové kanály stále otevřené,*
2. *iontové kanály řízené napětím (napětově řízené),*
3. *iontové kanály řízené chemicky (receptory),*
4. *iontové kanály řízené napětím i chemicky,*
5. *iontové kanály řízené mechanicky.*

1.1.10.1 Iontové kanály stále otevřené

Plazmatická membrána je permeabilní nejen pro látky, které difundují přes lipidovou dvouvrstvu, ale také pro vodu a velké množství iontů, aminokyselin, nukleotidů a další látky. Tyto látky procházejí přes membránu „póry“ tvořeným transportními proteiny v membráně. Uvnitř takového proteinu je vodou naplněný kanál, kterým mohou difundovat malé molekuly. Ty se pohybují díky gradientu po svém koncentračním spádu, a vzhledem k tomu, že nesou elektrický náboj, jejich pohyb je rovněž ovlivňován membránovým potenciálem.

Ukazuje se, že vnitřní tvar kanálu se mění spontánně s vysokou frekvencí mezi otevřeným a zavřeným stavem. Proteiny jsou vysoce dynamické pulzující struktury a iontové kanály nejsou rigidní trubice naplněné vodou, ale spíše vodou naplněné labyrinty rychle měnící konfiguraci a elektrický náboj.

Často, ale ne vždy, mají proteinové kanály vysoce **selektivní permeabilitu** pro transport jednoho nebo i více iontů nebo molekul. Selektivita je závislá na charakteristice vlastního kanálu, tj. na jeho průměru, tvaru a charakteru elektrického náboje na jeho vnitřním povrchu.

Na⁺ kanály jsou charakterizovány průměrem pouze 0,3–0,5 nm. Ještě významnější než průměr je však silný negativní náboj uvnitř těchto kanálů.

Jiné proteinové kanály jsou selektivní pro transport **K⁺**. Tyto kanály jsou poněkud užší než sodíkové, pouze asi 0,3 nm a nenesou tak silný negativní náboj, takže ionty do nich nejsou taženy tak velkými silami. Na druhé straně hydratovaná forma kaliových iontů je značně menší než hydratovaná forma sodíku.

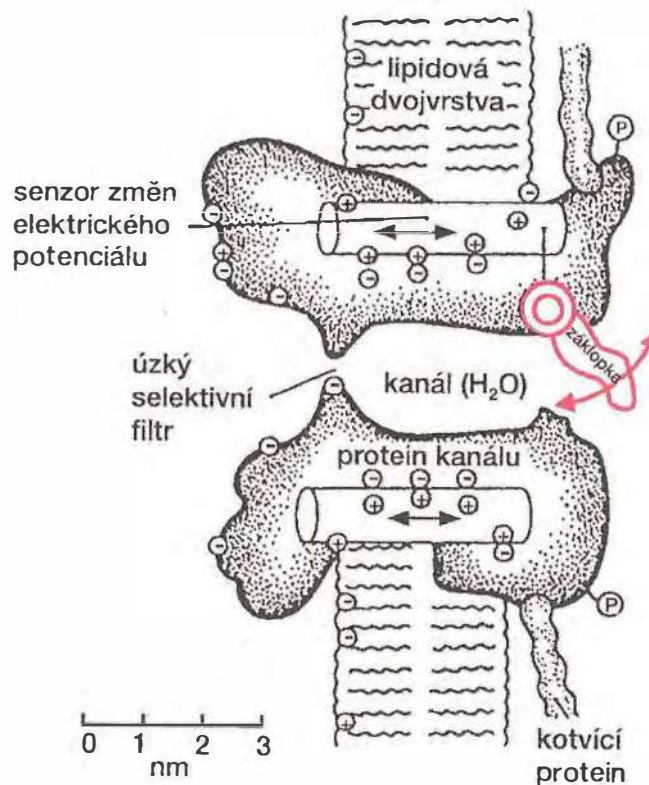
Mimo tyto typy stále otevřených kanálů jsou popsány ještě tzv. **kalium-natrium „leak“ kanály** („únikové kanály“). Těmito kanály mohou procházet oba ionty podle svého elektrochemického a koncentračního gradientu. Pro draslík jsou však tyto kanály přibližně 100krát permeabilnější.

1.1.10.2 Iontové kanály řízené napětím (elektrickým polem)

Pro řízené kanály je charakteristická změna jejich propustnosti pro příslušné ionty. Ke změně permeability kanálů dochází v důsledku konformační změny molekuly proteinu, která kanál tvoří.

Kanály řízené napětím mění svoji permeabilitu, tj. tvar molekuly transportního proteinu, v důsledku změny elektrického potenciálu na buněčné membráně.

Silný negativní náboj na vnitřní straně buněčné membrány udržuje natriové kanály těsně uzavřené. Jakmile na intracelulární straně membrány začne negativní náboj klesat, kanály se náhle otevřou (obr. 1.10) a umožní sodíkovým iontům proniknout přes membránu.



Obr. 1.10 Model napěťově řízeného Na^+ kanálu v plazmatické membráně (upraveno podle Hille, 1988)

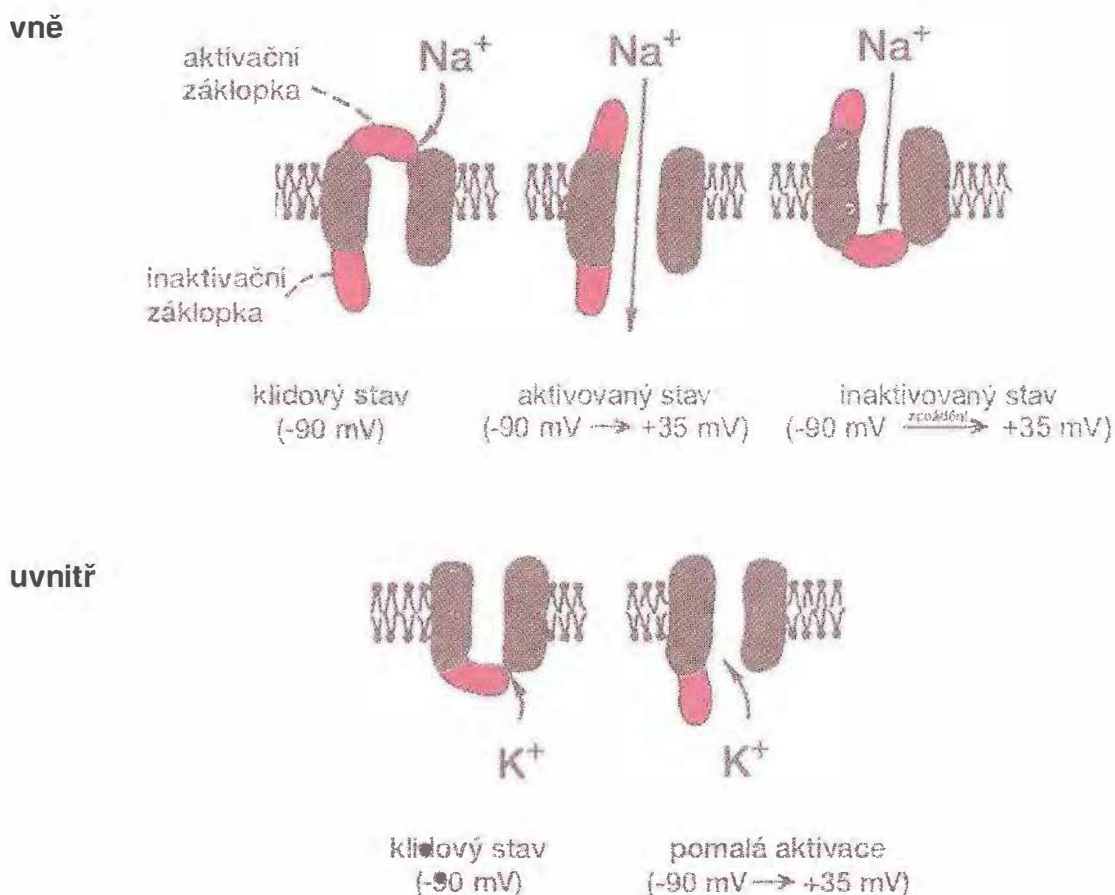
Poloha zátkovky je ovládána změnami membránového potenciálu.

Kaliové kanály se otevírají rovněž tehdy, jestliže vnitřní strana buněčné membrány se stává pozitivnější. K^+ kanály řízené napětím jsou však pomalejší než Na^+ kanály.

Napěťová regulace natriových kanálů

Napěťově řízený natriový kanál může existovat ve třech odlišných stavech (obr. 1.11). Tento typ iontového kanálu má zřejmě dvě samostatné „zátkovky“ („hradla“), jednu na zevní straně membrány – označuje se „aktivační“ a druhou na vnitřní straně – označuje se „inaktivační zátkovka“.

Vlevo je zobrazen **klidový stav** natriového kanálu v období, kdy je na membráně klidový membránový potenciál. Za tohoto funkčního stavu je aktivační zátkovka uzavřena a inaktivační zátkovka otevřena.



Obr. 1.11 Schéma napětového řízeného sodíkového (nahore) a draslíkového (dole) kanálu (upraveno podle Guytona, 1991)

Změna membránového potenciálu z negativní hodnoty (klidový membránový potenciál) na hodnotu kladnou (depolarizace) vede postupně k přechodu Na⁺ kanálu z klidového stavu do aktivovaného a posléze do inaktivovaného stavu. Stejná změna membránového potenciálu vede u K⁺ kanálu pouze k přechodu z klidového do aktivovaného stavu.

Jestliže se zmenší potenciálový rozdíl mezi zevním a vnitřním povrchem membrány, dochází k rychlým konformačním změnám na aktivační záklopce a jejímu otočení do otevřené pozice. Za tohoto **aktivovaného stavu** sodíkové ionty proudí kanálem – permeabilita membrány pro sodík stoupá více než 500–5000krát.

Vpravo na obrázku je konečný – **inaktivovaný stav** – natriového kanálu. *Tentýž vzestup napětí, který otevřel aktivační záklopku, uzavřel záklopku inaktivační. Nicméně, k uzavírání inaktivační záklopky dochází o několik desetitisícin sekundy později než k otevření záklopky aktivační. Konformační změny, které otáčejí inaktivační záklopku do uzavřeného stavu, jsou pomalé, oproti tomu konformační změny vedoucí k otevření záklopky aktivační jsou velmi rychlé. Proto natriový kanál zůstává otevřen několik desetitisícin sekundy. Pak se zavírá a sodíkové ionty již nemohou pronikat dovnitř buňky.*

Inaktivační záklopka se znovu neotevře, dokud se membránový potenciál nevrátí na hodnotu (nebo blízko hodnoty) klidového membránového potenciálu. Návratu z inaktivního stavu odpovídá absolutní refrakterní fáze.

Napěťová regulace kaliových kanálů

Kaliové kanály představují velmi početnou a různorodou skupinu iontových kanálů. Jejich hlavním „úkolem“ je udržování stability membránového potenciálu. V zásadě je lze rozdělit na kanály třístavové (inaktivující se) a kanály dvoustavové (neinaktivující se). Uvnitř těchto skupin je však ještě celá řada funkčně specializovaných typů.

Inaktivující se draslíkové kanály fungují na principu obdobném jako kanály sodíkové. Uplatňují se především při dlouhodobé depolarizaci buňky, kdy regulují vysokou frekvenci akčních potenciálů.

Neinaktivující se draslíkové kanály jsou citlivé na změnu polarizace buňky. Při depolarizaci rychle stoupá frekvence jejich otevření, takže při značném snížení membránového potenciálu jsou prakticky stále otevřené. Na obrázku 1.11 dole je napětím řízený kaliový kanál ve dvou odlišných stavech: během klidového membránového potenciálu – **v klidovém stavu** a během akčního potenciálu – **v aktivovaném stavu**.

Během klidového membránového potenciálu je napěťově řízený kaliový kanál zavřený a draslíkovým iontům je tak zabráněno tudy unikat mimo buňku.

Když membránový potenciál stoupá od záporných hodnot směrem k nule, vede tato změna napětí k pomalému konformačnímu otevření záklopky a poté stoupá difuze draslíku přes membránu ven z buňky. *Nicméně, protože se kaliové kanály otevírají pomalu, jsou otevřeny až v době, kdy natriové kanály začínají být inaktivovány a tedy zavírány. Takto pokles vstupu sodíku do buňky a současný vzestup výstupu draslíku z buňky značně urychluje repolarizační proces a vede během několika desítek sekund k úplnému návratu klidového membránového potenciálu.*

Napěťově řízené kalciové kanály

Dosud byly prokázány tři základní typy napěťově řízených kalciových kanálů. Jsou rozlišovány tzv. L kanály, N kanály a T kanály. L a N kanály patří do skupiny vysokoprahových kanálů, tj. jsou aktivovány velkou změnou membránového potenciálu.

- **L kanály** (long, dlouhé) jsou především lokalizovány v srdci a v membráně somatu neuronu a na začátku výběžků. Na rozdíl od myokardu je v neuronálních membránách kanálů tohoto typu málo.
- **N kanály** (neuronové) se vyskytují na nervových zakončeních, kde se jimi zprostředkovává Ca^+ influx podílí na uvolňování neurotransmiteru.
- **T kanály** (transient, přechodné) patří do skupiny nízkoprahových kanálů, tj. jsou aktivovány malou depolarizací. Vyskytují se opět především v srdci a některých oblastech mozku.
- **Napěťově řízené chloridové kanály.** Chloridové kanály jsou přítomny v celé řadě dráždivých i nedráždivých buněk. Mimo chemicky řízené chloridové kanály je popisována řada chloridových kanálů otevíraných vlivem depolarizace membrány.

1.1.10.3 Iontové kanály řízené chemicky (metabotropně)

Změna prostupnosti iontového kanálu řízeného chemicky je vyvolána vzájemnou reakcí mezi receptorem a iontovým kanálem. Povel z receptoru může být na iontový kanál předán několika způsoby:

1. receptor je bezprostřední součástí kanálu,
2. aktivace receptoru vyvolává prostřednictvím G proteinu vmezeřené reakce, které vedou k fosforylaci kanálu,
3. aktivace receptoru vyvolává prostřednictvím G proteinu vmezeřené reakce, které změní buněčnou koncentraci látkových faktorů, ale nevedou k fosforylaci kanálu,
4. aktivace receptoru je prostřednictvím G proteinu přímo přenesena na iontový kanál.

Ad 1. Iontové kanály, jejichž molekula vytváří současně receptor, jsou otevírány v důsledku konformační změny proteinu po navázání agonisty. Po aktivaci receptoru dochází k přestupu jednoho nebo více druhů iontů kanálem ve směru jejich koncentračního a elektrického gradientu. Výsledkem je změna membránového potenciálu.

Tento typ propojení mezi receptorem a iontovým kanálem se uplatňuje **pouze u postsynaptických receptorů** a zprostředkuje **velmi rychlou reakci** postsynaptické membrány na mediátor uvolněný z presynaptického zakončení.

Mechanismus přímé strukturální vazby mezi receptorem a iontovým kanálem využívají nikotinové acetylcholinové receptory na nervosvalové ploténce a v nervových buňkách a glutamátové receptory, které po vazbě příslušného mediátoru vedou k otevření kanálů pro Na^+ a K^+ , popř. pro Ca^{2+} .

Patří sem rovněž **receptory pro kyselinu gama-aminomáselnou (receptory GABA_A) a glycinové receptory, které vedou k otevření Cl^- kanálů.**

Ad 2. U této skupiny receptorů se po jejich interakci s **G proteinem** nejčastěji uplatňuje **proteinkináza A** (aktivovaná prostřednictvím **adenylátcyklázy a cAMP**) a **proteinkináza C** (aktivovaná prostřednictvím **fosfolipázy C a diacylglycerolu**).

G proteiny

Jako **G proteiny** jsou označovány GTP (guanozintrifosfát) – vázající regulační proteiny, které zprostředkují přenos z celé řady receptorů na efektorové molekuly (např. iontové kanály). Jsou to heterotrimery složené z podjednotek alfa, beta a gama.

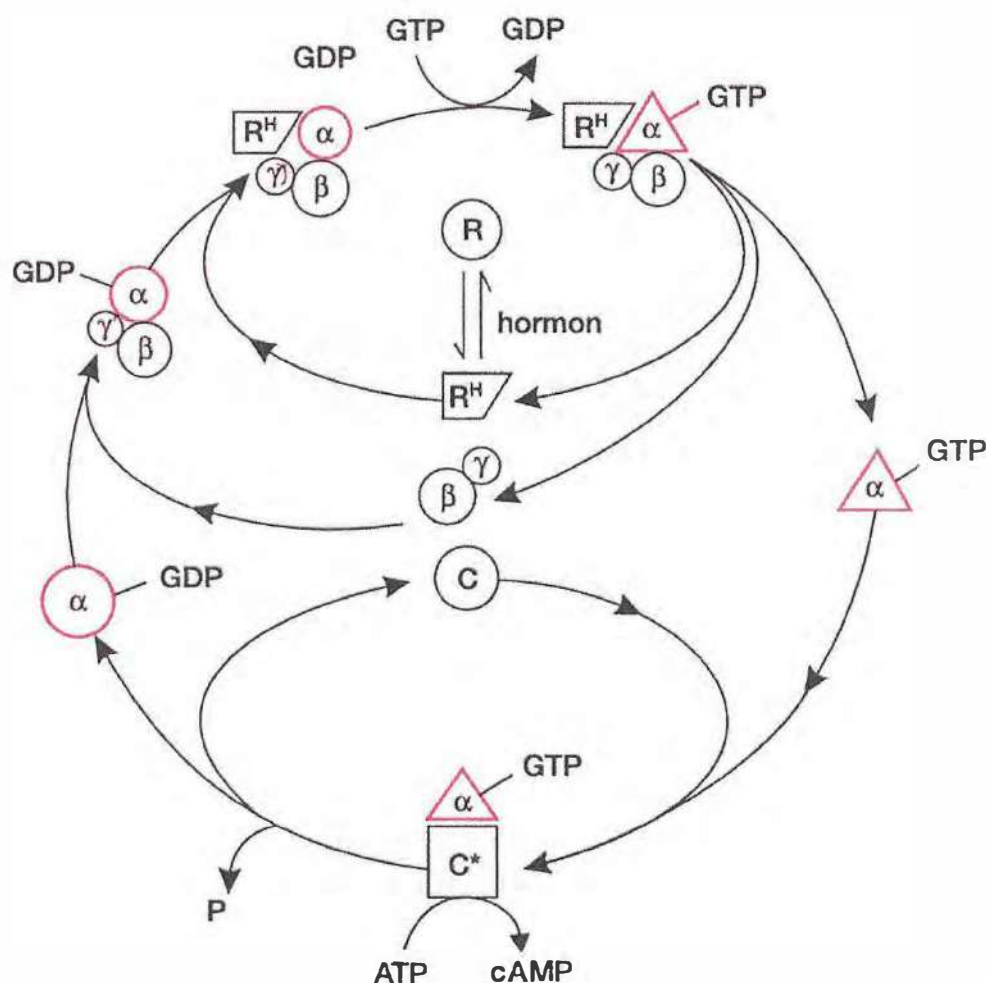
Podjednotka alfa má schopnost vázat GTP nebo GDP a má vlastní GTPázovou aktivitu. Především alfa podjednotka je nositelkou specifických vlastností jednotlivých typů G proteinů a reaguje s molekulou receptoru i molekulou efektoru. Beta a gama podjednotky jsou nutné k tomu, aby podjednotka alfa mohla reagovat s receptorem. Specifita proteinů G_s (stimulačních) a G_i (inhibičních) je určena především podjednotkami α_s a α_i .

Bylo však rovněž prokázáno, že i beta podjednotky mohou hrát aktivní roli v přenosu signálu. Beta podjednotka může přímo aktivovat adenylátcyklázu a rovněž je schopná stimulovat některé typy iontových kanálů. Z toho vyplývá, že jeden G pro-

tein (tj. G protein obsahující stejné podjednotky alfa) může regulovat více intracelulárních procesů. Například G_s protein může řídit kalciový kanál a paralelně i stimulovat adenylátcyklázu.

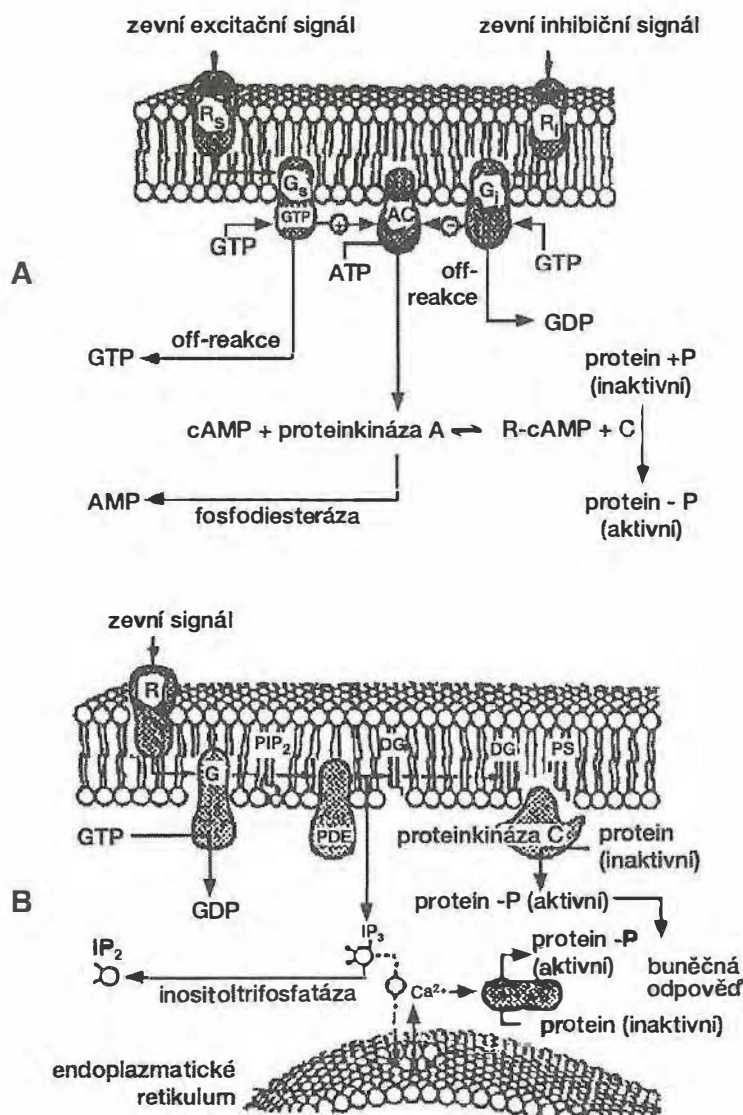
Interakce mezi receptorem, G proteinem a adenylátcyklázou

V klidovém stavu je na podjednotce alfa G_s proteinu vázán GDB (guanozindifosfát). Molekula agonistou (mediátorem, hormonem (H) neobsazeného, tj. inaktivního **receptoru (R)** a trimer G_s proteinu jsou vůči sobě indiferentní, tj. vzájemně nereagují (obr. 1.12).



Obr. 1.12 Schéma interakce G proteinu a adenylátcyklázy (upraveno podle Caspersona a Bourne, 1987)

Navázáním agonisty na receptor se zvýší afinita receptoru (R^H) vůči G_s proteinu a vytváří se komplex **agonista-receptor- G_s protein**. V tomto komplexu se uvolní vazba GDP na alfa_s podjednotku a umožní se výměna GDP za GTP, kterého je v buňce více. Po navázání GTP ztrácí podjednotka alfa_s afinitu k receptoru i podjednotkám beta a gama a osamostatní se (**alfa_s-GTP**). Volná podjednotka alfa se váže na **adenylátcyklázu (C)** a tím ji aktivuje. Aktivovaná adenylátcykláza (**C*-alfa_s-GTP**) katalyzuje vznik **cAMP**, jehož základním účinkem je aktivace **cAMP dependentních proteinkináz (proteinkinázy)**



Obr. 1.13A, B (upraveno podle Berridge, 1985)

A – Interakce mezi receptorem, G proteinem a adenylátcyklázou. Zevní excitační nebo inhibiční signál aktivuje stimulační receptor (R_s) nebo receptor inhibiční (R_i). Regulační G protein (G_s stimulační nebo G_i inhibiční) po navázání guanozin trifosfátu (GTP) stimuluje nebo inhibuje adenylátcyklázu (AC). Aktivovaná adenylátcykláza konvertuje adenosin trifosfát (ATP) na cyklický adenosinmonofosfát (cAMP), jehož základním účinkem je aktivace proteinkinázy A, vzniká katalytická podjednotka (C), která dále katalyzuje fosforylaci transportního proteinu, což je podmínkou jeho specifické funkce (upraveno podle Berridge 1985).

B – Interakce mezi receptorem, G proteinem a fosfolipázou C. Zevní signál aktivuje receptor (R). Regulační G protein (G) po navázání guanozin trifosfátu (GTP) aktivuje fosfolipázu C (fosfodiesterázu (PDE)). Aktivovaná fosfolipáza C štěpí uvnitř membrány fosfatidylinositol-4,5-bisfosfát (PIP₂), z něhož vzniká inositol-1,3,5-trisfosfát (IP₃) a diacylglycerol (DG). IP₃ difunduje do cytoplazmy, kde působením na receptory endoplazmatického retikula vede k uvolnění Ca^{2+} do cytoplazmy. Vzestup koncentrace kalcia v cytoplasmě se podílí na aktivaci transportních proteinů. DG uvnitř membrány aktivuje proteinkinázu C (kofaktorem této reakce je fosfatidylserin (PS)). Prostřednictvím aktivované proteinkinázy C potom dochází k fosforylaci transportních proteinů.

A). Vzniká katalytická podjednotka C, která dále katalyzuje **fosforylaci transportního proteinu** (obr. 1.13A).

Aktivace adenylátcyklázy trvá potud, pokud je α_s podjednotkou vázán GTP. Potom se uplatní vlastní **GTPázová aktivita** podjednotky alfa a GTP se přemění na GDP, který zůstane na podjednotce alfa vázán (viz obr. 1.12). Dále se opět vytváří **komplex podjednotek α_s -GDP-beta-gama** a protein G_s je znovu připraven začít nový cyklus interakce mezi receptorem a adenylátcyklázou.

Interakce mezi receptorem, G proteinem a fosfolipázou C

Po vazbě agonisty na receptor (R) je aktivován **G protein** (G_p protein), který zprostředkuje **aktivaci fosfolipázy C** (obr. 1.13B). Tento děj je obdobný jako v adenylátcyklázovém systému.

Fosfolipáza C se při přenosu signálu uplatňuje svým účinkem na fosfatidylinositol-4,5-bisfosfát (PIP₂), z něhož vznikají v jediné reakci dvě signální molekuly: **inositol-1,4,5-trisfosfát (IP₃)** a **diacylglycerol (DG)**.

Inositol-1,4,5-trisfosfát může především měnit **koncentraci Ca^{2+} v cytoplazmě**. Působením na receptory v membráně nitrobuněčných zásobáren kalcia (endoplazmatického retikula) vede k uvolnění Ca^{2+} do cytoplazmy. Vzestup Ca^{2+} v cytoplazmě potom např. stimuluje kalmodulinem aktivované proteinkinázy a fosfoproteinofostázy a otevírá některé typy **iontových kanálů**.

Diacylglycerol je aktivátorem proteinkináz C, jejichž prostřednictvím dochází k fosforylaci celé řady proteinů včetně transportních bílkovin iontových kanálů.

Ad 3. U této skupiny receptorů je prostřednictvím G proteinů měněna koncentrace určitých látkových faktorů, které mají vliv na prostupnost iontových kanálů.

Např. po aktivaci **fosfodiesterázy cGMP**, která mění **cyklický guanozin-3,5-monofosfát** na guanozin-5-fosfát, se sníží koncentrace cGMP v cytoplazmě tyčinek a čípků v sítnici, což vede k **uzavření Na^+ kanálů** a v důsledku toho ke zvýšení membránového potenciálu.

Obdobně dochází k otevření některých K^+ a Cl^- kanálů při zvýšení plazmatické koncentrace Ca^{2+} (viz např. výše inositol-1,4,5-trisfosfát).

Ad 4. U těchto typů receptorů je změna prostupnosti iontového kanálu výsledkem přímé interakce **G proteinu s iontovým kanálem**. Dosud byl prokázán vliv G proteinů na některé typy **K^+ kanálů** a též **L typ napěťově řízeného Ca^{2+} kanálu**.

1.1.10.4 Iontové kanály řízené napětím i chemicky

Tyto kanály se otevírají vlivem depolarizace membrány. Pravděpodobnost, že se otevřou, respektive doba po kterou zůstanou otevřené při určitém stupni depolarizace membrány, však závisí na ovlivnění receptorů.

Do této skupiny iontových kanálů patří např. tzv. „pomalé kanály“ pro natrium a kalcium v buňkách myokardu (viz kap. 6.).

1.1.10.5 Iontové kanály řízené mechanicky

Mechanicky řízené iontové kanály (kanály citlivé na „napnutí“ cytoskeletu) jsou nezbytnou součástí celé řady mechanoreceptorů. Kanály jsou částečně kationtselektivní, ale minimálně rozlišují mezi Na^+ a K^+ . Natažení buněčné membrány přímo mechanicky otevírá iontový kanál.

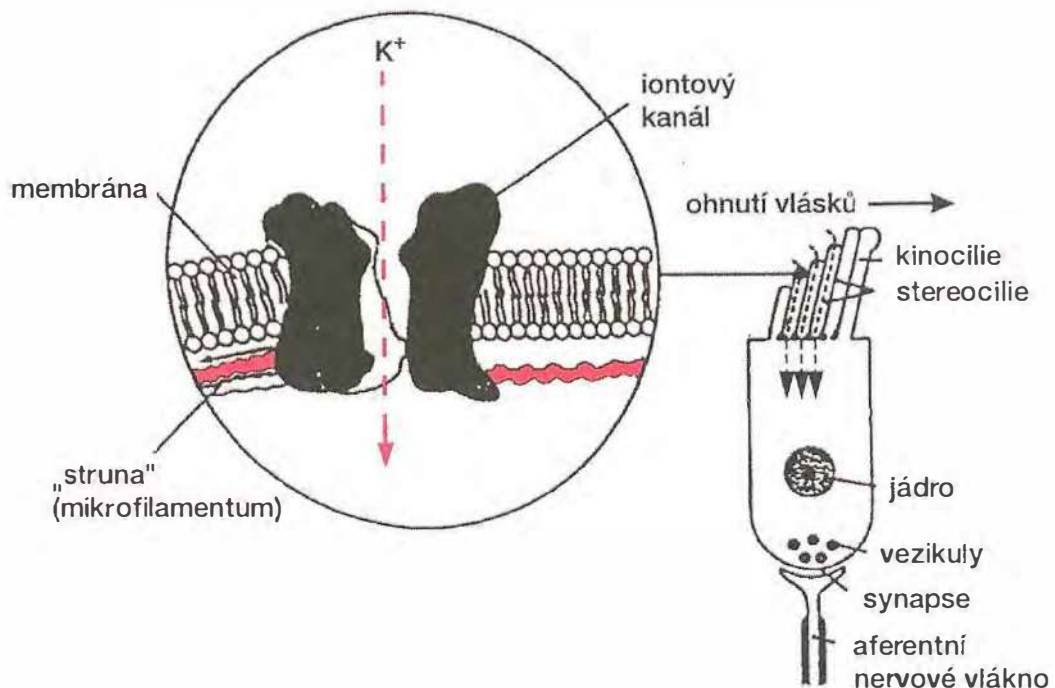
Mechanické spojení mezi kanálem a membránou je zprostředkováno **mikrofilamentem**, tj. jakousi „**strunou**“, která otevírá iontový kanál tehdy, je-li membrána napnuta. Takové cytoskeletální spojení vysvětluje značný výskyt mikrofilament v těsné blízkosti většiny **mechanoreceptorů**. Vzestup počtu těchto „napínacích“ spojení může zvětšit oblast membrány propojené s kanálem a zvýšit tak sílu tahu za jeho stěnu. Nárůst těchto spojení je tedy jedním z rozhodujících faktorů zvyšujících receptorovou senzitivitu.

Například při vychýlení „vlásků“ specifických receptorů vestibulárního aparátu dojde k otevření mechanicky řízených iontových kanálů pro kalium, což vede ke změně membránového potenciálu (obr. 1.14).

1.1.11 Akvaporiny

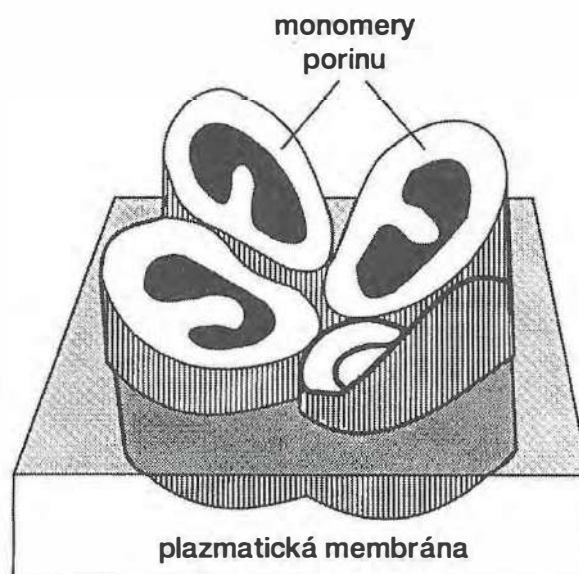
Voda může difundovat plazmatickou membránou jen velmi omezeně. Tento proces je navíc výrazně závislý na teplotě a je umožněn dynamickými změnami v uspořádání lipidové dvojvrstvy. Nicméně membrány řady buněk jsou pro vodu velmi permeabilní, přičemž stupeň propustnosti pro vodu není na teplotě prakticky závislý. *Bylo prokázáno, že voda v tomto případě, podobně jako ionty, prochází póry v membránových proteinech – „porinech“ (obr. 1.15). Tyto „vodní kanály“ jsou selektivní pouze pro prostup vody, a bílkoviny, které je vytvářejí jsou nazývány akvaporiny.*

Selektivita je tak vysoká, že kanálem neprocházejí ani soluty, ani malé molekuly, jako je např. močovina, která má vlastní specifické kanály. Akvaporiny dokonce neprocházejí ani H^+ , H_3O^+ či OH^- . Takto vysoké selektivity je dosaženo průměrem kanálu menším než 0,2 nm. Voda prochází kanálem nepřetržitým proudem rychlostí asi $2-4 \cdot 10^9$ molekul H_2O za sekundu. Některé z těchto kanálů jsou řízeny chemicky, u jiných regulace dosud není známa.



Obr. 1.14 Schéma funkce mechanicky řízeného iontového kanálu

Po ohnutí stereocilií receptorové buňky vestibulárního aparátu směrem ke kinocilii se otevírají K^+ kanály v membráně stereocilie. Kalium vniká do cytoplazmy, což vede ke změně membránového potenciálu receptorové buňky. Otevření iontového kanálu je podmíněno natažením membrány stereocilie na straně odvrácené od kinocilie. Mechanické spojení mezi kanálem a membránou je zprostředkováno „strunou“ (mikrofilamentem), tedy součástí cytoskeletu.



Obr. 1.15 Trojrozměrné schéma tetrameru porinu (upraveno podle Albertse a kol., 1994)

Voda prochází kanály v každé z jeho podjednotek.

Akvaporiny jsou bílkoviny o molekulové hmotnosti okolo 30 kDa, obsahující 6 hydrofobních úseků (domén), které procházejí lipidovou dvojvrstvou. Molekuly tvoří ve většině případů tetramery (viz obr. 1.15), nicméně voda prochází každou je jejich molekulou (monomerem) zvlášť.

V současné době je známo 10 typů akvaporinů H(AQP0–AQP9). Jsou lokalizovány v membránách buněk celé řady orgánů, zejména v erytrocytech (AQP1) a distálním segmentu nefronu (AQP2, AQP3), ale i v centrálním nervovém systému, v plicích (AQP4), ve slinných a slzných žlázách (AQP5) a v řadě dalších tkání. Některé z akvaporinů jsou podobně jako řada iontových kanálů regulovány fosforylací a v mnoha případech je jejich permeabilita řízena vazopresinem (AQP2).

1.1.12 Buněčné receptory

1.1.12.1 Způsoby komunikace mezi buňkami

Způsobů komunikace mezi buňkami může být několik. Prvním způsobem komunikace je situace, kdy jsou buňky v přímém kontaktu (gap junction, tight junction, viz kapitolu 1.1.9., takto je uspořádána například elektrická synapse – viz kapitolu 2.1.3), další možností je kontakt zprostředkovaný elektrickým polem (zjednodušeně jde o to, že elektrické pole, které vzniká činností jedné buňky mění polaritu sousední buňky).

Nejdůležitější je takový kontakt, který je zprostředkován signálními molekulami (hormony, transmitery, modulátory včetně imunomodulátorů, růstové faktorů a dalších). Signální molekuly se přitom váží na specifické bílkovinné struktury – **receptory**.

1.1.12.2 Rozdělení receptorů

Receptory lze rozdělit do dvou hlavních skupin podle jejich lokalizace v rámci buňky na:

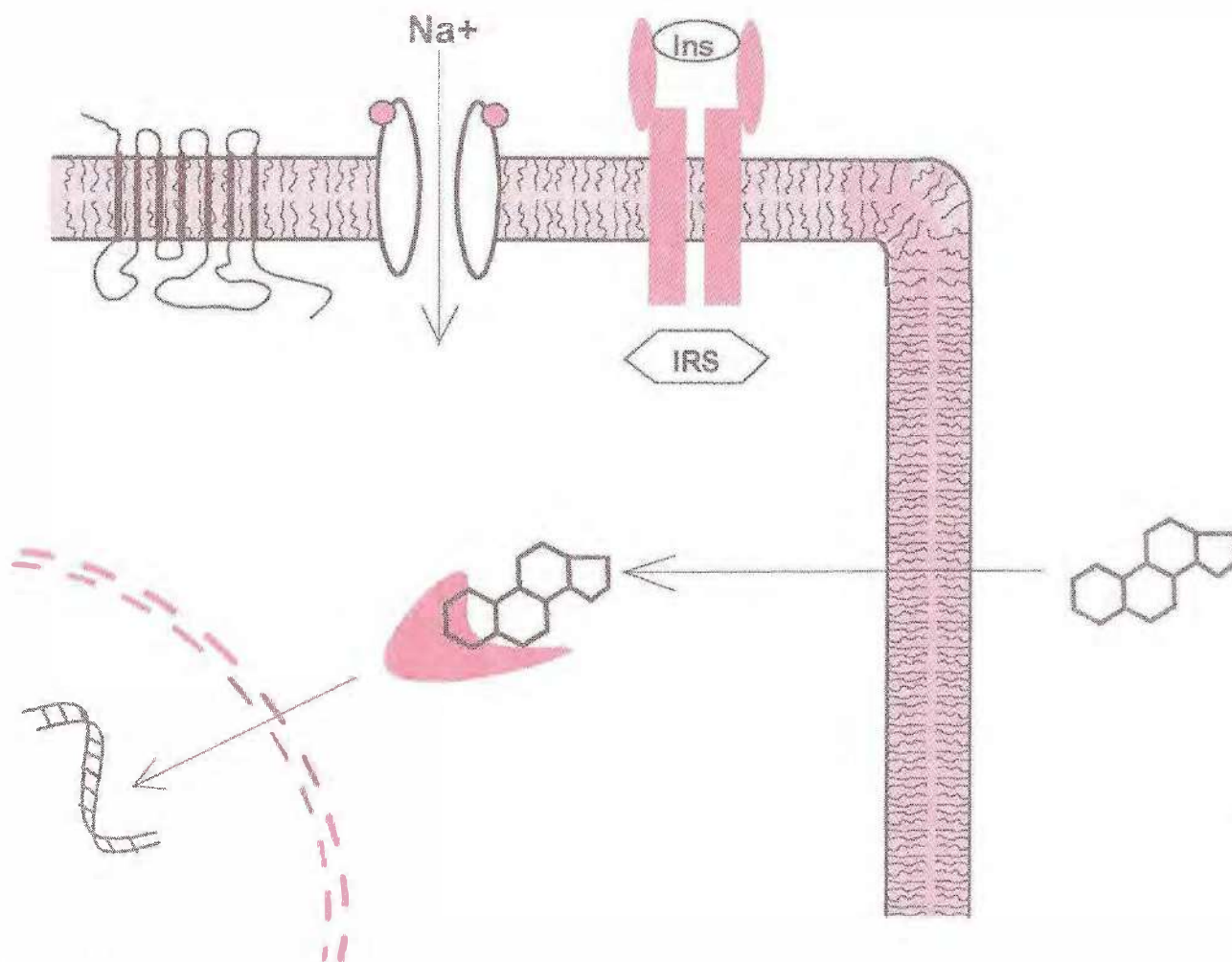
1. **receptory cytoplazmatické,**
2. **receptory membránové** (obr. 1.16).

Zároveň je toto dělení odrazem evolučního oddělování jednotlivých recepčních struktur. Jestliže je podstatou receptorů aminokyselinový řetězec, pak podle toho, do jaké míry se bude tento řetězec shodovat s jinými lze usoudit na vzájemnou příbuznost, či opačně na čas, který musel v evoluci uplynout od chvíle, kdy se tyto proteiny oddělily.

Pro anglickou terminologii superfamily, family, subfamily není v češtině vhodný ekvivalent. Užíváme proto následujících označení: jako nejvyšší jednotku definujeme rod, který se dělí na rodiny a ty pak na větve, které zahrnují jednotlivé zástupce.

1.1.12.3 Receptory cytoplazmatické

Na cytoplazmatické receptory se váží **lipofilní** signální molekuly, tj. ty, které jsou schopny pronikat do cytoplasmy. **Rod** cytoplazmatických receptorů se dělí na **dvě rodiny**:



Obr. 1.16 Schematické znázornění jednotlivých typů receptorů

Zleva shora doprava dolů: receptory spřažené s G proteiny, receptory, které jsou součástí iontového kanálu, receptory s vlastní enzymatickou aktivitou (v tomto případě inzulinový receptor), receptory cytoplazmatické (v tomto případě receptor steroidní).

- **první** (receptory pro glukokortikoidy, mineralokortikoidy, progesteron a androgeny),
- **druhá** (receptory pro estrogény, hormony štítné žlázy, retinoidy a vitamin D).

Receptory steroidních hormonů

Po vazbě steroidu na receptor se z receptorového proteinu uvolňuje **Hsp90** (heat-shock protein, bílkovina uvolňovaná při tepelném šoku), který patrně zabraňuje translokaci receptoru do jádra, takže komplex receptor – hormon rychle vstupuje do jádra, mění se konformace receptoru, vytvářejí se dvě specifická místa – jedno pro vazbu s DNA, druhé jako struktura odpovědná za ovlivnění genetické informace. Mezi jednotlivými steroidními receptory existuje největší variabilita aminokyselinových zbytků v oblasti N – konce, to jest v oblasti interagující s DNA, což se děje po dimerizaci komplexů, které se pak váží na palindromatické sekvence zvané **HREs**

(hormone response elements, úseky odpovědi na hormon, např. GREs – glukokortikoidní, MREs – mineralokortikoidní úseky odpovědi apod.). Předpokládají se dva typy HREs: pozitivní (stimulující proteosyntézu) a negativní (s opačným účinkem).

Receptory pro hormony štítné žlázy

Hormony štítné žlázy se váží na dva typy receptorů ($TR\alpha$ a $T\beta$), které se liší afinitou k triiodthyroninu a různou expresí jednotlivých typů v různých tkáních. Tyroidní receptory se váží na TREs jako monomery či dimery, možná je i heterodimerizace s dalšími cytoplazmatickými receptory (pro retinoidy).

Receptory pro retinoidy

Receptory pro retinoidy je možné rozdělit na RAR (receptory pro all-trans retinovou kyselinu) a RXR (receptory pro 9-cis retinovou kyselinu), které jsou schopny heterodimerizovat s tyroidními receptory. Další podskupina retinoidních receptorů (RZR) má schopnost snižovat afinitu DNA pro heterodimery receptorů retinové kyseliny a retinoidních X receptorů. To by mohlo znamenat, že mají regulační úlohu v dějích ovlivňujících expresi genetické informace.

1.1.12.4 Receptory membránové

Membránové receptory tvoří nejpočetnější skupinu receptorů, z nich jsou pak největší skupinou receptory spřažené s G proteiny. Jako receptory jsou označovány i proteinové struktury na krevních elementech, které se podílejí na obraně organismu proti mikroorganismům, na srážení krve, na hlavním histokompatibilním systému atd. Intracelulární pochody, které nastávají po jejich aktivaci, jsou komplikované a nejsou představovány jedinou hlavní cestou aktivace, jak je tomu u receptorů pro hormony či transmitery.

Membránové receptory se dělí na tyto skupiny:

1. **receptory, které jsou součástí iontového kanálu,**
2. **receptory s vlastní enzymatickou aktivitou,**
3. **receptory spřažené s G proteiny.**

Ad 1. Receptory, které jsou součástí iontového kanálu lze dle jiného náhledu zařadit též mezi chemicky řízené iontové kanály (viz kapitolu 1.1.10). Podle shody (homologie) aminokyselinových zbytků lze jednotlivé receptory rozdělit do dvou hlavních skupin:

- receptory pro kationty,
- receptory pro anionty.

Nikoliv bezvýjimečnou, ale častou charakteristikou je, že jde o pentamery, přičemž v každé podjednotce prochází bílkovinný řetězec čtyřikrát plazmatickou membránou.

Kationtové kanály

a) Nikotinový acetylcholinový receptor

Nikotinový acetylcholinový receptor existuje ve čtyřech hlavních typech: dvou neuronálních, svalovém a ganglionálním, které se vzájemně liší typy podjednotek,

z nichž jsou složeny. Acetylcholin se váže na receptorová místa, která se nacházejí v extracelulární části bílkovinné struktury. Aktivací tohoto receptoru se iontový kanál stává propustným pro kationty, především pro sodík, o něco méně pro draslík, ale je částečně propustný i pro vápník. Podobně jako u dalších kationtových kanálů může na acetylcholinovém nikotinovém receptoru nastat iontově závislá inhibice kanálu. K ní dochází například tehdy, pokud se do nitra kanálu dostanou hořčnaté ionty. Ty se pak mohou elektrostatickými silami navázat na negativně nabitě aminokyselinové zbytky (tvořící „vnitřek“ kanálu) tak silně, že změní konformaci bílkovinné struktury a kanál blokuje. Podobně mohou působit i lokální anestetika.

b) Receptor *pro excitační aminokyseliny*

Aktivací těchto kanálů se zvyšuje propustnost pro Na^+ , někdy i Ca^{++} , excitačními kyselinami se myslí glutamát a aspartát. Tyto receptory se dělí dle citlivosti k syntetickým ligandům na tři hlavní receptorové typy:

ba) NMDA receptory (N-metyl D-aspartátové),

bb) kainátové receptory

bc) AMPA typ (α -amino-hydroxy-metyl-isooxazol-propionát).

NMDA receptory mají několik významných vlastností: pro aktivaci kanálu je nezbytná vazba glycinu (tedy obecně vzato inhibičně působící aminokyseliny) na allosterické vazebné místo. Kromě toho je funkce NMDA aktivovaného iontového kanálu pozitivně ovlivňována **oxidem dusnatým (NO)**, který je tvořen na základě aktivace receptoru (viz též dlouhodobá potenciace).

Aniontové kanály

a) *Glycinový receptor*

Aktivací glycinového receptoru dochází k influxu chlóru, což má inhibiční efekt. Po strukturní stránce je glycinový receptor typickým zástupcem receptorů, které jsou součástí iontového kanálu (5 podjednotek, 4 průchody membránou).

b) *GABA_A receptor*

Mnohem komplikovanější je situace u **receptoru pro kyselinu gama-aminomáselnou (GABA)**. Princip inhibičního působení bývá připisován otevření chloridového kanálu a hyperpolarizaci. Přesněji jde buď o zkratování odporu membrány chloridovým proudem, takže není možná depolarizace (postsynapticky), nebo o mírnou depolarizaci (vzhledem k relativně vyšší intracelulární koncentraci chloridových iontů v aferentních vláknech), která brání intenzivní depolarizaci působené excitačními látkami (presynapticky).

Pentamerní struktura je dána různými kombinacemi podjednotkových podtypů. Na receptoru existují dvě důležitá vazebná místa: vlastní místo pro GABA a allosterické vazebné místo, na které se přirozeně váží endozepiny – přirozené peptidové molekuly, které moduluji funkci kanálu. Běžně je označováno jako benzodiazepinové modulační místo, neboť bylo původně popsáno pro vazbu anxiolytických benzodiazepinů. Jiným allosterickým místem je vazebné místo pro barbituráty.

Ad 2. Pro **receptory s vlastní enzymatickou aktivitou** je typické, že podjednotka integrovaná do membrány je schopna katalyzovat některé děje (je sama o sobě enzymem), tudíž **je lze je rozdělit podle aktivity, která je jim vlastní.**

Receptory s tyrozinkinázovou aktivitou

Nejdůležitějším zástupcem této skupiny je inzulínový receptor, dále pak receptory pro růstové faktory (PDGF, NGF, EGF, IGF I a další).

Inzulínový receptor se skládá ze dvou podjednotek α a dvou β . Zatímco podjednotky α jsou pouze v extracelulárním prostoru, podjednotky β procházejí jedenkrát membránou. Inzulín se váže na extracelulárně umístěné vazebné místo na α podjednotkách.

Navázání inzulínu na vazebné místo vede ke konformační změně, která způsobí autofosforylaci β podjednotek na třech hlavních místech, čímž se spustí mnoho kaskád dějů, které mohou, ale nemusí v sobě zahrnovat fosforylaci **IRS** – substrátu inzulínového receptoru. IRS je schopen vázat a aktivovat proteiny s kinázovou, ale i fosfatázovou funkcí. To znamená, že výsledkem aktivace inzulínového receptoru mohou být děje nejenom fosforylační, ale i defosforylační. Avšak i defosforylace může být dějem určitý enzym aktivující. Fosforylací je například umožněna translokace glukosového transporteru (GLT 4, glukózový transpotér 4. podtypu) do membrány a tím zvýšení vstupu glukózy do buňky. Fosforylováním tyrosinových zbytků se aktivuje fosfodiesteráza cAMP a kalmodulinová proteinkináza (CaMPK). Naopak defosforylací se inhibuje adenylátcykláza a PKA (proteinkináza A). Fosforylací se dále stimuluje acetylkoenzym A karboxyláza a ATP-citrátlyáza. Naproti tomu aktivace glykogensyntázy a pyruvátdehydrogenázy je působena defosforylací. Mimoto může být aktivací inzulínového receptoru ovlivněna kaskáda MAPKs (mitogeny aktivovaných proteinkináz), nejspíš prostřednictvím malých monomerních G proteinů (např. Ras).

Zvláštností je u inzulínového receptoru způsob jeho internalizace, která nemusí být jen mechanismem degradace receptorů, to jest down-regulace počtu receptorů, ale i uplatněním katalytické kinázové aktivity internalizovaného inzulínového receptoru (internalizovaný inzulínový receptor byl nalezen na membránách buněčných organel, včetně jaderné membrány). Znamená to, že děje, které nastávají po aktivaci inzulínového receptoru budou patrně složitější než u jiných receptorů nejenom na subcelulární úrovni, jak bylo ukázáno výše, ale i na úrovni interakce receptor – ligand.

Mezi **receptory s guanylátcyklázovou aktivitou** patří **receptor pro atriový natriuretický faktor** (ANF, ANP), který existuje ve dvou zásadně se lišících typech. ANP_C receptorový typ patří do skupiny receptorů spřažených s G proteiny (viz níže), ANP_A, ANP_B podtypy mají vlastní guanylátcyklázovou aktivitu. ANP_A a ANP_B se mohou vyskytovat jako dimery i jako monomery, přičemž průchod bílkovinného řetězce membránou je jeden. Guanylátcykláza přeměňuje GTP na cGMP, který aktivuje cGMP dependentní proteinkinázu. Konečným efektem může být jednak zesílení Na/K/Cl výměny, jednak stimulace vychytávání Ca⁺⁺ do organel, stimulace fosfodiesterázy cAMP a jednak inhibice fosfolipázy C.

Ad 3. Největší počet receptorů v organismu vůbec, a tudíž i mezi skupinou membránových receptorů, představují **receptory spřažené s G proteiny**. Jak už bylo uvedeno výše, dělí se podle shody v aminokyselinovém řetězci do několika rodin (celkem 5, z nichž **tři** jsou **hlavní**), které se dále dělí do podskupin. Z hlediska struktury jde o proteinové (přesněji glykoproteinové řetězce), které procházejí 7× membránou, přičemž vytvářejí strukturu ne nepodobnou kapse. N-konec se nachází extracelulárně, C-konec intracelulárně; z toho plyne, že receptor má tři extracelulární a tři intracelulární kličky (označované e_{1-3} a i_{1-3}). Intracelulární část, především i_3 klička, je nezbytná pro interakci s G proteiny. Cyklus aktivace receptorů a jejich spřažení s G proteiny je na obrázku 1.10. v kapitole 1.1.10. V této kapitole jsou i vyjmenovány dva hlavní efektorové enzymy aktivované G proteiny: **adenylátcykláza (AC)** a **fosfolipáza C (PLC)**. Mezi další patří:

- a) **fosfolipáza D** odštěpuje z fosfatidylcholinu cholin a fosfatidová kyselina se pak může změnit na DAG (diacylglycerol),
- b) **fosfolipidová (fosfatidylcholinová) fosfolipáza C** štěpí fosfatidylcholin na fosfocholin a DAG,
- c) **fosfolipáza A₂** odštěpující z fosfatidylcholinu mastnou kyselinu na druhém uhlíku, což bývá nejčastěji kyselina arachidonová, která je nejen druhým poslem, ale může se i přeměnit na prostaglandiny a další produkty od nich odvozené,
- d) **fosfodiesteráza cGMP** je enzym, který je aktivován v světločivých buňkách transducinem, takže se množství cGMP sníží (viz kapitolu o zraku),
- e) **NADH₂oxidáza** se uplatňuje při vzniku oxoniových iontů v buňkách imunitního systému G proteiny ale neaktivují pouze enzymy. Vzhledem ke svým vlastnostem mohou aktivovat i iontové kanály, a to buď přímo, tedy vazbou na iontový kanál, nebo působením přes některý z výše uvedených enzymů (viz též kap. 1.1.10).

1. receptorová rodina

Tato skupina receptorů se dále dělí:

- **Podskupina 1a první rodiny** receptorů zahrnuje receptory pro **malé signální molekuly** (především adrenergní receptory, muskarinové acetylcholinové receptory, serotoninové receptory, histaminové receptory, nukleotidové a nukleosidové receptory jako jsou adenosinové a purinové receptory, dopaminové receptory a také rodopsin – receptor pro „světlo“) a receptory pro odoranty.
- V případě receptorů pro malé molekuly se příslušný ligand zasouvá (a poté interaguje s aminokyselinovými zbytky v transmembránových oblastech).
- **Podskupina 1b první rodiny** váže krátké peptidy jako jsou např. cytokiny, chemokiny či trombin (i trombin může totiž působit jako hormon). Pokud je transmitterem peptidová molekula, váže se na dlouhý extracelulární konec (N-konec) a další části receptorového peptidu, které se liší u jednotlivých podskupin. V případě 1b podskupiny se současně s vazbou na N-konec váže ligand i na extracelulární kličky receptoru a zevní části transmembránových zón.

- **Podskupina 1c první rodiny** váže glykoproteinové hormony (LH, TSH, FSH). V tomto případě jednak při vazbě na N-konec leží místa kontaktu s ligandem na N-konci a na extracelulárních kličkách e₁ a e₃.

2. receptorová rodina

Druhá rodina zahrnuje receptory pro ligandy o vysoké molekulové váze jako je glukagon, VIP, kalcitonin, sekretin, GnRH, CRF a další. Vazebné místo odpovídá vazebnému místu u podskupiny 1c (N-konec a extracelulární kličky e₁ a e₃), ale receptory se významně liší dle sekvenční homologie od 1c podskupiny.

3. receptorová rodina

Naproti tomu **třetí rodina** (metabotropní glutamátové receptory, GABA_B receptor, receptor pro sladké a receptor aktivovaný extracelulárním kalcium: „Ca⁺⁺-sensing receptor“) má značně dlouhý N-konec, na který se váží přirozené transmitery. U této rodiny nemají transmembránové oblasti význam pro interakci s ligandem, mohou se však uplatnit při vazbě syntetických ligandů.

Čtvrtá rodina váže feromony a pátá se uplatňuje v embryogenezi a obě nejsou dosud přesně definovány a popsány.

Ve všech případech navázání ligandu mění konformaci proteinu, což vede ke změně afinity k transduceru (tedy přepojovací molekule) – ke G proteinu. Tabulka 1.4 uvádí hlavní neurotransmitery, jejich receptory a efektorové systémy.

Významnou vlastností receptorů spřažených s G proteiny je multiplikace signálu, který je přenášen do intracelulárního prostředí. To je zajišťováno právě spřažením s G proteiny.

1.11.4.2 Přehled interakce některých signálních molekul s receptory

Pokud se zabýváme interakcí jednotlivých signálních molekul s receptory, je nutné zdůraznit, že se **jedna signální molekula může vázat na různé skupiny receptorů**.

Jako hlavní příklady lze uvést:

Acetylcholin se váže na nikotinový receptor, tedy receptor, jenž je součástí iontového kanálu, ale též na muskarinový receptor, tedy receptor vázaný s G proteiny. Podobně je tomu u GABA-receptoru: GABA_A-receptor je iontový kanál, GABA_B-receptor je spřažený s G proteiny. Glutamát pak má receptory, které jsou součástí iontového kanálu (NMDA, AMPA), ale též metabotropní receptory (mGluR). Receptory pro atriový natriuretický faktor mohou mít vlastní guanylátcyklázovou aktivitu (ANP_A, ANP_B), avšak ANP_C je spřažen s G proteiny. Dokonce i lipofilní molekuly (jako jsou steroidy) mohou působit nejenom na cytoplazmatické receptory, ale mohou mít i receptory na membráně. Tak například lze vysvětlit rychlý efekt aldosteronu na eflux natria aktivací Na⁺/H⁺ exchangeru v ledvinových tubulech apod.

Tab. 1.4 Neurotransmitery, jejich receptory spřažené s G proteiny a efektorové mechanismy

<i>Transmitter</i>	<i>Receptor</i>	<i>Známé podtypy</i>	<i>Efektorový mechanismus</i>
acetylcholin	muskarinové	M ₁ , M ₃ , M ₅ M ₂ , M ₄	AC - PLC +
adenosin	adenosinové	A ₁ , A ₃ A _{2A} , A _{2B}	AC -, PLC + AC +
adrenalin noradrenalin	adrenergní	α _{1A} , α _{1B} , α _{1D} , α _{2A} , α _{2B} , α _{2C} , α _{2D} β ₁ , β ₂ β ₃	PLC + AC - AC + AC +, -?
anandamid, 2-arachidonyl glycerol	kanabinoidní receptory	CB ₁ CB ₂	AC -, I _{Ca++} (N, Q-ty) +, I _{KIr} - AC -
ANF (atriový antriuretický faktor)	receptor ANP	ANP _C (ANP-R ₂)	PLC +
angiotensin II	angiotensinový	AT ₁ , AT ₂	PLC +
ATP, UTP, CTP, ADP, UDP, UTP	purinergní P ₂ a pyrimidinové	P _{2Y} ₁ , P _{2Y} ₂ , P _{2Y} ₄ , P _{2Y} ₆ P _{2Y} ₁₁ P _{2Y} ADP P _{2Y} _{1Ap4A}	PLC + PLC +, AC+ PLC +, AC - PLC +
bombezin, neuromedin B, neuromedin C, gastrin-relea- sing peptid	bombesinové receptory	BB ₁ , BB ₂ , BB ₃	PLC +
bradykinin	bradykininové receptory	B ₁ , B ₂	PLC +
CCK (chole- cystokinin)	cholecystokini- nové a gastri- nové receptory	CCKA, CCKB	PLC +
CRF	CRF receptory	CRF ₁ , CRF _{2(a)} , CRF _{2(b)} , CRF _{2(c)} CRF-BP	AC + ?
dopamin	dopaminové	D ₁ , D ₅ D ₃ , D ₄ D ₂	AC + AC - AC -, PLC +
endorfiny enkefalin	opioidní receptory	μ, δ ₁ , δ ₂ , κ, ORL ₁	AC -, I _{K+} + (G _{i/o}), I _{Ca++} - (G _o)
GABA	GABA _B	nejsou	AC +, AC -, I _{K+} +, I _{Ca++} +
galanin	galaninové receptory	GalR1 GalR2 GalR3	AC - PLC + ?

<i>Transmitter</i>	<i>Receptor</i>	<i>Známé podtypy</i>	<i>Efektorový mechanismus</i>
glutamát	glutamátové metabotropní	(1. skupina) m-GluR ₁ , m-GluR ₅ (2. skupina) m-GluR ₂ , m-GluR ₃ (3. skupina) m-GluR ₄ , m-GluR ₆ , m-GluR ₇ , m-GluR ₈	PLC+ AC- AC- AC-
histamin	histaminové	H ₁ H ₂ H ₃	PLC + AC - ?
kalcitonin, amylin, adrenomedullin	receptory pro peptidy kalcitoninu příbuzného genu	CGRP ₁ , CGRP ₂ , amylin, adrenomedullin	AC+
melatonin	melatoninové receptory	mt ₁ , MT ₂ MT ₃	AC - PLC +
neuropeptid Y peptid YY	receptory neuropeptidu Y	Y ₁ , Y ₂ , Y ₄ , Y ₅ , y ₆ (zatím pouze gen)	
neurotenzin	neurotensinové receptory	NT ₁ NT ₂	PLC +, AC - ?
serotonin	serotoninové	5-HT _{1A} , 5-HT _{1B} , 5-HT _{1D} , 5-ht _{1e} (pouze gen), 5-ht _{1f} (pouze gen) 5-HT _{2A} , 5-HT _{2B} , 5-HT _{2C} 5-HT ₃ 5-HT ₄ 5-ht ₅ (pouze gen) 5-ht ₆ (pouze gen) 5-HT ₇ ,	AC - AC - PLC + kationtové iontové kanály AC + ? AC + AC +
somatostatin	somatostatinové	sst ₁ , sst ₂ , sst ₃ , sst ₄ , sst ₅	AC -
substance P, neurokinin A, neurokinin B	tachykininové receptory	NK ₁ , NK ₂ , NK ₃	PLC +
vazopresin, oxytocin	vazopresinové a oxytocinové receptory	V _{1a} , V _{1b} , OT V ₂	PLC + AC +
VIP, PACAP (pituitary adenylyl cyclase activating polypeptid)	receptory pro VIP a příbuzné peptidy	VIP ₁ , VIP ₂ PACAP	AC + AC +, PLC +

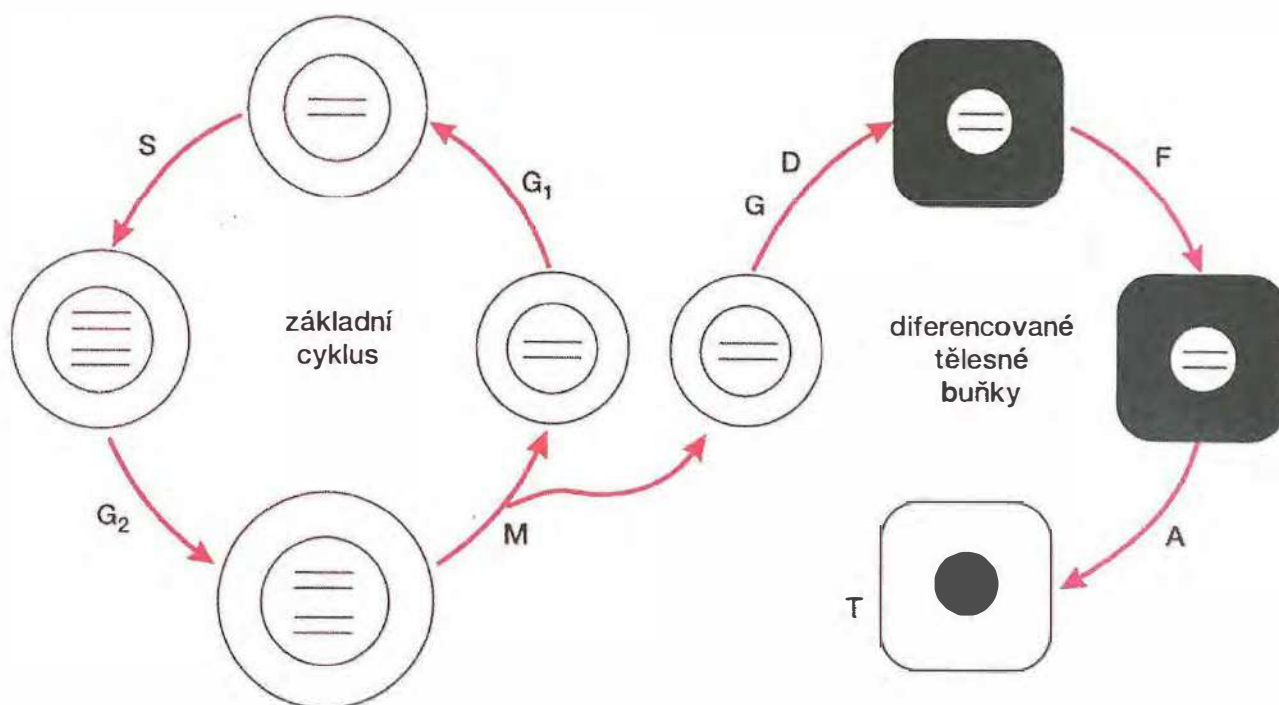
AC – adenylátcykláza, PLC – fosfolipáza C, PLD – fosfolipáza D, iontové kanály označeny jako I_{příslušný iont}, + stimulace, - inhibice.

V případě potřeby vyznačen i transdukční G proteinový mechanismus.

1.1.13 Životní cyklus buňky

Většina buněk má schopnost reprodukce, některé vysoce specializované buňky však během vývoje tuto schopnost ztratily (erytrocyty, neurony). Život každé buňky je časově omezený. *Nová buňka vzniká buněčným dělením a zaniká dalším dělením nebo smrtí.* V průběhu **životního cyklu buňky** existují fáze (obr. 1.17), které mají podle druhu buněk určitou dobu trvání a v ní vymezený průběh zcela určitých metabolických pochodů.

Pro buněčné cykly specializovaných buněk člověka je typické, že po první fázi růstu následuje období diferenciaci a delší období zrání, během kterého vykonává buňka svou specifickou funkci. Buňky, které se dále nedělí a po určité době zanikají, setrvávají trvale v G_1 fázi.



Obr. 1.17 Životní cyklus buňky

Základní cyklus buňky schopné dělení (vlevo) a cyklus diferencované tělesné buňky (vpravo). A – stárnutí, D – fáze diferenciaci, F – funkční fáze, G_1 – první fáze růstu, G_2 – druhá fáze růstu, M – mitóza, S – syntetická fáze, T – terminální fáze (smrt).

Zánik buňky je zásadně možný dvěma zcela odlišnými mechanismy, **nekrózou a apoptózou.**

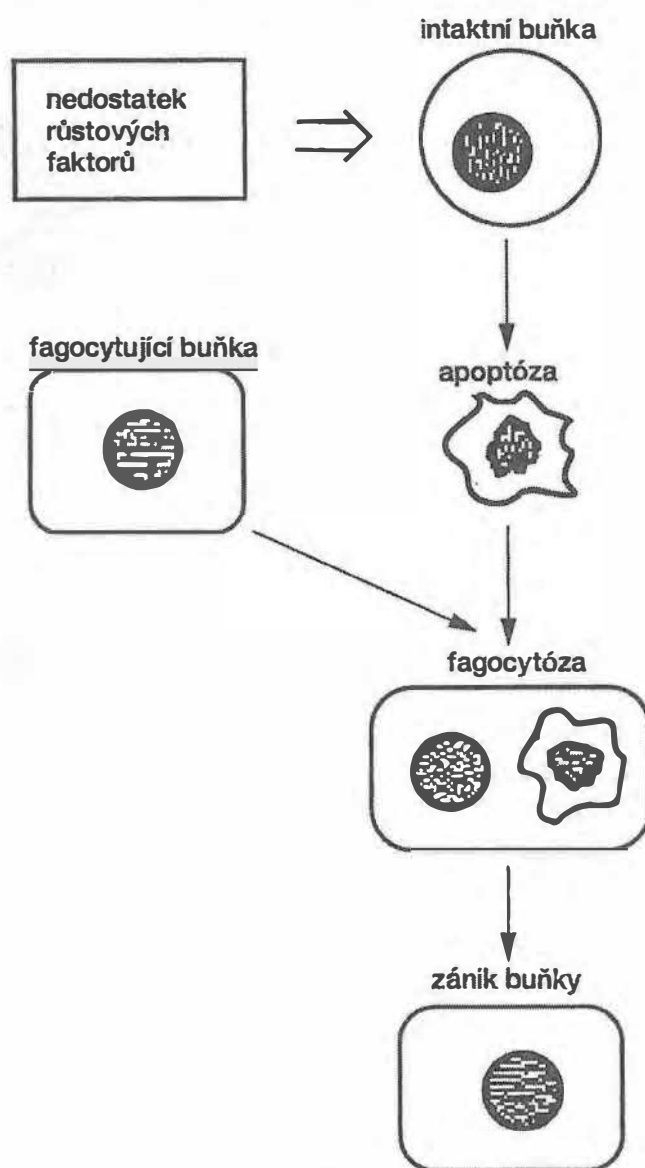
Nekróza

Nekróza je patologický proces, vyvolaný většinou toxickým, tepelným či mechanickým zevním vlivem, který vyvolává rozvrat iontové intracelulární homeostázy, což vede k dilataci endoplazmatického retikula, alteraci mitochondrií, zduření buňky a posléze k rup-

tuře plazmatické membrány a definitivnímu zániku buňky. Významnou roli zde hraje kalcium, které masivně vniká do buňky po snížení hladiny ATP a aktivuje Ca^{2+} dependentní fosfolipázu, což vede k ireverzibilnímu poškození membrány a k lýze buňky.

Apoptóza

Apoptóza je oproti tomu primárně mechanismus fyziologický. Je charakterizována kondenzací chromatinu, segmentací jádra, svinutím plazmatické membrány do vakovitých výběžků, konstrikcí jejich báze a postupným vytvořením tzv. apoptotických tělísek, obsahujících části cytoplazmy a fragmenty jádra. Přitom organely v těchto tělíscích jsou většinou intaktní a schopné funkce. Tělíška jsou postupně fagocytována makrofágy nebo funkčně obdobnými buňkami (obr. 1.18).



Obr. 1.18 Apoptóza (upraveno podle Albertse a kol., 1994)

Při nedostatku růstových faktorů během ontogeneze dochází k „suicidiu“ buňky apoptózou a následné fagocytóze uhynulé buňky, tj. k jejímu zániku.

Z biochemického hlediska je apoptóza zahájena aktivací Ca^{2+} - Mg^{2+} dependentní endonukleázy, což vede k degradaci jaderné genomové DNA na oligonukleosomální fragmenty. Fragmentace DNA následně vede k poklesu syntézy RNA a proteinů. Intracelulární kalcium je přitom jedním z rozhodujících faktorů, jenž moderují mechanismy vyúsťující v apoptózu. Přitom je velmi důležité, že intracelulární hladina kalcia je z funkčního hlediska v inverzním vztahu k trofickým a růstovým faktorům. Vzestup intracelulární koncentrace kalcia působí totiž při nedostatku růstových faktorů preventivně proti apoptóze.

1.2 Mimobuněčná hmota

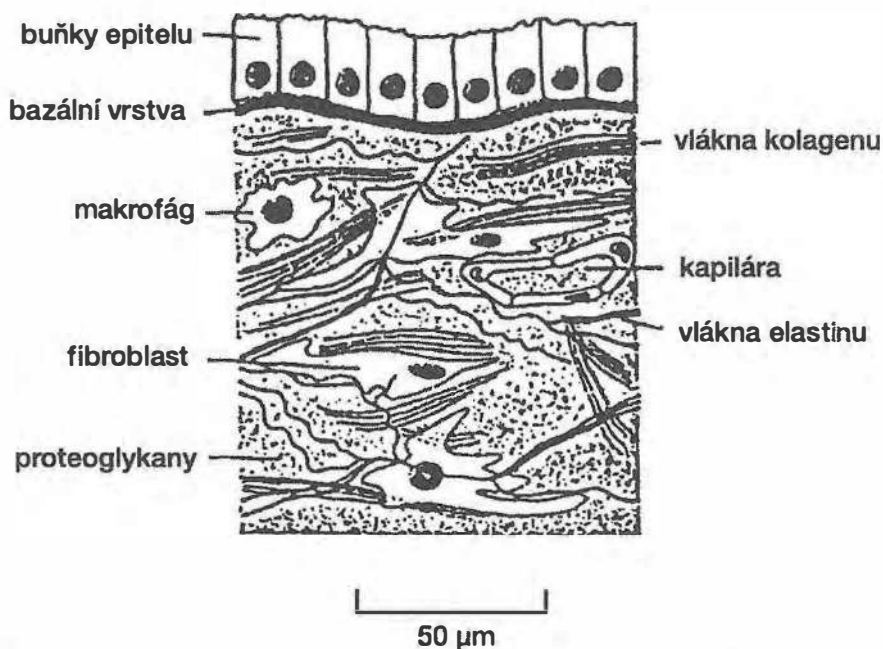
Tkáně se neskládají pouze z buněk. Podstatnou část jejich objemu tvoří mimobuněčný prostor, který je hlavně vyplněn složitou strukturou makromolekul vytvářejících mimobuněčnou hmotu. Ta obsahuje velké množství různorodých polysacharidů a proteinů, které vznikají přímo na místě a tvoří zde organizovanou síť. Mimobuněčná hmota tedy není inertní, ale vzniká činností fibroblastů (chondroblastů, osteoblastů) a sama je i ovlivňuje.

Lze rozlišit dvě skupiny extracelulárních molekul: základní substanci tvoří **proteoglykany** a do nich jsou zapuštěny **vláknité proteiny**. Ty existují ve dvou funkčních typech: převážně strukturní (kolagen, elastin) a převážně adhezivní (fibronectin, laminin).

Vodní fáze polysacharidového gelu umožňuje difuzi živin, metabolitů i látkových působků mezi krví a buňkami, vlákna **kolagenu** napomáhá jí zpevnění a organizaci matrix a vlákna elastinu umožňují svou pružností její reaktivnost. Adhezivní proteiny pak pomáhají buňkám udržet se v mimobuněčné hmotě: **fibronectin** podporuje propojení fibroblastů a jim podobných buněk v matrix pojivových tkání, zatímco **laminin** zabezpečuje připojení buněk epitelu k bazální vrstvě (obr. 1.19).

Ve spojovacích tkáních je mezibuněčné hmoty více než buněk, a tak určuje fyzikální vlastnosti těchto tkání. Nejvíce jí je v chrupavce, kostech a v kůži, nejméně v centrálním nervovém systému. Matrix mezibuněčné hmoty může být kalcifikovaná (kosti, zuby), spletena v provazce (šlachy), ale i průhledná (rohovka).

Vzájemné kvantitativní proměny mezi jednotlivými složkami extracelulární matrix jsou určovány funkcí těch buněk, které je produkují. A to platí i pro různé procesy v průběhu stárnutí (stařecké pigmenty) nebo za patologických stavů.



Obr. 1.19 Spojovací tkáň pod buňkami epitelu (upraveno podle Albertse a kol., 1989)

1.3 Tělní tekutiny

1.3.1 Homeostáza

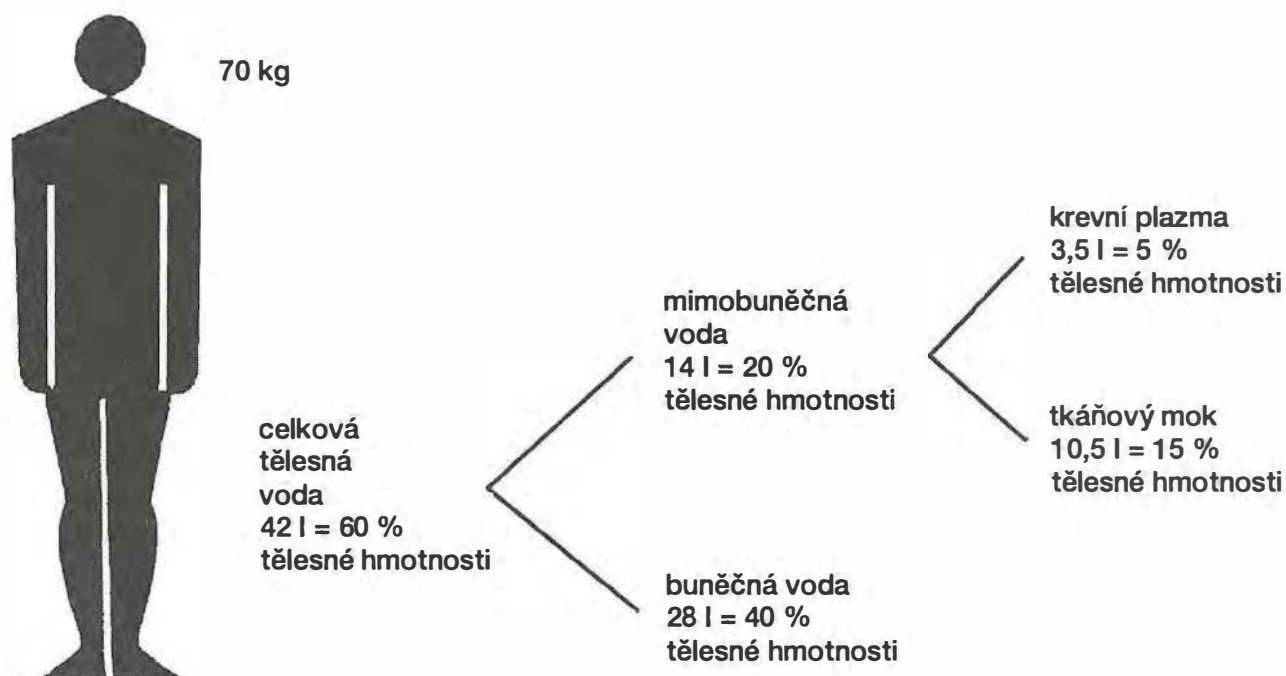
Podkladem normální, fyziologické existence organismu je stálost složení vnitřního prostředí, která je nezbytná pro normální činnost všech buněk. Každá buňka lidského těla je obklopena vrstvičkou intersticiální tekutiny, z níž přijímá živiny a do níž odevzdává zplodiny vznikající při jejich přeměně. Vnitřní prostředí musí proto plnit důležité funkce zahrnující přísun živin, O_2 a regulačních signálů (hormony), odsun katabolitů, CO_2 a dalších látek a spolu s regulačními orgány (plíce, ledviny) zajišťuje stálost osmolarity, iontového složení a koncentrace H^+ (pH) (viz kap. 13). Pro tuto funkční dynamickou rovnováhu složení vnitřního prostředí organismu používáme termín **homeostáza**.

V širším smyslu vyjadřuje tedy pojem homeostáza nejen relativní stálost vnitřního prostředí, ale i mechanismy, které tuto stálost zajišťují. Homeostáza je tak výrazem **fyziologické reaktivity**, představované souborem vzájemně propojených (zpětná vazba) systémových dějů s jejich detektory, vstupy a výstupy: kdykoliv se objeví odchylka, vybaví se reakce zajišťující návrat do původní funkční úrovně. Zajišťovaná funkce a zúčastněné pochody pak charakterizují různá adjektiva – homeostáza osmolární, solná, objemová, vodní atd.

1.3.2 Tělní tekutiny

Voda je hlavní součástí vnitřního prostředí organismu. Její množství v těle závisí na věku, hmotnosti a pohlaví jedince a individuálně fyziologicky kolísá podle příjmu a výdeje. Průměrné množství **celkové tělní vody (CTV)** u dospělého **muže činí asi 60 %, u ženy 50 % tělesné hmotnosti**. U dětí je podíl CTV na jejich tělesné hmotnosti vyšší, **u novorozence činí okolo 77 %**.

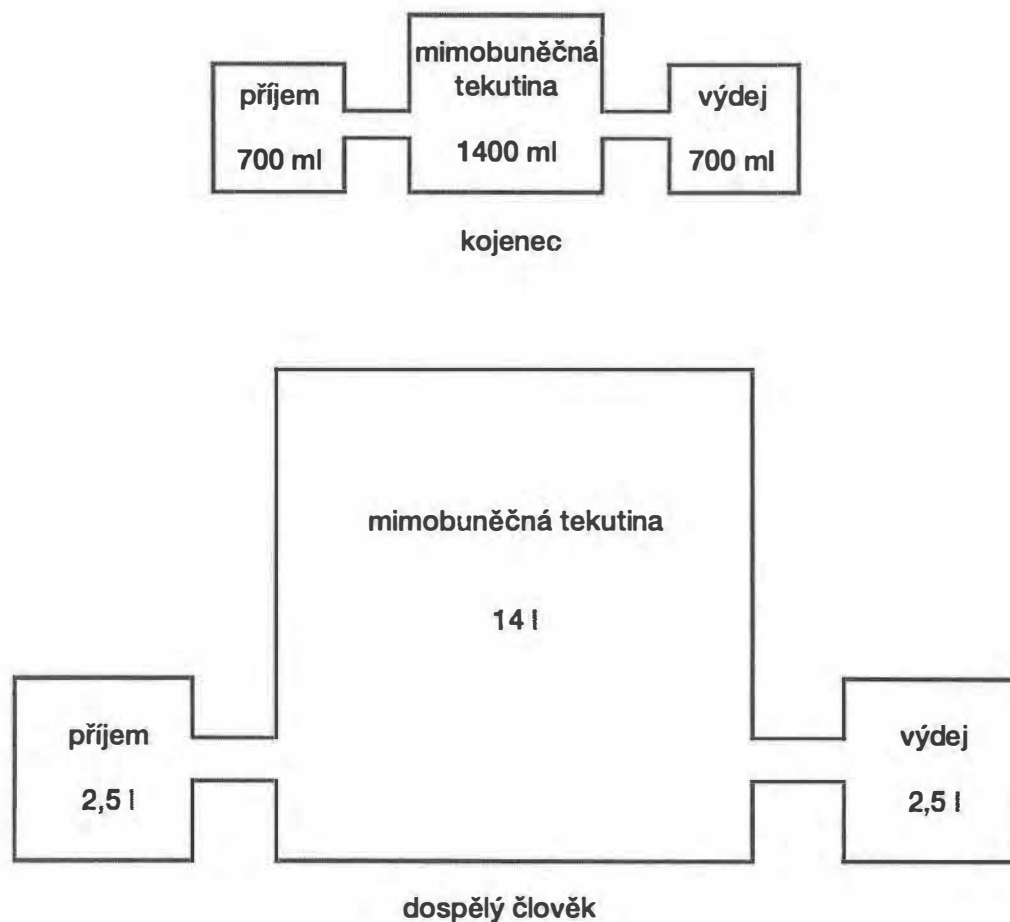
Voda je v organismu uložena jednak v buňkách – tzv. **buněčná voda**, která s rozpuštěnými koloidy a krystaloidy tvoří **intracelulární tekutinu (ICT)**, jednak mimo buňky – tzv. **mimobuněčná voda**, která s rozpuštěnými látkami tvoří **extracelulární tekutinu (ECT)**. Na **ICT** připadá (u muže) **40 %**, na **ECT 20 %** tělesné hmotnosti (obr. 1.20). Voda s elektrolyty, zejména poměr $\text{Na}^+ : \text{Cl}^-$, tvoří tzv. chemickou kostru tělních tekutin, která rozhoduje o osmotickém tlaku a pH vnitřního prostředí. Osmolarita ECT je okolo 290 mmol/kg H_2O ; pH ECT = 7,4. Hodnota pH ICT kolísá mezi 6,8–7,4, a to v závislosti na metabolických dějích probíhajících v buňkách.



Obr. 1.20 Rozdělení tělních tekutin

Měření hlavních oddílů tělních tekutin může být prováděno pomocí **kompartmentové analýzy**. Znalost objemu jednotlivých oddílů tělních tekutin má význam pro pochopení mechanismů homeostázy, pro dávkování a distribuci farmak. Z vývojového hlediska má pak význam skutečnost, že relativní podíl ECT na celkové hmotnosti novorozence je přibližně 2,5krát větší než v dospělosti. Proto také poruchy vodního hospodářství (edémy, dehydratace) se u novorozence projeví dříve než v dospělosti.

Člověk udržuje za normálních okolností velmi přísně rovnováhu mezi příjmem a výdejem vody. Zatímco v dospělosti je příjem a výdej vody v poměru k ECT pouze 14 %, u kojence představuje plných 50 %. Dospělý člověk (70 kg) vydává denně průměrně 2,5 l, kojeneček (7 kg) 700 ml tekutin (obr. 1.21).



Obr. 1.21 Schéma poměru množství ETC k příjmu a výdeji vody u kojence a u dospělého člověka

2 Obecná neurofyzologie

Nervový systém je hlavním řídicím a integrujícím systémem organismu. Jeho základní funkcí je rychlý a přesný přenos informací z receptorů, jejich centrální zpracování a vysílání nových signálů na efektory. Přenášené informace – vzruchy – jsou kódem nervové soustavy. Přestože činnost nervového systému je velmi mnohotvárná, má vznik vzruchu, jeho vedení nervem i přenos mezi jednotlivými neurony své zákonitosti a projevy.

2.1 Stavba nervového systému

*Činnost nervové soustavy je podmíněna stavbou a funkcí jednotlivých nervových buněk a rovněž jejich vzájemnými vztahy. V centrálním nervovém systému (CNS) vytvářejí nervové buňky komplikovanou a vzájemně mnohočetně propojenou prostorovou síť, se kterou jsou jak z funkčního, tak z morfoloického hlediska v úzkém kontaktu **gliové elementy**. Mezi jednotlivými buňkami nervového systému jsou úzké **mezibuněčné prostory**, které mimo jiné slouží k přísunu živin a odvádění katabolitů. Tento proces je v nervovém systému výrazně ovlivněn tzv. **hematoencefalickou bariérou**, která významně napomáhá kontrole a udržování stálého prostředí v CNS (viz kap. 2.1.4 a 16.2).*

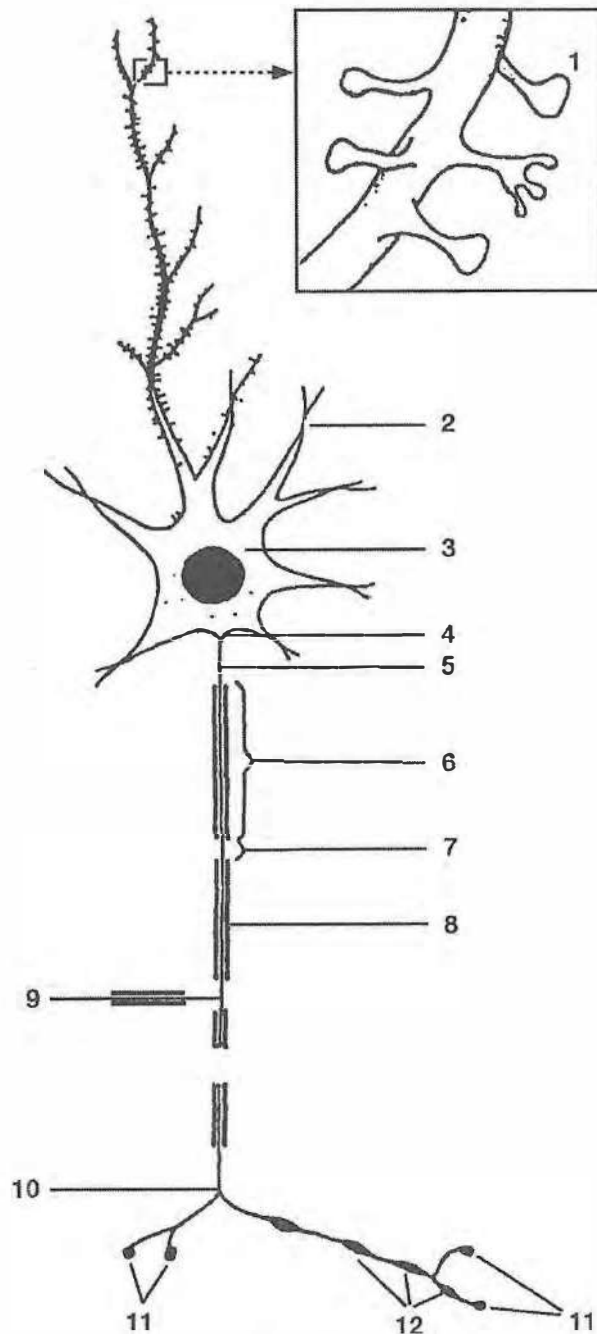
2.1.1 Neuron

Základní funkční a anatomickou jednotkou nervové soustavy, kterou popsal roku 1835 J. E. Purkyně, je **neuron**. Pojem neuron zahrnuje tělo nervové buňky včetně jejích výběžků (obr. 2.1). Tato buňka je specializovaná do té míry, že je schopna přijmout určité formy signálů, odpovědět speciálními signály, vést je a vytvářet specifické funkční kontakty (**synapse**) s ostatními neurony, efektory nebo receptory.

Podstatnou částí každého neuronu je tělo (soma) buňky, ohraničené plazmatickou membránou, strukturou podmiňující vznik a šíření vzruchu.

V somatu je neuroplazma, jádra a jadérko. Neuroplazma obsahuje struktury a orgány nacházející se i v ostatních živočišných buňkách. Jejich zastoupení, stavba a funkce jsou však poněkud modifikovány vzhledem ke specifické funkci neuronu. Neuroplazma obsahuje mnoho mitochondrií, ribosomů a silně vyvinuté hladké a především granulární endoplazmatické retikulum. Na ribosomy bohatá cytoplazma svědčí o mohutném metabolismu neuronů, nutném pro funkci a výživu četných a často dlouhých výběžků.

Výběžky nervové buňky jsou dvojího druhu. *Výběžky, které přijímají vstupní informaci* (receptivní segment neuronu), označujeme jako **dendrity**. Dendritů má neuron zpravidla větší počet, bývají kratší a bohatě se větví. Na povrchu dendritů jsou



Obr. 2.1 *Jednotlivé součásti multipolárního neuronu*

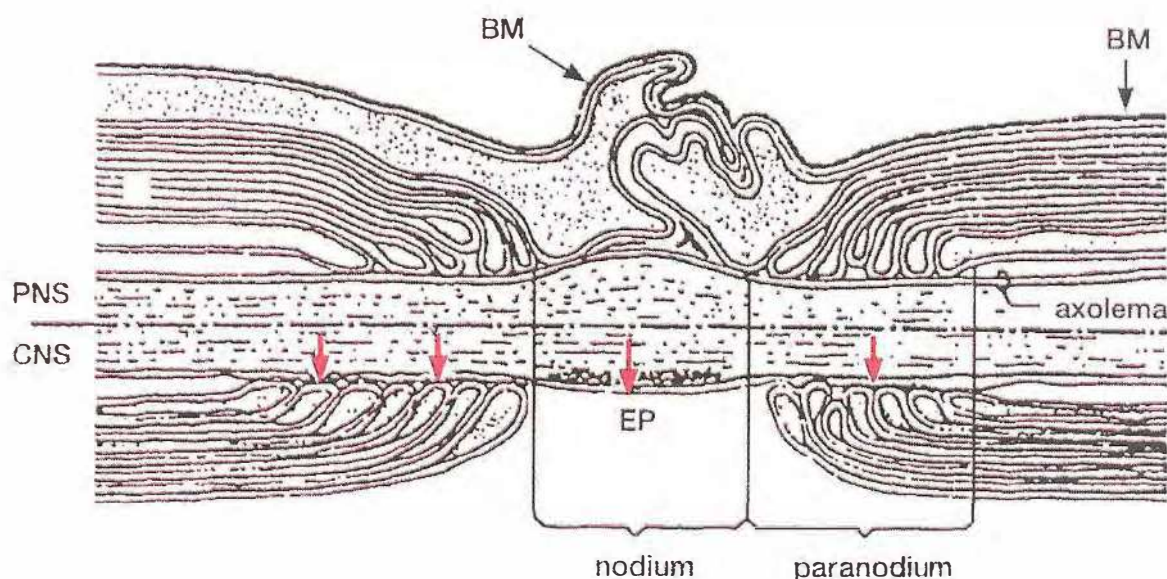
1 – periferní dendrit s dendritickými trny (výřez při větším zvětšení ukazuje různé tvary trnů), 2 – kmenový dendrit, 3 – soma, 4 – axonový hrbolek, 5 – iniciální segment, 6 – internodium, 7 – Ranvierův zářez, 8 – myelinová pochva, 9 – kolaterála, 10 – telodendrium, 11 – presynaptické elementy terminální, 12 – presynaptické elementy v průběhu („en passant“).

většinou přítomny dendritické trny. Jejich počet je u jednotlivých typů nervových buněk variabilní a liší se i s ohledem na vzdálenost od somatu a síly dendritické větve. Základní funkcí dendritických trnů je modulace postsynaptického potenciálu při jeho přechodu ze synapse na dendrit.

Jako **neurit (axon)** označujeme *výběžek vedoucí vzruch směrem od těla neuronu*. V CNS obratlovců odstupuje neurit většinou ze somatu neuronu. Z funkčního hlediska není však axon pouze strukturou vedoucí vzruch. Jeho další velmi důležitou funkcí je *transport některých látek* včetně látek makromolekulárního charakteru z buněčného těla do distálních částí axonu, tedy až do tzv. **telodendrií**. Předpokládá se, že tento transport je mimo jiné závislý na rozvinutém systému mikrotubulů a neurofilament.

Místo odstupu axonu, tzv. **axonový hrbolek**, má spolu s **iniciálním segmentem** neuritu rozhodující význam pro vznik vzruchu v neuronu. Ve většině případů jsou axony v celém rozsahu obaleny **myelinovou pochvou**. Výjimku tvoří pouze začátek axonu a tenké větve terminálního větvení. Myelinová pochva se významně podílí na přenosu vzruchu.

Čím je nervové vlákno a myelinová pochva silnější, tím rychleji vede vzruchy. Myelinová pochva nepokrývá axon zcela souvisle. Je přerušována **Ranvierovými zářezy** (obr. 2.2), které mají značný význam pro vedení vzruchu (viz dále).



Obr. 2.2 Ranvierův zářez v PNS a CNS (upraveno podle Bungeho, 1968)

V PNS zevní manžeta palicovitě ztlustělých výběžků Schwannovy glie zcela překrývá nodium, zatímco v CNS je tato oblast obnažena. V paranodální oblasti v CNS dochází k periodickým zesílením (✓) mezi axolemou a plazmatickou membránou výběžků glie. V úseku nodia se pod axolemou v CNS nachází vrstvička osmiofilního materiálu (↓).

BM – bazální membrána. EP – extracelulární prostor

Pravidelně se opakující Ranvierovy zářezy vytvářejí segmentaci periferního i centrálního nervového vlákna. Délka úseku mezi sousedními Ranvierovými zářezy, **internodium**, je závislá na kalibru vlákna. Přitom rychlost vedení vzruchu nervem je přímo úměrná délce internodií. Počet Ranvierových zářezů, který se během myelogeneze vytvořil, zůstává již v dospělosti konstantní. Ranvierův zářez se skládá z vlastní nodální oblasti (nahá část axonu) a ze dvou paranodálních úseků, tvořených výběžky glie. Tam, kde

paličkovité gliové výběžky dosedají na axolemu, axolema a gliová membrána splývají (*tight junction – těsné spojení*). Toto utěsnění zabraňuje prostupu iontů a zvyšuje tak význam myelinové pochvy jako elektrického a zřejmě i chemického izolátoru.

Pod axolemou celého nodálního úseku Ranvierova zářezu je patrná jemná vrstvička osmiofilního (elektronopticky denzního) materiálu. Stejná struktura je patrná rovněž v oblasti iniciálního segmentu. V internodální axoplazmě, ani v ostatních částech neuronu, však tento útvar pod neuronální membránou přítomen není. Jeho topické rozložení nabízí vysvětlení, že by tato vrstva mohla mít význam pro vznik vzruchu (viz dále).

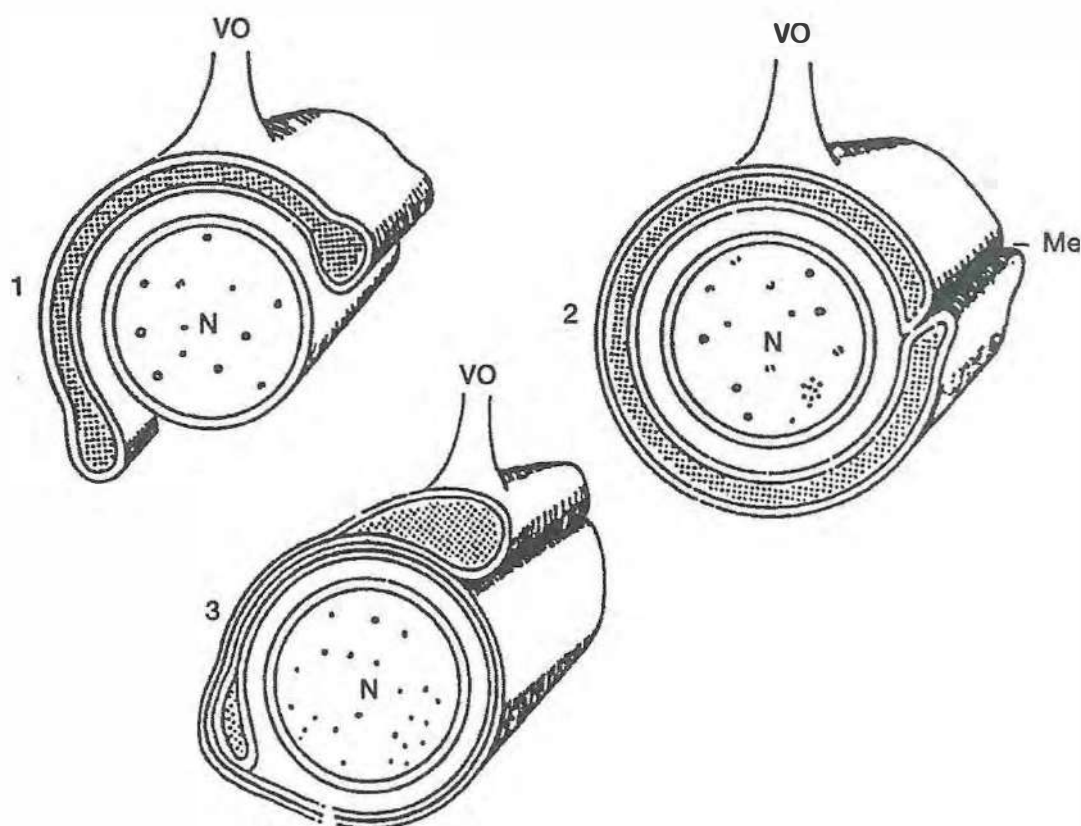
Extracelulární prostor v místě Ranvierova zářezu je v periferním nervovém systému (PNS) od okolí oddělen souvislou bazální membránou, překlenující se přes oblast zářezu. V CNS zde nasedají přímo výběžky astrocytů.

Od uvedeného „prototypového“ popisu nervové buňky však existuje celá řada morfologických i funkčních odchylek.

2.1.2 Neuroglie

V okolí neuronů v CNS i PNS jsou buňky, které kromě **podpůrné funkce** („kostra“ nervové tkáně) zajišťují i **výživu** nervových buněk, **chrání** nervové buňky a **fagocytují** poškozené neurony. Tyto buňky označujeme jako **buňky gliové, neuroglie**. V CNS rozlišujeme čtyři typy gliových buněk:

1. **Ependymové buňky** představují fylogeneticky i ontogeneticky nejstarší gliový element. U vyšších obratlovců tvoří výstelku dutin CNS, jež svým uspořádáním připomíná cylindrický epitel a nazývá se ependym. Pohyb řasinek ependymu je zřejmě jedním z mechanismů, vedoucích k pohybu likvoru. Ependymové buňky se rovněž podílejí na transcelulárním transportu.
2. **Astrocyty** jsou rozvětvené hvězdicovité buňky s dlouhými výběžky. Jsou většinou orientovány tak, že jedním výběžkem naléhají na stěnu kapiláry a druhým se dotýkají povrchu neuronu. Kromě podpůrné funkce mají důležitou funkci výživnou. Významně se podílejí na funkci hematoencefalické bariéry.
3. **Oligodendroglie (oligodendrocyty)** obklopují výběžky neuronů v CNS a vytvářejí myelinové pochvy axonů. V PNS jsou jejich obdobou buňky Schwannovy. Myelinová pochva v CNS vzniká rotací výběžku oligodendroglie kolem neuritu (obr. 2.3), na rozdíl od PNS, kde rotuje celá Schwannova buňka. Jedna buňka oligodendroglie může vytvářet myelin až pro 35 axonů, oproti tomu jedna Schwannova buňka tvoří myelin pouze pro jeden axon. Oligodendroglie se rovněž, zejména při zvýšeném funkčním zatížení, podílí na zajištění metabolismu neuronů.
4. **Mikroglie (Hortegovy glie)** jsou nejmenšími gliovými elementy v CNS. Je jich méně než astrocytů a oligodendroglíí. Mikroglie jsou mezodermového původu a do mozku vstupují až v pozdním embryogenetickém stadiu. Jeví výraznou pohyblivost a jsou schopny fagocytózy. Mikroglie se v CNS účastní obranných a úklidových reakcí, především za patologických stavů.



Obr. 2.3 Počáteční stadia tvorby myelinu v CNS (upraveno podle Peterse, 1968)
 N – neurit, VO – výběžek oligodendroglie, Me – mesaxon

V PNS rozlišujeme dva typy neuroglie:

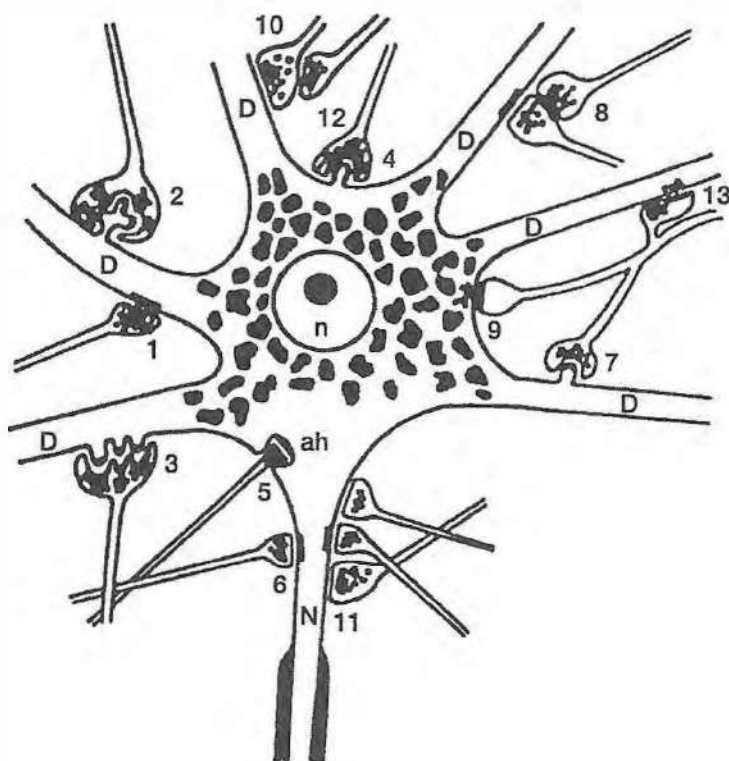
1. **Schwannovy buňky** jsou základním typem neuroglie v PNS. Jejich funkce je velmi blízká funkci oligodendroglie v CNS. Rotací Schwannovy buňky kolem osového vlákna, axonu vzniká myelinová pochva. Pokud je po přerušení periferního axonu zachována jeho pochva, hraje při následné regeneraci úlohu vodící struktury, kterou neurit opět prorůstá. Kromě mechanického významu má však Schwannova buňka pro příslušný axon, podobně jako v CNS oligodendroglie, význam metabolický. Reakce Schwannových buněk za patologických podmínek navíc ukazuje na vystupňovanou schopnost fagocytózy. Je tedy pravděpodobné, že Schwannovy buňky mohou za určitých podmínek zastávat i roli mikroglie.
2. **Satelitní buňky (amficyty)** jsou některými autory považovány za modifikaci buněk Schwannových. Nepodílejí se však na tvorbě myelinu. Satelitní buňky většinou naléhají na povrch neuronů v senzitivních a vegetativních gangliích. Tyto gliové elementy hrají důležitou roli v metabolických procesech gangliových buněk.

2.1.3 Synapse

Termín „synapse“ poprvé užil Sherrington roku 1897. Jednu z prvních koncepcí o funkčním spojení nervových buněk však formuloval již Jiří Procháska roku 1784 v rámci popisu „spojek nervových“.

Český termín „zápoj“ zavedl v polovině 20. století (1947) Vilém Laufberger.

Jako synapse jsou v současné době označovány všechny funkční kontakty mezi membránami dvou buněk, z nichž alespoň jedna je neuronálního původu. Prostřednictvím těchto kontaktů jsou zprostředkovány trojické vlivy a především přenos nervových vzruchů (synaptická transmise). Všechny známé synapse můžeme tedy zařadit do tří základních skupin: synapse interneuronální, neuroefektorové a neuroreceptorové. K přenosu vzruchu dochází většinou z axonu na dendrit druhého neuronu (synapse axo-dendritické), popřípadě na jeho tělo (synapse axo-somatické). Mimo tyto dvě klasické varianty byly již popsány všechny kombinace synaptického kontaktu mezi presynaptickým a postsynaptickým neuronem (obr. 2.4).



Obr. 2.4 Schéma jednotlivých typů interneuronálních synapsí (upraveno podle Andrese, 1975)

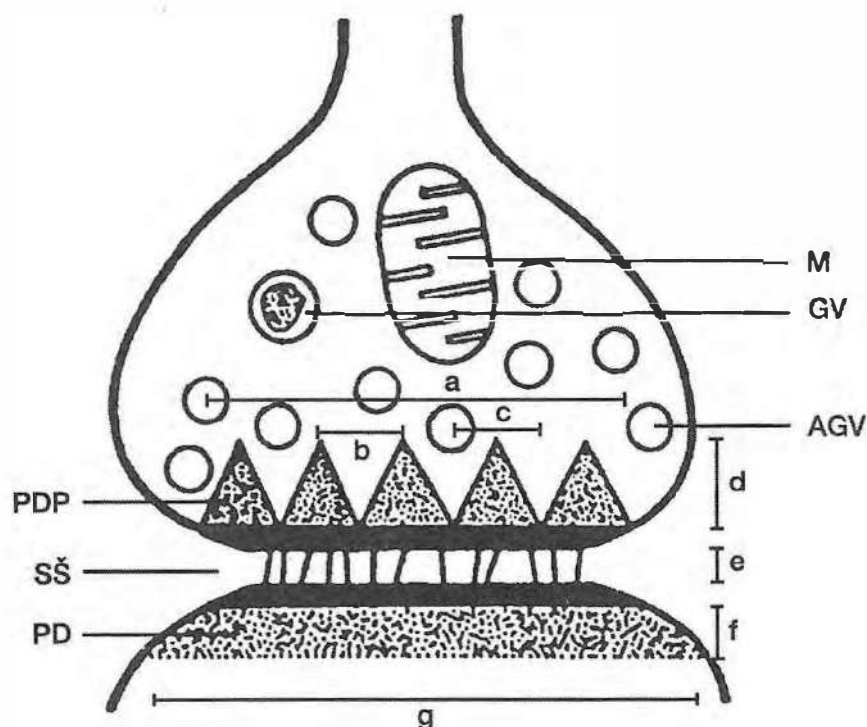
N – neurit, D – dendrit, n – jádro, ah – axonový hrbolík (axon hillock), 1 až 3 – axo-dendritické synapse, 4 až 6 – axo-somatické synapse, 7 – dendro-dendritická synapse, 8 – axo-axonální synapse, 9 – somato-dendritická synapse, 10 – axo-dendritická synapse, 11 – axo-somatické synapse, 12 – axo-axonální synapse, 13 – dendro-dendritická reciproční synapse, 1 až 9 – synapse typu I, 10 až 13 – synapse typu II podle Graye (1959)

2.1.3.1 Chemické synapse

U vyšších obratlovců a u člověka je synaptický přenos zprostředkován převážně chemickou cestou prostřednictvím **mediátoru (transmiteru)**. Tyto synapse označujeme jako **synapse chemické**.

Do skupiny chemických synapsí patří také kontakt mezi motorickým nervovým vláknem (axonem) a vláknem svalovým, který označujeme jako nervosvalovou ploténku (viz kap 2.1.3.5).

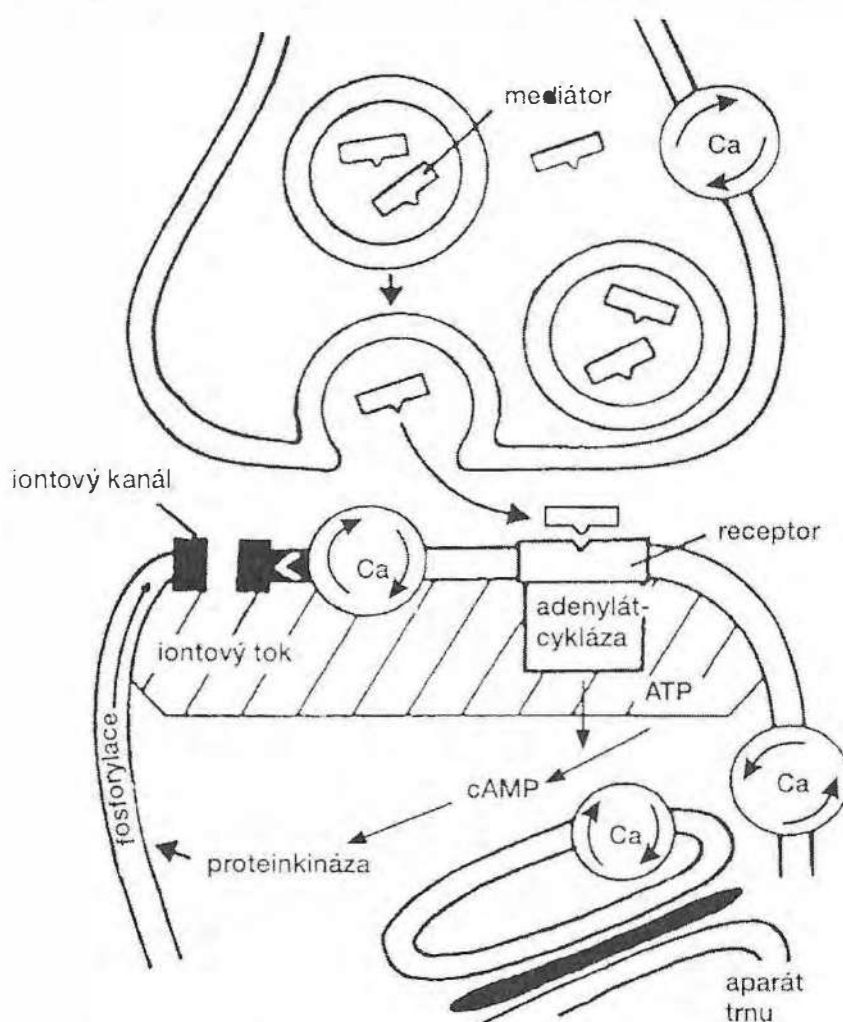
Synapsi tvoří dva základní útvary – presynaptický a postsynaptický – vždy zcela oddělené úzkou synaptickou štěrbinou (obr. 2.5). Presynaptický útvar je ve své nejjednodušší podobě charakterizován jako vakovité rozšíření axonu, které mimo mitochondrií a dalších organel obsahuje především synaptické váčky. Ty se hromadí u synaptické štěrbině, tedy v oblasti, kterou označujeme jako „aktivní zóna“ synapse. Poté co vzruch dosáhne presynaptického útvaru, zvyšuje se permeabilita presynaptické membrány pro kalcium (otevření Ca^{2+} kanálů). Kalcium vtéká do buňky a aktivuje přesun synaptických váček k aktivní zóně. Váčky splývají exocytotickým mechanismem s presynaptickou membránou a je z nich uvolňován mediátor.



Obr. 2.5 Schéma synaptického komplexu (upraveno podle Korngutha, 1974)

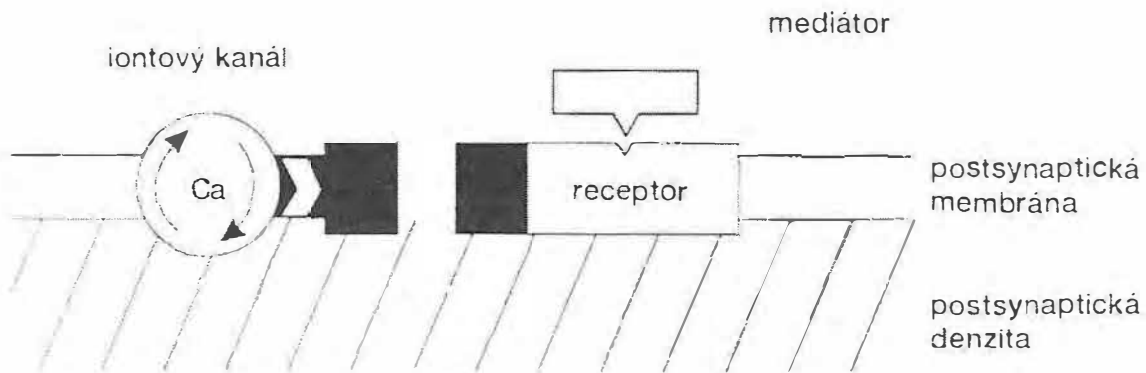
Průměr presynaptického zakončení (a) = 0,3–0,7 μm , šířka synaptické štěrbiny (SŠ) – (e) = 20–30 nm, presynaptické denzní projekce (PDP) – vzdálenost středů (b) = 80 nm, šířka báze (c) = 55 nm, výška (d) = 60 nm, postsynaptická denzita (PD) – šířka (f) = 34–65 nm, délka (g) = 0,9–1,3 μm , AGV – agranulózní synaptické váčky, GV – granulózní synaptické váčky, M – mitochondrie

Po uvolnění ze synaptického váčku putuje mediátor synaptickou štěrbinou a váže se na receptor lokalizovaný na membráně **postsynaptického útvaru**. Vazbou mediátoru na receptor je aktivována adenylátcykláza lokalizovaná v postsynaptické denzitě naléhající na membránu uvnitř postsynaptického útvaru (obr. 2.6). Dále se uvolňuje cAMP a prostřednictvím proteinkinázy dochází ke změně prostupnosti jednotlivých iontových kanálů. Během synaptického přenosu se významně uplatňují Ca^{2+} , kterým je připisována významná role jak v pre- tak především v postsynaptickém útvaru, kde se podílí mj. na regulaci prostupnosti iontových kanálů (obr. 2.6). Jsou však známy i jiné mechanismy interakce mezi receptorem a iontovým kanálem, a to jak spojení zprostředkované jinou enzymatickou cestou, tak především přímou strukturální vazbou mezi receptorem a iontovým kanálem (obr. 2.7) (viz též kap. 1).



Obr. 2.6 Schéma interakce mediátoru s receptorem a následného ovlivnění prostupnosti iontových kanálů v postsynaptické membráně

Transport synaptických váčků k presynaptické membráně, uvolnění mediátoru, vazba mediátoru na receptor, aktivace adenylátcyklázy, uvolnění cAMP, změna prostupnosti iontových kanálů prostřednictvím proteinkinázy (+fosforylace). Vliv Ca^{2+} na jednotlivé děje během synaptického přenosu. Účast Ca^{2+} na regulaci prostupnosti iontových kanálů.



Obr. 2.7 Schéma přímé strukturální vazby mezi receptorem a iontovým kanálem

Vazba mediátoru na receptor vyvolá změnu konformace receptoru a současně změnu propustnosti iontového kanálu.

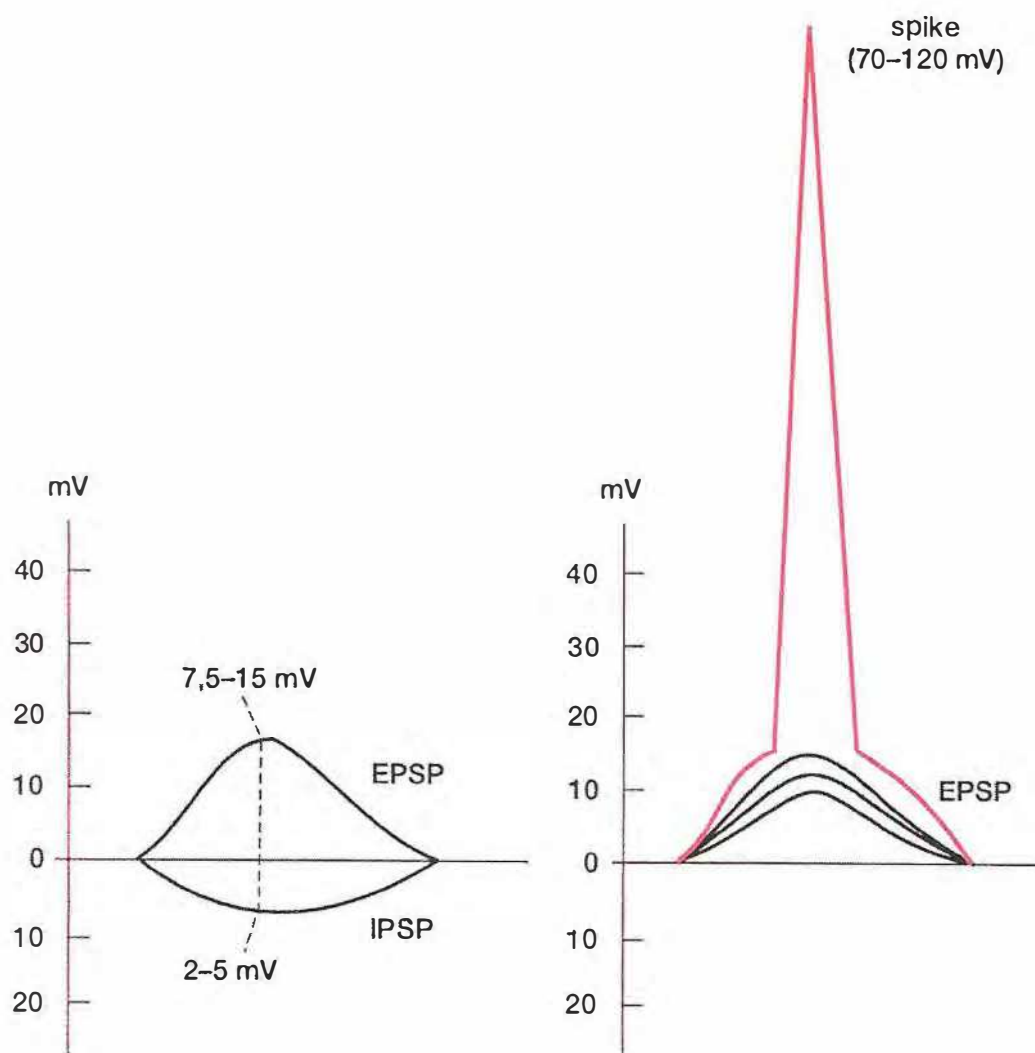
Podle typu uvolněného mediátoru (a funkčního typu synapse) dojde buď ke zvýšení propustnosti membrány pro sodík (otevření Na⁺ kanálů), nebo ke zvýšení propustnosti membrány pro draselné a chloridové ionty (otevření K⁺ a Cl⁻ kanálů). *Otevření Na⁺ kanálů vede k depolarizaci* a tedy ke vzniku **excitačního postsynaptického potenciálu (EPSP)**, který z funkčního hlediska charakterizuje **excitační synapsi**. Na **inhibiční synapsi** oproti tomu vede *mediátorem vyvolané otevření Cl⁻ a K⁺ kanálů k hyperpolarizaci* a ke vzniku **inhibičního postsynaptického potenciálu (IPSP)**. EPSP i IPSP vykazují časovou i prostorovou sumaci. Jediná depolarizační změna EPSP odpovídá malému počtu kvant mediátoru a je hluboce podprahová (2–4 mV). Tyto podprahové potenciály se však mohou ve svém účinku sčítat až do spouštěcí úrovně (7,5–15 mV). Při ní se v eferentní části synapse vybavuje vzruch. Naopak IPSP (2–5 mV) je podstatou synaptického útlumu (inhibice) (obr. 2.8).

2.1.3.2 Mediátory

Mediátory (transmitery, přenašeče) jsou specifické látky, které na chemických synapsích zprostředkují cíleně (prostřednictvím receptorů na postsynaptické membráně) převod nervové aktivity humorální cestou. Obecné schéma chemické transmise je přitom možno rozdělit do čtyř základních kroků – dvou „presynaptických“ a dvou „postsynaptických“ (obr. 2.9).

Jde o následující procesy:

1. *syntéza mediátoru v presynaptickém neuronu,*
2. *skladování mediátoru v presynaptickém útvaru a jeho výdej do synaptické štěrbiny,*
3. *interakce mediátoru s receptorem presynaptické membrány,*
4. *odstranění mediátoru ze synaptické štěrbiny.*



Obr. 2.8 Schéma postsynaptických potenciálů

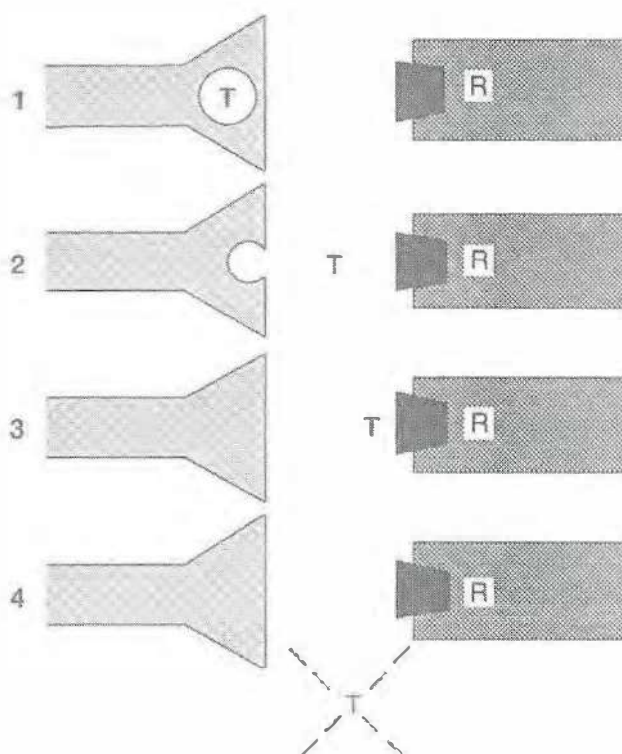
EPSP – excitační postsynaptický potenciál, IPSP – inhibiční postsynaptický potenciál. Narůstáním EPSP dochází při určité kritické hodnotě k vybavení vzruchu (pravá část grafu).

V nervovém systému jsou vytvářeny dvě základní skupiny signálních látek:

1. nízkomolekulární mediátory,
2. neuroaktivní peptidy (tab. 2.1).

Neuroaktivních peptidů je dnes již známa celá řada, avšak jen malá část z nich splňuje podmínky pro zařazení do kategorie mediátorů. Neuroaktivní látka totiž může být pokládána za mediátor pouze tehdy, pokud splňuje všechna čtyři následující kritéria:

1. látka je syntézována v neuronu,
2. látka je přítomna v presynaptickém zakončení a je uvolňována v množství, které je dostatečné pro vyvolání jejího specifického účinku na postsynaptickém neuronu nebo efektoru,



Obr. 2.9 Čtyři základní biochemické kroky při synaptické transmissi (upraveno podle Kandela a Siegelbauma, 1991)

1 – syntéza neurotransmiteru, 2 – uvolnění transmiteru do synaptické štěrby, 3 – vazba transmiteru na postsynaptický receptor, 4 – uvolnění transmiteru nebo destrukce jeho molekuly

Tab. 2.1 Nízkomolekulární mediátory a základní enzymy jejich syntézy

<i>mediátor</i>	<i>enzymy</i>
acetylcholin	acetylcholin transferáza
biogenní aminy	
dopamin	tyrozin hydroxyláza
noradrenalin	tyrozin hydroxyláza a dopamin β -hydroxyláza
adrenalin	
serotonin	tryptofan hydroxyláza
histamin	histidin dekarboxyláza
aminokyseliny	
kyselina γ -aminomáselná	glutamát dekarboxyláza
glycin	(?)
glutamát	(?)

3. pokud je látka podána exogenně v odpovídající koncentraci, napodobí přesně účinek endogenně uvolněného mediátoru (např. aktivuje tytéž iontové kanály v postsynaptické buňce),
4. existuje specifický mechanismus pro odstranění látky z místa jejího účinku (tj. ze synaptické štěrbiny).

Mimo tyto „klasické“ mediátory byla v poslední době popsána v synapsích řada dalších látek, které zřejmě bezprostředně nezprostředkují přenos vzruchu, ale jejichž uvolnění vede mj. ke změně citlivosti postsynaptického útvaru k vlastnímu mediátoru. Do této skupiny látek označovaných jako **neuromodulátory** patří např. endorfiny, enkefaliny, P látka nebo prostaglandiny. V posledních letech je rovněž velmi intenzivně diskutována nejen role oxidu dusnatého (NO), ale i oxidu uhelnatého (CO) a dokonce i sirovodíku (H₂S) při synaptické transmisi.

2.1.3.3 Elektrické synapse

Elektrické synapse umožňují neobyčejně rychlý přenos vzruchové aktivity mezi neurony. Na rozdíl od chemických synapsí, jejichž morfologický podklad vychází ze spojení desmosomálního charakteru, je u synapsí elektrických popisováno spojení typu zonula occludens. Nejčastěji se jedná o „**gap junctions**“, kde je vzdálenost vnějších listů membrán asi 2 nm, případně o „**tight junctions**“, kde dochází k ještě většímu přiblížení membrán.

U savců se tento typ synapsí vyskytuje pouze ojediněle (např. v nucleus vestibularis lateralis u krys, v molekulární vrstvě mozečku u krys a koček apod.).

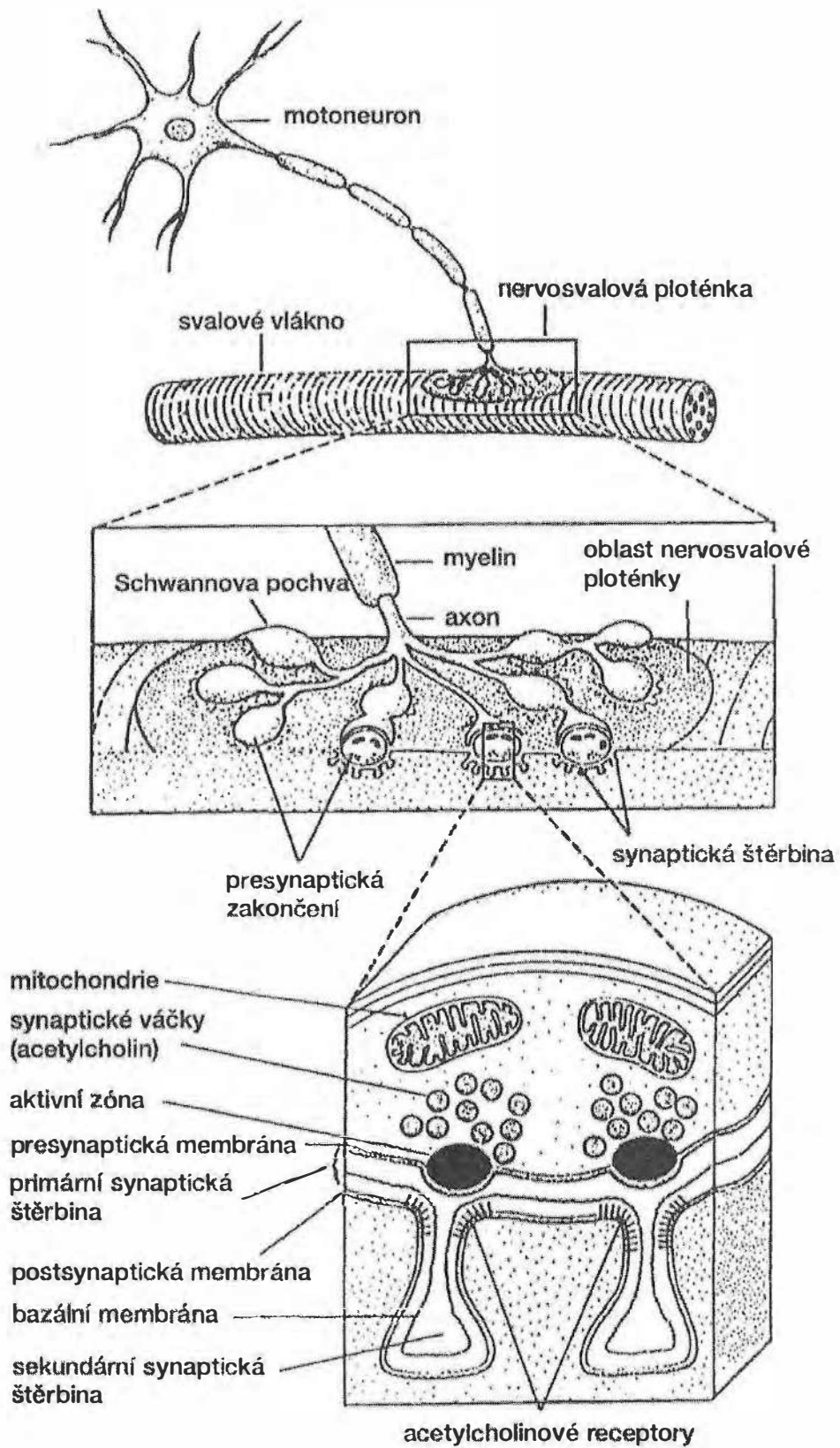
2.1.3.4 Smíšené synapse

Kombinaci chemické synapse a elektrotonického kontaktu představuje **smíšená synapse**. Smíšené synapse tedy znamenají takový typ interneuronálního spojení, *kdy se na jedné a téže synapsi uskutečňuje chemický i elektrický přenos vzruchu*.

Právě tak jako synapse elektrické, se i smíšené synapse vyskytují především u nižších obratlovců (např. v CNS elektrických ryb, v ncl. oculomotorius u pstruha, v granulózní vrstvě mozečku a v míše u žáby, v ganglion ciliare u kuřete, či ncl. vestibularis lateralis u krysy).

2.1.3.5 Nervosvalová ploténka

Vlákna kosterního svalu jsou přímo řízena nervovým systémem. Axony míšních motoneuronů vytvářejí spolu se sarkolemou **nervosvalové ploténky**, které se v mnohém podobají chemickým synapsím v CNS (obr. 2.10).



Obr. 2.10 Schéma nervosvalové ploténky (upraveno podle Kandela a Siegelbauma, 1991)

Již nemyelinizovaný periferní úsek axonu se větví na drobná telodendria, která vytvářejí kontakty s vláknem kosterního svalu. Presynaptické elementy mají prakticky stejnou strukturu jako v CNS, jejich povrch kryje Schwannova buňka. Na povrchu svalového vlákna je presynaptický element uložen v mělkých žlábcích, vytvořených invaginací sarkolemy. Prostor mezi presynaptickým zakončením a svalem je někdy označován jako primární synaptická štěrbina, prostor vzniklý sekundární invaginací postsynaptické membrány je označován jako sekundární synaptická štěrbina. Tato modifikace synaptické štěrby vede k významnému zvětšení recepční plochy synapse. Jak primární, tak i sekundární synaptická štěrbina jsou proloženy bazální membránou, a proto je synaptická štěrbina nervosvalové ploténky širší (50–70 nm) než synaptické štěrby v CNS.

Na ploténce je uvolněním acetylcholinu přenesen signál pro vznik akčního potenciálu na sarkolemě. Aktivací nikotinových receptorů přímo řídicích kanály pro Na^+ vznikne místní depolarizace (**ploténkový potenciál**). Vzhledem k velikosti ploténky, množství aktivovaných receptorů a hustotě polem řízených Na^+ kanálů v okolí ploténky, může svalová buňka reagovat na každý vzruch přicházející do nervového zakončení **akčním potenciálem**.

Z nervových zakončení se uvolňují kvanta mediátoru (jednotlivé váčky naplněné acetylcholinem), a to nejen při akčním potenciálu, ale i jednotlivě při náhodném kontaktu váčku s aktivní částí presynaptické membrány. Acetylcholin uvolněný při náhodném kontaktu vyvolá na postsynaptické membráně aktivaci poměrně malého počtu nikotinových receptorů (úměrného množství acetylcholinu v uvolněném kvantu), a tím i depolarizaci menší než 1 mV (**miniaturní ploténkový potenciál**), která má charakter místního podráždění a nezpůsobí akční potenciál.

2.1.4 Hematoencefalická bariéra

Kinetiku přesunu látek z krve do tkáně CSN, z krve do mozkomíšního moku (likvoru), jakož i z likvoru do nervové tkáně zahrnujeme obecně pod pojem hematoencefalické bariéry. Tento termín ovšem zahrnuje i transport látek opačným směrem, tedy výstup z mozku do krve. Kromě **hematoencefalické bariéry** bývá rovněž definována **bariéra hematolikvorová** (krev → likvor), případně **bariéra likvorencefalická** (likvor → tkáň CNS). Existenci specifické kinetiky přesunu celé řady látek mezi krevním oběhem a vlastní tkání CNS potvrzují mj. značné rozdíly v koncentraci těchto látek v krvi a likvoru (viz kap. 16.2).

Systém hematoencefalické bariéry je výsledkem komplexní interakce mezi nervovým parenchymem na straně jedné a krví a likvorem na straně druhé. Uplatňuje se zde řada jevů: permeabilita kapilár (mozkové kapiláry nemají fenestrovanou stěnu – endotelové buňky jsou na sebe těsně navázány, kolem kapilár chybí perikapilární prostor a je zde vytvořen jakýsi val z výběžků astroglie), transport výstelkou chorioidního plexu, charakter mezibuněčného prostoru mozku, regionální rozdíly ve stavbě mozku, chemické a metabolické vlastnosti transportované látky atd.

2.2 Funkční projevy nervového systému

Neuron má dvě hlavní funkce:

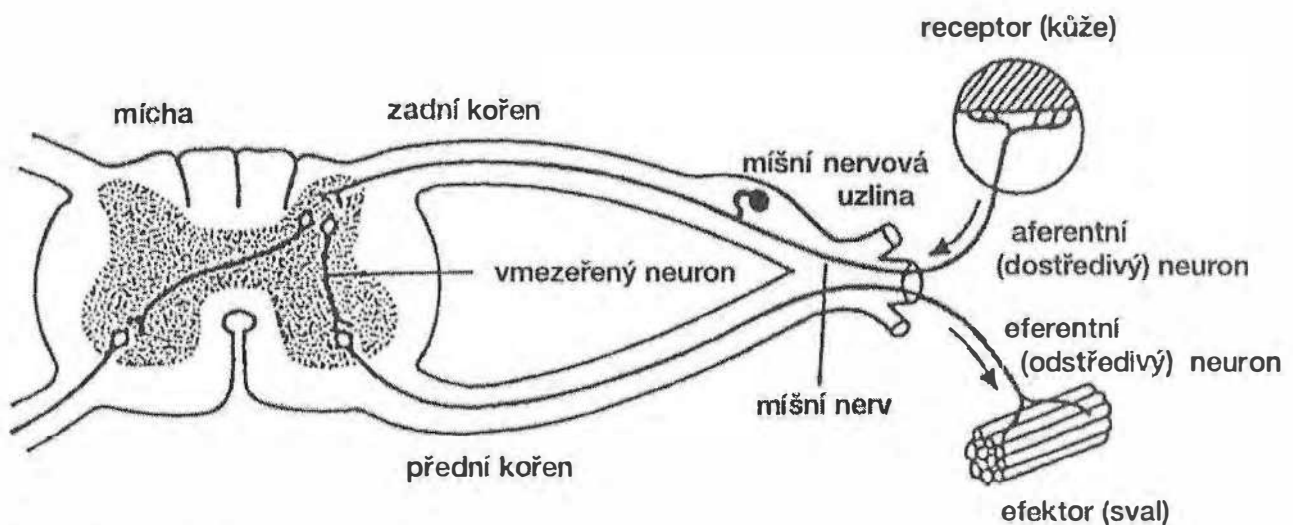
1. Udržuje svoji vlastní integritu, integritu ostatních nervových elementů, jakož i integritu ostatních buněk v organismu, které inervuje. Je jedním z důležitých regulátorů růstu všech orgánů, jejich metabolismu a funkce. Soubor těchto funkčních aspektů je označován jako *trofická úloha nervového systému*.
2. Druhá část jeho funkce, většinou více zdůrazňovaná, spočívá v souboru mechanismů, které dávají vznik vzruchům a které umožňují jejich šíření, cílené usměrnění a vedou k integrované činnosti nervové soustavy.

2.2.1 Reflex

Funkčním projevem činnosti neuronu je vzruch, funkční jednotkou nervové soustavy je reflex.

Reflex jako filozofický pojem zavedl Descartes a ve fyziologii byl poprvé užit Unzerem roku 1771. Nicméně první moderní definici reflexu podal český fyziolog a anatom Jiří Procháska roku 1784 v latinsky psané knize „Úvaha o funkcích nervové soustavy“.

Reflex je zákonitá odpověď organismu na dráždění receptorů, zprostředkovaná CNS. Je determinován určitými změnami v zevním nebo vnitřním prostředí, které se uplatňují jako podněty. Energie podnětů působí na živou tkáň, která reaguje metabolickou změnou, tj. podrážděním. Dále je reflex určen uspořádáním spojů mezi receptory, centrem a efektor, čili tzv. reflexním obloukem (obr. 2.11).



Obr. 2.11 Reflexní oblouk

1 – receptor, 2 – eferentní dráha, 3 – centrum v míše, 4 – eferentní dráha, 5 – efektor

Nejjednodušší reflexní oblouk je tvořen dvěma neurony. V čidle (receptoru) se změnou prostředí vybaví vzruch, který se šíří dostředivým (centripetálním, aferentním) vláknem do CNS (centrum reflexu). V CNS – na synapsi – se vzruch z dostředivého vlákna jednoho neuronu převede na druhý neuron a tedy na jeho odstředivé (centrifugální, eferentní) vlákno. Po eferentním vlákně se vzruch šíří k výkonnému orgánu (efektoru).

Celý reflexní oblouk se tedy skládá z pěti základních částí: *receptor – aferentní dráha – centrum – eferentní dráha – efektor*.

Reflexní oblouky, které mají mezi aferentním a eferentním neuronem pouze jednu synapsi označujeme jako monosynaptické. Reflexní oblouky se zařazenými interneurony nazýváme polysynaptické. Interneurony (vmezeřené neurony) mohou být dva, tři, ale také až několik tisíc. Přesto je vrozená reflexní činnost stereotypní a specifická: určitý podnět vzbudí určitou odpověď.

Reflexy jsou nezbytným předpokladem k zachování života vyšších organismů, protože jsou prostředníky adaptace na změny životních podmínek a udržování stálosti životního prostředí.

Klasifikace reflexů

1. Podle **receptoru**:
 - reflexy exteroceptivní,
 - reflexy interoceptivní,
 - reflexy proprioreceptivní.
2. Podle **centra**:
 - reflexy extracentrální:
 - axonové,
 - gangliové,
 - reflexy centrální – míšní a mozkové.
3. Podle **efektoru**:
 - reflexy somatické,
 - reflexy autonomní.
4. Podle **podmínek a pevnosti spojení**:
 - reflexy nepodmíněné (vrozené),
 - reflexy podmíněné (získané).

2.2.2 Podnět (stimulus)

Každou změnu zevního nebo vnitřního prostředí, která působí na neuron, chápeme jako podnět. O účinnosti podnětu rozhoduje jeho kvalita, kvantita, doba trvání a rychlost změny intenzity podnětu.

Kvalita podnětu: Působící energie může být mechanická, tepelná, **elektrická**, **chemická**, osmotická, elektromagnetická atd. Některé neurony se staly během vývoje

specificky citlivými na určité formy energie – **adekvátní podnět**. (Např. taktilní receptory reagují na deformaci tkáně, tyčinky a čípky sítnice na elektromagnetické světelné vlny atd.).

Kvantita podnětu: Podnět vyvolá vzruch pouze tehdy, jestliže dosáhne určité intenzity, kterou označujeme jako **práh** (prahový podnět). Podněty, jež jejich intenzita je nižší než prahová, označujeme jako podněty podprahové. Neuron odpovídá na nadprahový podnět podle zákona „**vše nebo nic**“. Podněty nadprahové zvyšují odpověď většinou proto, že dráždí další nervová vlákna a tedy i další neurony. K vyvolání vzruchové aktivity ve všech vláknech nervu je třeba užít podnětu maximálního. Další zvyšování intenzity (podněty supramaximální) již nemá na velikost odpovědi vliv.

Trvání podnětu: Čím nižší intenzita podnětu, tím déle musí podnět působit, aby vyvolal vzruch. Mluvíme o tzv. užitečném čase.

Rychlost změny intenzity: Při pozvolném plynulém zvyšování intenzity podnětu nevede ani mnohonásobné překročení prahu k vybavení vzruchu. Nastane tzv. **vplížení podnětu**. Rozhodující pro vybavení vzruchu je tedy také rychlost změny intenzity a ne pouze intenzita sama (tzv. **pravidlo Du Bois-Reymondovo**).

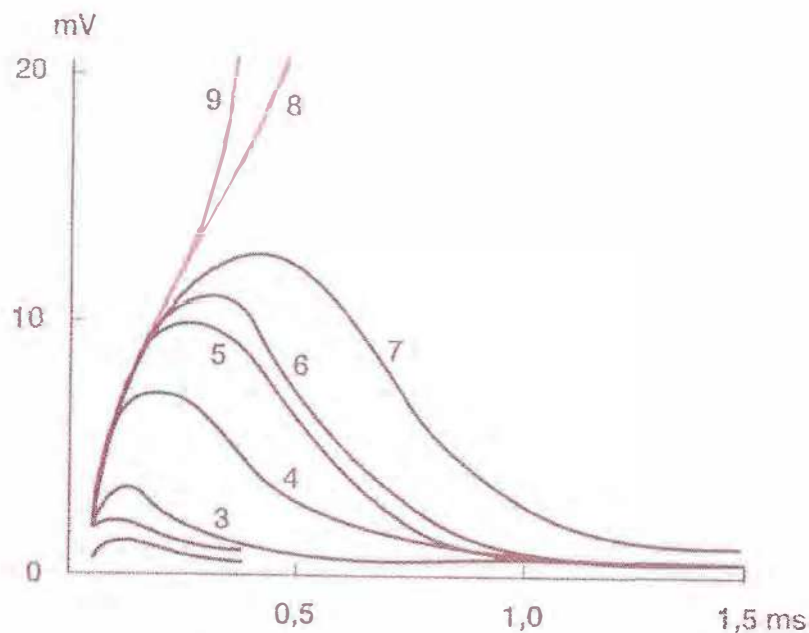
2.2.3 Podráždění

Neuronální membrána je vysoce specializovaná struktura, primárně zodpovědná za reakci neuronu na působení podnětu. *Funkční stav membrány je především determinován přítomností a množstvím jednotlivých typů iontových kanálů.*

Funkci membrány rovněž významně ovlivňují některé paramembranózní struktury (synaptické denzity, aparát trnu, kontraktilní filamenta, osmiofilní materiál v oblasti iniciálního segmentu a Ranvierova zářezu apod.).

Iontové kanály v neuronální membráně je možno rozdělit na dva základní typy – napětově řízené iontové kanály a chemicky řízené iontové kanály (viz kap. 1). Tam kde v neuronální membráně převažují chemicky řízené iontové kanály, je membrána drážditelná pouze chemicky, nikoliv elektricky. Reaguje především na příslušný mediátor (postsynaptická membrána), je však zřejmě schopna odpovídat i na jiné chemické podněty. V oblasti s převahou chemicky řízených iontových kanálů se membrána neřídí zákonem „vše nebo nic“. Na dráždění neodpovídá vzruchovou aktivitou, ale pomalou lokální změnou membránového potenciálu („místní podráždění“), která trvá relativně dlouho (10 ms i déle). Tato tzv. **spojitá stupňovitá odpověď** (obr. 2.12) nastupuje s delší latencí a nemá refrakterní fázi.

Odpověď membrány v oblasti, kde převažují chemicky řízené iontové kanály, může být zásadně dvojí: buď **depolarizace**, tj. zvýšení permeability pro sodné, draselné a chloridové ionty nebo **hyperpolarizace**, tj. zvýšení propustnosti pro draselné a chloridové ionty. Na synapsích je depolarizace spojena se vznikem excitačního postsynaptického potenciálu (**EPSP**) a hyperpolarizace se vznikem inhibič-



Obr. 2.12 Místní spojitá stupňovitá odpověď nemyelinizovaného izolovaného vlákna raka při dráždění krátkodobými elektrickými podněty různé intenzity

Při podprahovém podnětu dochází pouze k lokální změně membránového potenciálu (depolarizaci), která se nešíří (1–7). Nadprahový podnět vede ke vzniku hrotového potenciálu (8–9).

ního postsynaptického potenciálu (**IPSP**) (viz též kap. 2.1.3.1). Úroveň polarizace je potom rozhodující pro výslednou aktivitu neuronu, tj. depolarizace = vznik vzruchu, hyperpolarizace = útlum. Lze tedy konstatovat, že chemicky řízené iontové kanály rozhodujícím způsobem ovlivňují vzrušivost neuronu.

Úroveň místní depolarizace, která vede ke vzniku vzruchové aktivity je okolo 7,5 až 15 mV. Tehdy je na membráně potenciál asi -55 mV, který začíná náhle rychle klesat, takže se na sousedním úseku neuronální membrány, charakterizovaném vysokým počtem napěťově řízených iontových kanálů, vybaví akční potenciál. Úroveň na které akční potenciál začíná, označuje jako spouštěcí úroveň a závisí především na hustotě napěťově řízených kanálů v membráně.

Chemicky řízené iontové kanály převažují v membráně dendritů a těla neuronů zejména v oblastech, kde nasedají synapse (postsynaptická membrána), a rovněž v místě nervosvalového spojení.

2.2.4 Vzruch (impulz)

Tam, kde v neuronální membráně převažují napěťově řízené iontové kanály, je membrána drážditelná elektricky. Reaguje s krátkou latencí a výraznou refrakterní fází. V oblasti s převahou napěťově řízených kanálů se membrána řídí zákonem „**vše nebo nic**“, tj. neuron buď reaguje vzruchem, nebo nikoliv. Pokud reaguje, tak vždy s maximální možnou intenzitou. Napěťově řízené iontové kanály převažují v membráně

neuritu (axonu) a v membráně svalového vlákna s výjimkou oblasti nervosvalového zakončení. Napěťově řízené iontové kanály jsou rovněž přítomny v hlavičkách dendritických trnů.

Za fyziologických podmínek nervový vzruch vzniká především v oblasti iniciálního segmentu axonu, popř. prvního Ranvierova zářezu (od receptoru), tedy v oblastech, kde je pod povrchem membrány přítomen charakteristický elektronopticky denzní materiál.

Vzruchy vytvářené v nervových buňkách se šíří především k dendritům a tělům jiných nervových buněk a k periferním zakončením v efektoru. Přitom v přirozených podmínkách jsou vzruchy vedeny po nervovém vláknu pouze jedním směrem, tj. většinou centrifugálně.

Vzruchy se v nervových vláknech šíří různou rychlostí. Nejrychleji se šíří v tlustých nervových vláknech opatřených myelinovou pochvou, a to až rychlostí $120 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$. Intenzity vzruchu přitom neubývá se vzdáleností – jde o tzv. **šíření bez dekrementu**.

2.2.4.1 Klidový potenciál

Mezi povrchem a nitrem nervového vlákna je potenciálový rozdíl přibližně -50 až -90 mV . Sídlem potenciálu je semipermeabilní buněčná membrána. *V klidu nese vnitřní povrch membrány záporný náboj a vnější povrch náboj kladný. Zdrojem potenciálu jsou ionty (resp. jimi nesený náboj), tj. rozdíly koncentrací iontů vně a uvnitř nervového vlákna a specifická propustnost membrány pro jednotlivé druhy iontů. Zejména se uplatňují K^+ , Na^+ , Cl^- a fixní anionty bílkovin.*

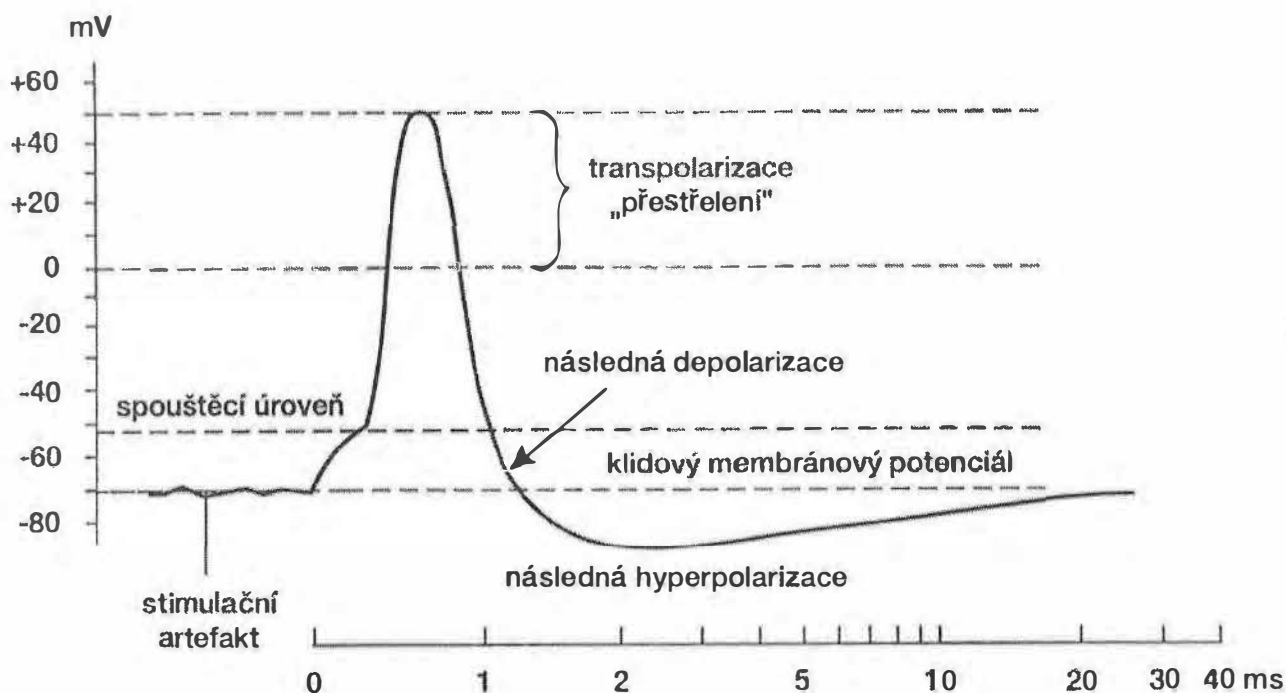
Permeabilita membrány, tj. propustnost iontových kanálů pro jednotlivé ionty, je významně ovlivňována intracelulární koncentrací Ca^{2+} iontů. Tyto ionty však velikost potenciálu ovlivňují především zprostředkovaně – regulací permeability iontových kanálů pro K^+ , Na^+ a Cl^- .

Potenciálový rozdíl tedy existuje na membráně – **membránový potenciál**. Mluvíme o tom, že membrána je polarizována.

2.2.4.2 Akční potenciál

V okamžiku průchodu vzruchu se mění klidová rovnováha na membráně nervové buňky, tedy mění se její polarizace. Jakmile **depolarizace** dosáhne spouštěcí úrovně, rychlost změny potenciálu se zvyšuje. Depolarizace rychle pokračuje a povrch se stává dokonce elektronegativním. Dochází tedy k obrácení polarity membrány – **transpolarizace**. Vrchol akčního potenciálu se během tohoto „přestřelení“ blíží k rovnovážnému potenciálu pro Na^+ (E_{Na}), tj. přibližně $+30$ až $+40 \text{ mV}$. Poté se membránový potenciál (E_{M}) rychle navrácí ke klidové úrovni – **repolarizace**. Uvedenou rychlou depolarizaci a repolarizaci označujeme jako **hrotový potenciál (spike)** (obr. 2. 13).

Po dosažení asi 70% repolarizace se rychlost změny membránového potenciálu zmenšuje. Tento děj označujeme jako následnou depolarizaci nebo **negativní následný potenciál**.



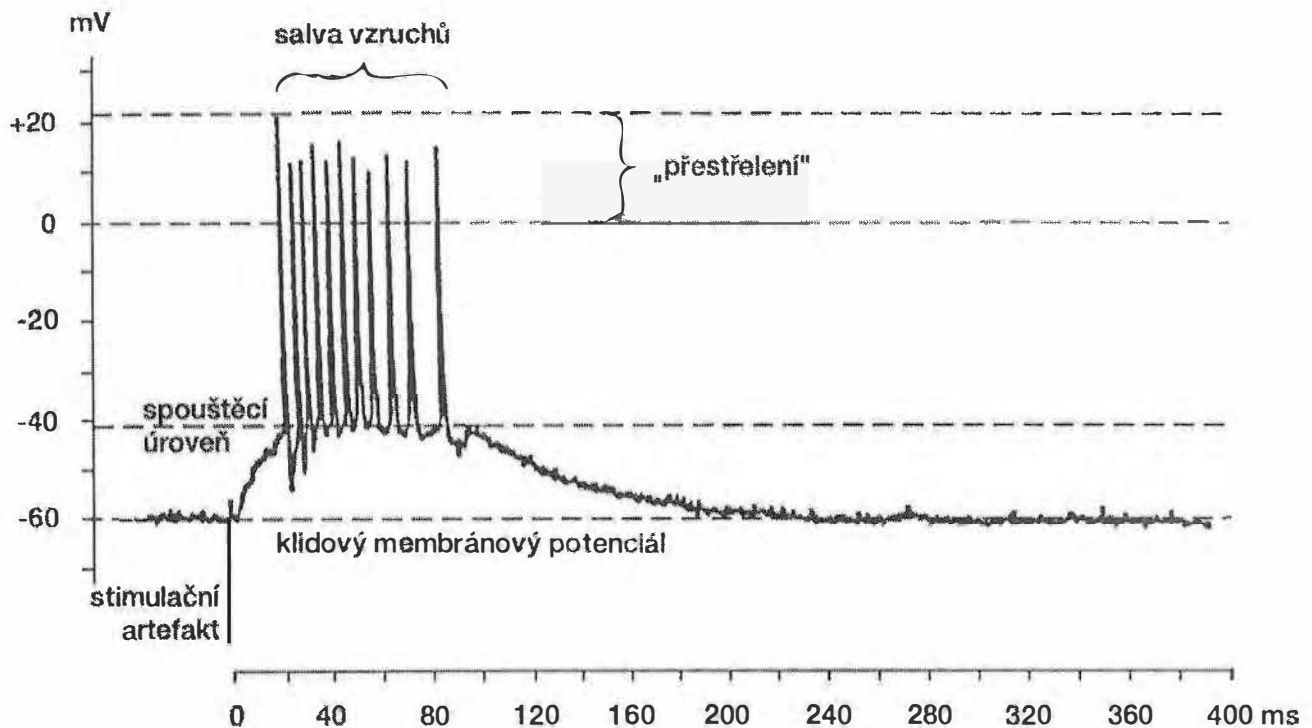
Obr. 2.13 Schéma průběhu akčního potenciálu (upraveno podle Kutchai, 1992)
Hrotový potenciál, následná depolarizace a následná hyperpolarizace

Po dosažení klidové hodnoty membránového potenciálu dochází k mírné hyperpolarizaci, vzniká **pozitivní následný potenciál**. V této fázi se membránový potenciál blíží hodnotě rovnovážného potenciálu pro K^+ (E_K) (viz kap. 1). Celý děj označujeme jako **akční potenciál**.

Výše uvedené schéma akčního potenciálu je schéma prototypové („učebnicové“). Ve skutečnosti může mít, a také mívá, vzruchová aktivita nervového vlákna poněkud jiný charakter. Klasickým příkladem je tzv. **salva vzruchů** (bursting activity), která vzniká vlivem intenzivní protražované depolarizace (sumace EPSP, receptorový potenciál) (obr. 2.14).

2.2.4.3 Iontové změny během akčního potenciálu

Na počátku elektrický gradient Na^+ směřuje dovnitř buňky. Až do dosažení depolarizace asi o 15 mV permeabilita membrány pro Na^+ mírně stoupá, ale vytékání K^+ je ještě schopno udržet klidovou úroveň membránového potenciálu. Po dosažení spouštěcí úrovně však dojde k náhlému vzestupu permeability pro Na^+ . *Napětově řízené sodíkové kanály se otevírají*, vtékání Na^+ snižuje membránový potenciál, což vede k otevírání dalších sodíkových kanálů a dále stoupá permeabilita pro Na^+ . Vtékání Na^+ znemožňuje repolarizaci a výsledkem je rychlá depolarizace, která vede ke vzniku hrotového potenciálu.



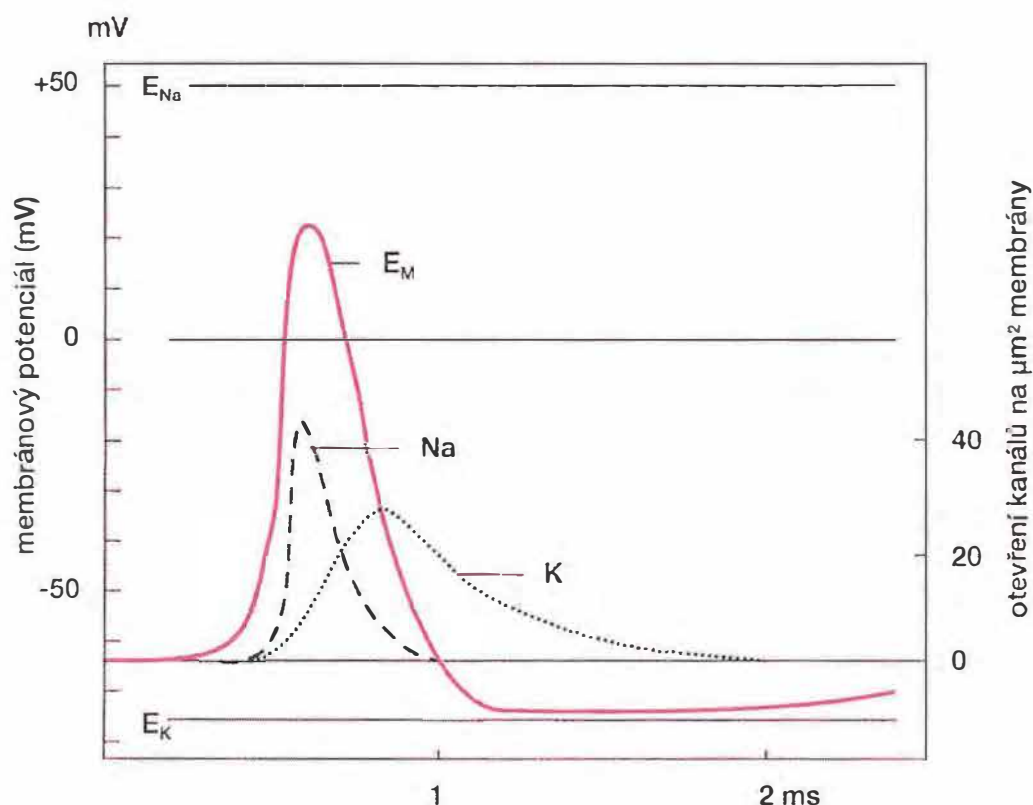
Obr. 2.14 Originální záznam akčního potenciálu granulární buňky lidského hipokampu (upraveno podle Pokorného, 1991)

Salva vzruchů, následná depolarizace a návrat ke klidovému membránovému potenciálu

Vzestup permeability pro Na^+ však trvá krátce a končí již během vzestupné fáze akčního potenciálu. Sodíkové kanály se postupně aktivně uzavírají a mimo to během transpolarizace je obrácen elektrický gradient pro Na^+ . Oba tyto faktory omezují tok Na^+ dovnitř buňky a napomáhají tak zahájit repolarizaci.

Vzestup permeability membrány pro K^+ , způsobený otevřením napětově řízených draslíkových kanálů, provází vzestup permeability pro Na^+ , nastupuje však pomaleji a vrcholu dosahuje během sestupné fáze akčního potenciálu. K^+ opouští buňku, což posléze umožní dosáhnout úplné repolarizace (obr. 2.15). Repolarizace je však způsobena aktivací jiného typu draslíkových kanálů než jsou ty, které se podílejí na udržování klidového membránového potenciálu (viz kap. 1).

Během akčního potenciálu tedy dochází k výměně určitého množství K^+ uvnitř buňky za Na^+ . Celkový počet obměněných Na^+ a K^+ je však vzhledem k jejich koncentraci velmi malý. Toto množství by se však při velkém funkčním zatížení neuronu stále zvyšovalo. Proto dochází k obnovení původního rozložení iontů na membráně. Sodíkodraslíkovou pumpou je Na^+ přečerpán z nervového vlákna ven a nahrazen K^+ . Energie pro aktivní transport iontů je získána z ATP a nahrazena oxidací glukózy. Tento děj však není v přímém vztahu k určitému akčnímu potenciálu.



Obr. 2.15 Akční potenciál obřího axonu sepie a odpovídající průběh sodíkových a draslíkových (membránových) iontových proudů (upraveno podle Hodgkin a Huxley, 1952)

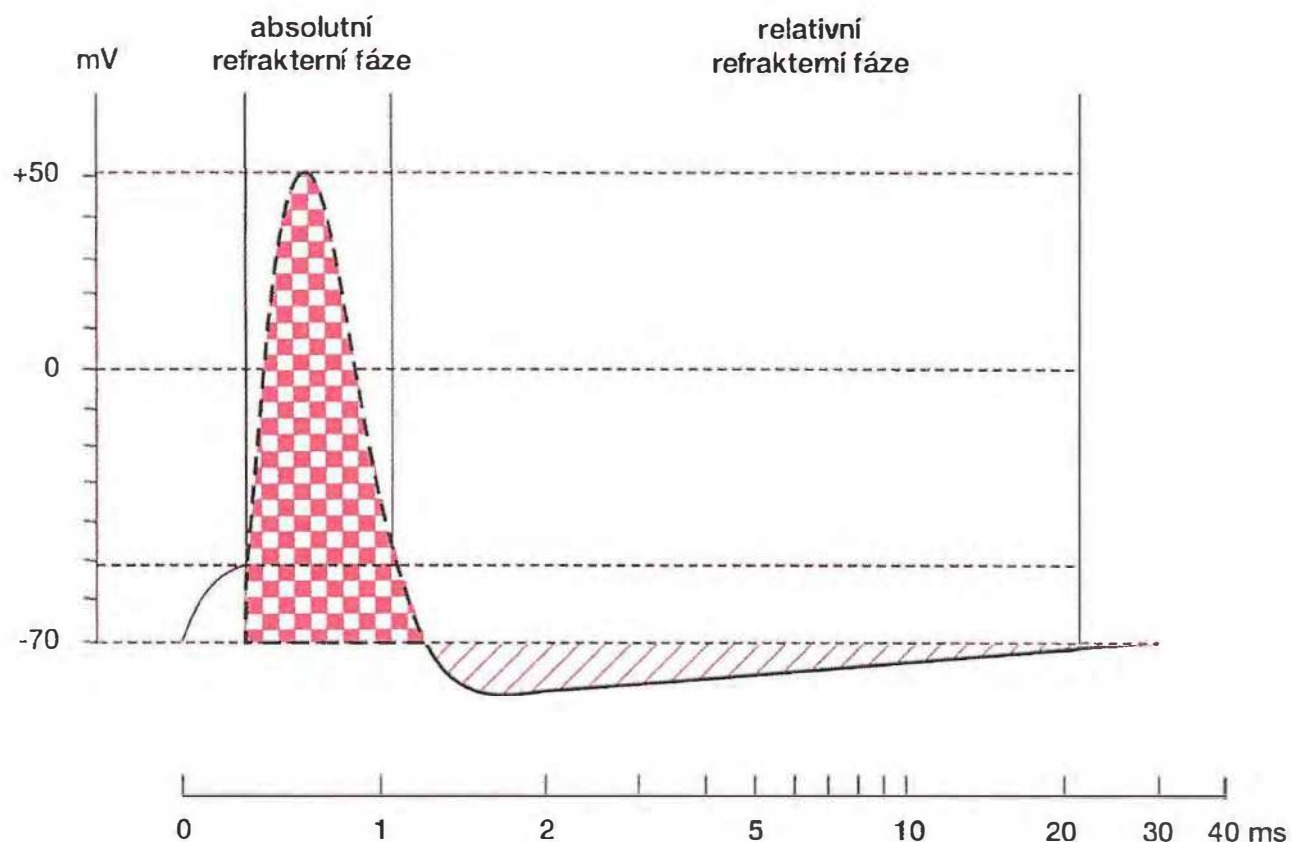
Na pravé ordinátě je uveden počet otevřených napěťově řízených iontových kanálů na $1 \mu\text{m}^2$ membrány v jednotlivých fázích akčního potenciálu.

2.2.4.4 Změny dráždivosti vyvolané vzruchem

Po dosažení spouštěcí úrovně akčního potenciálu je membrána zcela refrakterní k další stimulaci. V důsledku toho ani jakkoliv intenzivní stimulace neuronu nevede ke vzniku dalšího akčního potenciálu. Tento stav se nazývá *absolutní refrakterní fáze*. Buňka je v tomto období refrakterní proto, že převážná část napěťově řízených Na^+ kanálů je v inaktivovaném stavu a tyto kanály se nemohou otevřít dříve, než dojde k repolarizaci membrány (viz kap. 1).

Během dalšího průběhu akčního potenciálu, tj. od konce hrotového potenciálu, je buňka sice schopna reagovat na stimulaci, ta však musí být intenzivnější než normální podnět. O tomto období hovoříme jako o *relativní refrakterní fázi* (obr. 2.16). Na začátku relativní refrakterní fáze, dříve než se membránový potenciál vrátí na hodnotu klidového membránového potenciálu, může pouze supranormální podnět otevřít kritické množství Na^+ kanálů potřebné k vybavení dalšího akčního potenciálu. Během relativní refrakterní fáze je navíc zvýšena permeabilita membrány pro K^+ , neboť jsou

otevřeny napěťově řízené K^+ kanály. Rovněž tento faktor omezuje možnost depolarizace membrány.



Obr. 2.16 Akční potenciál nervového vlákna a absolutní a relativní refrakterní fáze (upraveno podle Kutchai, 1992)

Uvedené změny permeability membrány pro Na^+ a K^+ během akčního potenciálu, jejichž podkladem je aktuální funkční stav napěťově řízených iontových kanálů, jsou tedy základní příčinou refrakternosti. Teprve po návratu membránového potenciálu ke klidové hodnotě se dráždivost neuronu kompletně obnoví.

2.2.4.5 Vedení vzruchu

Akční potenciál se šíří především centrifugálně po axonu, ale rovněž na tělo nervové buňky a hlavní kmeny dendritů. Jak již bylo řečeno v místě vybavení vzruchu se selektivně mění propustnost membrány, dochází k přesunu iontů a mezi zevním a vnitřním povrchem membrány vzniká v okamžiku depolarizace **místní elektrický proud**. Místní proud dráždí sousední úsek axonu, aktivuje napěťově řízené iontové kanály, membrána se v tomto úseku depolarizuje a vzruch se začne šířit (obr. 2.17). Přitom v každém dalším sousedním úseku membrány je akční potenciál vybaven stejným elektrochemickým mechanismem a proto se jeho amplituda nemění: **vzruch se šíří bez dekrementu**. Místní proudové smyčky se z depolarizované oblasti axonu

uzavírají oběma směry, tedy i zpět tam, kde vzruch již prošel. V této oblasti je však membrána refrakterní, neboť napěťově řízené Na^+ kanály jsou v inaktivovaném stavu, a vzruch se tedy šíří pouze **jedním směrem**. K tomuto procesu dochází u nemyelinizovaných nervových vláken, kde se sice vzruch šíří bez dekrementu, avšak relativně pomalu.

U myelinizovaných nervových vláken dráždí místní proud nervovou membránu v nejbližším Ranvierově zářezu (nodiu). Zde, na rozdíl od internodia, je membrána bohatě osazena napěťově řízenými iontovými kanály a také proto pouze v nodiu dochází k depolarizaci. Mluvíme o tzv. **saltatorním vedení vzruchu**. Tím, že vzruch přeskakuje značné úseky nervového vlákna (0,3–1,2 mm) se jeho vedení zrychluje a zohospodárňuje (viz obr. 2.17). Myelinová pochva rovněž brání přeskakování vzruchu v nervu z jednoho axonu na sousední.

Rychlost vedení vzruchu rovněž významně ovlivňuje průměr nervového vlákna. Obecně platí, že čím je nervové vlákno silnější, tím i rychleji vede vzruch.

2.3 Periferní nerv

Funkční jednotkou periferního nervu je periferní nervové vlákno. Ve spinálním nervu tato vlákna jsou:

1. eferentní neurity buněk předních rohů míšních (a ze sympatických ganglií),
2. aferentní dendrity pseudounipolárních buněk spinálních ganglií.

Periferní nervová vlákna se skládají z axonu (neuritu) a pochvy. Podle druhu pochvy potom lze všechna vlákna rozlišit na vlákna:

1. **myelinizovaná** (bílá),
2. **nemyelinizovaná** (šedá vlákna Remakova).

Poměrné zastoupení těchto dvou základních nervových vláken se pochopitelně u jednotlivých periferních nervů liší.

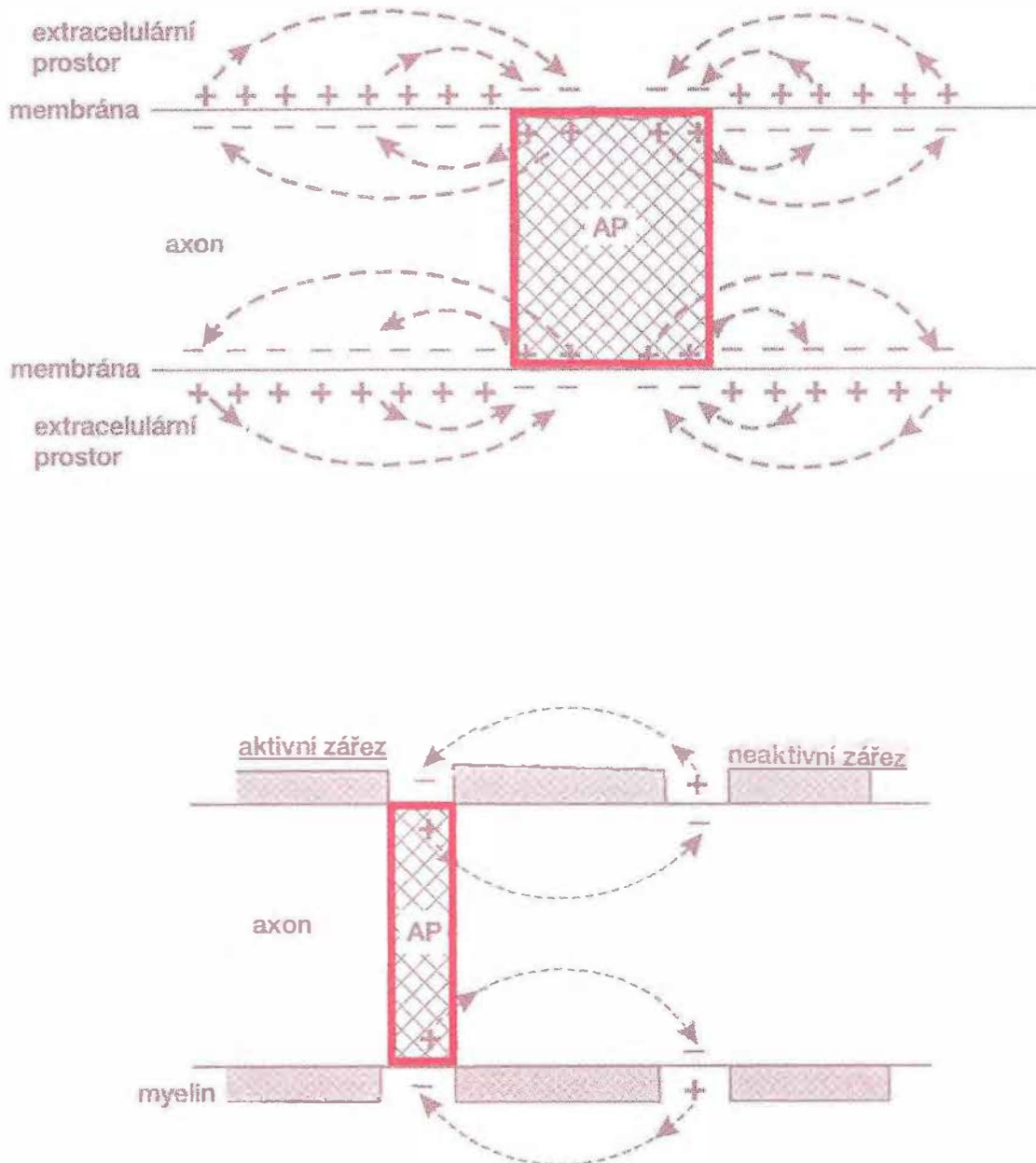
Vlákna myelinizovaná jsou až na iniciální segment a telodendrion kryta myelinovou pochvou a dále bazální membránou (neurilemou, Schwannovou pochvou), která kryje Ranvierovy zářezy.

Vlákna nemyelinizovaná jsou kryta nemyelinovou pochvou, která je tvořena pouze tenkou vrstvou Schwannových buněk.

Jednotlivá nervová vlákna jsou dále obalena vazivovým endoneuriem (Henleovou pochvou).

Přibližně 10 000 axonů obalených endoneuriem se spojuje do svazečků (fascikul) obalených perineuriem.

Jeden až sto fascikulů obaluje epineurium a tvoří tak periferní nerv.



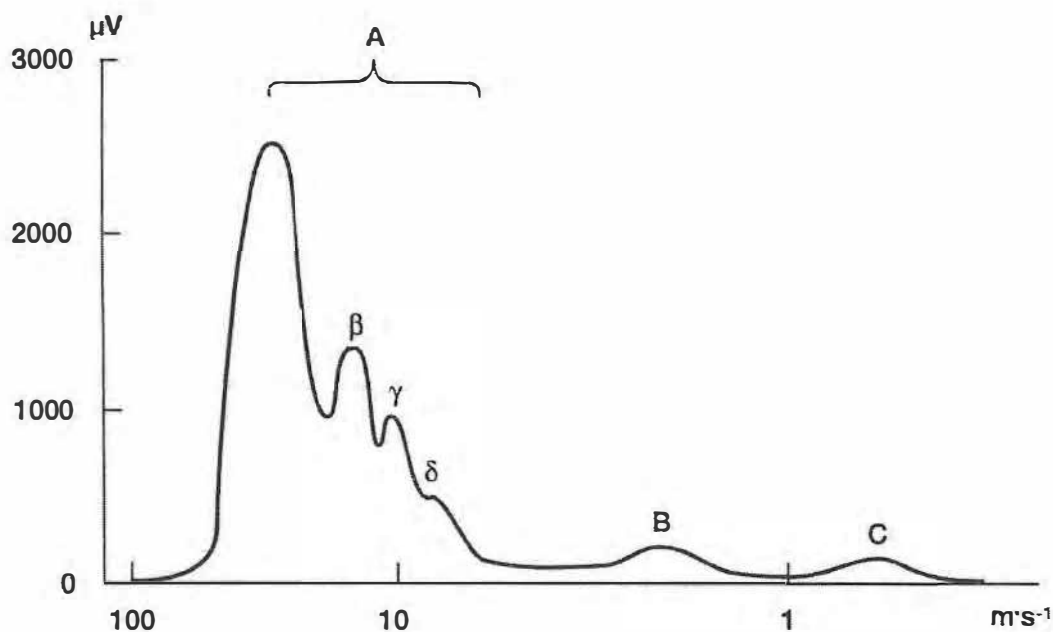
Obr. 2.17 Šíření akčního potenciálu axonem

Nahoře: vedení vzruchu nemyelinizovaným nervovým vláknem.

Dole: vedení vzruchu myelinizovaným nervovým vláknem (saltatorní vedení vzruchu). AP – akční potenciál.

2.3.1 Elektroneurogram

Jak již bylo řečeno jednotlivá nervová vlákna vedou vzruch různou rychlostí. Jestliže snímáme akční potenciál z celého nervu (souhrnný akční potenciál, elektroneurogram), dostaneme křivku, na které můžeme rozlišit několik charakteristických vrcholů (obr. 2.18). Každá vlna odpovídá jednomu druhu nervových vláken.



Obr. 2.18 Elektroneurogam

Jednotlivé vlny elektroneurogramu odpovídají jednotlivým typům nervových vláken.

2.3.2 Klasifikace nervových vláken

Histologická stavba, rychlost vedení vzruchu a další fyziologické charakteristiky umožňují rozdělit periferní nervová vlákna do tří hlavních skupin: A, B, C (tab. 2.2).

2.3.3 Wallerova degenerace a regenerace

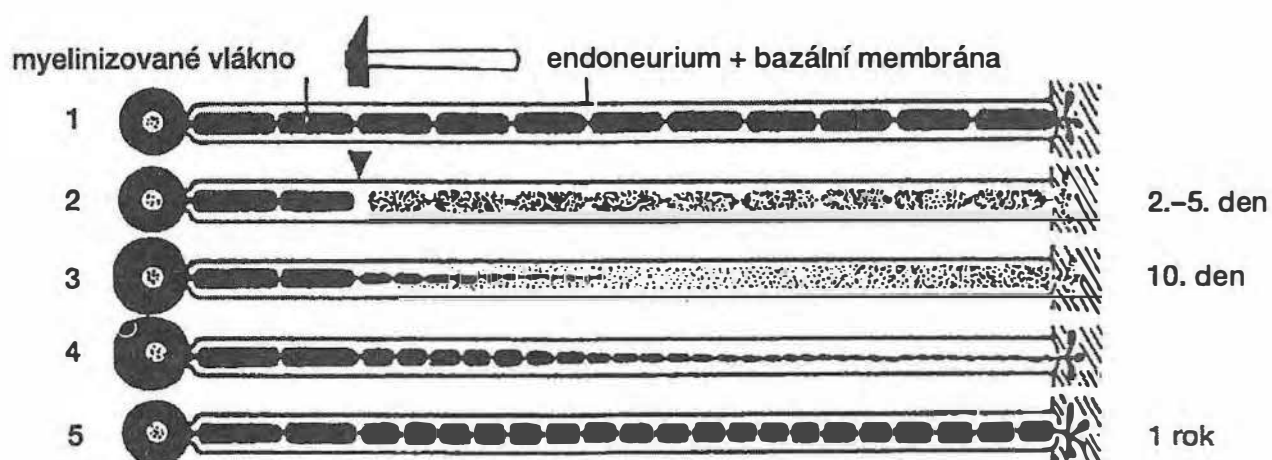
Po přerušení axonu dochází k rozpadu jeho distální, tj. od somatu oddělené, části (obr. 2.19). Během 2 až 3 dnů ztrácí periferní pahýl schopnost vést vzruchy a později dochází k jeho autolýze. Tento proces označujeme jako *Wallerovu degeneraci* (1. *Wallerův zákon*).

Oproti tomu centrální pahýl nedegeneruje, naopak zde dochází k vystupňování proteosyntézy. Centrální část poškozeného periferního neuronu roste, z pahýlu vyrůstají nová nervová vlákna, která se bohatě větví. Vlákná jsou zpočátku tenká, nemyelinizovaná a funkčně méněcenná. Později však sílí, vytváří se myelinová pochva, vznikají periferní zakončení a obnovuje se funkce. Tento proces označujeme jako *Wallerovu regeneraci* (2. *Wallerův zákon*).

Tab. 2.2 Typy nervových vláken v savčích nervech

typ vlákna	funkce	průměr vlákna (μm)	rychlost vedení ($\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$)	trvání hrotu (ms)	absolutní refrakterní fáze	odolnost k anoxii
A α	propriocepce, somatická hybnost	12–20	70–120	0,4–0,5	0,4–1,0	**
$\beta^{\#}$	dotek, tlak	5–12	30–70			**
γ	hybnost intrafuzálních vláken svalových vřetének	3–6	15–30			**
δ	bolest, chlad	2–5	12–30			**
B $\#$	pregangliová autonomní vlákna	3	3–15	1,2	1,2	*
C (zadní kořeny) (sympatikus)	bolest, teplo	0,4–1,2	0,5–2,0	2	2	***
	postgangliová sympatická vlákna	0,0–1,3	0,7–2,3	2	2	**

– Podle novější nomenklatury jsou tato vlákna označována také jako A α .



Obr. 2.19 Wallerova degenerace a regenerace (upraveno podle Carpentera, 1976)
 Po poranění (zhmoždění) nervového vlákna dochází během 2–5 dnů k rozpadu jeho distální části (Wallerova degenerace), bazální membrána a endoneurium však zůstávají zachovány (1–2). Oproti tomu centrální část poškozeného periferního neuronu roste, z pahýlu vyrůstají nová nervová vlákna a obnovuje se funkce (Wallerova regenerace) (2–5).

2.4 Vztahy mezi neurony

Nervové buňky vytvářejí v CNS komplikovanou a vzájemně mnohočetně propojenou síť. Procesy probíhající v rámci této sítě jsou přitom podřízeny dvěma základním morfofunkčním principům, tj. principům divergence a konvergence a řadě funkčních vztahů.

2.4.1 Divergence

Axony většiny neuronů se větví a rozbíhají – **divergují** – na značný počet neuronů. Z funkčního hlediska tedy vzruch přiváděný jedním axonem může vyvolat vzrušovací aktivitu ve více nervových buňkách. Divergence je charakteristická např. pro ascendentní míšní dráhy, retikulární formaci, asociační oblasti mozkové kůry apod. (obr. 2. 20A).

2.4.2 Konvergence

Druhým principem je konvergence. Je charakterizována sbíháním – **konvergencí** – řady centrifugálních výběžků neuronů na jedné společné nervové buňce. Přívod vzruchů do neuronu je potom mnohonásobný. Konvergence je typická pro descendentní axony pyramidové i mimopyramidové dráhy, retikulární formaci a řadu dalších oblastí nervového systému (viz obr. 2. 20B).

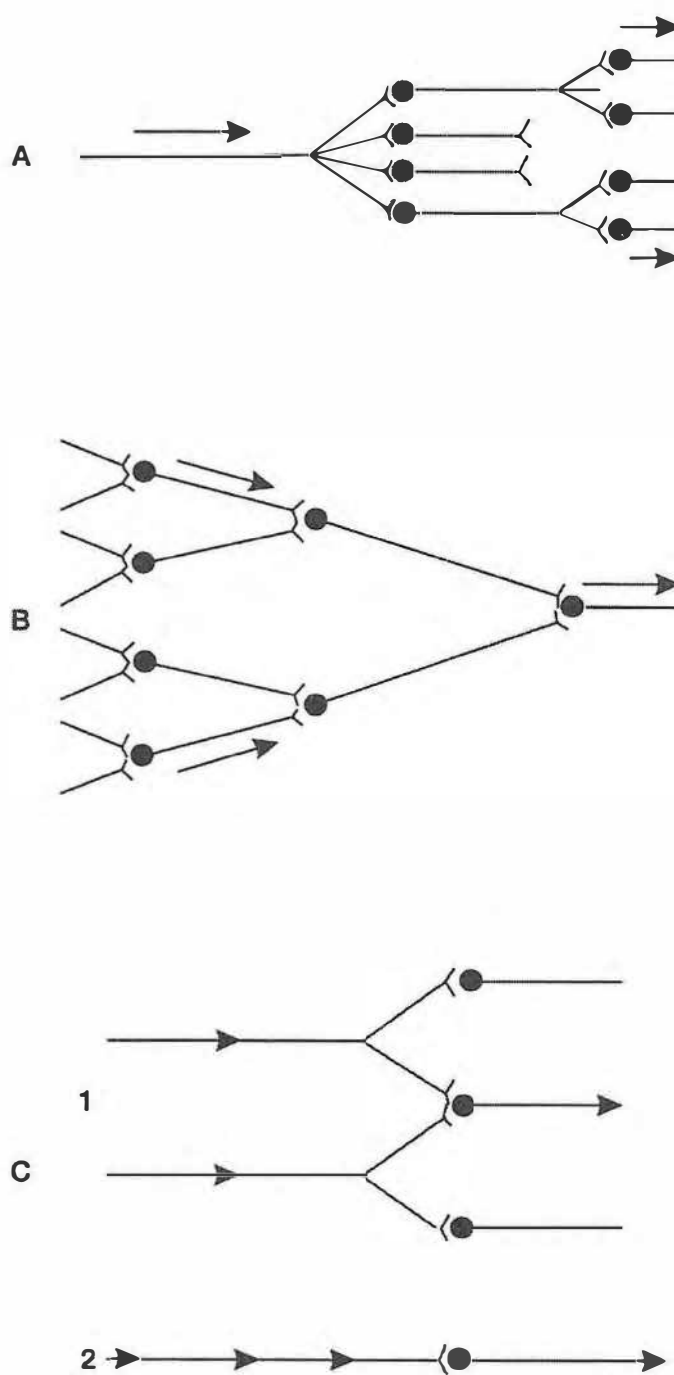
Divergence a konvergence představují anatomický podklad zpětné vazby, prostorové sumace, facilitace a okluze.

2.4.3 Sumace

EPSP je značně podprahový. Podprahové potenciály se ale mohou sčítat až do prahové úrovně, při níž se na postsynaptickém neuronu vybaví vzruch.

Sčítá-li se účinek několika vzruchů přicházejících po několika různých aferentních vláknech, jedná se o **sumaci prostorovou** (viz obr. 2.20C).

Je-li vzruch na postsynaptickém neuronu vybaven příchodem několika vzruchů v rychlém časovém sledu po téže aferentní dráze, jde o **sumaci časovou** (viz obr. 2.20C).



Obr. 2.20 *Vztahy mezi neurony I*

A – schéma principu divergence, B – schéma principu konvergence, C – schéma sumace vzruchů na synapsi

1 – sumace prostorová, 2 – sumace časová

2.4.4 Facilitace

Facilitace je založena na principu prostorové sumace. Jde o proces, kdy vzruchy přiváděné jednou skupinou aferentních vláken působí na neuron pouze podprahově. Samy o sobě tedy vzruch na postsynaptickém neuronu nevybaví. Současně však usnadňují – **facilitují** – vybavení vzruchu na tomto neuronu impulzy přiváděnými jinými aferentními vlákny (obr. 2. 21A).

2.4.5 Okluze

Okluze může nastat při kombinaci obou forem sumace. Spočívá v tom, že efekt na postsynaptickém vlákně je při současném dráždění více aferentních vláken menší než by byl součet efektů, přiváděný jednotlivými presynaptickými vlákny.

Nezávisle na počtu a frekvenci aktivovaných synapsí totiž může na postsynaptickém neuronu vzniknout pouze jeden akční potenciál (zákon „vše nebo nic“) (obr. 2.21B).

2.4.6 Posttetanická potenciace

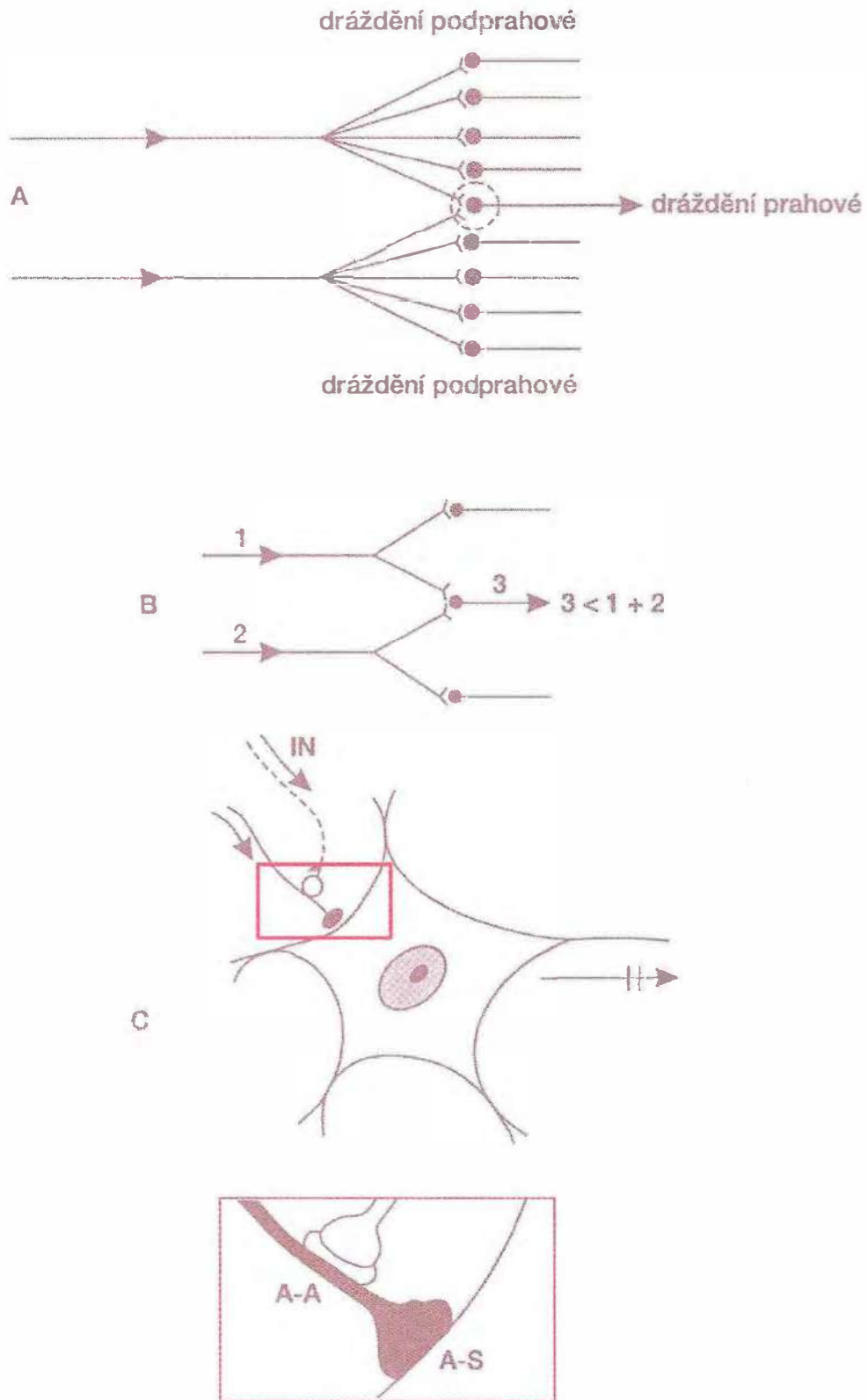
Posttetanická potenciace je zvýšení excitability nervové tkáně (systému), k němuž dochází po předchozí opakované a dlouhotrvající stimulaci. Posttetanická (poststimulační) potenciace je podmíněna synaptickými mechanismy, především zřejmě usnadněním synaptické transmise.

Je-li užito adekvátní stimulace (nízká frekvence po relativně dlouhou dobu, či krátce trvající stimulace o vysoké frekvence) může trvat efekt poststimulační potenciace i značně dlouhou dobu – **dlouhodobá potenciace**.

Je-li rytmická stimulace adekvátních parametrů opakována v pravidelných intervalech, dojde k ještě výraznějším změnám ve funkci stimulovaných neuronů, především opět k výraznému zvýšení excitability. Tyto změny jsou trvalejší než u dlouhodobé potenciace a přetrvávají podstatně delší dobu. Tento děj označovaný jako **kindling** (rozněcování, zažehování), má zřejmě opět podstatu v synaptických mechanismech. *Kindling a posttetanická potenciace jsou jedním ze základních mechanismů formování paměťové stopy.*

2.4.7 Únavnost

Únavností rozumíme snižování dráždivosti synapse v průběhu opakované stimulace. Rychlost únavy závisí na funkčním stavu synapse.



Obr. 2.21 *Vztahy mezi neurony II*

A – schéma facilitace, B – schéma okluze, C – schéma presynaptické inhibice
 IN – inhibiční neuron, A-A – axo-axonální synapse, A-S – axo-somatická synapse

2.4.8 Inhibice

Inhibice může být realizována dvěma mechanismy. Prvním je mediátorem vyvolané otevření Cl^- a K^+ kanálů na inhibiční synapsi, což vede k hyperpolarizaci postsynaptické membrány a ke vzniku IPSP. Tento děj označujeme jako **inhibici postsynaptickou**.

Presynaptická inhibice je však způsobena odlišným mechanismem (viz obr. 2.21C). Množství uvolněného mediátoru je limitováno velikostí akčního potenciálu, který synapse dosáhne. Neurony vyvolávající presynaptickou inhibici končí na presynaptické části aferentních vláken excitačních synapsí. Jejich funkce spočívá v tom, že částečně depolarizují presynaptický útvar excitačních synapsí. Tato depolarizace sice činí presynaptickou membránu dráždivější, ale současně limituje uplatnění původního akčního potenciálu přicházejícího do zakončení. Důsledkem toho je snížení množství uvolněného mediátoru, které tak méně dráždí postsynaptickou membránu. Přenos vzruchu vlastním aferentním vláknem excitační synapse je výrazně utlumen až zamezen.

Zdá se však, že existují i jiné mechanismy vzniku presynaptické inhibice.

3 Fyziologie svalstva

Svalstvo patří ke vzrušivým tkáním, jeho charakteristickou funkční vlastností je **schopnost kontrakce a relaxace**. Kontrakce, která navazuje na excitaci vzrušivé buněčné membrány, je přímou přeměnou chemické energie na mechanickou a projevuje se aktivní silou a případně i zkrácením svalu. Svaly mají funkčně významné **elastické vlastnosti**, a to jak pasivní (nezávislé na excitaci) tak i závislé na kontrakci. Svaly zajišťují na různých místech v organismu veškerou aktivní tenzi a pohyb včetně pohybů umožňujících lidskou práci, komunikaci prostřednictvím mimiky, mluveného slova, psaní a ovšem také cirkulaci krve, transport tráveniny GIT, činnost sfinkterů atd. Podle struktury a funkčních vlastností lze rozlišit tyto typy svalových tkání:

1. kosterní svalovinu (příčně pruhované svaly),
2. hladkou svalovinu,
3. srdeční svalovinu (myokard),
4. myoepitel.

Elasticita svalů je daná mechanickými vlastnostmi buněčné membrány, vazivových struktur svalu a zejména molekulárních struktur kontraktálního aparátu.

Excitace povrchové membrány vzniká:

1. působením látek na receptory povrchové membrány (nervosvalová ploténka u kosterního svalstva, reakce hladkého útrobního svalstva na transmittery a hormony),
2. elektricky (předávání excitace mezi buňkami přes „gap junction“ (viz kap. 2), **nexy** hladkých svalů a myokardu) a též
3. spontánně (pacemakerové buňky myokardu a hladké svaloviny GIT a močovodů).

Excitace je spojena se vznikem šířícího se akčního potenciálu, který je delší než u nervových buněk (v myokardu a svalovině GIT mívá plató, během kterého proudí do buněk i Ca^{2+}). Vznik a šíření akčního potenciálu je důsledkem přesunu iontů **kanály řízenými** (napětově) **polem**: (hlavně kanály pro Na^+ , K^+ a Ca^{2+} ; viz kap. 1 a 2), **kanály přímo řízenými receptory** (např. nikotinový receptor na kosterních svalech, který přímo řídí kanál pro Na^+) a **kanály řízenými metabotropně** (viz kap. 1), prostřednictvím G proteinů (společně s předchozími kanály se vyskytují na hladké svalovině). S excitací je spřažena kontrakce.

Kontrakci umožňují molekuly bílkovinného motoru, myozinu a aktinu, a dalších molekulárních struktur spolutvořících molekulární kontraktální aparát (jeho základním modulem v kosterním a srdečním svalstvu je sarkoméra).

3.1 Kosterní svalovina

Kosterní svalovina tvoří 36–40 % tělesné hmotnosti.

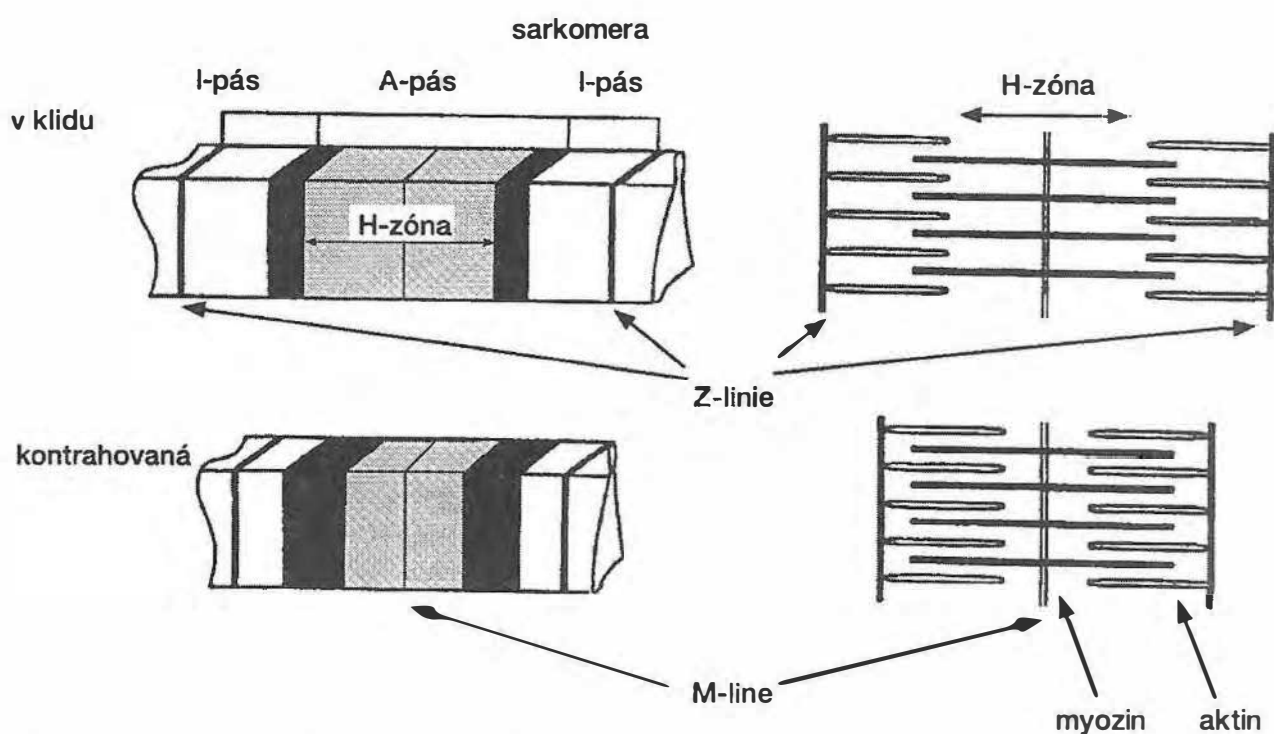
Vlákna příčně pruhovaného svalu obsahují více jader; jsou přibližně 10–100 μm široká a až 20 cm dlouhá. Povrchová membrána svalových vláken je označována jako **sarkolema**, jejich cytoplazma jako **sarkoplazma** a mitochondrie jako **sarkosomy**. Uvnitř vláken jsou precizně organizované struktury tvořené bílkoviny kontraktilního aparátu (viz dále) a řada dalších bílkovin potřebných pro zajištění jeho funkce a strukturální integrity.

3.1.1 Molekulární struktura kontraktilního aparátu kosterního svalu

Svalové vlákno obsahuje stovky myofibril a každá z nich je členěna na pravidelné úseky – tzv. **sarkomery**, které jsou základními funkčními a strukturálními jednotkami. Sarkomery (jejich délka za fyziologických podmínek je v mezích 1,5–3,5 μm) jsou na obou koncích ohraničeny **Z-disky**, na příčném pruhování patrné jako Z-linie. Svalové vlákno, v klidovém stavu dlouhé např. 4 cm, může mít asi 20 000 sarkomer v serii. Ve struktuře Z-disků jsou kolmo ukotvena **tenká (aktinová) filamenta**. Středem sarkomery jsou paralelně s osou buňky a tenkými filamenty umístěna **tlustá (myozinová) filamenta** (viz obr. 3.1). Jejich středy jsou napříč spojeny bílkovinou, která bývá patrná jako tzv. **M-linie**. Aktinová a myozinová vlákna se částečně překrývají. Vzniká tak typický mikroskopický obraz **příčného pruhování**, kdy se střídají **izotropní (I) a anizotropní (A) proužky** (pásky). **I-proužky** jsou mezi sarkomerami předěleny **Z-liniemi**. A-proužky mají ještě vnitřní **H-zónu**, tj. místo, kde se aktin a myozin vzájemně nepřekrývají. Při kontrakci, která vede ke zkrácení, se tenká a tlustá filamenta zasunují mezi sebe a tím se zkrátí I-proužek a H-zóna; délka A-proužku se přitom nemění.

Tlusté vlákno tvoří okolo 250 molekul **myozinu II** a je dlouhé 1,6 μm . Molekula myozinu sestává z dlouhé „násady“ tvořené dvěma vzájemně se obtáčejícími polypeptidovými řetězci na jejichž jednom konci je po jedné globulární hlavě. Část označovaná jako krček spojuje hlavu s násadou a zde je místo („čep závěsu“), kde konformační změna může hlavu naklopit vůči násadě na způsob páky (viz kap. 3.1.4). Globulární hlava má katalytické místo – „kapsu“ – pro připojení ATP a místo pro spojení s aktinem tenkého vlákna. V oblasti krčku je jeden esenciální a jeden regulační lehký řetězec. Hlava myozinu je na svazku tlustého vlákna orientována k tenkému vláknu (obr. 3.2).

V M-disku (v místě M-linie) se nachází mj. také bílkovina **myomezin**, umožňující udržování 3-dimensionální struktury sarkomery, a **kreatin-kináza**, která má významnou úlohu v energetice kontrakce. **C-protein** tlustého filamenta omezuje jeho tloušťku na 200 až 400 molekul.



Obr. 3.1 Příčné pruhování a vztah tenkých a tlustých filament v klidu a při koncentrické kontrakci

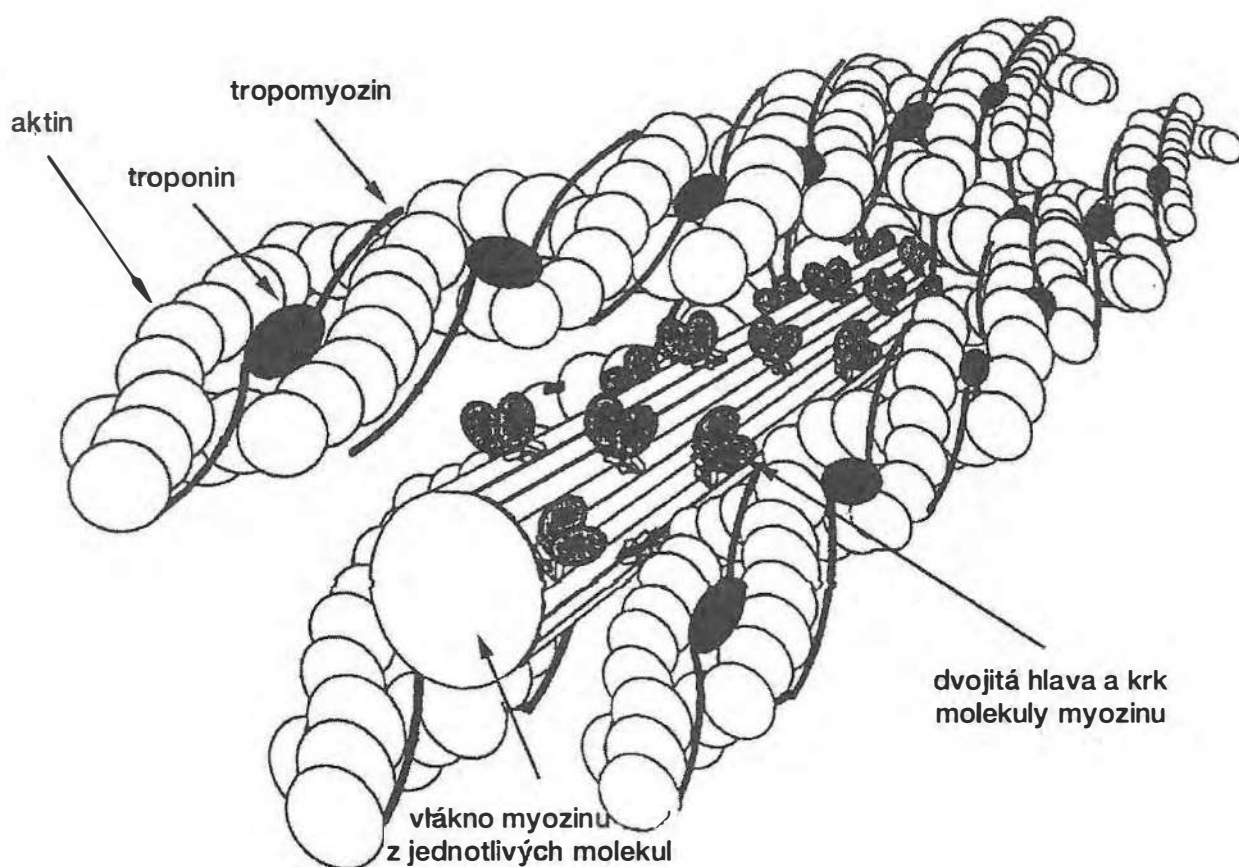
A-pás – anizotropní proužek (myozin); I-pás – izotropní proužek (aktin).

Tenké aktinové vlákno (dlouhé 1 μm) je dvoušroubovice vláknitého F-aktinu, tvořeného kulovitými monomery (G-aktin), která vypadá jako dvě přetočené šňůry korálů (viz obr. 3.1 a 3.2). Na otočku připadá na každé šňůře 14 monomerů aktinu. Po obou stranách dvoušroubovice aktinu, blízko štěrbin, jsou vláknité molekuly **tropomyozinu**, dlouhé cca 40 nm. Ke každé molekule tropomyozinu se váže molekula **troponinu**, který má tři podjednotky:

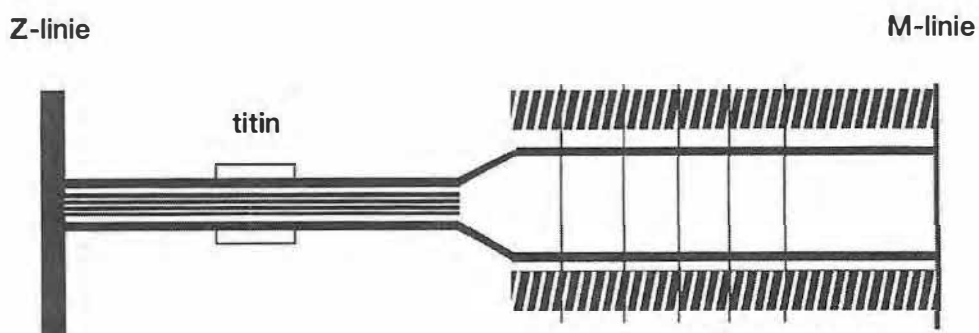
1. Tn-C, kde se navazují ionty Ca^{2+} ,
2. Tn-T, která spojuje troponin s tropomyozinem a
3. Tn-I, která v klidu zabraňuje interakci myozinu s aktinem.

Tento blokující účinek odstraňuje přítomnost Ca^{2+} (viz kap. 3.1.3). Na tenké vlákno jsou připojeny zakončující molekuly, dále např. **nebulin**, který je podél celého filamenta, a α -**aktinin** spojující F-aktin prostřednictvím myotilinu se Z-diskem.

Současné poznatky ukázaly přítomnost třetího systému filament ve struktuře sarkomery, tvořeného vláknem obrovské molekuly bílkoviny, která je příhodně pojmenována **titin** (odhad: 3 megadaltony). Jednotlivé molekuly titinu sahají od Z-disku až k M-disku a propojují tak sarkomeru po celé její délce. Titin se podílí na stavebním plánu struktury sarkomery a klidové tenzi neaktivovaného svalu (obr. 3.3). Sestává z domén imunoglobulinového charakteru, které jsou vzájemně pospojovány. Uprostřed I-proužku má zvlášť elastický úsek (obr. 3.3), v oblasti A-proužku a Z-disku je



Obr. 3.2 Vlákna myozinu a vlákna aktinu



Obr. 3.3 Schéma polosarkomery s titinem

Vodorovné šrafovaní – aktinové filamentum; šikmé šrafovaní – myozinové filamentum. Titinová filamenta propojují Z-disk s M-linií a tvoří tak osu celé sarkomery. Obdélníček u slova titin označuje úsek odlišných strukturních a elastických vlastností. Svislé spojky v myozinovém úseku polosarkomery naznačují možné těsnější spojení mezi myozinovými a titinovými filamenti.

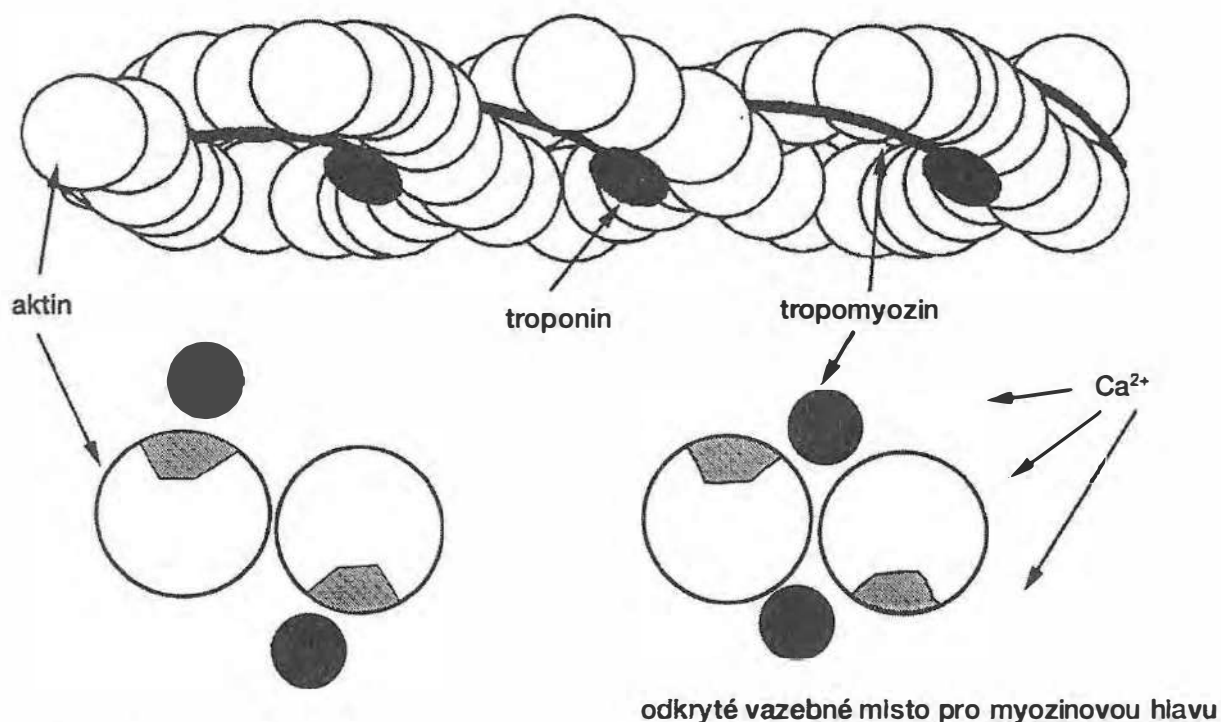
asociován s vícerymi proteiny a tlustým filamentem, takže se uplatňuje jako integrující molekula sarkomery a to i při obnově a novotvorbě svalových vláken.

Struktura sarkomery zůstává ve veškerém příčně pruhovaném svalstvu (včetně myokardu) v podstatě shodná i když funkční vlastnosti různých svalů mohou být odlišné. Odlišnosti jsou mj. výsledkem toho, že např. myozin se ve svalech vyskytuje v různých izoformách s různými funkčními vlastnostmi (určujícími např. rychlost kontrakce). Struktura sarkomery je velmi dynamická, molekuly kontraktilního aparátu se stále obnovují, což např. umožňuje adaptaci vlastností svalu na podmínky činnosti, ale projevuje se také změnami souvisejícími s věkem apod. Genetické poruchy tvorby různých proteinů sarkomery – např. dystrofinu – vedou k vážným chorobám. (V této souvislosti je možno připomenout, že myoziny, aktiny a jiné proteiny svalového vlákna jsou evolučně velmi staré a v organismu se vyskytují v různých formách a na různých místech – včetně CNS.)

3.1.2 Molekulární podstata kontrakce

V současné době se běžně přijímá **teorie posuvu filament a teorie molekulárních generátorů síly**. Při kontrakci, při které se sarkoméra zkracuje, se filamenta zasunují do sebe (viz obr. 3.1) (nebo mají tendenci se zasunovat) a pohyb a síla jsou důsledkem cyklické interakce myozinových hlav (generátorů síly) s aktinovými filamenty. Interakce je umožněna vyplavením Ca^{2+} do cytosolu, které je vyvoláno depolarizací povrchové membrány (viz kap. 3.1.3); mění se i hladina Mg^{2+} . Vazba Ca^{2+} na troponin vyvolá **konformační změny**, které vedou k zasunutí vláken tropomyozinu hlouběji do štěrbin mezi vlákny aktinu. Změna polohy tropomyozinu zpřístupní pro hlavy myozinu vazebná místa na aktinu (viz obr. 3.4 a obr. 3.5). Výsledkem vzniklé vazby je **aktivace ATPázy** hlav myozinu, po ní následuje za přítomnosti Mg^{2+} štěpení ATP a konformační změna, která nakloní hlavu v podélné ose sarkomery. Hlava myozinu, která se na začátku naváže na aktin v úhlu přibližně 90° , se v krčku ohne asi o 45° . Působí tak jako páka a vzniklé elastické napětí krčku se přenáší na aktin i myozin (obr. 3.5). Když se z aktomyozinového komplexu uvolní ADP, spojení se stabilizuje a vzniká tzv. **rigorový komplex**. Myozin se od aktinu opět oddělí po navázání dalšího ATP. (**Rigor mortis** nastává po vyčerpání zásob ATP a uvolnění Ca^{2+} ze sarkoplazmatického retikula, časově za 3–6 hodin po zástavě dodávky kyslíku.) Vazba normálně trvá několik setin sekundy, pak se uvolní, hlava se vrátí do původního úhlu a event. znovu naváže na aktin. Děj lze přirovnat k činnosti veslice (vlákno myozinu), kdy se vesla (hlavy myozinu) opřou o vodu (aktin) a tahem veslařů mění úhel k lodi a tím způsobí pohyb. Frekvence znovuvytváření spojení hlav s aktinem je přibližně 5–50 Hz a předpokládá udržení určité hladiny vápníku v sarkoplazmě. Při čistě izometrickém stahu svalu nedojde posuvu filament a síla se přenáší přes elastické komponenty svalu.

V poslední době byly vyvinuty metody měření parametrů interakce jedné molekuly myozinu s aktinem. V závislosti na metodě jsou uváděny hodnoty generované síly 0,7–5 pN a pracovního pohybu v jednom cyklu 4–11 nm.



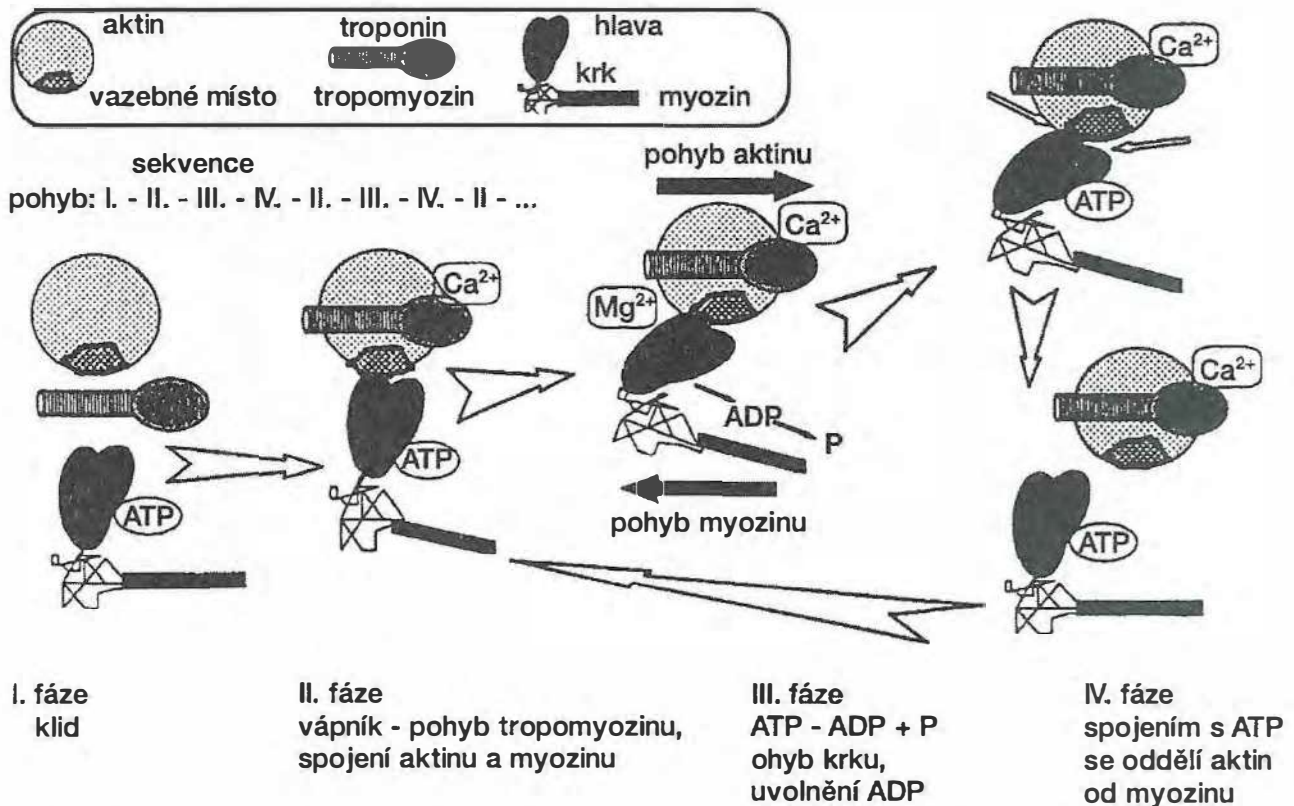
Obr. 3.4 Vlákno aktinu

Uvolnění vazebných míst na monomerech aktinu za přítomnosti vápníku posunem tropomyozinu do štěrbin aktinového vlákna.

3.1.3 Propojení excitace a kontrakce

Vlákna kosterního svalu jsou přímo řízena nervovým systémem. Axony míšních motoneuronů vytvářejí spolu se sarkolemou **nervosvalové ploténky**, které se v mnohém podobají chemickým synapsím v CNS. Signálem pro vznik akčního potenciálu na sarkolemě je uvolnění acetylcholinu na ploténce nervovým vzruchem přicházejícím po vláknu motoneuronu. Aktivací **acetylcholinových receptorů** nikotinového typu, které přímo řídí kanály pro Na^+ , vznikne místní depolarizace. Vzhledem k velikosti ploténky, množství aktivovaných receptorů a hustotě pole řízených Na^+ kanálů v okolí ploténky, může svalová buňka reagovat akčním potenciálem na každý vzruch přicházející do nervového zakončení. Ten se rychle šíří na celou povrchovou membránu včetně T-systému (viz níže).

Z nervových zakončení se mediátor uvolňuje v kvantech (jednotlivé váčky naplněné acetylcholinem), a to nejen hromadně při akčním potenciálu, ale i jednotlivě při náhodném kontaktu váčku s aktivní částí presynaptické membrány. Jednotlivé kvantum acetylcholinu náhodně uvolněné do synaptické štěrbin vyvolá na postsynaptické membráně aktivaci poměrně malého počtu postsynaptických receptorů (úměrného množství acetylcholinu v uvolněném kvantu). Takto vyvolaná depolarizace je menší než 1 mV (miniaturní ploténkový potenciál), má charakter místního podráždění a nevyvolá akční potenciál.

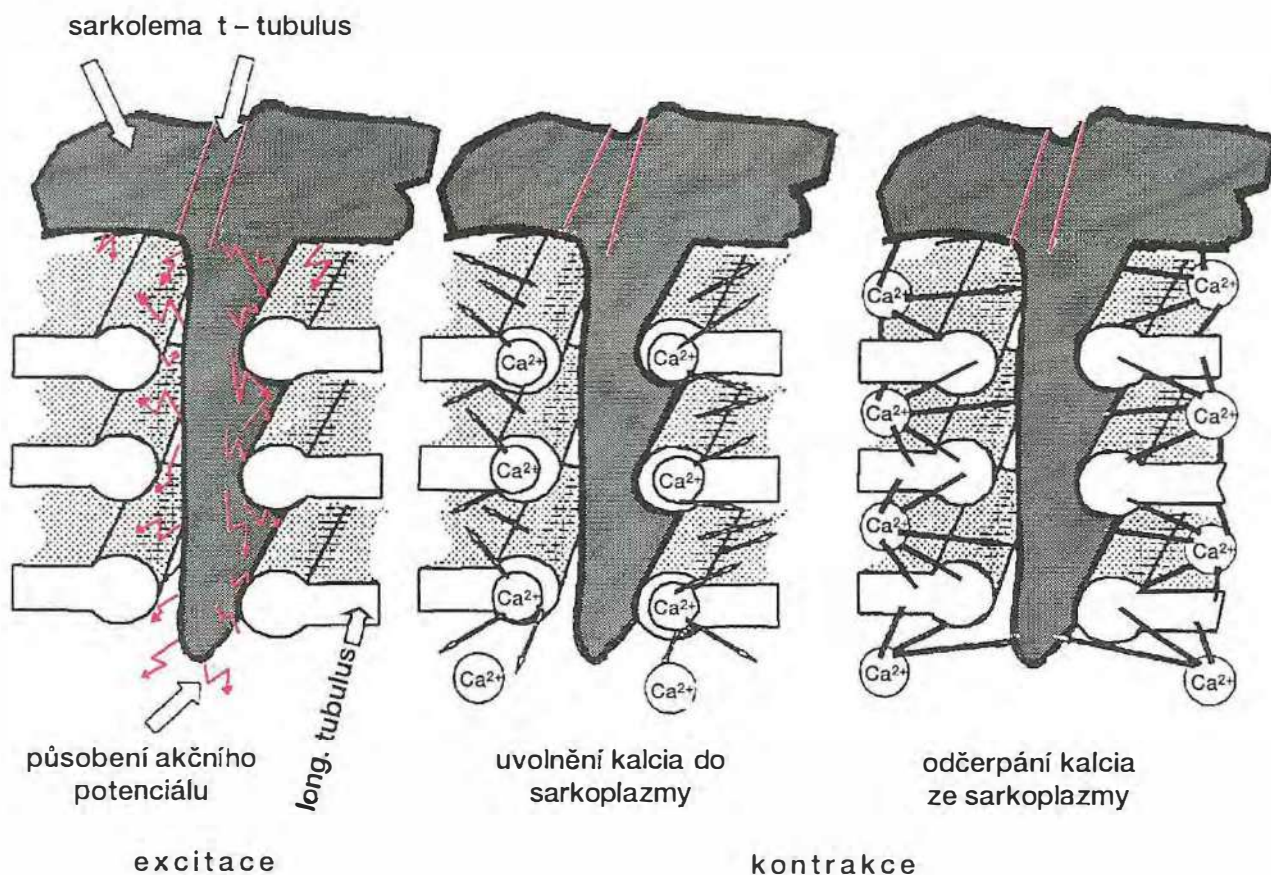


Obr. 3.5 Interakce aktinu a myozinu vedoucí k posunu obou vláken

V klidu je na hlavách myozinu navázán ATP. Když se zvýší hladina intracelulárního Ca^{2+} a dojde k navázání jeho 4 molekul na troponin, dojde ke konformaci této bílkoviny. To vede k posunu molekuly tropomyozinu. Tím se odhalí vazná místa na aktinu, kde okamžitě dojde ke spojení s hlavami myozinu (fáze II). Aktomyozinový komplex má za přítomnosti Mg^{2+} ATPázovou aktivitu a rozloží ATP na ADP a P (fosfát). Při uvolnění obou látek z vazby na hlavách myozinu je ATPázou uvolněná energie přenesena do ohybu krčku (fáze III) a vzájemného posunu vláken. Na vazné místo na hlavě myozinu se naváže nový ATP, a to vede k rozpojení aktomyozinového komplexu a narovnání hlaviček myozinu (fáze IV) a celý cyklus se může opakovat.

Transverzální tubuly čili **T-systém** jsou tubulární útvary vytvářené membránou svalového vlákna, které se na četných místech zanořují kolmo ke svalovým fibrilám. T-systém probíhá v těsném sousedství **longitudinálních tubulů**, což jsou uzavřené útvary sarkoplazmatického retikula, které jsou uloženy podél myofibril. Longitudinální tubuly se na svých koncích rozšiřují v **terminální cisterny**, které spolu s těsně přilehlými T-tubuly vytvářejí tzv. **triády** (obr. 3.6).

Podél T-systému, který patří k extracelulárnímu prostoru, proniká akční potenciál rychle do nitra svalového vlákna a vyvolá masivní uvolnění Ca^{2+} z přilehlých longitudinálních tubulů. **Ca^{2+} se váže na troponin** a umožní tak interakci myozinu s aktinem (kap. 3.1.2). Děj, který probíhá od elektrické stimulace svalu k iniciaci svalové kontrakce je označován jako **propojení (spřažení) excitace a kontrakce** (obr. 3.6).



Obr. 3.6 Akční potenciál

Působí na retikulum, které uvolní Ca^{2+} , to vyvolá kontrakci a ta odezní vychytáním Ca^{2+} do retikula.

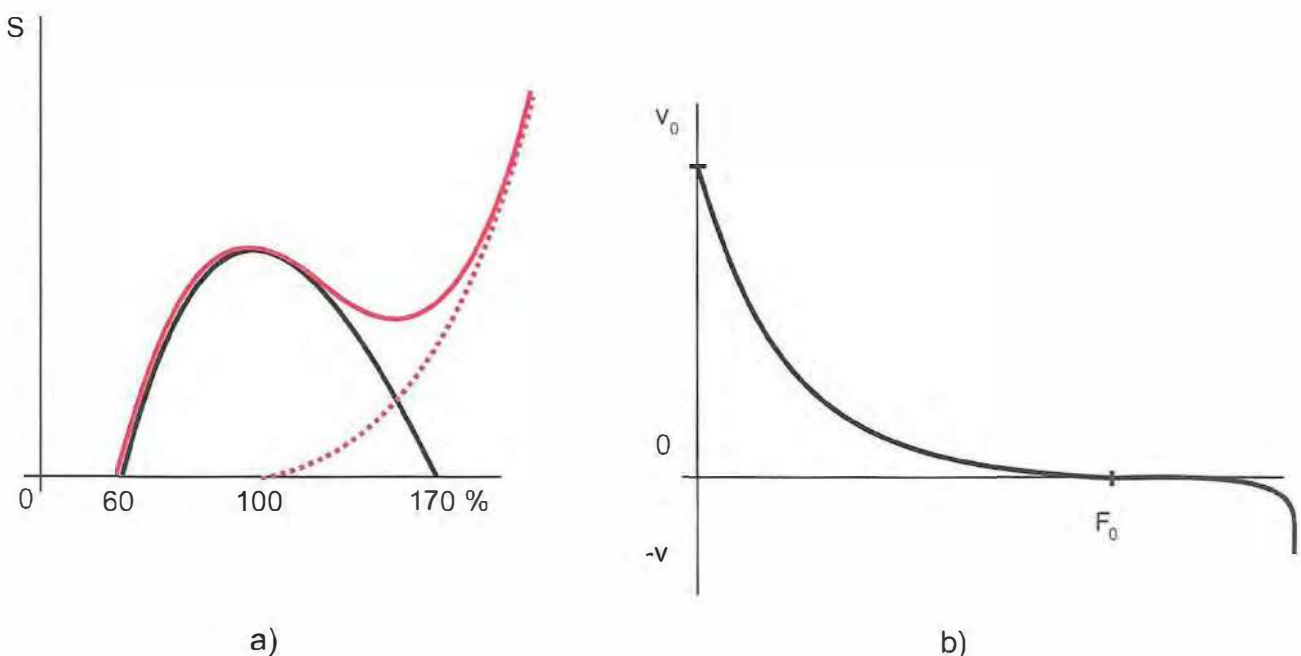
Je příkladem rychlého buněčného aktivačního mechanismu. Ca^{2+} se v terminálních cisternách shromažďuje vázáno na kalsekvestrin a po otevření kanálu RYR (**ryanidový receptor**) je uvolněno a masivně přechází do sarkoplazmy. Otevření RYR obstarávají **dihydropyridinové napěťově řízené receptory** v T-systému; jsou umístěny v těsné blízkosti RYR a pod vlivem napěťového signálu způsobí jejich otevření.

Sarkoplazmatické Ca^{2+} je účinně pumpováno zpět do longitudinálních tubulů (odkud difunduje do terminálních cisteren) ATPázovým systémem sarkoplazmatického retikula. Činnost **pumpy Ca^{2+}** (2 ionty Ca^{2+} na rozštěpení 1 molekuly ATP) závisí na přítomnosti Mg^{2+} ; předpokládá se antiport jednoho iontu Mg^{2+} proti dvěma iontům Ca^{2+} . Protože uvnitř buněk musí být za normálních podmínek velmi nízká koncentrace Ca^{2+} , jsou vápníkové pumpy vysoce specifické, mají vysokou afinitu k Ca^{2+} a jsou kontrolovány množstvím Ca^{2+} v cytosolu. Stoupne-li tato koncentrace nad 10^{-4} mM/l, zrychlí pumpa práci (součástí pumpy může být např. regulační protein **kalmodulin**). Pumpa je svou strukturou a funkcí příbuzná natriové pumpě.

3.1.4 Mechanické vlastnosti neaktivovaného svalu

I neaktivovaný sval je **pružný (elastický)**, tj. klade odpor deformaci při prodlužování nad tzv. **klidovou délkou**. Přestane-li deformující síla působit, sval se rychle vrací do původní (klidové) délky. Při zvětšování síly působící protažení narůstá s protažením elastická síla stále strměji a při překročení jisté hodnoty se sval trhá. **Pevnost** není u všech svalů stejná a pohybuje se mezi 4 až 12 kg/cm². Elastická síla, kterou je nutno při protahování svalu překonávat, má nejen **statickou**, ale také **dynamickou** složku, která roste s rychlostí protahování.

Závislost elastické síly na délce zobrazuje křivka na obr. 3.7. Její strmost není u všech svalů stejná (např. u myokardu je větší). Za hlavní zdroj elasticity byly dřív považovány různé složky extracelulárního pojiva a buněčné membrány. Je však prokázáno, že podstatně se uplatňují elastické vlastnosti titinu (např. délka molekuly titinu určuje strmost závislosti elastické pasivní síly na délce svalu).



Obr. 3.7 Základní charakteristiky funkčních vlastností svalu

a) Závislost síly na délce svalu:

přerušovaně – pasivní elastická síla; *černá* – Gordonova křivka; *červená* – celková maximální síla.

S – síla, délka – v % klidové délky

b) Závislost rychlosti změny délky svalu na zátěži (Hillova křivka) mezi V₀ (maximální rychlost) a F₀ (maximální síla zátěže, kterou sval udrží v rovnováze). Křivka vpravo od F₀ odpovídá excentrické kontrakci (viz text).

3.1.5 Zevní projevy kontrakce

Činnost svalu se projevuje změnami strukturními, mechanickými, chemickými, tepelnými a elektrickými (viz výše).

3.1.5.1 Vztah mezi silou stahu a výchozí délkou svalu

Mechanické vlastnosti kontrakce příčně pruhovaného svalu korelují s představou o molekulární podstatě kontrakce. Je to patrné ze vztahu mezi délkou svalu a maximální možnou silou izometrické kontrakce při této délce. Pokud považujeme sarkomery za základní funkční jednotku, je evidentní, že bude působit největší silou na ostatní části svalového vlákna tehdy, když se mezi aktinem a myozinem vytvoří optimální počet můstků, tj. v závislosti na délce překrytí aktinových a myozinových vláken. Když je sarkomera příliš protažena vytvoří se můstků málo. Je-li překrytí tlustých a tenkých vláken příliš velké, uplatní se další mechanismy, které omezí účinnost interakce myozinových hlav s aktinem a celková vyvinutá síla se zmenšuje. Graf empiricky stanovené závislosti mezi délkou sarkomery a maximem izometrické síly (viz kap. 3.1.5.2) je podle autora označován jako **Gordonova křivka** (obr. 3.8). Vrchol křivky je při délce sarkomery 2,1–2,2 μm . Tato délka je též klidovou délkou, při které sval ještě nevyvíjí pasivní elastickou sílu (viz kap. 3.1.4). Podobnou závislost lze nalézt i u myokardu (viz kap. 6).

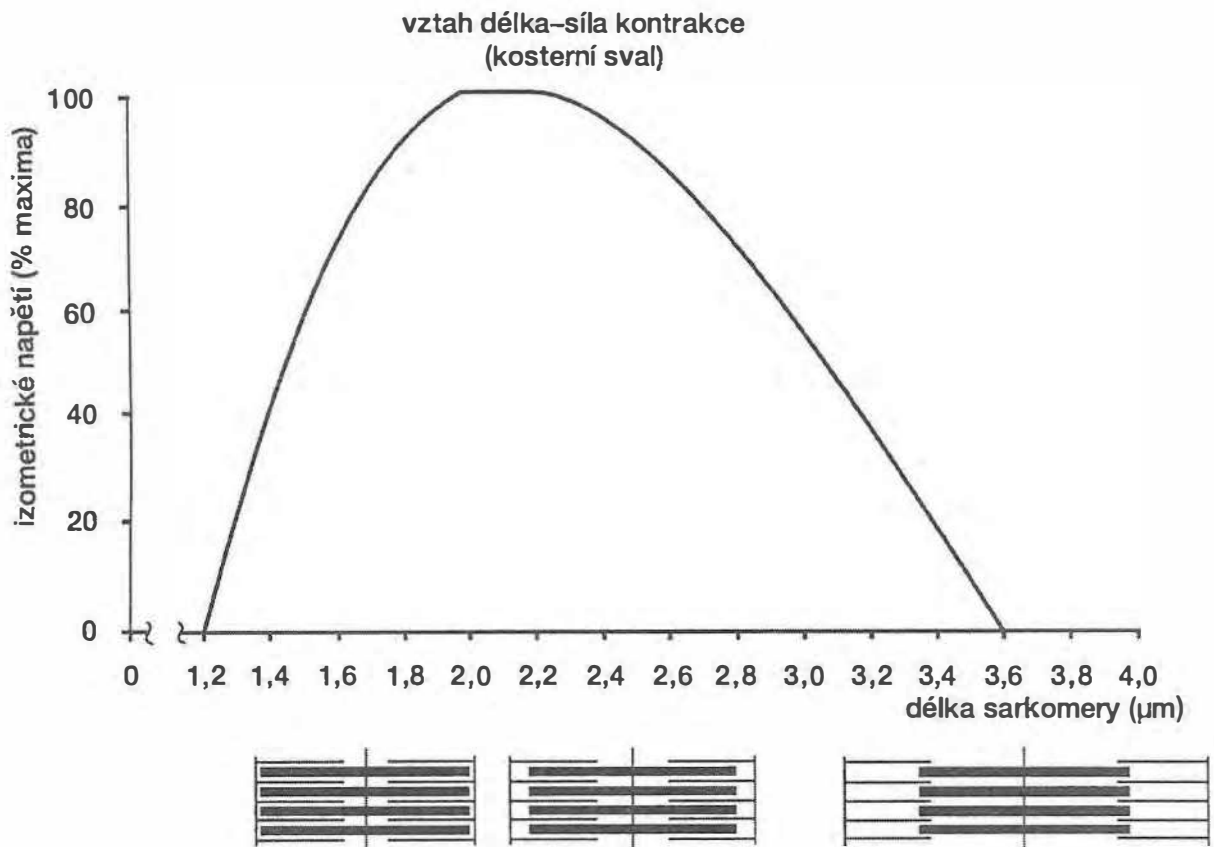
Sarkomery působí silou na nitrobuněčné a mimobuněčné elastické elementy. Je nutné si uvědomit, že ve vláknu působí na sebe navzájem, totéž platí pro vlákna uvnitř buněk a buňky předávají sílu na vazivové struktury svalu a další – paralelně i v sérii ležící – buňky svalu. Sval sám působí silou na kostru prostřednictvím elastických šlach. Pokud mluvíme o kontrakci svalu jako celku, jsou v ní nezbytně zahrnuty všechny tyto interakce.

Maximální síla svalu je součtem pasivní elastické síly a maximální síly izometrické kontrakce (viz obr. 3.7a).

3.1.5.2 Formy kontrakce svalu

Na jediný akční potenciál motoneuronu odpovídá sval tzv. **svalovým trhnutím** (obr. 3.9). Tak je tomu především za experimentálních podmínek. Maxima zkrácení i síly dosahuje sval po cca 80 ms, relaxuje o něco déle. Zkrácení či napnutí po tomto jediném akčním potenciálu je daleko menší než může být dosaženo jejich salvou. Průběh trhnutí není u všech svalů stejně rychlý, a to je jedním ze znaků rozdílností mezi svaly. Typy svalů lze rozlišovat podle různých kritérií, nejjednodušší je rozlišení svalů na:

1. pomalé (obvykle konají statickou práci, výkon je menší, neunaví se snadno; např. posturální svaly),
2. rychlé (umožňují rychlý, ale krátkodobý velký výkon).

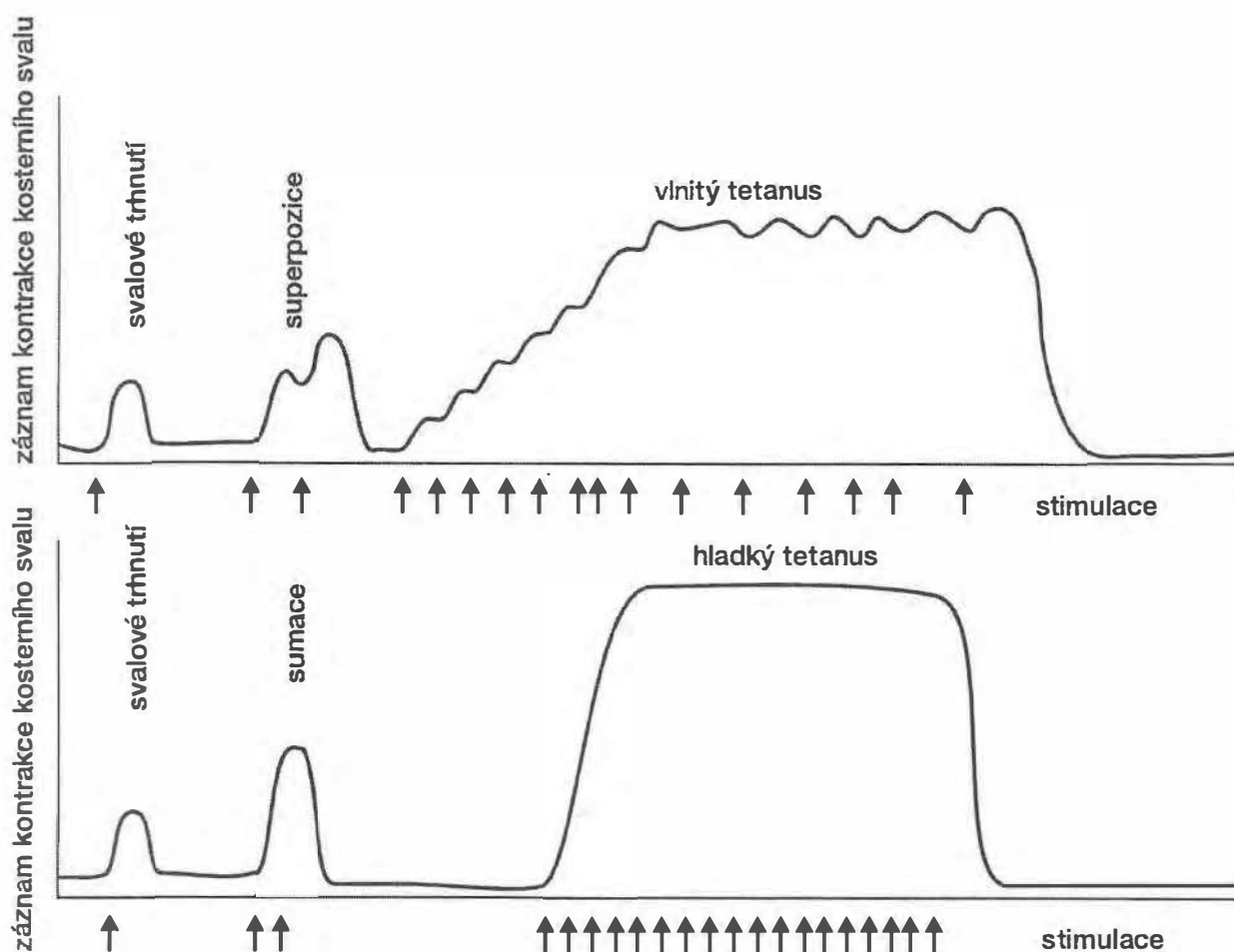


Obr. 3.8 Gordonova křivka ukazující vztah mezi délkou sarkomery a maximem aktivní tenze při izometrické kontrakci

Pod osou x jsou schémata překrývání tenkých a tlustých vláken při různé délce sarkomer.

Přirozená kontrakce svalu má formu **tetanického stahu**. Při dostatečné frekvenci opakovaného dráždění (salvy akčních potenciálů) nasedá na zbytek kontrakce z předchozího trhnutí další kontrakce a každý následující stah je intenzivnější. Důvodem je skutečnost, že se nestačí znovu uložit všechny vápník do zásobáren a jeho koncentrace postupně narůstá a stah sílí. Pokud další impulz přijde v sestupné fázi záškubu, dochází k **superpozici** stahů a vzniká tzv. **vlnitý tetanus**. Pokud podněty přicházejí ještě za vzestupné fáze kontrakce, dochází k **sumaci** – vzniká **hladký tetanus** (obr. 3.9). Síla stahu svalu je u tetanu až troj- i vícenásobná. Svaly savců pracují formou hladkého tetanu (při frekvenci impulzů nad 30 Hz obvykle dochází k maximálně možné kontrakci).

To, zda se excitovaný sval při tetanické kontrakci zkracuje, jak zkracování probíhá a kolik síly při tom vyvíjí, závisí i na zevních podmínkách. Při **izometrickém stahu** sval vyvíjí sílu a nemůže se zkracovat (pokus o zvedání příliš těžkého břemene, udržování nehybné polohy). Největší izometrickou sílu sval vyvine, když má klidovou délku (viz Gordonovu křivku). Sval se může stahovat **izotonicky**, kdy se při stálé zátěži mění jeho délka (působí stále stejnou silou). Délka se mění tím rychleji, čím je



Obr. 3.9 Když při stimulaci kosterního svalu párovými podněty přichází druhý podnět těsně po vrcholu trnutí, vzniká tzv. *superpozice*

Salva podnětů o této frekvenci (do 10–20 Hz) vyvolá tzv. vlnitý tetanus. Sumace vznikne, když druhý podnět přijde před vrcholem. Salva podnětů o vyšších frekvencích vyvolá hladký tetanus. (Schematické zobrazení.)

zátěž menší. Při malé zátěži je dosahováno i největšího zkrácení. (Záleží také na výchozí délce svalu.)

Když je zatížení větší než maximální síla svalu, dojde naopak k jeho protažení (chůze z kopce). Síla svalu je pak podstatně větší, než dosahuje izometrické maximum (viz obr. 3.7b). Ve fyziologicky běžných pohybových situacích jsou podmínky čistě izometrické či izotonické kontrakce spíše výjimka – např. při chůzi, běhu, skocích. Např. když sval brzdí nebo tlumí doskok, je síla působící na sval větší než jeho aktivní síla a sval protahuje. Sval pak koná „**negativní práci**“, **absorbuje energii**. Absorbovaná energie buď disipuje jako teplo (pak sval účinkuje jako tlumič nebo amortizátor), nebo může být dočasně uchována jako elastická potenciální energie a následně využita. Takto využita se přičítá k aktivní síle, když sval a šlachy účinkují jako pružina a sval je během aktivace protahován. Podstatně se tak zlepšuje ekonomie výkonu

zvýšením síly následných kontrakcí – měření ukázala zvýšení až o 50 %. Prodlužování svalu překonáváním jeho aktivní síly se označuje jako **excentrická kontrakce**. Narůstá-li síla a sval se současně zkracuje, je **kontrakce** označována jako **auxotonická** (typické při balistických pohybech – např. hod); je příkladem koncentrické kontrakce.

Někdy bývají uváděny ještě další dva typy stahu:

1. podpůrné trhnutí, které je velmi běžné a je sledem izometrické a okamžitě navazující izotonické kontrakce (např. zvedání břemene z podložky) a
2. nárazové trhnutí, kdy počáteční izotonické zkrácení je následováno izometrickou kontrakcí (ukousnutí sousta následované stiskem sevřených čelistí).

Při trvalejší depolarizaci sarkolemy (bez akčního potenciálu) vzniká dlouhodobé zkrácení vlákna, tzv. **kontraktura**. Tímto způsobem se chovají i tzv. **tonická vlákna** (např. intrafuzální vlákna), která na podráždění nereagují formou vše nebo nic, ale postupnou a spojitou změnou polarizace membrány a odpovídající změnou intenzity kontrakce. **Klidový tonus** kosterního svalstva (označovaný i jako reflexní tonus) je naproti tomu způsoben akčními potenciály svalových vláken. Přistupuje k němu i tonus vyplývající z elastických vlastností svalu (viz kap. 3.1.1).

Ke kontrakci patří také elektrické projevy aktivace jednotlivých buněk svalu, které se sčítají. Záznam a sledování potenciálového pole svalu umožňuje elektromyografie, která patří mezi klinické vyšetřovací metody.

3.1.6 Energetika činnosti svalu

Bezprostředním zdrojem energie pro sval je **ATP**. Jeho zdrojem pro trvalou svalovou činnost je aerobní oxidativní fosforylace. Krátkodobé (do 40 s) vysoké výkony (např. sprint okolo $10 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$) jsou možné také **anaerobně** (glykolýza). Zásoba ATP ve svalu je poměrně malá a může být doplněna reakcí ADP s **kreatinfosfátem**, který je při tom defosforylován. Jeho zásoba je však malá. Při práci je kreatinfosfát doplňován převážně (ze 3/4) odbouráváním **volných mastných kyselin** z krve. Při krátkodobých vysokých výkonech je naopak důležitějším zdrojem **glukóza**. Teprve při extrémních nárocích začíná sval využívat vlastní **glykogen**.

Mechanická účinnost sarkomer je kolem 40–50 %, zbytek energie uniká ve formě tepla. Celková účinnost svalové práce je nižší (20–25 %).

V různých fázích svalové činnosti i po ní vzniká ve svalu teplo (např. **počáteční teplo, zkracovací teplo, zotavovací teplo** aj.).

Při svalové práci vzniká psychická a fyzická únava. Fyzická únava souvisí s nahromaděním metabolitů ve svalových buňkách. Při velmi intenzivních výkonech (běh na 800 m) bývá uváděna i synaptická únava – dochází k dočasnému vyčerpání transmitterů.

3.1.7 Řízení činnosti svalu

Kontrakce svalu je řízena motoneurony míšních a hlavových nervů. Síla stahu svalu je ovlivňována frekvencí akčních potenciálů a počtem aktivovaných motorických jednotek (motoneuron a k němu příslušná svalová vlákna). Maximální naměřená síla savčího svalu je 20 N/cm^2 průřezu svalem. Změny frekvence dráždění jsou užívány hlavně pro zrychlování pohybu (sval se nejrychleji zkracuje při frekvenci akčních potenciálů 80–120 Hz). Podrobněji viz kap. 16.4.

3.1.7.1 Svalový tonus

Pod pojmem svalový tonus chápeme každý stav napětí svalu, který přímo nesouvisí s pohybem. Každý sval má určitý tonus. V zásadě můžeme rozlišovat tzv. **reflexní tonus** svalu a tonus vyplývající z vlastností elastických struktur svalu.

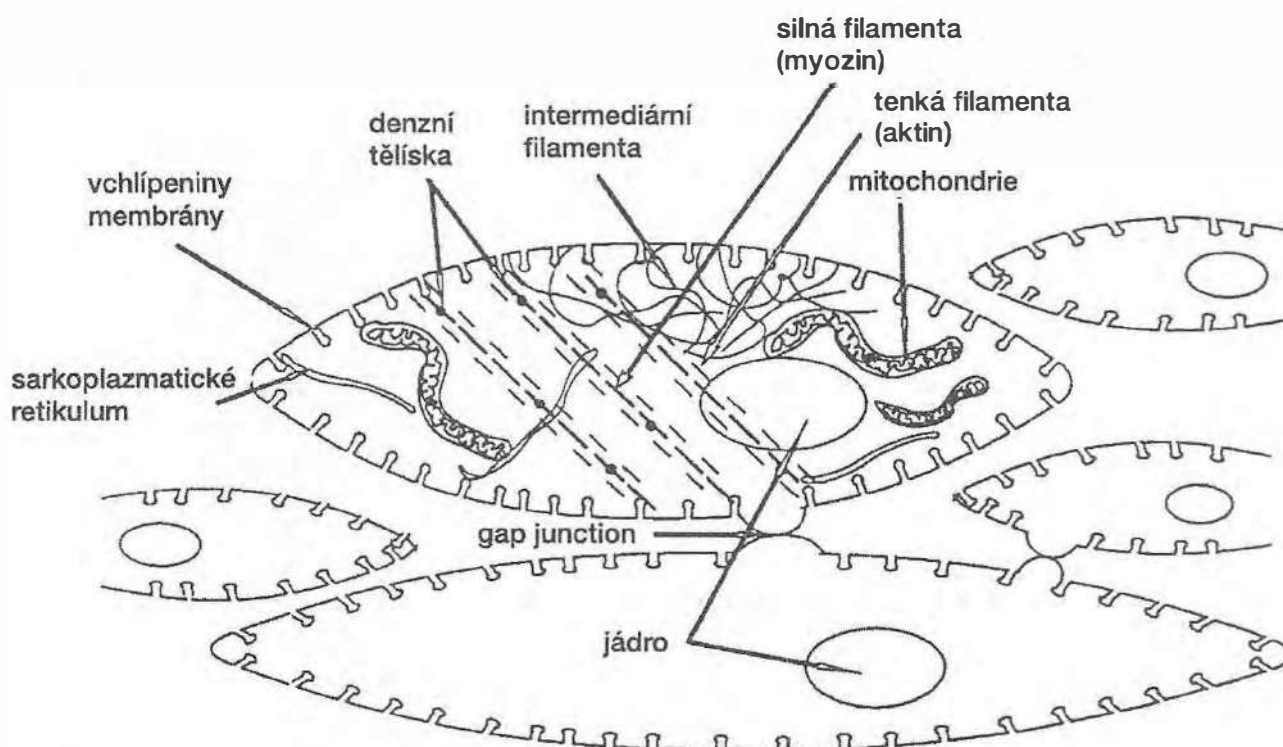
Tonus, který má podklad v elastických strukturách svalu, představuje příznivou výchozí polohu svalu pro kontrakci; existuje dlouhodobě, bez energetických nároků, nejeví únavu, ani nevykazuje činnostní potenciály.

Reflexní tonus má charakter slabé izometrické kontrakce. Je řízen signalizací ze svalových vřetének, která závisí na stupni natažení svalu a gama inervaci. Pro jeho udržování má význam i senzitivní inervace z okolí kloubů. Reflexní tonus např. také napomáhá rychlému uskutečnění náhlé kontrakce.

3.2 Hladká svalovina

Hladká svalovina tvoří stěny útrobu a s výjimkou kapilár i všech cév. Ve světelném mikroskopu není vidět příčné pruhování.

Hladký sval se jeví jako poměrně jednoduchá tkáň, vykazuje však různé variace struktury i fyziologických vlastností. Mezi hladkým a příčně pruhovaným svalem existují podobnosti i rozdíly. Buňky jsou mnohem menší (šířka 2–5 μm , délka 50–500 μm), často mají jen jedno jádro, jsou vřetenovitého tvaru a bez příčného pruhování viditelného optickým mikroskopem. Jejich **povrchová membrána** má množství buněčných receptorů a vytváří četné drobné vchlípeniny (obr. 3.10), v jejichž blízkosti se vyskytuje sarkoplazmatické retikulum (funkčně odpovídají T-tubulům?). Lze rozlišit dva základní typy hladkých svalů (existují však i smíšené typy). V tzv. **jednotkovém hladkém svalu** umožňují vzájemná spojení svalových buněk (**gap junctions**) elektrickou vazbu buněčných membrán a tím přenos depolarizace z jedné buňky na druhou. Svalovina orgánů tak tvoří **funkční soubuní** (syncytium). To se týká hlavně cirkulární svaloviny GIT a dutých orgánů, kde je až 240 spojení na jedné buňce. Na buňkách podélné svaloviny je jich jen velmi málo (nebo žádná); přesto jsou i tyto buňky elektricky propojeny. Mechanismus zatím není znám. **Akční potenciály** vznikající na povrchových membránách *také spouštějí kontrakci*, obdobně



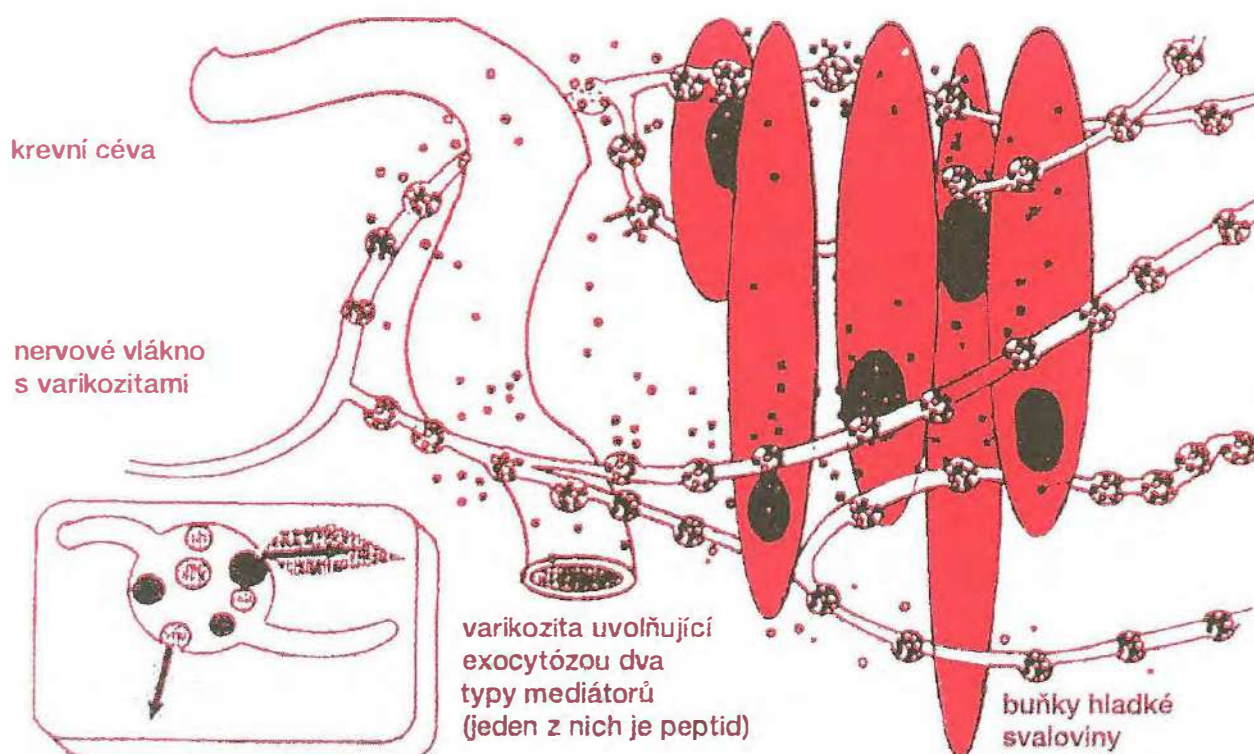
Obr. 3.10 Schéma složení buňky hladké svaloviny

jako u příčně pruhovaného svalstva. V hladké svalovině mnoha orgánů jsou speciální **pacemakerové buňky**, které rytmicky vytvářejí akční potenciály šířící se do okolních buněk a udržují tak svalový tonus hladkého svalstva. Svalovina arteriol, chámovodů, duhovky, ciliárních svalů tyto buňky nemá; zde se uplatňuje přímý excitační a inhibiční vliv autonomního nervového systému.

Druhý typ hladké svaloviny představuje tzv. **vícejednotkový hladký sval**, jehož buňky nejsou vzájemně propojeny, takže kontrakce se v něm prakticky nešíří. Vyskytuje se především tam, kde je třeba cíleného a jemného pohybu (např. m. ciliaris). Má vlastnosti v mnohém podobné svalů kosternímu, není však ovlivnitelný vůlí a je velmi citlivý na některé mediátory a hormony.

3.2.1 Propojení excitace a kontrakce

Morfologický obraz spojení mezi vegetativními nervovými vlákny a vlákny hladké svaloviny je jiný než u kosterního svalu a motorického nervu (obr. 3.11). Obvykle není popisováno spojení podobné neuromuskulární ploténce. V průběhu nervových vláken v místech, kde již vlákna nejsou kryta pochvami, se tvoří ztluštění (varikozity) vyplněné synaptickými váčky (vezikulami). Z varikozit jsou exocytózou váček uvolňovány různé mediátory (zakončení obsahují často kromě acetylcholinu či katecholaminů navíc i neuropeptidy). V blízkosti varikozit se často nacházejí také krevní cévy. Štěrbiny mezi varikozitami a membránou hladkého svalu jsou podstatně širší



Obr. 3.11 Schéma vztahů mezi nervovými vlákny a buňkami hladké svaloviny v GIT

než synaptické štěrby v CNS (vzdálenosti se pohybují od 10 do 100 μm). Varikozity, které jsou blíže k membránám svalových buněk, mají význam pro **přímé** řízení motoriky jednotlivých vláken hladkého svalstva.

Šíření podráždění v hladké svalovině je zajišťováno:

1. výše zmíněnými spojeními membrán (gap junctions) elektrotonicky,
2. postupným šířením vlny zvýšené koncentrace mediátoru v mezibuněčném prostoru (tomu odpovídají např. peristaltické pohyby).

Na **vzniku akčních potenciálů**, které nasedají na vlny depolarizace, se podílí **proud sodíkových a vápníkových iontů** směřující do nitra buňky. Tento fakt je prokázán tím, že jak tetrodotoxin (blok Na^+ -kanálů), tak i kobaltový ion (blok vápníkových kanálů) částečně snižují amplitudu akčních potenciálů a kobalt navíc brání vzniku kontrakce (viz podíl Ca^{2+} na jejím vzniku).

Blokádu kontrakce kobaltem lze vysvětlit tím, že hladká svalovina nemá tak výrazné sarkoplazmatické retikulum, z něhož by se při depolarizaci uvolňovaly vápenaté ionty v dostatečné koncentraci (viz T-tubuly), proto rozhodující podíl ionizovaného vápníku potřebného k zahájení stahu musí přicházet po otevření vápníkových kanálků z extracelulárního prostoru.

V buňkách jsou obvyklá kontraktilní vlákna (**aktin, myozin aj.**). Existují však některé významné odlišnosti v jejich stavbě, fyziologických vlastnostech, v jejich

uspořádání a v kvalitativním a kvantitativním zastoupení jednotlivých kontraktilních bílkovin. Vlákna jsou ukotvena v **denzích těliscích** a páscích z **aktininu** (analog Z-disku u kosterního svalstva). Myozin není zcela totožný s myozinem kosterního svalstva. Množství myozinu je 3krát nižší, množství aktinu zhruba 2krát vyšší než v kosterní a srdeční svalovině. Vyšší obsah aktinu je spojen s vyšším obsahem tropomyozinu, protože poměr aktin : tropomyozin je ve všech typech svalu zhruba stejný (6–7 : 1). Tenze a zkrácení jsou sice vyvolány vzájemnou interakcí myozinových a aktinových filament podobně jako v srdečním a kosterním svalu, ale protože nevytvářejí vysoce uspořádanou strukturu sarkomer (struktura sarkomer omezuje rozsah vztahu mezi délkou a tenzí) je rozpětí délky hladkého svalu, při kterém je možná aktivní tenze, mnohem větší než u příčně pruhovaných svalů. Hladký sval se může zkrátit až na 1/5 klidové délky a možnost reverzibilního protažení je také mnohem větší. Nápadný je v hladké svalovině velmi nízký obsah troponinu C, jehož funkci zde nahrazuje **kalmodulin**. Interakce myozinu s aktinem je řízena působením **komplexu kalmodulin-Ca²⁺** na kinázu myozinu. Ta katalyzuje fosforylaci hlavy myozinu (za využití cAMP) a aktivuje tak možnost vzniku aktomyozinového komplexu, generování síly a zkrácení. Při poklesu koncentrace Ca²⁺ se uvolní komplex calmodulin-Ca²⁺ a uplatní se cytoplazmatická fosfatáza, která myozin defosforyluje a vrátí tak do výchozího stavu s následnou relaxací.

3.2.2 Molekulární podstata kontrakce

Kontrakce jednotlivých vláken hladké svaloviny je na molekulární úrovni v mnohém podobná kontrakci ve vlákně **příčně pruhovaném**. I pro ně platí teorie posuvu filament a **vzniku příčných můstků** mezi aktinem a myozinem. Rychlost hydrolýzy ATP je v hladké svalovině menší. Vlastní proces kontrakce je regulován intracelulární hladinou kalcia. **Koncentrace Ca²⁺ v cytosolu** může být **zvýšena** jak vstupem **extracelulárního** vápníku, tak **uvolněním** z intracelulárních zásob, které jsou umístěny převážně v **sarkoplazmatickém retikulu**. Hladinu Ca²⁺ ovlivňují také **regulační proteiny** (kalmodulin, kaldesmon, kalponin). Vzhledem k tomu, že sarkoplazmatické retikulum je méně vyvinuto než u kosterního svalstva, hrají při regulaci a ukončení stahu významnou roli i další orgány, které vychytávají Ca²⁺, jako např. mitochondrie.

Depolarizace membrány (hlavně při akčním potenciálu) způsobí:

1. zvýšení difuze Ca²⁺ do buňky napěťově řízenými vápníkovými kanály povrchové membrány,
2. uvolnění Ca²⁺ ze sarkoplazmatického retikula buď přímým působením elektrického pole (vchlípeniny povrchové membrány?), nebo díky zvýšení hladiny Ca²⁺ (z extracelulární tekutiny) v cytosolu. Vzájemný podíl těchto mechanismů na zvýšení intracelulární hladiny Ca²⁺ může být poměrně variabilní. **Významnou úlohu hraje vždy Ca²⁺ z extracelulární tekutiny.**

Neurotransmitery, hormony i farmaka mohou způsobovat změny v intracelulární koncentraci Ca^{2+} , aniž mění polarizaci povrchové membrány. Mimo to, že přímo ovlivňují činnost iontových kanálů, stimuluji některé z nich uvolňování **intracelulárních mediátorů** (druhý posel – „second messenger“), které dokáží měnit aktivitu iontových kanálů, membránových iontových pump, nebo samotných kontraktilních proteinů.

(Např.: acetylcholin ve vazbě na membránový receptor aktivuje fosfolipázu C, ta hydrolýzou fosfatidylinositol-4,5-bisfosfátu v membráně vytvoří inositol-1,4,5-trifosfát a diacylglycerol, které oba působí jako druzí poslové. První uvolní Ca^{2+} ze sarkoplazmatického retikula, druhý aktivuje proteinkinázu C.)

3.2.3 Zevní projevy kontrakce hladké svaloviny

Většina aktivit souvisejících se vznikem příčných můstků a s přesuny Ca^{2+} je **podstatně pomalejší než u příčně pruhovaných svalů** (např. samo ohnutí hlavy myozinu je 100–1 000krát pomalejší). Také na přesuny Ca^{2+} se spotřebuje více času. Proto **kontrakce nastupuje pomaleji a déle přetrvává**.

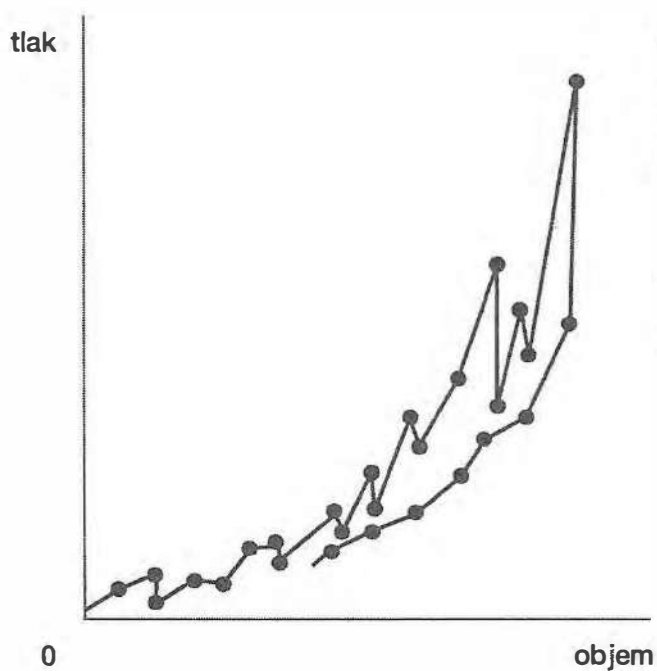
Hladké svalstvo GIT má některé vlastnosti, které hrají podstatnou roli v jeho funkci a přitom je i výrazně odlišuje od svaloviny kosterní. Zřetelně odlišné uspořádání aktinových a myozinových filament v hladké svalovině, pozorovatelné morfologickými technikami, umožňuje podstatně větší zkrácení svalových vláken. Přestože je počet myozinových vláken menší, vyvinutá tenze je stejná nebo dokonce vyšší než v kosterní svalovině.

Mezi amplitudou tetanického stahu (vzniká na podkladě salvy akčních potenciálů) a jednotlivého záškubu vlákna hladkého svalu je velký rozdíl. Maximální rychlost vzestupu kontrakce **je u hladkého svalu nižší než u kosterního svalu**, kde je jednotlivý záškub větší.

Hladké svalstvo se vyznačuje i velkou **roztlačností**. Prodloužení svalových buněk může být až desetinásobné (děloha, močový měchýř). Charakteristickou vlastností je také **plastičnost**, která se projevuje např. tím, že při zvětšující se náplni a tím i objemu dutého orgánu se napětí svalové stěny zpočátku příliš nemění a při dalším zvětšování náplně není růst napětí souvislý: je přerušovaný částečným ochabnutím k původní úrovni dokud nedojde k enormnímu protažení vláken (obr. 3.12).

3.2.4 Řízení kontrakce hladkého svalu

Aktivita hladkého svalstva je řízena **nervově** (sympatikus, parasympatikus a nervový systém gastrointestinálního traktu) a **humorálně**. Hladké svaly také reagují na mechanické podněty a jsou schopny i zcela autonomní aktivity. Podrobnosti k řízení hladkého svalstva jednotlivých systémů jsou uváděny v příslušných kapitolách.



Obr. 3.12 Změny tlaku v močovém měchýři člověka v průběhu plnění a vyprazdňování

Do měchýře se katérem přidávala voda po dávkách (levá část křivky). Zvětšení objemu se projevuje zvýšením tlaku, který pak klesá. Po aplikaci 700 ml se močový měchýř postupně po dávkách vyprazdňoval (pravá sestupná část křivky).

4 Fyziologie krve

Krev je jednou z hlavních součástí vnitřního prostředí organismu. Svým složením a funkcemi představuje životně důležitou tekutinu, která jako pohyblivé médium spojuje všechny orgány a tkáně v těle a má rozhodující homeostatický význam.

4.1 Obecné vlastnosti krve

Krev je suspenze buněčných elementů – červených a bílých krvinek a destiček – v krevní plazmě.

Objem krve činí 7 až 10 % celkové tělesné hmotnosti, resp. 2,4–2,8 l/m² tělesného povrchu. U dospělého člověka tomu odpovídá 4,5–6 litrů krve. Ženy mají o něco méně krve (ve vztahu k tělesné hmotnosti) než muži.

Za fyziologických podmínek dochází k mírnému zvětšení objemu krve u lidí, kteří se dlouhodobě pravidelně fyzicky namáhají, u osob žijících dlouho ve větší nadmořské výšce a u žen ve druhé polovině těhotenství. Objem se krátce zvětší po vypití velkého množství tekutiny.

Krev se ustavičně obnovuje. Obnovují se všechny její pravidelné komponenty, ovšem nestejnou rychlostí. Např. celkové množství červených krvinek se obnoví průměrně 3krát za rok.

Hematokrit: Méně než polovinu celkového objemu krve zaujímají červené krvinky. Tuto hodnotu označujeme jako hematokrit: činí u zdravého dospělého muže 44 ± 5 % a u ženy, která má méně erytrocytů, 39 ± 4 %. Novorozenec má hematokrit vyšší asi o 10 %. Za fyziologických podmínek stoupá hematokrit při delším pobytu ve velké nadmořské výšce.

4.2 Krevní plazma

Krevní plazma je nažloutlý, mírně opaleskující, slabě zásaditý vodný roztok bílkovin, elektrolytů a malých organických molekul. Její složení je za fyziologických podmínek stálé. Více než 70 % plazmy se vymění s intersticiální tekutinou v průběhu 1 minuty. Plazma není pouhé vehikulum pro krevní elementy a pro transport látek mezi různými orgány a tkáněmi, ale má též četné specifické funkce.

Objem plazmy činí u dospělého člověka okolo 5 % tělesné hmotnosti, čemuž odpovídá 2,8 až 3,5 l. Podíl plazmy z celkové extracelulární tekutiny je 25 %.

V plazmě připadá na vodu 91–92 % a 8–9 % na rozpuštěné látky. **Osmolalita plazmy** se pohybuje okolo 280–300 mOsm/l, její **pH** činí $7,4 \pm 0,04$ (neboli $[H^+]$ 40 nmol/l).

4.2.1 Anorganické látky v krevní plazmě

Hlavním kationtem v krevní plazmě je **sodíkový iont**, který je také hlavním kationtem v ECT. Nejdůležitějšími anionty jsou **anionty chloridové a hydrogenuhličkaté**. Kationty kalia, kalcia a magnezia a fosfátové a sulfátové anionty jsou přítomny pouze v malém množství (tab. 4.1).

Kalcium je v plazmě sice obsaženo pouze v relativně malém množství (tab. 4.1), z funkčního hlediska je však velmi významné. Důležitá a biologicky účinná je především jeho ionizovaná frakce (přibližně 50 %) z celkového množství (tab. 4.2). Vzhledem k tomu, že neionizované Ca je v plazmě především vázáno na karboxylové skupiny albuminů, vede pokles pH plazmy k uvolnění vazby a zvýšení množství Ca ionizovaného.

Tab. 4.1 Významné anorganické látky v krevní plazmě a jejich biologický význam

látky	koncentrace	význam
sodík	136–148 mmol/l	nezbytný pro udržování stálého osmotického tlaku, stálého objemu a pH ECT
draslík	3,7–5,0 mmol/l	nezbytný pro excitabilitu nervů a svalů, zejm. myokardu; hlavní kationt ICT
vápník	2,15–2,61 mmol/l	z celkové koncentrace je asi 46 % Ca nedifuzibilního, vázaného na bílkoviny; Ca difuzibilní činí asi 54 % (malá část, asi 6 %, připadá na nedisociované komplexy s různými malými anionty, 48 % jsou Ca^{2+}); nezbytné pro nervosvalový přenos, stažlivost srdečního svalu, srážení krve; ovlivňuje propustnost buněčných membrán
hořčík	0,66–0,94 mmol/l	má tlumivé účinky na nervovou dráždivost; nezbytný pro aktivitu enzymů
chloridy	95–110 mmol/l	spolu s Na^+ se podílejí na udržování osmolality, stálého objemu a pH ECT; důležité pro tvorbu HCl žaludeční šťávy
hydrogenkarbonát (HCO_3^-)	22–26 mmol/l	významný pro transport CO_2 a jako součást nárazníkové soustavy pro udržování pH ECT; je nestálý, snadno zaniká a snadno se vytvoří
anorganický fosfor	0,6–1,4 mmol/l	jako součást nárazníkové soustavy se uplatňuje při udržování pH ECT
železo – muži – ženy	12,0–27,0 $\mu\text{mol/l}$ 10,0–24,0 $\mu\text{mol/l}$	nezbytné pro tvorbu Hb v kostní dřeni; součást enzymů uplatňujících se při biologických oxidacích
jód	275–630 $\mu\text{mol/l}$	nezbytný pro tvorbu hormonů štítné žlázy
měď	12,0–22,0 $\mu\text{mol/l}$	součást některých enzymů; význam pro krvetvorbu

Tab. 4.2 Hladina plazmatického kalcia

	<i>mmol/l</i>	<i>podíl z celkové hladiny</i>
volné Ca ²⁺	1,03–1,23	0,475
Ca ²⁺ vázané na bílkoviny (nedifuzibilní)	1,14	0,460
CaHPO ₄	0,04	0,016
Ca-citrát	0,04	0,017
nedefinované složky	0,08	0,032
celkové kalcium	2,15–2,61	1,000

V krevní plazmě je ve srovnání s intersticiální tekutinou o něco více jednomocných kationtů a méně aniontů. V plazmě je totiž podstatně více bílkovin a obě tekutiny jsou odděleny kapilární membránou pro molekuly bílkovin relativně nepropustnou; nerovnoměrné rozdělení iontů je tedy výsledkem Donnanova efektu.

Elektrolyty krevní plazmy (sodík, chloridy a hydrogenkarbonáty) jsou významné pro její fyzikálně chemické vlastnosti jako je osmotický tlak, objem a pH. Celkový osmotický tlak krevní plazmy je 5150 mmHg; 96 % tohoto tlaku připadá na elektrolyty a jen 4 % na neelektrolyty. Obsah a funkce minerálních látek v plazmě jsou v tabulkách 4.1 a 4.2.

4.2.2 Bílkoviny krevní plazmy

Nejvíce pevných látek v plazmě připadá na bílkoviny, jichž je 60–80 g/l (v celém objemu plazmy je okolo 200 g bílkovin). Plazmatické bílkoviny se tradičně dělí na **albuminy**, **globuliny** a **fibrinogen**, přičemž poměr mezi albuminy a globuliny – albuminoglobulinový kvocient – se pohybuje mezi hodnotami 1,5–2,0. Globuliny se dále dělí na α_1 , α_2 , β_1 , β_2 a γ .

Moderní metody, které umožnily bohatou diferenciaci plazmatických bílkovin však ukázaly, že bílkovinných složek je mnohem více. V současné době bylo určeno více než 100 různých plazmatických bílkovin, jejich struktura a funkce. Prakticky všechny bílkoviny se speciálními funkcemi patří mezi globuliny. Zjednodušený přehled plazmatických bílkovin, jejich vlastností a funkcí je v tab. 4.3.

Plazmatické proteiny se tvoří většinou v játrech, imunoglobuliny v B-lymfocytech, resp. plazmatických buňkách (viz kap. 5). Jsou stále odbourávány a znovu tvořeny. Mezi jaterními, plazmatickými a tkáňovými bílkoviny existuje stálá výměna.

Tab. 4.3 Přehled vlastností a funkcí některých plazmatických bílkovin

<i>bílkovina</i>	<i>průměrná koncentrace (g/l)</i>	<i>molekulová hmotnost</i>	<i>funkce</i>
prealbumin	0,3	61 000	transport tyroxinu a trijodtyroninu, vitamínu A
albumin	42,0	69 000	onkotický tlak; transport mastných kyselin, bilirubinu, léků; sekundární nosič pro hem, tyroxin, kortizol; „rezervní bílkovina“
apolipoproteiny (globuliny)	4–9	200 000 - - 3 · 10 ⁶	transport triacylglycerolů, fosfolipidů, cholesterolu
haptoglobin (α ₂ -globulin)	0,4–1,8	85 000	váže hemoglobin uvolněný při intravaskulárním rozpadu erytrocytů
hemopexin (β ₁ -globulin)	0,7	57 000	váže hem (z hemoglobinu)
transferin (β ₁ -globulin)	2,9	77 000	transport železa)
ceruloplazmin (α ₂ -globulin)	0,35	160 000	transport mědi; enzym ferroxidáza
transkortin (α ₁ -globulin)	0,04	49 500	transport kortizolu
transkobalamin	94 · 10 ⁻⁸	60 000	transport vitamínu B ₁₂
α ₂ -makroglobulin	2,5	820 000	inhibice plazminu a proteináz, nosič některých cytokinů a hormonů
α ₁ -antitrypsin	2,5	50 000	inhibice proteináz (trypsinu, chymotrypsinu)
protein vázající kovy (α ₁ -globulin)	0,055	308 000	transport barya, stroncia, niklu
antitrombin III (α ₂ -globulin)	0,2	65 000	inhibice trombinu
fibrinogen	4,0	340 000	srážení krve
imunoglobuliny (γ-globulin)	15–16	150 000 - - 960 000	protilátky

4.2.2.1 Funkce plazmatických bílkovin

Funkce plazmatických bílkovin jsou velmi rozsáhlé a můžeme je přehledně rozdělit do několika skupin:

1. **Udržování objemu plazmy.** Stěna většiny systémových kapilár je volně propustná pro vodu a nízkomolekulární soluty, takže jejich koncentrace v plazmě i v intersticiální tekutině je prakticky stejná. Stejný je i osmotický tlak obou tekutin. V krevní plazmě je však podstatně více bílkovin a jejich molekuly uplatňují na kapilární membráně osmotický neboli **onkotický tlak** 25–30 mmHg. Tento tlak je sice vzhledem k nízké molární koncentraci plazmatických proteinů velmi malý, ale má značný biologický význam: nasává vodu z intersticia do kapilár. Proti němu působí hydrostatický tlak v cévách; obě tyto síly jsou odpovědné za udržení stálého objemu intravaskulární tekutiny.
2. **Transportní funkce** plazmatických bílkovin. Díky svému velkému povrchu vážou a transportují plazmatické bílkoviny celou řadu pro organismus významných látek. Patří sem relativně malé molekuly minerálů, hormonů, vitaminů, barviv, léků apod. Vazba menších molekul na bílkoviny snižuje jejich osmotickou účinnost a chrání je před vylučováním ledvinami. Významná je tato forma transportu pro látky nerozpustné ve vodě (především tuky). Vazba látek na bílkoviny je reverzibilní. Látky jsou takto roznášeny z místa resorpce, produkce nebo zásoby do cílových tkání a orgánů.
3. **Udržování izohydrie.** Při normálním pH krve se chová většina bílkovin jako slabé kyseliny, vážou vodíkový iont. Tento iont mohou uvolnit a stát se proteinátovými anionty. Jakmile klesne pH, slučují se tyto anionty s H^+ . Bílkoviny krevní plazmy se tak uplatňují jako významný nárazníkový systém.
4. **Nutriční význam.** V organismu neexistuje proteinová zásoba v pravém slova smyslu. Za určitých okolností (jako je např. bílkovinná karence, hladovění aj.) mohou být mobilizovány některé tělesné bílkoviny, především z krevní plazmy. Jejich odbouráváním jsou získávány aminokyseliny pro syntézu životně nezbytných proteinů.
5. **Význam pro suspenzní stabilitu krve.** Normální hladina a složení plazmatických bílkovin jsou důležitým faktorem při zachování stability krevní suspenze.
6. **Proteolytické systémy** krevní plazmy jsou čtyři: koagulační, kininový, fibrinolytický a komplement. Všechny tyto proteolytické systémy jsou tvořeny souborem enzymů v neaktivní podobě a dalších proteinů. Za určitých speciálních okolností se první článek systému aktivuje a spouští kaskádovitou aktivaci dalších složek, což vede k vytvoření produktů se specifickým účinkem, např. srážení krve vytvořením trombinu, lýza bakterií a opsonizace materiálů pro fagocytózu složkami komplementu (viz kap. 5).
7. **Plazmatické inhibitory proteáz.** Tyto bílkoviny inhibují proteolytické enzymy, uvolněné např. ze stimulovaných leukocytů, některé koagulační a fibrinolytické enzymy aj.
8. **Obrana organismu proti infekci.** Mezi γ -globuliny patří imunoglobuliny. Jsou to cirkulující protilátky proti různým antigenům, skupinové izohemaglutininy a protilátky vzniklé autoimunizací.

4.2.3 Ostatní organické součásti krevní plazmy

Funkčními složkami krevní plazmy, které určují její nejdůležitější charakteristiky, jsou elektrolyty a bílkoviny. Ostatní látky v plazmě jsou malé organické molekuly, jejichž vliv na fyzikálně chemické vlastnosti plazmy je nepatrný. Je to heterogenní

skupina substancí (tab. 4.4), pro které je plazma v podstatě vehikulem; jejich hladina však představuje důležitý ukazatel kinetiky těchto látek v organismu. Stálá plazmatická koncentrace je u řady z nich výsledkem složitých regulačních mechanismů. Kromě látek uvedených v tab. 4.4 transportuje krevní plazma hormony, vitaminy, enzymy, případně léky apod.

Tab. 4.4 Organické látky v krevní plazmě (kromě bílkovin)

<i>látka</i>	<i>koncentrace</i>
dusíkaté látky nebílkovinné – celkem	0,2–0,4 g/l
aminokyseliny	2,3–3,9 mmol/l
močovina	3,0–7,6 mmol/l
kyselina močová	200–420 μ mol/l
kreatin	0,06–0,10 mmol/l
kreatinin	55–110 μ mol/l
amoniak	0,058–0,176 mmol/l
bilirubin	3,3–18,0 μ mol/l
glukóza	3,3–6,1 mmol/l
laktát	0,55–2,22 mmol/l
pyruvát	55,0–97,0 μ mol/l
citrát	0,06–0,12 mmol/l
lipidy (celková lipemie)	4,0–9,0 g/l
triacylglyceroly	0,50–1,80 mmol/l
fosfolipidy	1,8–2,5 g/l
cholesterol celkový	3,5–5,2 mmol/l
volné mastné kyseliny	0,3–1,0 mmol/l
acetonové látky celkové	14,0–30,0 mg/l
kyselina acetoctová	1,34–12,4 μ mol/l

4.3 Krev jako nárazníkový systém

Normální pH arteriální krve činí $7,4 \pm 0,04$, venózní krev má pH nižší. Jako acidózu označujeme hodnoty pH arteriální krve nižší než 7,36; alkalóza je při pH vyšším než 7,44. Hranice pH slučitelné se životem jsou 7,0 a 7,8.

Zmenšování vlivu silných kyselin a bází na acidobazickou rovnováhu vnitřního prostředí zajišťuje systém nárazníků. Nárazníkové systémy krve jsou čtyři: **hydrogen-**

karbonátový, hemoglobinový, proteinový a fosfátový. Všechny čtyři systémy činí z krve nejvýznamnější regulátor acidobazické rovnováhy. Činností nárazníkových systémů se výkyvy pH krve úplně nepotlačí, ale značně zmírní. Malé kolísání pH, které takto vzniká, je důležitým faktorem pro ovlivnění vazby a uvolňování kyslíku z hemoglobinu, pro regulaci dýchání a další fyziologické děje. Bližší podrobnosti o acidobazické rovnováze jsou v kap. 13.

4.4 Tvorba krevních elementů

Krevní buňky, tj. červené a bílé krvinky a krevní destičky, mají omezenou dobu života, od několika hodin do týdnů až měsíců (s výjimkou některých dlouhožijících lymfocytů). To znamená, že krvinky a destičky neustále opouštějí cirkulaci a zanikají. Mají-li být v krvi udržovány je jejich normální počty, musí být jejich naprogramovaná smrt kompenzována jejich neustálou produkcí. Má-li tato produkce probíhat nerušeně po celý život, musí existovat taková buněčná populace, která je nepřetržitým zdrojem krevních buněk a ve které jsou buňky, které ji opustily, nutně nahrazovány množением zbylých. Takovou buněčnou populací jsou krvetvorné kmenové buňky.

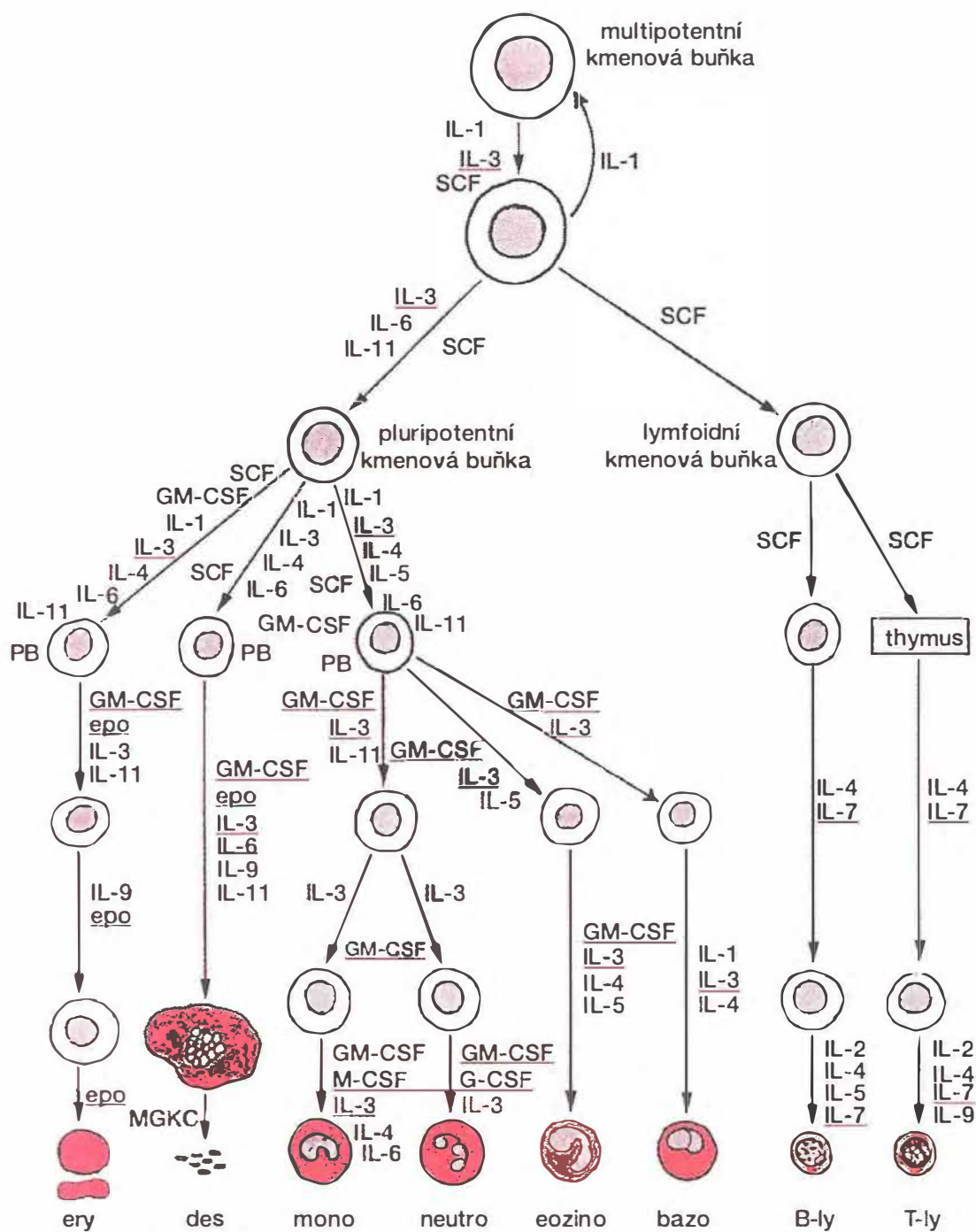
4.4.1 Krvetvorné kmenové buňky

Výchozí buňkou pro všechny formované krevní elementy je **multipotentní** (též totipotentní) **kmenová buňka** (obr. 4.1), která má kapacitu dát vznik až osmi specifickým buněčným liniím: erytroidní, granulocytární (neutrofily, eozinofily a bazofily), monocytární, megakaryocytární a lymfoidní (B- a T-lymfocyty). Kmenové buňky jsou primitivní nediferencované buňky a nelze je rozlišit od jiných typů jaderných buněk v krvetvorné tkáni.

Kmenová buňka je charakterizována dvěma základními vlastnostmi (obr. 4.2):

1. **schopností sebeobnovy**, tj. jejím dělením vznikne nová kmenová buňka,
2. **schopností se diferencovat** do několika individuálních vývojových linií, na jejichž konci je zralá krvinka nebo megakaryocyt (který se pak rozpadne na destičky).

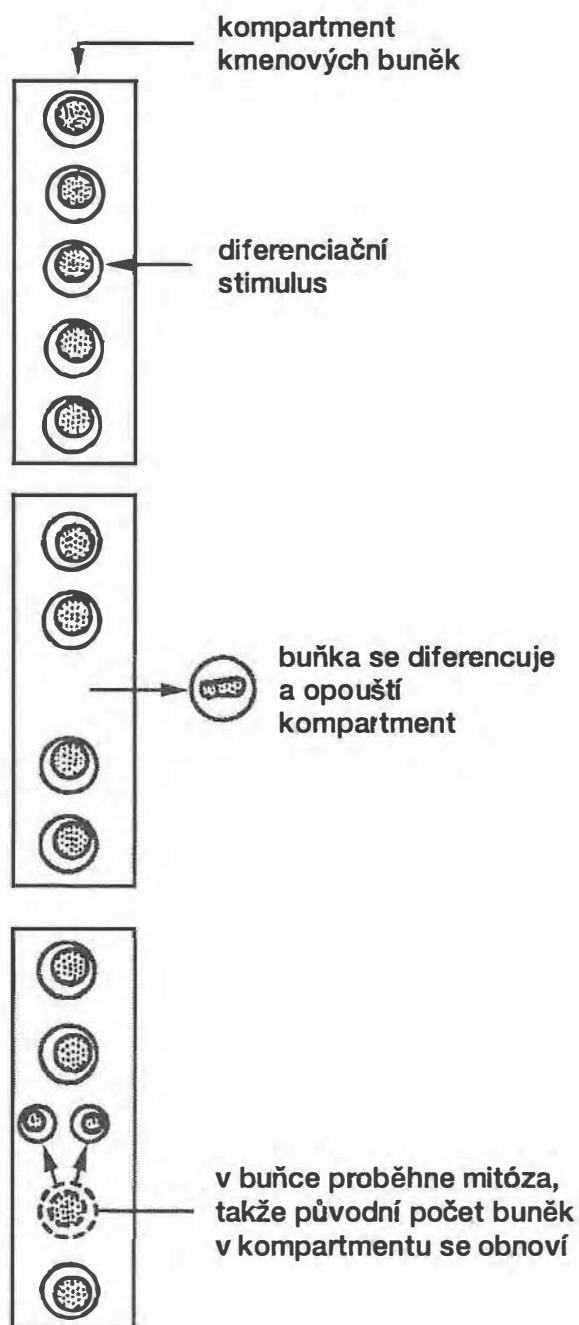
Schopnost sebeobnovy (obr. 4.2) je základním předpokladem nevyčerpatelnosti kmenových buněk: díky této sebereprodukci se jejich počet bez ohledu na věk organismu nemění a vytváří tak trvalé zásoby pro celoživotní produkci funkčně specializovaných krevních elementů. Každá kmenová buňka, která se začne diferencovat, je nahrazena dělením (sebe nebo některé ze zbylých buněk).



Obr. 4.1 Vývoj krevních elementů z krvetvorných kmenových buněk (upraveno podle Clarka a Kamene, 1987, doplněno a aktualizováno)

Schéma zahrnuje hlavní růstové faktory a cytokiny, které se uplatňují při buněčné proliferaci a diferenciaci a znázorňuje složitost procesů krvetvorby.

SCF (Stem Cell Factor) – faktor kmenových buněk, IL – interleukiny (nejdůležitější pro krvetvorbu je IL-3), CSF – Colony Stimulating Factor (viz text): GM-CSF – pro granulo- a monocytární linii, G-CSF – pro granulocyty, M-CSF – pro monocyty; PB – progenitorová buňka, epo – erythropoetin, TPO – trombopoetin, ery – erytrocyt, MGKC – megakaryocyt, des – destičky, mono – monocyty, neutro – neutrofilní, eozino – eozinofilní, bazo – bazofilní granulocyty; B-ly a T-ly – lymfocyty



Obr. 4.2 Schematické znázornění sebeobnovy kmenových buněk

Kmenové buňky se vyskytují v místech, kde fyziologicky populace krevních buněk vznikají. V embryonálním a fetálním vývoji se stěhují tak, jak se mění lokalizace hematopoézy, až skončí v kostní dřeni, kde pak u člověka probíhá krvetvorba po celý život.

Hematopoetické kmenové buňky mají schopnost se diferencovat do jednotlivých vývojových linií krevních buněk. Ovšem nediferencují se do morfoloogicky rozpoznatelných prekursorů, ale vznikají z nich **progenitorové buňky**, které se zadávají do jednotlivých linií, dělí se a dále se diferencují ve stále zralejší progenitory, až nakonec

vznikne proerytoblast, myeloblast a megakaryoblast. Multipotentní buňka dá vznik kmenové buňce pro lymfoidní elementy a **pluripotentní kmenové buňce**, z níž se pak diferencují progenitory všech ostatních řad (viz obr. 4.1). Diferenciací kmenové buňky do určité speciální buněčné linie je zahájena ireverzibilní cesta, která končí zralým, funkčně specializovaným elementem, odsouzeným po určité době k zániku.

4.4.2 Hematopoetické mikroprostředí a řízení krvetvorby

Normální krvetvorba vyžaduje podpůrnou tkáň, která se hematopoetických procesů aktivně zúčastňuje. O tom svědčí mimo jiné především skutečnost, že transplantované kmenové buňky se sice zachycují v různých tkáních, ale krvetvorba se rozvine jen v místech, kde normálně dříve probíhala a kde se zachovalo hematopoetické stroma. Hematopoetické mikroprostředí se skládá z **buněk stromatu kostní dřene, extracelulární matrix, rozpustných růstových faktorů a cytokinů** (viz kap. 5). Sama krvetvorba je pak komplexní soubor dějů, v nichž spolu jednotlivé složky navzájem reagují. Vzájemnou regulační informaci zprostředkovávají látkové faktory, které usměrňují lokalizaci krvetvorných buněk uvnitř mikroprostředí, iniciaci a průběh jednotlivých vývojových programů, buněčnou migraci a výstup zralých buněk do oběhu (viz obr. 4.1).

Růstové faktory krvetvorby jsou glykoproteiny, produkovány buňkami mikroprostředí v kostní dřeni, zejména fibroblasty a endotelovými buňkami. Protože byly původně objeveny při pokusech s růstem kolonií krvetvorných buněk v buněčných kulturách, dostaly název „colony stimulating factors (CSF)“, tj. faktory stimulující kolonie. Řídí především celoživotní sebeobnovu krvetvorných kmenových buněk v kostní dřeni a proliferaci zárodečných buněk jednotlivých vývojových řad. Růst diferencovaných buněk těchto řad regulují peptidy cytokiny (většinou interleukiny – viz kap. 5), produkovány převážně leukocyty a makrofágy. Existují i látky, které působí inhibičně a proliferaci krvetvorných buněk omezují (např. interferony). Pro tvorbu červených krvinek je naprosto nezbytný hormon **erythropoetin**.

Je velmi pravděpodobně, že linii diferenciace může určovat rovnováha mezi růstovými faktory. Tato linie není primitivní kmenové buňce předurčena a není její vnitřní vlastností, ale je zřejmě dána poměrem faktorů přítomných v okolním buněčném prostředí. Porucha v řízení sekrece stimulačních nebo inhibičních faktorů v kostní dřeni může přispívat k proliferaci maligních buněk (např. leukemie) nebo naopak k patologii selhání dřevňové funkce (např. aplastická anémie).

Význam látkových růstových faktorů a cytokinů pro procesy krvetvorby byl experimentálně doložen a řady z nich se již používá i terapeuticky.

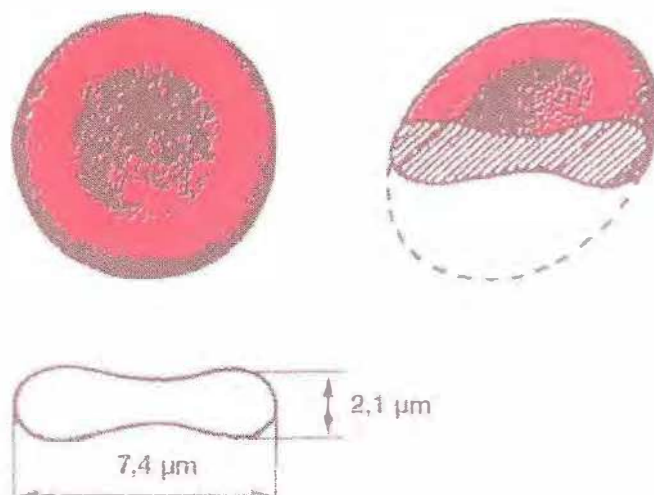
4.5 Červené krvinky

Červená krvinka – **erytrocyt** – je jednou z nejspecializovanějších a zároveň nejjednodušších buněk. Je dokonale přizpůsobená své funkci – transportu dýchacích plynů mezi plicními alveoly a tkáněmi.

Erytrocyt je bezjaderná buňka, která při svém vyžívání pozbyla i ostatních cytoplazmatických organel. Má jedinečný tvar bikonkávního disku (obr. 4.3), jehož průměr se v suchém nátěru pohybuje okolo střední hodnoty $7,4 (\pm 0,5) \mu\text{m}$ a jehož tloušťka činí $2,5 \mu\text{m}$, uprostřed $0,8 \mu\text{m}$. Povrch erytrocytu měří asi $130\text{--}140 \mu\text{m}^2$, objem činí $85 \pm 10 \text{ fl } (\mu\text{m}^3)$. V krvi se normálně vyskytují krvinky menší a větší (mikrocyty a makrocyty) než normocyty. Tento stav se označuje jako **fyzilogická anizocytóza** a graficky jej vyjadřuje Priceova-Jonesova křivka (obr. 4.4).

Obr. 4.3 Tvar a rozměry červených krvinek

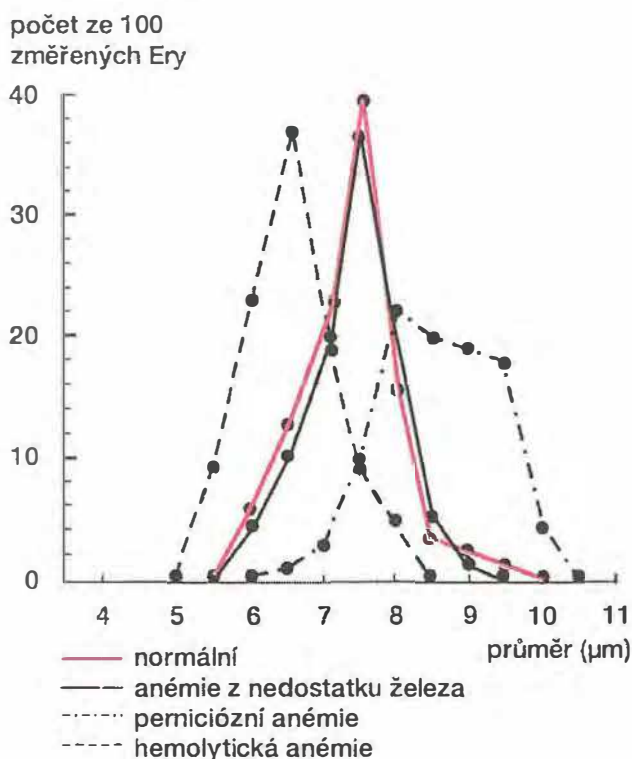
Vlevo nahoře při pohledu shora, vlevo dole průřez, vpravo šikmý průmět



Červených krvinek je více u mužů než u žen. **Muži mají $4,3\text{--}5,3 \cdot 10^{12}$ erytrocytů/l krve, ženy $3,8\text{--}4,8 \cdot 10^{12}$ l krve.** Počet erytrocytů je u dospělého člověka velmi stálá hodnota, která se mění u téhož jedince v nepatrném rozmezí.

Silným podnětem pro zvýšení počtu erytrocytů je pokles parciálního tlaku kyslíku v arteriální krvi. Proto jich přibývá – zpočátku relativně, později absolutně – při pobytu ve velké nadmořské výšce. Vyšší počet erytrocytů nacházíme u novorozence (arteriální krev plodu se sytí kyslíkem v placentě při nižším parciálním tlaku).

Erytrocyty jsou svým tvarem, rozměry a počtem perfektně uzpůsobeny své funkci. Bikonkávní tvar zvětšuje povrch erytrocytu asi o 30 % proti kouli stejného objemu. Tím se zvětšuje plocha pro difuzi kyslíku. Důležité jsou i rozměry a počet. Malé červené krvinky mají vzhledem ke svému objemu relativně velký povrch; výhodnější je proto velký počet malých erytrocytů. Součet povrchů červených krvinek v těle je asi 3820 m^2 , což je hodnota 2000krát větší než povrch celého těla. Povrch krvinek aktuálně přítomných ve vlasečnicích, kde probíhá výměna dýchacích plynů, činí přibližně 130 m^2 .



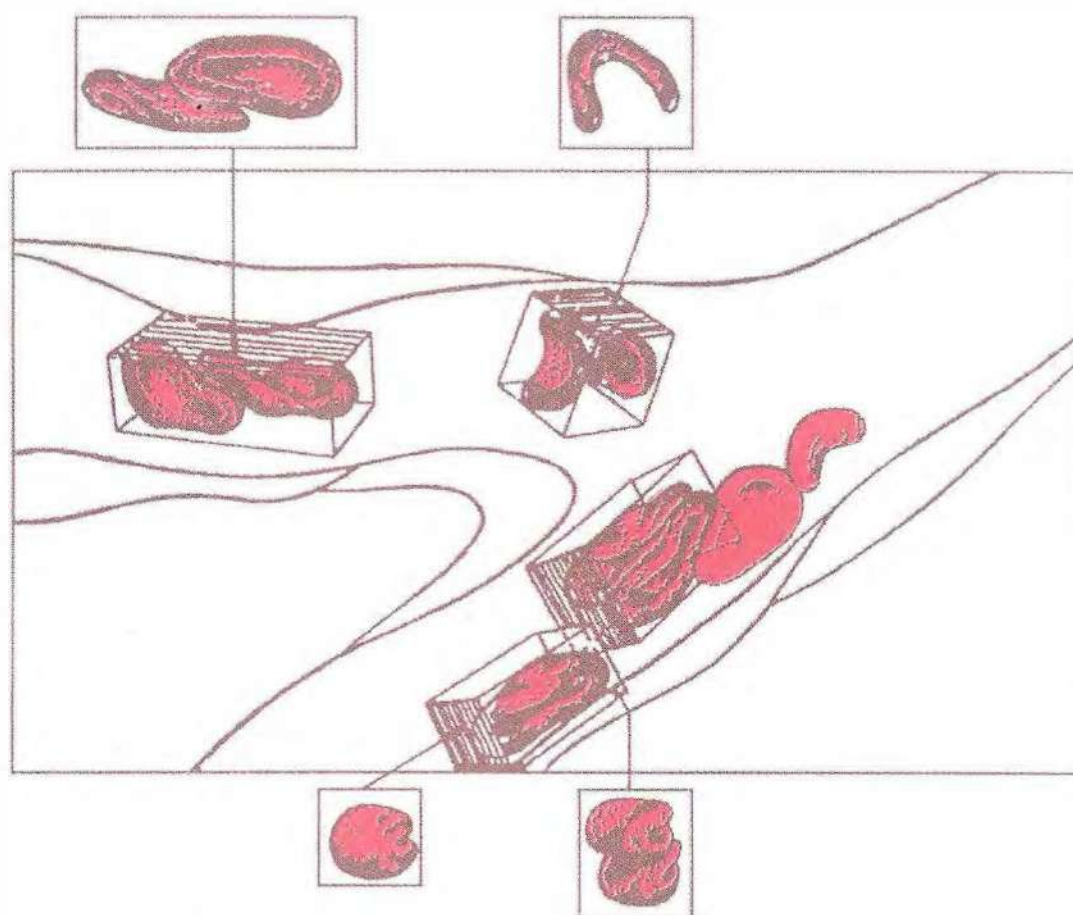
Obr. 4.4 Priceova-Jonesova křivka
Červená uprostřed normální, ostatní u různých krevních chorob.

Bikonkávní tvar je důležitý i pro tvarovou přizpůsobivost červených krvinek, která hraje rozhodující úlohu při průchodu krvinek mikrocirkulací. **Erythrocyty se mohou deformovat** (obr. 4.5) a prodírat kapilárami o průměru 2–3 μm nebo úzkými skulinami v červené pulvě sleziny a potom opět obnovit svůj původní tvar. Kdyby totiž byly červené krvinky kulovité, jejich membrána by se při průchodu uzounkými cévami příliš napínala. Deformabilita erythrocytů je tedy funkcí jejich tvaru, tj. přebytku povrchu ve vztahu k objemu. Dále se uplatňují viskoelastické vlastnosti jejich membrány a malá viskozita hemoglobinu uvnitř erythrocytů.

4.5.1 Membrána červených krvinek

V červených krvinkách připadá na vodu okolo 60 %, na sušinu 40 %; 95 % sušiny tvoří červené krevní barvivo – hemoglobin. Zbytek připadá na ostatní proteiny, lipidy, malé množství sacharidů a elektrolyty. Prakticky všechny lipidy jsou součástí erythrocytární membrány a představují asi 50 % její hmotnosti. Hlavní funkcí membrány je řídit a kontrolovat výměnu látek mezi intracelulárním a okolním prostředím a udržovat tvar erythrocytů.

Asi 1/4 membránových bílkovin tvoří periferní vláknitý protein **spektrin**, lokalizovaný na vnitřním povrchu membrány; spektrin je hlavní složkou membránového skeletu. **Membránový skelet** má podobu dvojrozměrné sítě pokrývající cytoplazmatický povrch membrány těsně pod lipidovou dvojrůstvou (obr. 4.6). Je nezbytný pro strukturní integritu membrány erythrocytu, pro udržení jeho tvaru, pro jeho deformabilitu a pro schopnost tvar obnovit. Tyto schopnosti erythrocytů jsou rozhodující pro jejich přežití.

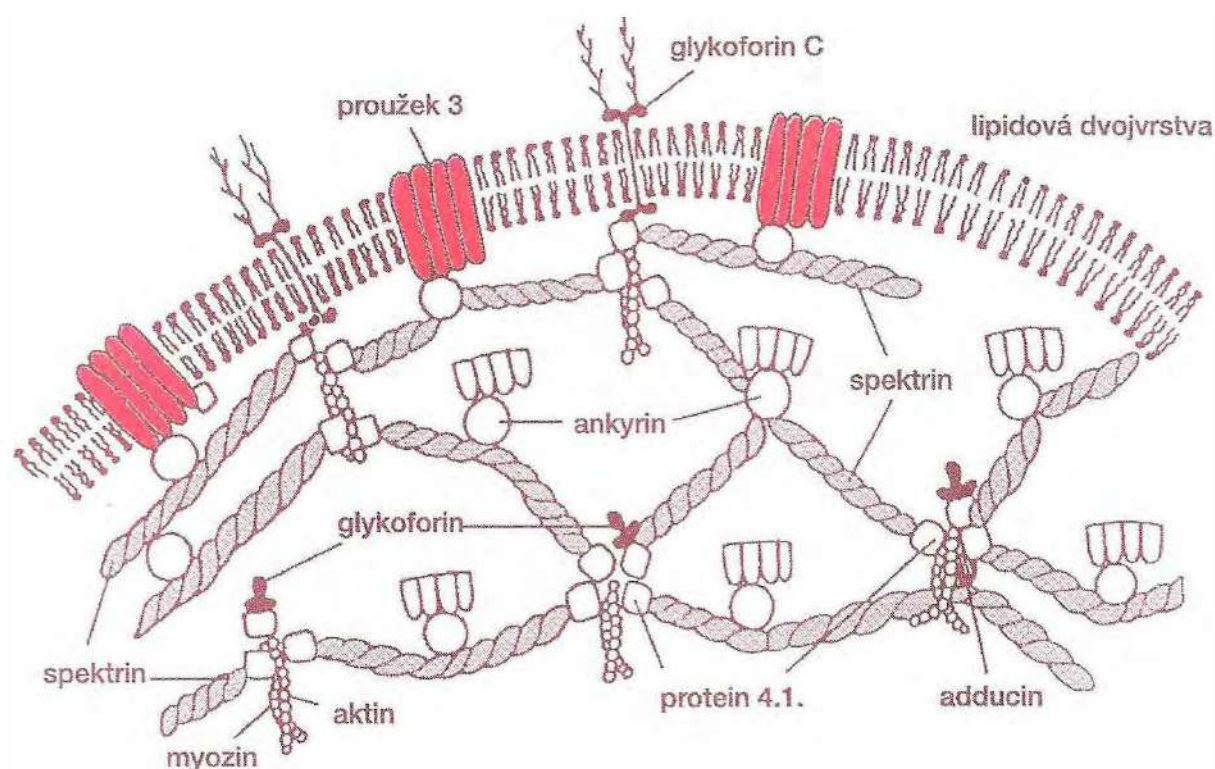


Obr. 4.5 Tvarové změny erytrocytů v proudící krvi (ve venule)
Podle fotomikrogramu pořízeného in vivo v lidské pojivé tkáni; zvětšeno 2750krát)

Červené krvinky musí během svého života překonat nejrůznější fyzikální i chemické stresy. Jsou unášeny krevním proudem, víří v místech turbulence, narážejí v oblastech větvení cév, prodírají se tak úzkými kapilárami a slezinnými sinusy, že se musí zmenšit, přesněji řečeno zúžit až na $1,5 \mu\text{m}$, prožívají výkyvy pH plazmy, změny osmolality v ledvinách. Za svůj život projdou celým plicním a systémovým oběhem asi 170tisíckrát. Přesto si po celou dobu své existence zachovávají strukturní integritu své membrány.

Velký glykoprotein „proužek 3“ (též nově kapnoforin) tvoří asi 1/4 membránových bílkovin a kromě kotvení skeletu má významnou funkci **kanálu pro anionty** (aniontový výměník). Prostupují jím mj. anionty Cl^- dovnitř a ven z erytrocytu. V erytrocytární membráně je celá řada enzymů včetně $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -pumpy, kalciové pumpy a enzymů důležitých pro metabolismus erytrocytu.

Další skupinu tvoří molekuly na zevním povrchu erytrocytární membrány. Patří sem především receptory (glykoproteiny) pro hormony a jiné působky, antigeny krevních skupin (rovněž většinou glykoproteinové povahy) a jiné kontaktní molekuly.



Obr. 4.6 Schematický model bílkovin membrány lidského erythrocytu

Na vnitřní straně je znázorněno uspořádání membránového skeletu. Spektrin spolu s „proužkem 4“ a aktinem (a myozinem) jsou připojeni k „proužku 3“ bílkoviny ankyrinu, adducin je spojovací bílkovina skeletu, kotvícího i ke glykoforinu C (upraveno podle Vann Bennetta, 1990).

4.5.2 Metabolismus erythrocytů

Červená krvinka pozbývá při svém vývoji jádra a buněčných organel a ztrácí tak schopnost syntetizovat proteiny i hem a většinu schopností aerobního metabolismu. Její uspořádání a činnost jsou zaměřeny na její hlavní funkci – transport dýchacích plynů. Erythrocyty potřebují energii především pro udržení tvaru a funkce membránového skeletu, pro udržení hemoglobinu ve funkční podobě a pro zachování nízkého obsahu Na^+ a Ca^{2+} a vysokého K^+ uvnitř buňky. Vzhledem k vysoké koncentraci hemoglobinu uvnitř erythrocytů je v nich celkový obsah iontů nižší než v ostatních buňkách.

Produkce energeticky bohatých sloučenin v červených krvinkách závisí především na **anaerobní glykolýze** (Embdenův-Meyerhofův cyklus) (90 % utilizace glukózy v erythrocytu). Boční sled reakcí (Rapoportův-Lüberingův zkrat) vede k produkci hlavního fosforylovaného meziproductu v erythrocytech, **2,3-bisfosfoglycerátu** (2,3-BPG), který se reverzibilně váže v molekule deoxygenovaného hemoglobinu a snižuje tím jeho afinitu ke kyslíku. Malá část glukózy (10 %) se využívá aerobně hexózomonofosfátovým zkratem.

4.5.3 Hemolýza

Červené krvinky jsou přes svou značnou pružnost a deformovatelnost citlivé vůči různým vlivům. Jejich membrána se reverzibilně nebo ireverzibilně porušuje některými fyzikálními a chemickými činiteli a obsah erytrocytu vytéká ven z buňky. Tento jev se nazývá hemolýza.

Osmotická hemolýza. V hypotonickém prostředí přijímají krvinky vodu, zduřejí a v důsledku toho se mění v kouli. Dojde ke vzniku membránových defektů, jimiž uniká hemoglobin a další látky. Normální erytrocyty mají vůči hypotonickým roztokům odolnost, tj. začnou hemolyzovat až při určitém stupni hypotonicity prostředí, jemuž jsou vystaveny. Starší erytrocyty jsou fragilnější a hemolyzují dříve.

V hypertonickém roztoku naopak krvinky vodu odevzdávají a srašňují se; tato změna tvaru může být tak intenzivní, že dojde rovněž k poškození membrány.

Fyzikální hemolýza nastává např. při silném třepání, šlehání, působení ultrazvuku, vysoké nebo nízké teploty apod.

Chemická hemolýza spočívá v účinku látek, které rozpouštějí nebo chemicky reagují s lipidy v erytrocytární membráně. Sem patří vliv tukových rozpouštědel, silných kyselin a zásad, látek silně snižujících povrchové napětí, rostlinných glykosidů saponinů apod.

Toxickou hemolýzu mohou způsobit některé bakteriální toxiny, nebo hadí, protozoární či rostlinné jedy.

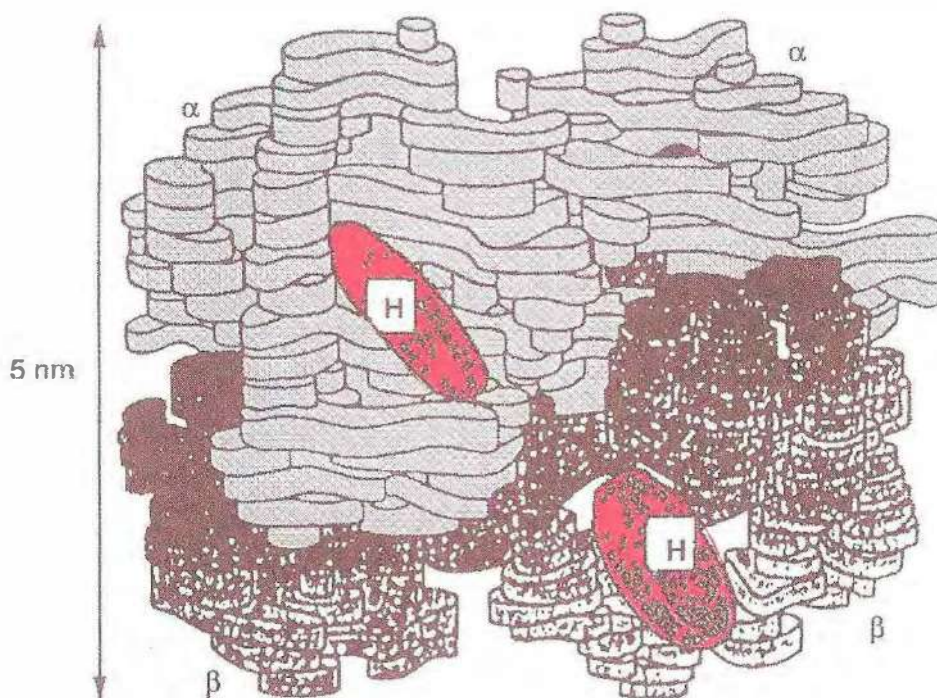
Imunologická hemolýza nastává hlavně jako patologický fenomén působením komplementu. Jeho lytickými účinky vznikají membránové defekty a z buňky unikají makromolekuly i bez osmotického zduření (např. při inkompatibilní transfuzi).

4.6 Hemoglobin

Nejdůležitější složkou erytrocytů je červené krevní barvivo – hemoglobin. Hemoglobin má schopnost volně a reverzibilně vázat a uvolňovat molekulární kyslík. Kromě toho se účastní transportu oxidu uhličitého a uplatňuje se jako nárazníkový systém krve.

Hemoglobin – jedna z nejvýznamnějších molekul živočišné říše – je konjugovaná bílkovina, která se skládá ze čtyř subjednotek (obr. 4.7). Každou subjednotku tvoří polypeptidový řetězec, ke kterému se váže prostetická skupina hem. **Hem** je komplexní sloučenina, tvořená protoporphyrinem IX (tetrapyrolový kruh) s centrálním atomem dvojmocného železa.

Čtyři polypeptidy tvoří bílkovinu **globin**, která zaujímá asi 96 % molekuly hemoglobinu. Vždy dva a dva polypeptidové řetězce jsou stejné, jednotlivé typy řetězců se liší sekvencí aminokyselin. V lidských hemoglobinech jsou zastoupeny řetězce α , β , γ , δ , ϵ , a ζ (zéta). Všechny lidské hemoglobiny mají stejný hem; odlišnosti tkví v globinové složce. Molekula hemoglobinu má zhruba sférický tvar, její hmotnost činí 64 500.



Obr. 4.7 Model molekuly hemoglobinu A

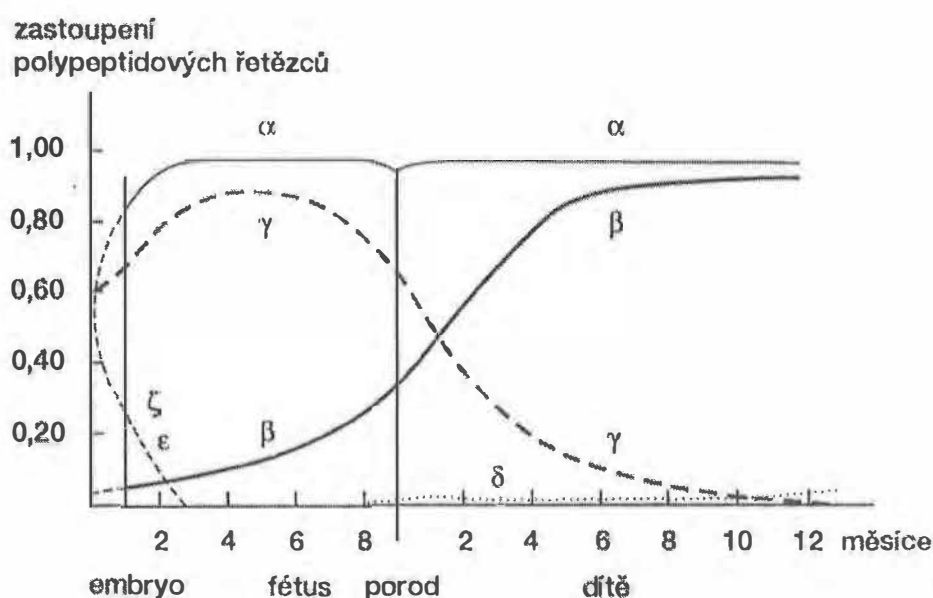
Čtyři peptidové řetězce vážou každý po jednom hemu (kotouče H); α -řetězce jsou světlé, β -řetězce tmavé.

4.6.1 Typy hemoglobinu

V průběhu vývoje lidského jedince se postupně vytváří několik heterogenních hemoglobinů (obr. 4.8). U zárodku jsou to **embryonální hemoglobiny** Portland, Gower 1 a Gower 2, ve kterých jsou zastoupeny řetězce ζ , ϵ , α a γ . **Fetální hemoglobin**, HbF, má dva řetězce α a dva γ ($\alpha_2\gamma_2$). **Hemoglobin dospělého typu** HbA ($\alpha_2\beta_2$) zamění po narození fetální hemoglobin; podíl HbA₂ ($\alpha_2\delta_2$), tzv. minor komponenty, tvoří v dospělosti asi 2 %.

4.6.2 Vazba hemoglobinu s kyslíkem

Vazbou hemoglobinu s kyslíkem vzniká **oxyhemoglobin**. Jedna molekula hemoglobinu může vázat čtyři molekuly kyslíku. Když jeden ferrohlem naváže O₂, ovlivní to vzdálenější části molekuly Hb a usnadní se vazba s O₂ pro ostatní hemy. Celý děj bývá označován jako **interakce hem-hem**. Z důvodu tohoto alosterického efektu má vazebná křivka Hb charakteristické sigmoideální zakřivení (viz kap. 7).



Obr. 4.8 Zastoupení polypeptidových řetězců v jednotlivých typech hemoglobinu během ontogeneze

Afinita hemoglobinu ke kyslíku je ovlivněna několika faktory: pokles pH a vzestup $p\text{CO}_2$ usnadňují uvolnění kyslíku z oxyhemoglobinu (**Bohrův efekt**). Podobně působí i zvýšení teploty. Naopak zvýšení pH, pokles $p\text{CO}_2$ a pokles teploty afinitu Hb ke kyslíku zvyšují. Zvýšení produkce 2,3-BPG v krvinkách snižuje afinitu Hb k O_2 a facilituje oxygenaci tkání, zatímco úbytek 2,3-BPG má opačný efekt; 2,3-bisfosfoglycerát se totiž váže v centrální dutině deoxygenovaného hemoglobinu a tím snižuje jeho schopnost vázat O_2 .

4.6.3 Deriváty hemoglobinu

Hemoglobin váže nejen kyslík, ale i oxid uhličitý a účastní se tak jeho transportu krví. Vazbou CO_2 s NH_2 -skupinami deoxygenovaného hemoglobinu vzniká karbonát (**karbaminohemoglobin – HbNHCOOH**). Při oxygenaci se z něj CO_2 uvolňuje.

Ferrohlem hemoglobinu váže kromě O_2 také oxid uhelnatý za vzniku **karboxyhemoglobinu**. HbCO nemůže vázat kyslík a neplní tedy svoji dýchací funkci. Hemoglobin má k oxidu uhelnatému značnou afinitu a vazba Hb s CO se rozpadá 200krát pomaleji než vazba s O_2 . Ke smrtelné otravě stačí tedy velmi malá příměs CO ve vdechovaném vzduchu.

Působí-li na hemoglobin oxidační činidla, oxiduje se dvojmocné železo na trojmocné a vzniká methemoglobin. **Methemoglobin** již nemá schopnost reverzibilně vázat a uvolňovat kyslík. V normálních erythrocytech se trvale tvoří malé množství methemoglobinu, který je ale účinkem methemoglobin-reduktáz stále redukován na hemoglobin.

4.6.4 Množství hemoglobinu

Dospělý muž má v 1 litru krve 135–170 g hemoglobinu (tj. průměrně 152 g/l), **žena 120–158 g** (tj. průměrně 139 g/l). V 5 litrech krve je asi 700–800 g hemoglobinu. Protože při plném nasycení váže 1 g čistého Hb asi 1,39 ml O₂, může celkový objem krve vázat okolo 1 litru kyslíku. Novorozenec má 120–180 g Hb/l krve. Průměrný obsah hemoglobinu v jedné červené krvince (barevná hodnota) je 23–32 pg. Průměrná koncentrace hemoglobinu v červené krvince je 30–35 %.

4.7 Tvorba a zánik červených krvinek

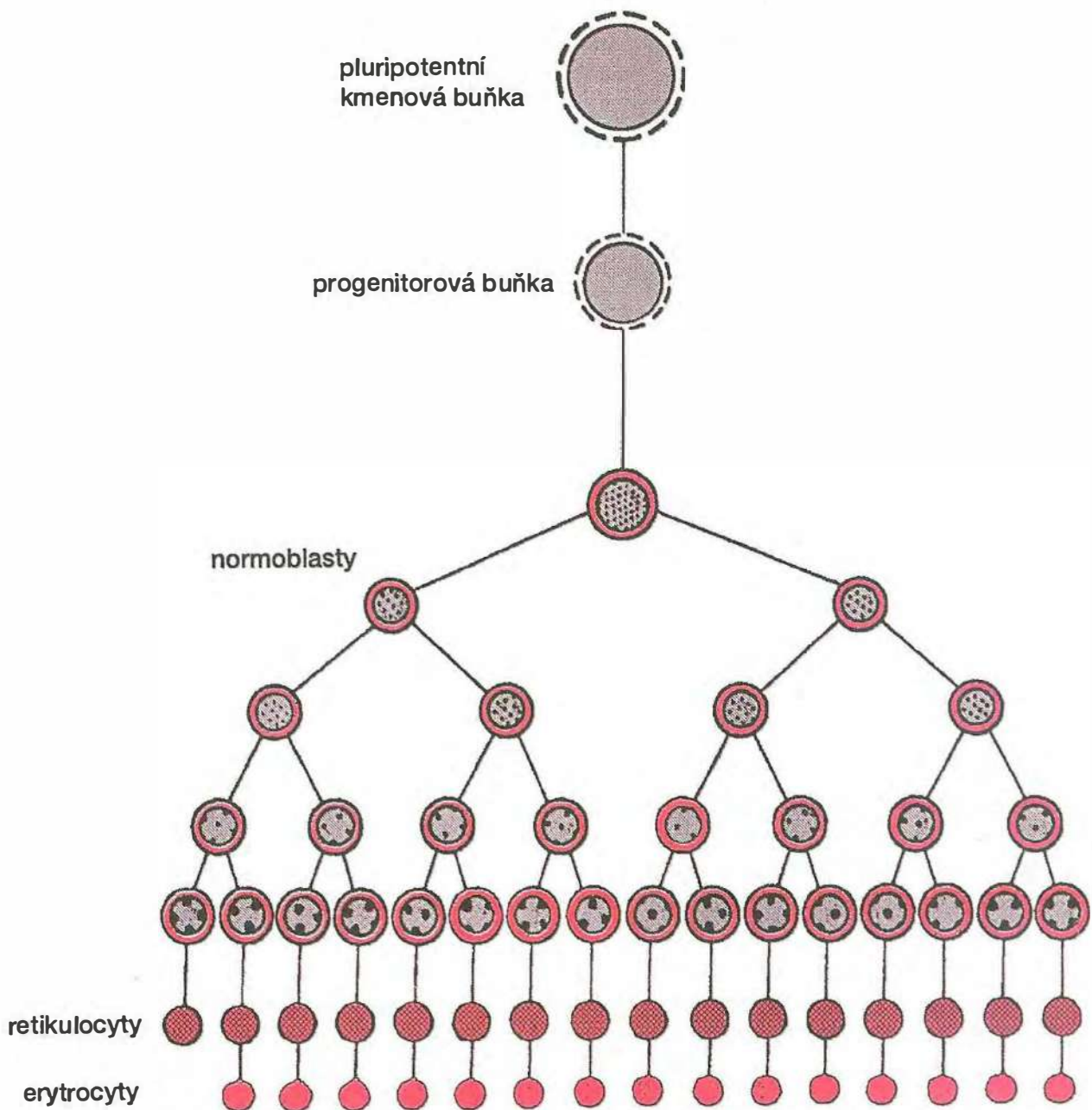
4.7.1 Morfologie erythropoezy

První identifikovatelný člen erytroidní řady, proerytroblast, je velká nezralá jaderná buňka o objemu asi 800 fl. Vývojová sekvence, která následuje, zahrnuje několik mitóz a končí malým bezjaderným erytrocytem obsahujícím hemoglobin (obr. 4.9).

Při terminální diferenciaci se erytroidní buňky zmenšují, jejich jádro se rovněž zmenšuje a kondenzuje, až je ve stadiu ortochromního normoblastu z buňky vypuzeno. Bezjaderná buňka – **dřeňový retikulocyt** – si zachovává ještě nějakou dobu po vypuzení jádra některé cytoplazmatické orgány (mitochondrie a ribosomy) a má ještě schopnost vytvářet hemoglobin. Jeho tvar a vlastnosti ještě zdaleka neodpovídají budoucímu erytrocytu. Jak dále zraje, nabývá schopnosti se deformovat a asi po 2–3 dnech penetruje stěnu dřeňového sinusu a vstupuje do cirkulace. Postupně z něj mizí orgány, odbourávají se ribonukleové kyseliny, z membrány se ztrácí receptory pro transferin a postupně se v něm zastaví tvorba hemu i globinu. Tento „pozdní“ retikulocyt se nakonec remodeluje v **erytrocyt**. Retikulocyty se normálně vyskytují v krvi dospělého člověka v množství 0,5–1 % celkového počtu červených krvinek. Jejich zmnožení signalizuje stimulaci červené krvetvorby.

4.7.2 Syntéza hemoglobinu v erytroidních buňkách

Tvorba hemoglobinu je přesně regulovaný a koordinovaný proces. Přibližně 70 až 75 % hemoglobinu je syntézováno před vypuzením jádra, zbytek ve stadiu dřeňového retikulocytu. Už v pronormoblastu může být prokázána přítomnost **feritinu** (bílkoviny obsahující železo). Je to kritérium pro identifikaci dané buňky jako erytroidního prekursoru. První stopy **hemoglobinu** se objevují v cytoplazmě bazofilního normoblastu; v polychromatofilním normoblastu je syntéza Hb nejintenzivnější, s postupující maturací začne upadat.



Obr. 4.9 Zjednodušené schéma dělení a zrání buněk červené řady

Syntéza hemu probíhá v mitochondriích a v cytoplasmě. Výsledný hem zpětnovazebně tlumí aktivitu příslušných enzymů a tím reguluje vlastní tvorbu. Syntéza globinu probíhá na ribosomech a jeho primární struktura a rychlost jeho produkce jsou pod genetickou kontrolou. Nakonec se hemy kombinují s polypeptidovými řetězci globinu a vzniká hemoglobin. Hlavním určujícím faktorem pro syntézu hemoglobinu je dostupnost železa resp. **transferinu**, který je přenáší. Jakmile se nedostává železa, tvorba hemoglobinu ustane.

4.7.3 Zánik červených krvinek a hemoglobinu

Zralá lidská červená krvinka je terminálně diferencovaná buňka s vymezenou dobou života. **Erytrocyty žijí 110–120 dní** a za svůj život urazí v oběhu asi 1000 km. Zestárlé krvinky jsou pohlcovány fagocytujícími buňkami, především ve slezině, játrech a v kostní dřeni.

Stárnoucí červené krvinky se zmenšují, stoupá jejich vnitřní viskozita, ubývá v nich iontů a vody. Zhoršuje se funkce jejich membrány, klesá fosforylace membránových proteinů a fluidita lipidů. Za primární příčinu úpadku funkce membrány a i hemoglobinu stárnoucích erytrocytů se považuje zvýšená produkce reaktivních kyslíkových derivátů a pokles ochrany krvinek proti oxidativnímu poškození, způsobený snížením aktivity příslušných enzymů. S věkem krvinky tak klesá její deformabilita. Zpomaluje se nebo zastavuje průchod krvinek mikrocirkulací. Rigidní erytrocyty nemohou projít malými štěrbinami v červené pulpě sleziny, jsou zde zachyceny, sekvestrovány a fagocytovány.

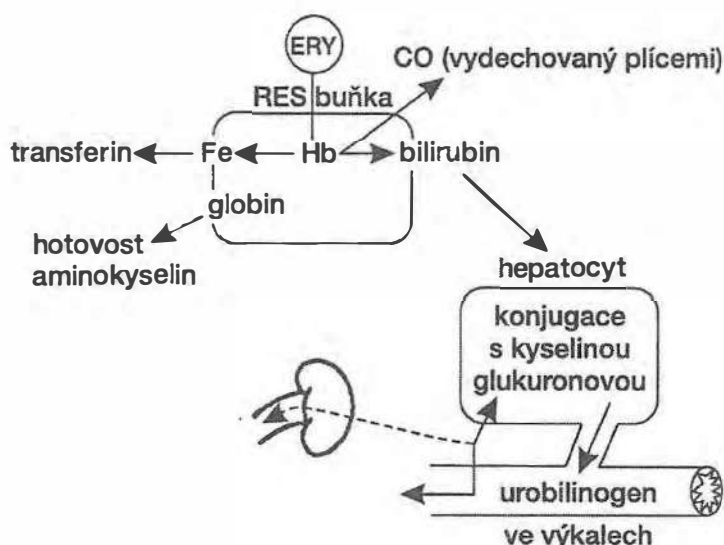
Soudí se, že se na membráně krvinek objevuje nový antigen, nazvaný **SCANT (Senescent Cell Antigen = antigen stárnoucích buněk)**. Na antigen se pak vážou autologní protilátky (imunoglobuliny) typu G, které „označí“ krvinky pro fagocytující buňky. SCANT zřejmě vzniká degradací aniontového kanálu (membránového proteinu „proužek 3“).

Fagocytované erytrocyty jsou atakovány lyzozomálními enzymy makrofágů. Z krvinek se uvolní hemoglobin, jehož obě složky se dále přeměňují nezávisle na sobě (obr. 4.10). Globin se proteolyticky rozštěpí na aminokyseliny. Na hem působí enzym hemoxygenáza; jako výsledek této reakce vznikne lineární tetrapyrolový derivát – zelený biliverdin, oxid uhelnatý a železo. Biliverdinreduktáza redukuje biliverdin na žlučové barvivo **bilirubin**. Železo zůstává v organismu a je převážně použito k syntéze dalšího hemoglobinu.

Bilirubin vzniklý extrahepatálně je, jako látka ve vodě nerozpustná, vázán v plazmě na albumin a vychytáván játry. V hepatocytech je konjugován s kyselinou glukuronovou, jako diglukuronid je secernován do žluči a vylučován do tenkého střeva, kde se jen nepatrně resorbuje. V tlustém střevě se působením bakteriálních enzymů odštěpuje kyselina glukuronová a z bilirubinu vznikají bezbarvé deriváty urobilinogen a sterkobilinogen, které se snadno dehydrogenují na urobilin a sterkobilin. Všechny tyto látky z větší části odcházejí stolicí.

Asi 10 % starých erytrocytů se rozpadá přímo v krevním řečišti, intravaskulárně. Hemoglobin se rozloží na dva dimery, které se vážou na haptoglobin (viz tab. 4.3), uvolněný hem na hemopexin. Obě složky jsou vychytávány jaterními buňkami.

Denně se rozpadá okolo 7–8 g hemoglobinu a stejné množství se ho tvoří. Roční syntéza činí přibližně 2,5–3 kg hemoglobinu.



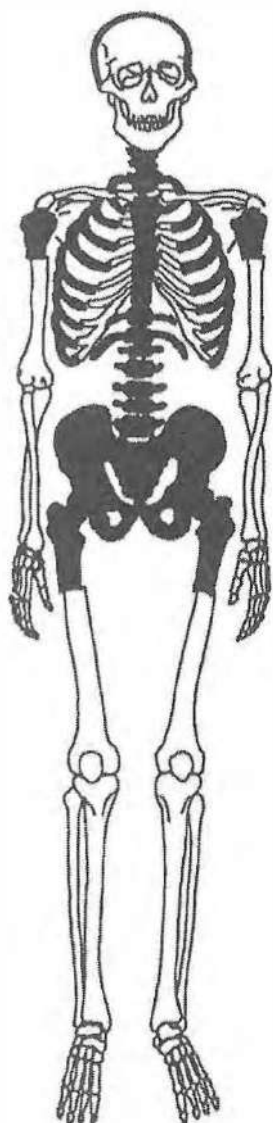
Obr. 4.10 Schéma odbourávání erytrocytů a hemoglobinu

4.7.4 Ontogeneze erythropoezy

U lidského zárodka začíná krvetvorba mezi 2.–3. týdnem embryonálního vývoje. Na povrchu **žloutkového vaku** – tedy mimo tělo embrya – se začnou vytvářet tzv. krevní ostrůvky, které produkují velké jaderné červené krvinky s kratší dobou života. Tyto krvinky obsahují **embryonální hemoglobiny**. Asi ve 4. týdnu se napojí cévy embrya na area vasculosa žloutkového vaku a krevní buňky vcestují do cirkulace embrya. V 6 týdnech se stávají nejdůležitějším orgánem fetální krvetvorby játra a produkce ve žloutkovém vaku zaniká. Ve 12 týdnech se k játrům připojuje **slezina**. Červené krvinky hepatolienálního období jsou již bezjaderné makrocyty obsahující **fetální hemoglobin**, který představuje od 10. prakticky až do 32. týdne těhotenství hlavní hemoglobin plodu (90–95 %). Asi 5–10 % představuje již v této době **hemoglobin dospělého typu HbA**, jehož syntéza se aktivuje poměrně časně. Ve 20 týdnech nitroděložního života se zapojí do krvetvorby hlavní a definitivní krvetvorný orgán – **kostní dřeň**, a postupně zaniká hematopoeza ve slezině a játrech.

Po 32. týdnu gestace začíná progresivní záměna fetálního hemoglobinu hemoglobinem dospělých. Toto postupné nahrazování končí několik měsíců (asi 6) po narození. Nepatrné zastoupení HbF přetrvává i v dospělosti (okolo 0,5 %).

U novorozence se tvoří krvinky výhradně v kostní dřeni, a to všech kostí. V jeho periferní krvi nejsou prakticky žádné jaderné červené elementy a 4–5 % retikulocytů. Erytrocyty novorozence jsou ještě poměrně velké (110 fl) a žijí asi 90 dní. (Po 3. měsíci postnatálního života již nacházíme v krvi erytrocyty normálních rozměrů.) Hematopoeza ve všech kostech trvá asi do 4.–5. roku života. Aktivní dřeň je pak postupně nahrazena v periferních částech kostry dřeví tukovou. V dospělosti je distribuce červené kostní dřevě omezena na axiální skelet a proximální konce dlouhých kostí (obr. 4.11).



Obr. 4.11 *Distribuce krvetvorné kostní dřevě (černé části kostry) u dospělého člověka*

4.7.5 Faktory nezbytné pro erytropoezu

Nutriční požadavky na produkci erytrocytů představují pestrý soubor látek, které můžeme rozdělit na **substráty**, tj. látky nezbytné pro stavbu červených krevních buněk, a na **biokatalyzátory**, tj. látky nezbytné pro průběh enzymatických reakcí při syntéze jednotlivých složek erytrocytů i pro udržení normálního krvetvorného stromatu. Nedostatek některé z nezbytných látek v potravě vede k prokazatelným změnám v krvi.

Nejdůležitějšími stavebními látkami pro erytropoezu jsou substráty pro syntézu hemoglobinu, především **aminokyseliny** a **železo**. Zdrojem aminokyselin jsou bílkoviny jak exogenního, tak endogenního původu.

4.7.5.1 Metabolismus železa

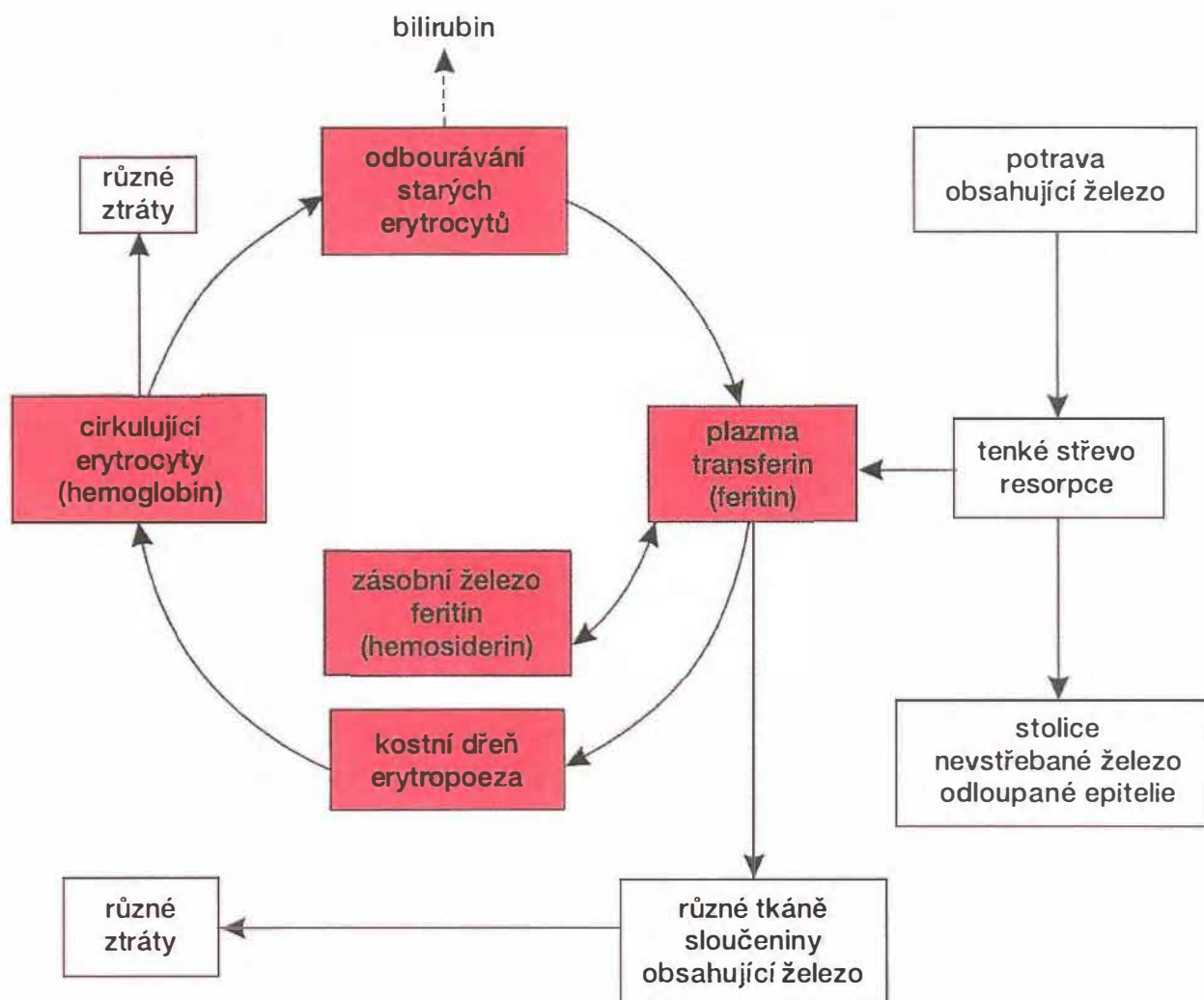
Železo je nepostradatelným biogenním prvkem. V organismu se uplatňuje převážně v procesech buněčného dýchání. Závisí na něm reverzibilní vazba kyslíku na hemoglobin i další významné biochemické reakce.

V těle dospělého člověka je obsaženo 3,5–4 g železa. Můžeme je rozdělit na **železo funkční, hemové**, které je vázáno na porfyrinový kruh a plní v organismu přesně definované funkce, a **železo transportní a zásobní**, které je ve vazbě na bílkoviny.

Asi 65–70 % celkového železa je v hemoglobinu cirkulujících erytrocytů (1 g hemoglobinu obsahuje 3,4 mg železa), 4 % je v myoglobinu (slouží lokální zásobě kyslíku ve svazech). Zlomek (asi 1 %) železa je vázán v enzymech (cytochromy, cytochromoxidáza, peroxidáza, kataláza aj.). Funkčně významné transportní železo činí kvantitativně malý podíl (0,1 %), na železo zásobní připadá okolo 15–30 %.

Metabolismus železa (obr. 4.12) v organismu představuje uzavřený systém, v němž je většina železa reutilizována a malé ztráty jsou doplňovány ze zevních zdrojů. Železo není z organismu „vylučováváno“ v obvyklém slova smyslu. Odchází z těla především deskvamací buněk, zejména v gastrointestinálním traktu. (U žen k tomu přistupují ztráty železa menstruační krví.) Průměrné denní ztráty (střevem, močí

a potem) činí u mužů 0,5–1,0 mg, u žen asi dvojnásobek této hodnoty. Za normálních okolností stačí resorpce 5–10 % železa přijatého potravou tyto ztráty nahradit.



Obr. 4.12 Přehled metabolismu (a reutilizace) železa v organismu.

Bližší vysvětlení v textu.

Železo se v organismu vyskytuje ve dvou oxidačních stavech: ve ferro (Fe^{2+}) a ferri (Fe^{3+}) formě. Ferro-forma je charakteristická pro hemové železo (váže reverzibilně kyslík), kdežto skladovací a transportní proteiny vážou železo ve formě trojmocné. To je důležité proto, že ve ferro-formě je železo náchylné k hydrolýze a k tvorbě biologicky nevyužitelných komplexů.

Transportní železo. Hlavním transportním proteinem železa u obratlovců je plazmatická bílkovina transferin (β_1 -globulin). **Transferin** (resp. apotransferin) má dvě vazebná místa pro železo, které váže v trojmocné podobě. Hladina transferinového železa je výsledkem jeho přísunu a odsunu (viz obr. 4.12). Do krevní plazmy přichází železo resorbované v tenkém střevě, odštěpené z hemoglobinu rozpadlých

erytrocytů a uvolněné ze zásob. Z plazmy odebírají železo nezralé erytroidní buňky, buňky ukládající železo do zásoby a v malém množství ostatní buňky v těle. Za normálních okolností pochází maximum plazmatického železa z hemoglobinu starých doživiších červených krvinek a 85–90 % železa, které opouští plazmu, vstupuje do krvetvorné kostní dřeně. Po vazbě transferinu na cílové receptory (především bazofilních normoblastů a dřevňových retikulocytů) dojde k internalizaci tohoto komplexu endocytózou, železo se v buňce z transferinu uvolní přímo do mitochondrií a bílkovina apotransferin je vypuzena exocytózou.

Zásobní železo. Je uloženo v makrofázích sleziny, v játrech a v kostní dřeni. Stav zásob železa v lidském organismu je podstatně větší u mužů než u žen (v reprodukčním věku). Kromě zásob v játrech, ve slezině a v kostní dřeni je nepatrné množství železa ve většině buněk. Bez zásob železa by nemohl lidský organismus v případě potřeby zvýšit erytropoezu.

Hlavní zásobní forma železa je v přírodě velmi rozšířená bílkovina **feritin** (objevený českým fyziologem Laufbergerem v roce 1934). Ve vodě rozpustná komplexní sférická makromolekula feritinu se skládá ze zevní proteinové slupky, která obklopuje jádro tvořené trojmocným železem (jako ferri-oxyhydroxid), a menším množstvím fosfátů.

Druhou formou zásobního železa je **hemosiderin**. Hemosiderin představuje pravděpodobně degradační produkt feritinu po odbourání části proteinové slupky. Železo z něj může být mobilizováno, ale uvolňuje se velmi obtížně.

Úloha feritinu v metabolismu železa: železo se dostává do buňky z různých zdrojů: z transferinu, nebo odbouráním hemoglobinu přímo v buňce (makrofágu), nebo v podobě Fe^{2+} -iontů (střevní resorpce); hepatocyty přijímají železo kromě z transferinu také z komplexů hemoglobin-haptoglobin nebo hem-hemopexin. Železo pronikne vši do buňky je inkorporováno do feritinu. Další osud železa v buňce závisí na druhu buňky a aktuální úrovni potřeb organismu: nezralá erytroidní buňka použije většinu železa pro syntézu hemu, buňka RES nebo hepatocyt ukládá feritin do zásoby (nebo železo uvolňuje a předává transferinu), buňka sliznice tenkého střeva předává železo jednosměrně do plazmy. Feritin slouží nejen jako zásoba železa, ale chrání intracelulární prostředí proti toxickému účinku volných iontů železa. Větší koncentrace těchto iontů může totiž vést k denaturaci proteinů.

Feritin v krvi. Bylo zjištěno, že feritin je obsažen i v krevní plazmě (v séru). Tento feritin pochází hlavně z buněk monocyto-makrofágového systému. Množství feritinu v plazmě (**sérový feritin**) je sice velmi malé a pro transport železa není zřejmě významné, ale je značně přesným indikátorem stavu jeho zásob v organismu. Proto je sérový feritin velmi důležitý pro kliniku poruch metabolismu železa, pro kontrolu účinku léčby i pro studium jeho normální kinetiky.

Vstřebávání železa v tenkém střevě. Vylučování železa má jen malou kapacitu, která se prakticky nemůže zvětšit; proto by zvýšená resorpce železa z potravy vedla k jeho nadměrné akumulaci v těle. Běžná potrava obsahuje zhruba 10–20 mg železa

denně, do vnitřního prostředí se dostane jen asi 5–10 %, maximálně 25 % tohoto množství.

V kyselém prostředí žaludku (viz kap. 8) se většina železitých sloučenin potravy štěpí a poskytuje Fe^{3+} . Redukující látky z potravy (kyselina askorbová) trojmocné železo redukuje. Ve ferro-podobě je železo rozpustnější a může se lépe vstřebávat. Pro uchování železa ve dvojmocně podobě je důležité kyselé prostředí zabezpečované HCl žaludeční šťávy. Fe^{2+} se nejprve vážou na receptory kartáčového lemu klků, hlavně v proximálním jejunu. Železo vstoupí do enterocytu a je transportováno skrze cytoplazmu ke krevnímu pólu buňky. Část je předána transferinu, část zůstane v buňce v podobě feritinu. Toto železo se později vrací deskvamací buněk střevní sliznice zpět do lumina střeva. Množství železa, které vstoupí do organismu, je regulováno faktory, které ovlivňují i příjem povrchem sliznice i přenos do krve.

V poslední době se soudí, že bílkovinný nosič apotransferin (jehož hladina v krvi se při nedostatku železa zvyšuje) vstupuje z jater žlučí do střeva; zde naváže volné železo a vznikne transferin, který prostřednictvím receptorů transportuje procesem endocytózy železo do enterocytů. Je-li organismus železem dostatečně zásoben, takže prakticky všichni apoferitin je přeměněn na zásobní feritin, resorpce železa značně klesne. Transferin mu nemůže další železo předávat, sám je plně železem obsazen a ze střeva další nepřijímá. Opačná situace nastává při nedostatku železa nebo vyčerpání zásob. Množství železa, které vstoupí do organismu, je tedy poměrně přesně regulováno.

Příjem železa. Železo přijímáme potravou jednak v podobě anorganických solí (převážně v zelenině a jiné rostlinné potravě), jednak jako feritin a hemové železo v potravě živočišné. Hemové železo představuje pouze 10–15 % celkového denního přívodu železa, ale je mnohem efektivnější než Fe^{3+} . Zvýšený přívod železa je nutný u dětí, které je potřebují pro svůj růst, a také ho více z potravy resorbují. Totéž platí pro těhotné a kojící ženy. Lidské mateřské mléko obsahuje sice z absolutního hlediska železa málo, ale rozhodně více než kravské, které se musí pro potřeby kojenecké výživy železem obohacovat.

4.7.5.2 Látky ovlivňující erytropoezu

Význam vitaminů

Vitamin B₁₂ patří vedle železa k faktorům limitujícím erytropoezu, protože je speciálně důležitý pro konečné zrání červených krvinek. Je to **cyankobalamin**, který je produkován mnoha bakteriemi, zejména v trávicím ústrojí přežvýkavců. Resorpce vitaminu B₁₂ z potravy je vázána na tzv. vnitřní faktor (intrinsic factor), secernovaný parietálními buňkami žlázek fundu a těla žaludku. Vnitřní faktor váže s velkou afinitou vitamin B₁₂ na komplex, který chrání vitamin před účinkem trávicích enzymů. Komplex se pak vstřebává pinocytózou v dolních částech ilea, kde jsou specifické receptory pro vnitřní faktor. V krvi se váže vitamin B₁₂ na bílkoviny (transkobalaminy) a zachycuje se přednostně v játrech. Zde se ukládá do zásoby a odtud je uvolňován pro potřeby kostní dřeně a ostatních tkání. Je účinný v nepatrném množství (jeho denní potřeba činí pouze 1–3 µg).

Nejvýraznější úlohu má vitamin B₁₂ při syntéze nukleových kyselin. Uplatňuje se také jako kofaktor při konverzi ribonukleotidů na deoxyribonukleotidy. Z významu vitaminu B₁₂ pro syntézu DNA vyplývá jeho potřeba pro normální dělení a zrání elementů červené (i bílé) řady. Při jeho nedostatku vzniká **zhoubná chudokrevnost (perniciózní anémie)** a jiné megaloblastické anémie. V krvi jsou i granulocyty s hypersegmentovanými jádry.

Kyselina listová (pteroylglutamová) a jí chemicky příbuzné látky jsou syntézovány vyššími rostlinami i mikroorganismy. Je součástí koenzymů při syntéze DNA. Tak jako vitamin B₁₂ se účastní biochemických reakcí při buněčném dělení a diferenciaci. Následky jejího nedostatku jsou rovněž nejnapadnější v červené krvetvorbě. Jsou to různé makrocytární anémie.

Vitamin B6 – pyridoxin – je rozšířen v rostlinné i živočišné potravě. Jeho nedostatek je proto vzácný. Je nezbytný pro syntézu hemu.

Vitamin B2 – riboflavin – je součástí flavoproteinových enzymů. Uplatňuje se pro normální funkci a přežití erytrocytů. Erytrocytární reductázy methemoglobinu jsou totiž flavinové enzymy.

Vitamin C – askorbová kyselina – má v hematopoeze nespecifickou funkci. Při jeho značném nedostatku, který se dnes již prakticky nevyskytuje, se v souboru příznaků objevuje i anémie. Nověji byl prokázán význam askorbové kyseliny pro metabolismus železa. Její nedostatek vede k poklesu sérového feritinu.

4.7.6 Hormonální řízení erytropoezy

Dospělý člověk má v cirkulující krvi okolo $2,3-3 \cdot 10^{13}$ červených krvinek. Rychlost jejich produkce je za normálních okolností asi $2,5 \cdot 10^6/s$. Tomu odpovídá vytvoření přibližně $2 \cdot 10^{11}$ nových erytrocytů za den a 7 kg erytrocytů za rok. Uvážíme-li, že počet červených krvinek je u jedince stálá hodnota, která kolísá jen v úzkém rozmezí, je zcela nepochybné, že musí být dokonale regulována.

Erytropoeza je mnohastupňový proces, který je součástí celého komplexu dřevňové krvetvorby. Tak, jako pro ostatní krevní elementy, je výchozí buňkou pro červené krvinky **pluripotentní kmenová buňka**. Jak již bylo popsáno, účinkují na proliferaci a diferenciaci kmenových a progenitorových buněk růstové faktory a cytokiny. Hlavním regulačním faktorem erytropoezy je hormon **erythropoetin**, který je pro tvorbu červených krvinek naprosto nezbytný. Receptory pro něj se objevují na erytroblastech a jejich prekurzorech, tj. progenitorových buňkách. Maturace progenitorových buněk vrcholí jejich pozdním vývojovým stadiem, v němž mají rychle se dělící erytroidní buňky vůbec nejvíce receptorů pro erythropoetin a jejich růst je na něm absolutně závislý. Jsou nazývány také **ERC (Erythropoietin Responsive Cells = buňky citlivé na erythropoetin)**. Stimulace erythropoetinových receptorů erythropoetinem je nezbytná i pro samotné přežití těchto buněk.

Erythropoetin indukuje a urychluje proliferaci a diferenciaci erytroidních buněk, zvyšuje v nich expresi receptorů pro transferin (a tím příjem železa), expresi genů pro globinové řetězce a enzymů pro syntézu hemu.

Erythropoetin je glykoprotein; jeho koncentrace v krevní plazmě je za normálních okolností velmi nízká (5 pmol/l). Kromě krevní plazmy se vyskytuje v malém množství i v moči, lymfě a fetální krvi. Jeho obsah v uvedených tekutinách se zvyšuje zejména při anémii a při hypoxii. Celkem asi 90 % erythropoetinu se tvoří v ledvinách, zbylých 10 % extrarenální produkce obstarávají játra (Kupfferovy buňky). V ledvinách byla prokázána přítomnost mRNA pro erythropoetin v intersticiálních buňkách okolo stočené části proximálních tubulů a většina experimentálních výsledků nasvědčuje tomu, že se v nich erythropoetin syntetizuje.

Primárním **stimulem pro produkci erythropoetinu je tkáňová hypoxie**; jeho tvorbu tedy můžeme chápat jako součást fyziologického regulačního obvodu, jímž je udržováno stálé zásobení tkání kyslíkem. Předpokladem pro náležitou dodávku kyslíku tkáním je dostatečná produkce červených krvinek, které kyslík transportují. Receptorová tkáň (rovněž v ledvinách), citlivá na nedostatek kyslíku, reaguje na všechny hypoxické situace a následná signalizace produkčním buňkách vede ke stimulaci tvorby a uvolňování erythropoetinu. Jeho účinkem se zvětší masa erytrocytů, tím vazebná kapacita krve pro kyslík a jeho dodávka tkáním tak stoupne.

Renální produkci erythropoetinu moduluji některé jiné hormony a působky. Jsou to především ledvinové prostaglandiny PGE₂ a PGA₂, jejichž produkce se zvyšuje při hypoxii. Stimulační vliv má i systém renin-angiotenzin. Růstový hormon podněcuje sekreci erythropoetinu, rovněž tak působí hormony štítné žlázy (viz kap. 14). Větší dávky glukokortikoidů produkci erythropoetinu tlumí. *Protichůdné účinky mužských a ženských pohlavních hormonů jsou příčinou pohlavních rozdílů v počtu erytrocytů a množství hemoglobinu (testosteron podněcuje tvorbu erythropoetinu, estrogeny ji tlumí).*

4.8 Sedimentace erytrocytů

Krev je suspenze krvinek ve viskózní plazmě. V krvi proudící v oběhové soustavě jsou krvinky stejnoměrně rozptýleny. Necháme-li stát nesrážlivou krev v nádobě, rozdělí se její součásti podle své hustoty. Hustota erytrocytů je větší než hustota jejich prostředí. Rychlost jejich sedání – **sedimentační rychlost** – je za fyziologických podmínek stálá a je nepřímo úměrná **suspensní stabilitě krve**. Čím je suspenze krvinek stabilnější, tím pomaleji sedimentují, a naopak.

Nejdůležitějším faktorem je velikost sedimentujících částic. **Červené krvinky totiž mají tendenci penízkovatět** (přikládat se k sobě jako mince), vytvářet válečkovité agregáty („rouleaux“) o velkém objemu a relativně malém povrchu. Tyto sloupečky klesají rychleji než odpovídající počet jednotlivých krvinek o stejném celkovém objemu; proto má pro rychlost sedimentace rozhodující význam rychlost penízkovatění a velikost agregátů.

Zvýšení tvorby agregátů je hlavní příčinou zrychlené sedimentace při různých chorobných stavech, zejména zánětech, v těhotenství apod. Podstata zvýšené agregace není

známa. Uvažuje se o „rouleaugenních“ činitelích, mezi něž patří bílkoviny v okolní plazmě, hlavně fibrinogen a γ -globuliny. Proto změna sedimentační rychlosti odráží změny obsahu těchto plazmatických proteinů. Zrychlení sedimentace nastává také při úbytku erytrocytů (oligocytemií) a má fyzikální příčinu (snazší klesání sloupečků).

Za fyziologických okolností se sedimentace zrychluje ve druhé polovině těhotenství a při menstruaci.

4.9 Krevní destičky

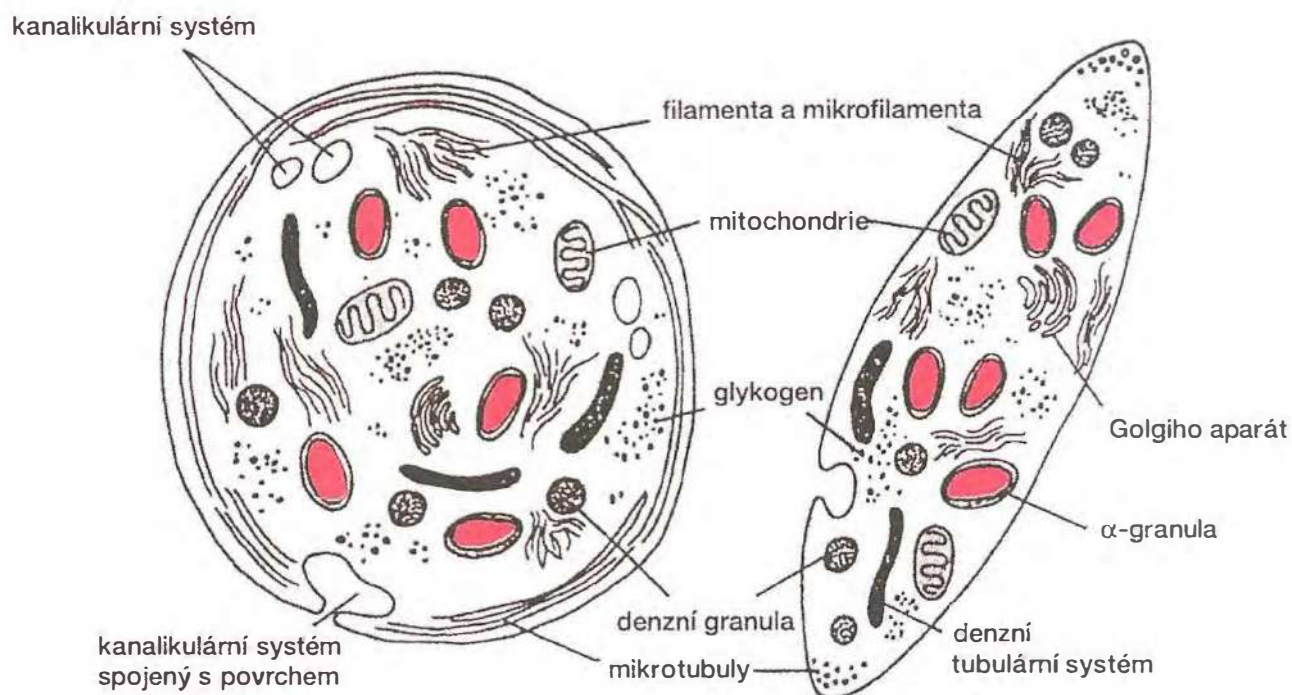
Krevní destičky neboli **trombocyty** jsou nejmenší formované elementy krve. Jsou bezjaderné a bezbarvé (obr. 4.13) a mají tvar hladkých nepravidelně okrouhlých disků o průměru 2–4 μm a tloušťce 0,5–1 μm . Jejich objem (okolo 4–8 fl) představuje jen zlomek objemu erytrocytů. Počet destiček činí 150–300 $\cdot 10^9/\text{l}$ krve. Je stejný u novorozenců, dětí i dospělých, během postnatálního vývoje se nemění. Asi 2/3 destiček je v cirkulaci a 1/3 ve slezině. Destičky ze sleziny se volně směňují s cirkulujícími.

Doba života destiček v oběhu je 9–12 dní. Jejich tvorba je v rovnováze se zánikem a kolísání jejich počtu je malé. Fyziologické výkyvy nastávají u žen v průběhu menstruačního cyklu. Namáhavá tělesná práce je spojena se zvýšeným vyplavením destiček do oběhu (především z plic), podání adrenalinu vyvolá rychlou mobilizaci destiček ze sleziny.

Destičky, které nemají jádro, mají nepatrnou nebo žádnou schopnost proteosyntézy. Většina proteinů v destičkách byla syntézována v jejich „mateřských“ buňkách, megakaryocytech. Přesto jsou velmi aktivní a mají mnoho funkčních charakteristik podobně jako kompletní buňky. Jejich metabolismus probíhá se značnou intenzitou a v cytoplazmě i v organelách mají bohaté enzymatické vybavení. Hlavním zdrojem energie v destičkách je glukóza, která je rychle získávána z plazmy.

Tvar cirkulujících destiček je udržován **marginálními mikrotubuly** (obr. 4.13), které přiléhají těsně k vnitřnímu povrchu membrány a plní úlohu buněčného skeletu. V cytoplazmě destiček se rozvětjuje bohatý systém navzájem spojených kanálků a vezikul. Tento spongiózní systém komunikuje s povrchem destiček a je významný pro jejich sekreční funkci (obr. 4.13).

Destičky obsahují tři typy granul, která jsou zdrojem pestré směsi látek významných pro funkce destiček a další děje. Hustší, okrouhlá a menší **denzní granula** jsou skladovací granula; obsahují adenosindifosfát, adenosintrifosfát, kalcium a serotonin. Druhým typem jsou početnější, světlejší, oválná **α -granula**, která obsahují směs proteinů. Sem patří destičkový faktor 4, který je antagonistou heparinu, a dále velmi účinný **růstový faktor (PDGF = Platelet-Derived Growth Factor)**, který podněcuje proliferaci buněk hladké svaloviny cévní stěny a fibroblastů, má chemotaktické účinky a indukuje fagocytózu.



Obr. 4.13 Řezy krevní destičkou (podle obrazu v elektronovém mikroskopu)
Zvětšeno 30 000krát.

Další látky α -granul jsou fibrinogen, trombospondin, von Willebrandův faktor (vWF) a faktor V (proakcelerin). Za třetí typ destičkových granul můžeme označit lyzomy. Jsou bohaté na enzymy štěpící bílkoviny a sacharidové komplexy. V cytoplasmě destiček je dále patrný tzv. **denzní tubulární systém**, který je nositelem enzymů pro syntézu derivátů arachidonové kyseliny a je jedním ze zdrojů iontů kalcia.

Velmi důležitou látkou jsou **fosfolipidy** (neboli **destičkový faktor 3**), obsažené v povrchové membráně destiček. Tyto prokoagulační fosfolipidy mají negativní náboj a vystaví se na povrch aktivovaných destiček; zde vytvoří katalytický podklad, na němž se vážou a spolu reagují některé enzymy koagulačního systému. Pozornost si zaslouží i fakt, že destičky obsahují kontraktilní bílkoviny aktin a myozin. Uplatňují se při změně tvaru aktivovaných destiček a při uvolňování obsahu granul.

4.9.1 Vznik trombocytů

Destičky vznikají z pozoruhodných buněk kostní dřeně – **megakaryocytů**. Jsou to veliké (35–160 μm) buňky, které pocházejí z pluripotentní kmenové buňky. Ve dřeni jich je velmi málo, asi 0,2 % všech jaderných buněk. Zralý megakaryocyt má polyploidní mnohalaločnaté jádro a velké množství cytoplazmy. Cytoplazma se postupně demarkuje v destičkové subjednotky, které se fragmentací megakaryocytů uvolňují. Zralé megakaryocyty jsou schopné měnit tvar, přisedají na zevní povrch sinusů kostní dřeně a vysouvají do jejich lumen výběžky, jejichž odlamováním vznikají destičky ihned unášené krevním proudem. Z jednoho megakaryocytu může vzniknout 1000 až 5000 destiček. Dřeňová produkce destiček se přizpůsobuje požadavkům na počet cirkulujících trombocytů. Regulační humorální faktory jsou růstové faktory a některé cytokiny. Hlavním

stimulátorem megakaryocytopoezy je glykoprotein **trombopoetin**. Tvoří se především v játrech a je potřebný k udržení vysokého počtu destiček. Působí diferenciaci progenitorových buněk do megakaryocytové řady, proliferaci a zrání megakaryocytů a ovlivňuje i funkce destiček.

4.9.2 Funkce destiček

Nejdůležitější a nejnápadnější funkcí destiček je jejich **esenciální úloha v ochraně organismu před ztrátou krve**. Bez nich by nastalo katastrofální krvácení a zánik organismu. Svým vybavením a činností tvoří kompletní hemostatickou jednotku, která se při procesech zástavy krvácení uplatňuje jak mechanicky, tak látkově.

4.10 Hemostáza

Hemostáza čili zástava krvácení je životně důležitý děj, který chrání organismus před přílišnou ztrátou krve či dokonce vykrvácením při poranění. Hemostáza spočívá v realizaci a vzájemné souhře těchto dějů:

1. **Reakce cév v místě poranění** (vazokonstrikce).
2. **Činnost krevních destiček** (jejich nahromadění v místě poranění a změny, které vedou k vytvoření hemostatické zátky).
3. **Srážení krve** (interakce plazmatických faktorů končící vytvořením fibrinu a definitivního trombu).

K těmto třem základním dějům můžeme připojit čtvrtý, časově oddálenější, kdy se trombus odstraní **fibrinolýzou** a aktivitou fibroblastů a hladkých svalových buněk se poranění zahojí.

Stupeň uplatnění jednotlivých složek i úspěšný výsledek celého komplexu závisí na druhu, místě a rozsahu poranění. Při zasažení velké tepny, kde je krev pod značným tlakem, přirozené mechanismy nestačí a bez odborné pomoci by nastalo fatální krvácení. Ve středních a zejména malých cévách vedou hemostatické děje k zástavě krvácení a jsou prvním stupněm v procesu, který končí zahojením poraněné tkáně. Drobné trhliny stěny kapilár a případně malých venul, ke kterým běžně dochází prakticky ve všech tkáních, jsou ucpávány především destičkami.

4.10.1 Reakce cév

V místě poranění nastává velmi rychlá a přechodná **vazokonstrikce**, na jejímž vyvolání se podílí více faktorů. Rychlá konstrikce poraněné cévy má charakter přímé odpovědi cévní stěny na poškození, reakce sousedních cév je patrně výsledkem vazokonstrikčních reflexů. Význam mají i vazokonstrikčně působící látky uvolňující se při ostatních hemostatických dějích. Je to především derivát kyseliny arachidonové

tromboxan A₂ (TxA₂), který tvoří aktivované destičky, a **serotonin** z denzních granul destiček. Největší podíl na vazokonstrikci však má přímá myogenní reakce cév na poranění.

4.10.2 Činnost krevních destiček

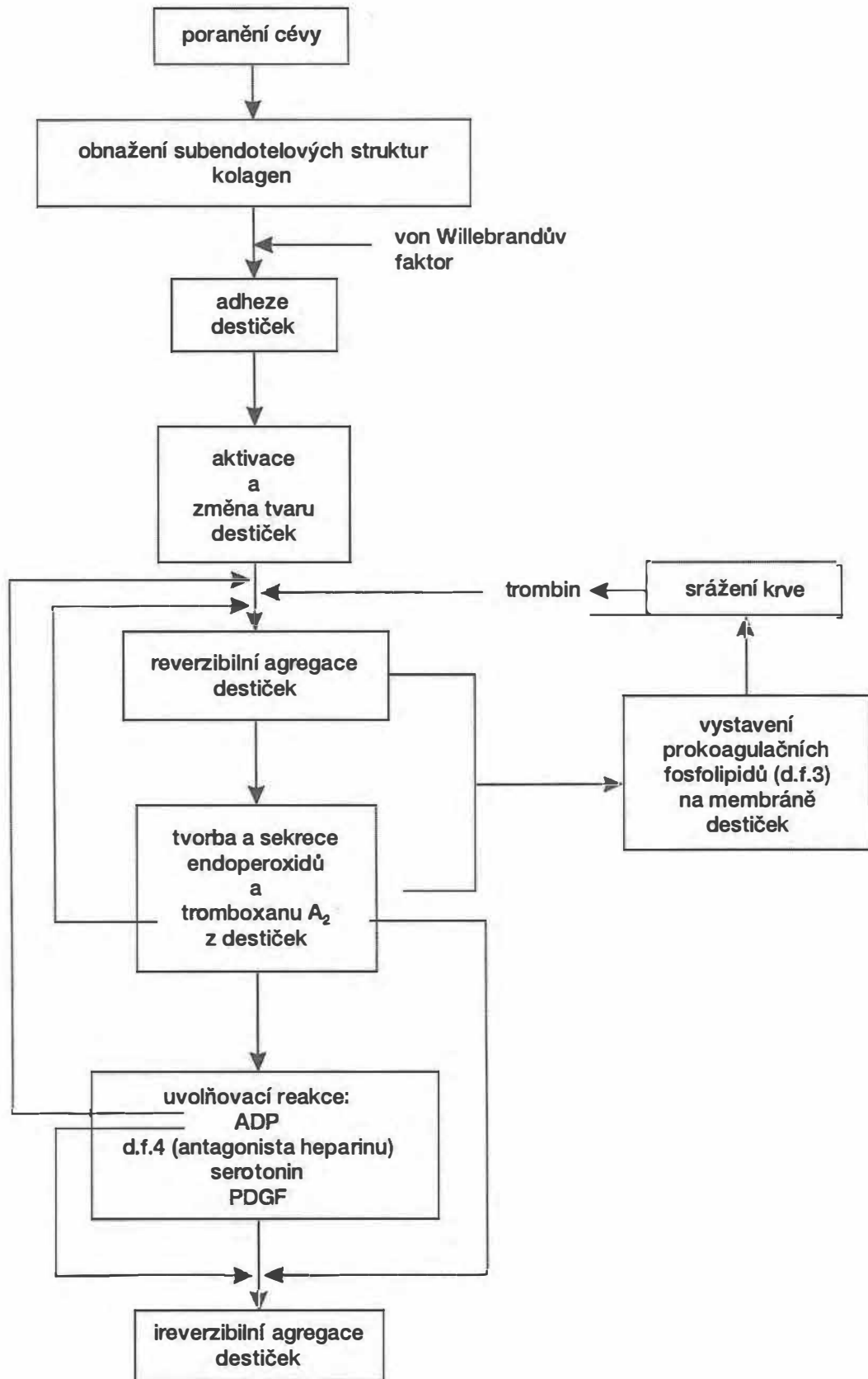
Činnost krevních destiček je primárním dějem při poranění nebo poškození cévní stěny a spočívá v jejich adhezi, změně tvaru, agregaci a uvolňovací reakci (sekreci obsahu granul) (obr. 4.14). Činností destiček vznikne **destičkový (bílý) trombus** neboli **provizorní hemostatická zátka**, která ucpává drobné trhliny především v mikrocirkulaci, tj. v kapilárách a malých venulách.

Při porušení kontinuity cévní stěny se obnaží subendotelové pojivo (obr. 4.14) a destičky k němu v průběhu několika zlomků vteřiny přilnou a adherují. Tato **adheze** je zprostředkována dvěma specifickými makromolekulárními proteiny: **kolagenem**, jehož vláknité struktury jsou hlavní složkou subendotelu a který silně stimuluje destičky, a **von Willebrandovým faktorem**, který je syntézován cévním endotelem a secernován do plazmy i do subendotelového pojiva, k němuž poutá destičky.

Destičky se adhezí aktivují a začnou rychle prodělávat **změny tvaru**. Činností kontraktilních bílkovin a cytoskeletu se stávají kulovitými a vysílají dlouhé a tenké výběžky – filopodie. Vlivem dalšího mocného aktivátoru destiček – **trombinu**, který se v menším množství rychle vytvořil srážením krve v místě poranění, a účinkem dalších stimulujících látek se destičky začnou shlukovat a zachycují se k sobě navzájem, tj. probíhá jejich **agregace**. Mediátorem agregace je **fibrinogen**, pro nějž exponují aktivované destičky na svém povrchu receptory a jehož dimerické molekuly destičky spojují. Současně se z destičkové membrány uvolňuje kyselina arachidonová a je metabolizována na endoperoxidy a **tromboxan A₂** (TxA₂). Tyto extrémně labilní látky mají agregační účinky a podporují růst již značného shluku destiček.

Adheze, změna tvaru a dosavadní, tzv. **primární agregace** jsou reverzibilní (obr. 4.14). Destičky se ještě mohou uvolnit a odplynout krví. **Sekundární agregace** je ireverzibilní a je spojena s tzv. **uvolňovací reakcí**, při níž destičky secernují obsah svých granul. Kromě jiných látek se secernuje i nejznámější agregačně působící substance – **adenozindifosfát (ADP)** a agregaci usnadňující **trombospondin**. Destičky tak mají vlastní účinný amplifikační mechanismus pro rychlé vytvoření velkých agregátů: dvě pozitivní zpětnovazebné smyčky v podobě uvolňování endoperoxidů a TxA₂ a ADP a trombospondin secernované z granul (obr. 4.14). Nakonec se destičky úplně rozpadají a splynou (tzv. **viskózní metamorfóza**).

K aktivátorům destiček patří ještě i adrenalin, vazopresin a **faktor aktivující destičky (PAF = Platelet-Activating Factor)**. PAF je jedním z nejmocnějších známých stimulatorů destiček. Je uvolňován při infekčních a zánětlivých procesech z aktivovaných neutrofilních granulocytů, bazofilů a makrofágů, pochází i z endotelu a destiček samotných, a je i silným stimulatorem neutrofilů.



Obr. 4.14 Schéma sledu jednotlivých dějů při poranění cévy a aktivaci krevních destiček

Reverzibilní destičkové odpovědi mají vztah k průběžné fyziologické úloze destiček: uzavírání stále se tvořících skulin v cévním endotelu primárními agregáty a zacelování malých defektů v subendotelu vlivem růstového faktoru (PDGF) z α -granul. Ireverzibilní agregace je pak základem hemostatické funkce destiček. Provizorní zátka vzniklá splynutím velkého množství tvarově změněných destiček a „zakotvená“ v místě trhliny cévní stěny potřebuje ke své konsolidaci a stabilizaci ještě fibrinová vlákna, která se v ní zachycují, a trombus se tak stane hustším, mechanicky odolným a nepropustným.

Destičkové odpovědi jsou děje s dvousměrnou regulací. Musí být řízeny tak, aby v intaktních cévách nedocházelo k adhezi a agregaci destiček. Interakci mezi destičkami a cévní stěnou zabraňují normální endotelové buňky tvorbou a uvolňováním inhibitorů: patří sem látka typu prostaglandinů, nestálý **prostacyklin PGI₂**, a **oxid dusnatý (NO)**, nazývaný také **EDRF** (Endothelium Derived Relaxing Factor). Obě látky inhibují funkce destiček a mají současně vazodilatační účinky.

4.10.3 Srážení krve (hemokoagulace)

Srážení krve je soubor enzymatických reakcí, jichž se zúčastňuje řada plazmatických proteinů, fosfolipidy a ionty a jejichž výsledkem je přeměna tekuté krve v nerozpustný gel.

První ucelenou představu o srážení krve vytvořil již na začátku 20. století **Morawitz**. V jeho schématu však vystupují pouze čtyři faktory: účinkem trombokinázy z rozpadlých krevních destiček se za přítomnosti vápenatých iontů mění protrombin na účinný enzym trombin, který pak transformuje fibrinogen na nerozpustný vláknitý fibrin. Později byla objevena řada dalších koagulačních faktorů. Bylo sjednoceno jejich názvosloví a většina jich byla označena římskými číslicemi (které však nevyjadřují sled dějů). U aktivovaných faktorů se připojuje k číslici malé a.

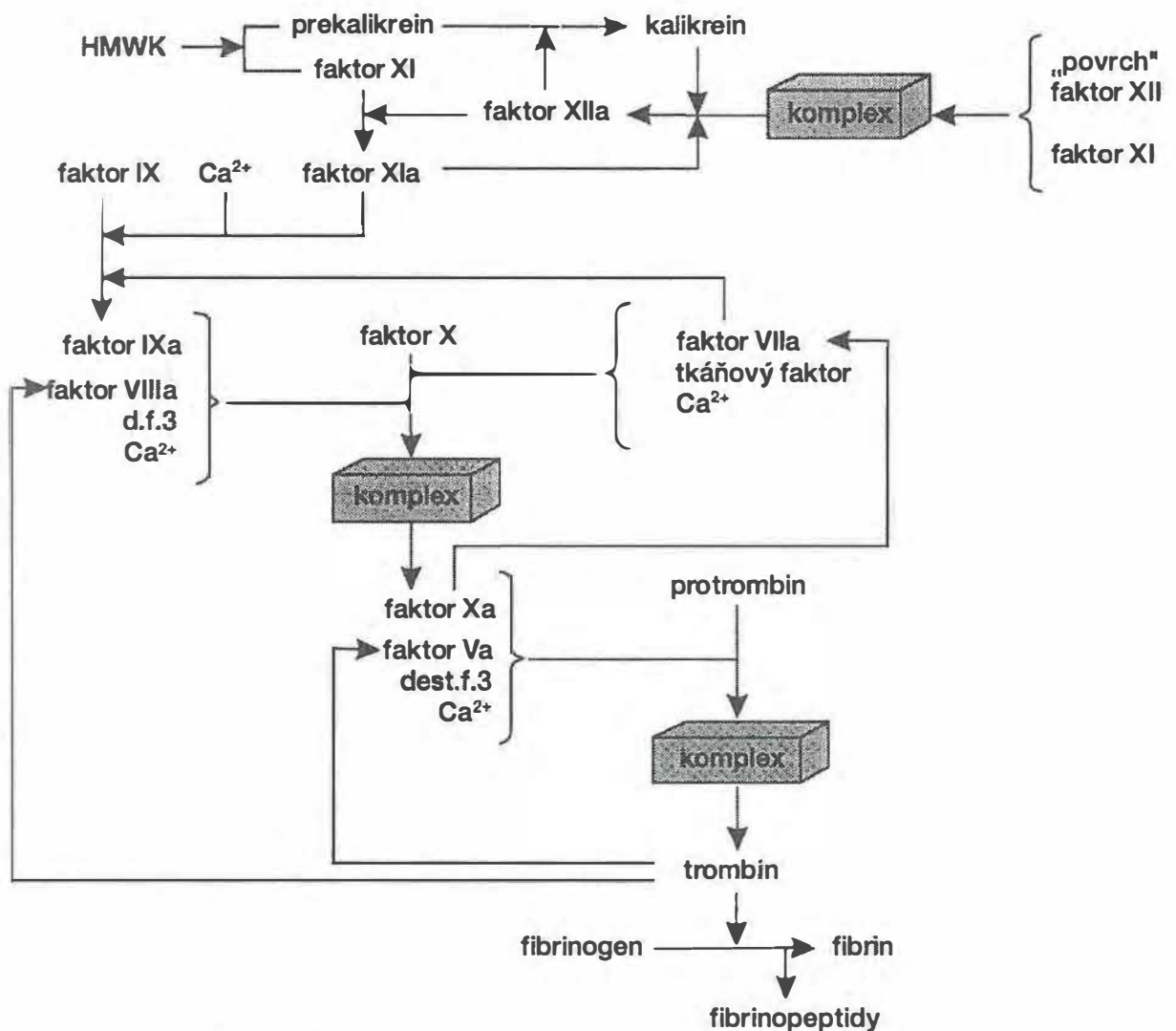
Uvedeme si nejprve na obr. 4.15 schéma vzniku protrombinového aktivátoru, aktivace protrombinu na trombin a přeměny fibrinogenu na fibrin.

4.10.3.1 Přehled koagulačních faktorů

Abychom mohli schéma použít, je třeba se stručně seznámit se základními poznatky o jednotlivých faktorech, které v něm figurují:

Faktor I – fibrinogen – je velký rozpustný protein. Je tvořen třemi páry polypeptidových řetězců α , β a γ , z nichž dva (α a β) mají terminálně vázané fibrinopeptidy A a B (obr. 4.16).

Faktor II – protrombin – je α_2 -globulin. Při aktivaci je z něj odštěpován lehký N-terminální řetězec.



Obr. 4.15 Sled dějů při srážení krve

Popis interakcí mezi koagulačními faktory je v textu. (Přehled účinků trombinu – viz též obr. 4.18.)

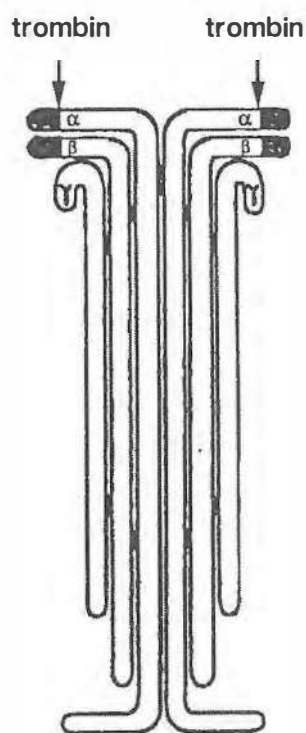
Faktor III – tkáňový tromboplastin neboli **tkáňový faktor** je transmembránový apoprotein, který nabude koagulační aktivity spojením s membránovým fosfolipidem. Vyskytuje se na buňkách, s nimiž přijde krev vyroněná z protržené cévy do styku (pericyty, fibroblasty aj.). Uplatňuje se jako kofaktor v zevním systému.

Faktor IV – vápenaté ionty (Ca²⁺) – tvoří asi 50 % plazmatického kalcia. Jsou nezbytné pro většinu interakcí v koagulační kaskádě.

Faktor V – proakcelerin – je kofaktorem v komplexu aktivátoru protrombinu. (Faktor VI se neuvádí, původně šlo o aktivovaný faktor V.)

Faktor VII – prokonvertin – aktivuje v komplexu zevního systému faktor X.

Faktor VIII – bývá označován jako antihemofilický faktor. Chybění této složky je nejčastější vrozenou poruchou koagulace a označuje se jako hemofilie A. Uplatňuje se jako regulační protein (kofaktor) ve vnitřním systému koagulační kaskády. V plaz-



Obr. 4.16 Schéma molekuly fibrinogenu

(kininogen o vysoké molekulové hmotnosti) – je kofaktorem ve fázi kontaktu na začátku vnitřního systému.

Faktor XIV – takto bývá někdy označován **protein C** (spolu s proteinem S). Protein C je proenzym antikoagulační serin-proteázy, protein S je jeho kofaktor.

Všechny koagulační faktory (kromě f. III a IV) jsou glykoproteiny a patří mezi plazmatické globuliny. Tvoří se v játrech (v. W. faktor je syntézován endotelovými buňkami a megakaryocyty) a tvorba faktorů II, VII, IX, X a XIV je závislá na vitaminu K (obr. 4.17).

4.10.3.2 Interakce koagulačních faktorů

Smyslem celého systému interakcí koagulačních faktorů je přeměna rozpustného fibrinogenu na nerozpustný polymer fibrin účinkem enzymu trombinu (viz obr. 4.15).

Látky potřebné k vytvoření trombinu pocházejí z plazmy, destiček a tkání. Aktivní koagulační faktory mají většinou charakter proteolytických enzymů. Aktivace jednotlivých proenzymů na aktivní enzymy spočívá v jejich štěpení enzymem aktivovaným v předchozí reakci. Sled dějů vedoucích k vytvoření aktivátoru protrombinu tedy probíhá kaskádovitě. Společná pro všechny reakce (s výjimkou tzv. fáze kontaktu na začátku vnitřního systému) je nutnost přítomnosti vápenatých iontů.

Koagulační děje můžeme rozdělit do dvou systémů: vnitřního, jehož všechny faktory jsou obsaženy v plazmě, a zevního, který začíná uvolněním tkáňového tromboplastinu.

mě cirkuluje ve vazbě s velkým glykoproteinem nazvaným **von Willebrandův faktor**. Tento faktor se váže na povrch aktivovaných destiček a účastní se jejich adheze na kolagen (viz výše).

Faktor IX – Christmasův faktor – je proenzym, který po aktivaci v komplexu s f. VIIIa, X, d. f. 3 a Ca^{2+} přeměňuje f. X na Xa.

Faktor X – Stuartův-Prowerův faktor – je centrem v řetězu reakcí při tvorbě protrombinového aktivátoru.

Faktor XI – Plasma Thromboplastin Antecedent – patří mezi proenzymy kontaktního systému.

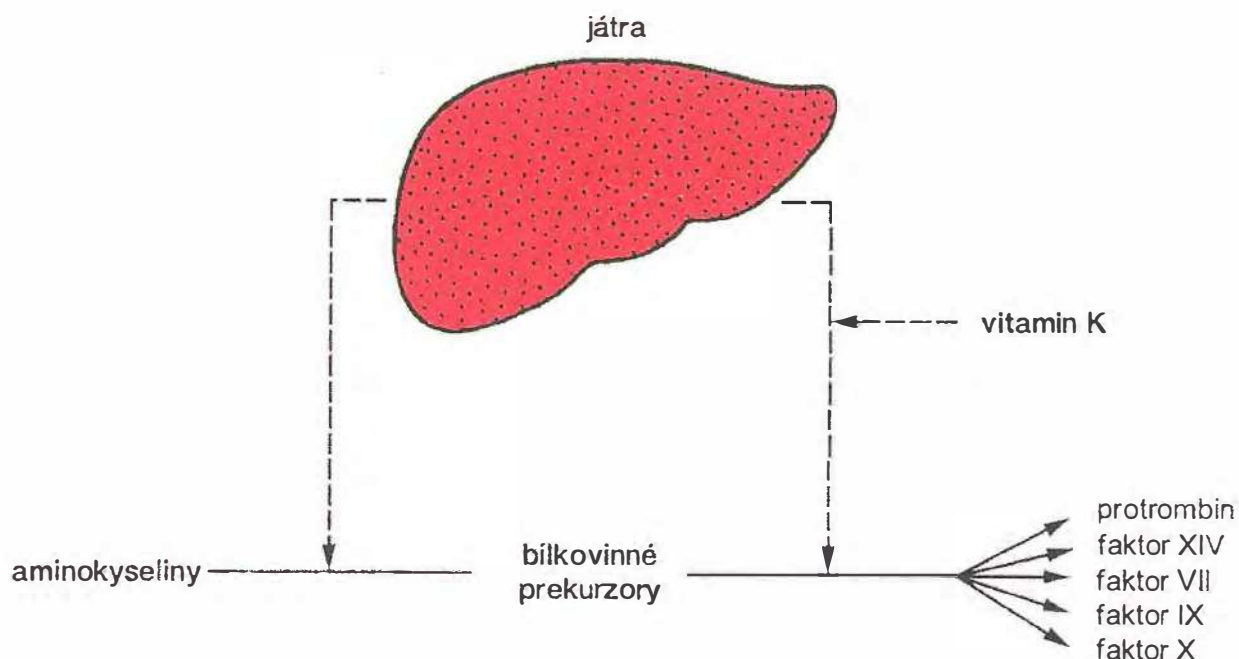
Faktor XII – Hagemanův faktor – stojí na začátku vnitřního systému (tzv. fáze kontaktu).

Faktor XIII – fibrin stabilizující faktor – podněcuje tvorbu kovalentních vazeb mezi molekulami fibrin-monomerů a tím vytvoření fibrinové sítě.

Prekalikrein – je součástí kontaktního systému. Jako enzym podporuje další aktivaci f. XII a i f. XI.

HMWK = High Molecular Weight Kininogen

(kininogen o vysoké molekulové hmotnosti) – je kofaktorem ve fázi kontaktu na začátku vnitřního systému.



Obr. 4.17 Význam vitaminu K pro tvorbu koagulačních faktorů

Chybí-li vitamin K nebo jsou-li blokovány jeho účinky, vyplavují se z jater do krve biologicky neúčinné prekurzory, které nemohou vázat Ca^{2+} .

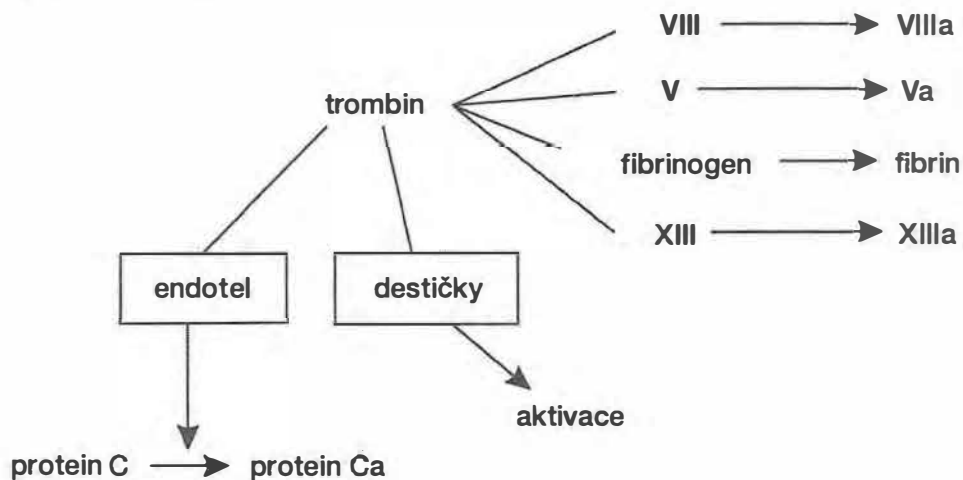
Oba systémy spolu konvergují při tvorbě faktoru Xa a proto můžeme další sled reakcí, končící vytvořením fibrinu, označit za společný.

1. **Vnitřní systém.** Začátek řetězu dějů ve vnitřním systému (viz obr. 4.15) představuje kontakt s negativně nabitým povrchem: se strukturami, obnaženými při poranění nebo poškození cévní stěny (kolagen, bazální membrána), ale i s fosfolipidy destiček. **Fáze kontaktu** spočívá v komplexní interakci mezi tímto povrchem a čtyřmi proteiny: Hagemanovým faktorem (XII), prekalikreinem, faktorem XI a HMW-kininogenem. Stykem s negativně nabitým povrchem dojde k autoaktivaci faktoru XII; XIIa aktivuje prekalikrein na kalikrein, který recipročně aktivuje další f. XII. Tím se vytvoří dostatečné množství XIIa pro rychlou aktivaci faktoru XI. Úloha HMW-kininogenu spočívá v tom, že přináší do tohoto místa prekalikrein a faktor XI. Úkolem faktoru XIa je aktivovat f. IX. Faktor IX může být aktivován za přítomnosti Ca^{2+} nejen faktorem XIa, ale i aktivačním komplexem zevního systému (viz obr. 4.15). Faktor IXa pak aktivuje faktor X v aktivačním komplexu (viz obr. 4.15), jehož členy jsou f. IXa, f. VIIIa, destičkové fosfolipidy (d. f. 3) a Ca^{2+} . Tento komplex konvertuje Stuartův-Prowerův faktor (X) na Xa. K celému ději aktivace faktoru X v uvedeném komplexu může dojít nejen na povrchu destiček, ale i na buňkách cévního endotelu.
2. **Zevní systém** (viz obr. 4.15). Zatímco aktivace f. X ve vnitřním systému zahrnuje celou řadu interakcí mezi více faktory a je relativně pomalá, je přeměna X na Xa

účinkem zevního systému rychlá. Zevní systém je tvořen f. III (tkáňovým tromboplastinem), faktorem VII a vápenatými ionty. Tkáňový faktor je kofaktorem pro f. VII a váže se s ním v komplex. Tato vazba je potřebná pro aktivaci faktoru VII.

3. **Společný systém.** Vnitřní a zevní systém konvergují (viz obr. 4.15) do jednotného sledu dějů, který začíná aktivací f. X. Faktor Xa je jediný známý enzym, který štěpí peptidické vazby protrombinu a přeměňuje ho na **trombin**. Optimální funkce f. Xa probíhá v asociaci s dalšími složkami: s f. V, fosfolipidy (d. f. 3) a Ca^{2+} . Enzymem v tomto komplexu je Xa, proteinovým potencujícím kofaktorem je Va, který má vysokou afinitu ke kyselým membránovým fosfolipidům (d. f. 3).

Trombin čili IIa je účinný proteolytický enzym s velmi úzce vymezenou substrátovou specifitou. Je to klíčový a terminální enzym celého koagulačního mechanismu (viz obr. 4.15 a obr. 4.18).



Obr. 4.18 Přehled účinků trombinu při hemostáze (upraveno podle Besta a Taylora, 1991)

Trombin nejen přeměňuje fibrinogen na fibrin, ale aktivuje i faktory VIII, V a XIII, účastní se aktivace krevních destiček a vazbou na protein na membráně endotelových buněk umožňuje aktivovat hlavní antikoagulační faktor – protein C na C aktivní (který pak inaktivuje faktory Va a VIIIa).

Poslední fáze koagulačních dějů zahrnuje: **štěpení fibrinogenu na fibrin a jeho stabilizaci**. Trombin atakuje aminoterminální části α - a β -řetězců a uvolňuje dvojici malých fibrinopeptidů A a B. Řetězec γ se tohoto děje nezúčastní (viz obr. 4.16). Zbylá molekula ($\alpha_2\beta_2\gamma_2$) se nazývá **fibrin-monomer**. Odstraněním fibrinopeptidů se zpřístupní komplementární místa molekul a umožní se spontánní polymerace fibrin-monomerů nekovalentními vazbami. Tento **fibrin-polymer** se ještě může depolymerovat. Nyní zasahuje aktivní **fibrin stabilizující faktor** čili f. XIIIa, který stabilizuje za přítomnosti Ca^{2+} fibrin-polymer tvorbou kovalentních vazeb mezi γ - a α -řetězci sousedních molekul. Faktor XIII se aktivuje vlivem trombinu za přítomnosti Ca^{2+} .

Stabilizovaný fibrin je pevnější, elastičtější a odolnější vůči působení fibrinolytických činidel. Síť fibrinových vláken pak zpevňuje destičkový trombus a vytvoří „definitivní“ **hemostatickou zátku**. Do prostorové fibrinové sítě se zachycují krvinky. Ukládání fibrinu v místě poranění přispívá k tkáňovým reparačním procesům.

Jestliže necháme krev srazit v nádobě, nastane po určité době retrakce koagula a z husté tmavočervené sraženiny se vytlačí **krevní sérum**. Sérum má stejné složení jako plazma, ale postrádá některé faktory (I, II, VIII a XIII), které byly při srážení konzumovány. Retrakci působí v energeticky dependentní reakci kontraktilní elementy destiček.

4.10.3.3 Biologický význam trombinu

Více než 3/4 století byla trombinu prisuzována pouze – byť i klíčová – úloha při srážení krve. V posledních letech však bylo zjištěno, že kromě enzymatické aktivity má trombin i účinky hormonální a byl nazván **bioregulačním proteinem** s mnohotnými funkcemi.

Především účinkuje jako jediný koagulační faktor na krevní destičky a je jedním z jejich neúčinnějších aktivátorů (viz obr. 4.14). V oběhu se rychle váže na vysoce afinitní místa cévního endotelu a v jeho buňkách indukuje uvolňování aktivátoru plazminogenu a faktoru aktivujícího destičky; dále vazokonstrikčně působícího hormonu endotelinu a vazodilatačních faktorů prostacyklinu (PGI₂) a tzv. EDRF (Endothelium Derived Relaxing Factor neboli oxid dusnatý NO). Kromě sekrece biologicky aktivních látek patří trombin k mediátorům zánětu a vyvolává proliferaci endotelových buněk a zvyšuje permeabilitu kapilár (tím prostup makromolekul). Dále působí na buňky, které jsou exponovány v místě cévní ruptury: vyvolává proliferaci fibroblastů, osteoblastů a chemotaxi monocytů a může tak přispívat k hojivým procesům.

4.10.3.4 Řízení hemokoagulace

Celý koagulační komplex závisí na soustavě chemických signálů, které modulují příslušné odpovědi ve smyslu zachování tekuté krve v intaktních cévách a prevence jejích ztrát při zranění. Hovoříme o **fluido-koagulační rovnováze**. To znamená, že řídicí mechanismy operují nejen spouštěcími, ale i inhibičními signály, které musejí být s aktivačními v rovnováze. Krevní sraženina musí zůstat omezena na místo poranění a srážení nesmí pokračovat ani v prostoru, ani v čase. Porucha tohoto vysoce integrovaného systému vede buď k trombóze, nebo ke krvácení.

Inhibiční systém:

1. **Proud krve** sám o sobě omezuje propagaci sraženiny, ředí koagulační faktory a odplavuje je z místa poranění.
2. Souvislý **neporušený cévní endotel** neumožňuje spuštění sledu dějů ani v zevním, ani ve vnitřním systému. Produkuje látky s vazodilatačním, antiadhezním a antikoagulačním účinkem (viz dále).
3. Nejdůležitější a nejpřesnější je **inhibice humorální**, která zahrnuje řadu negativních zpětných vazeb a specifické inhibitory. Smyslem protisrážlivých dějů je **odstranění**

a inaktivace koagulačních faktorů, především trombinu. Toto spočívá v jeho vazbě na destičky, endotelové a jiné buňky v místě poranění, v jeho inkorporaci do fibrinové sraženiny a v jeho inaktivaci plazmatickými inhibitory proteáz. **Vazba trombinu na fibrin** a jeho inkorporace do sraženiny je příkladem zpětné vazby, kdy konečný produkt celého procesu srážení – fibrin – má silnou afinitu pro trombin a reverzibilně jej váže.

Nejúčinnější a nejspecifičtější inhibice srážení spočívá v působení plazmatických faktorů antitrombinu III a proteinu C.

Antitrombin III je plazmatický glykoprotein syntézovaný v játrech. Je primárním inhibítorem koagulačních proteáz trombinu, faktoru IXa, Xa, XIa a XIIa, s nimiž tvoří ireverzibilní komplexy. Podmínkou dostatečné aktivity antitrombinu III je změna jeho molekuly závislá na heparinu.

Heparin je kyselý glykosaminoglykan produkovaný žírnými buňkami. Váže se pevně na antitrombin a tvoří s ním komplexy. Touto vazbou způsobí konformační změnu molekuly antitrombinu a tím zvýšení jeho reaktivity vůči proteázám. Účinky heparinu jsou neutralizovány destičkovým faktorem 4; proto je v okolí destičkové zátky inhibována aktivita antitrombinu III a srážení může lokálně probíhat.

Významným přirozeným protisrážlivým faktorem je dále **protein C** (spolu s kofaktorem – proteinem S). Oba jsou tvořeny v játrech a jsou závislé na vitaminu K. Aktivovaný protein C (Ca) vytvoří na endotelu, destičkách nebo jiných buňkách komplex s proteinem S. Aktivovaný protein C má v tomto komplexu antikoagulační účinky a proteolyticky inaktivuje neenzymatické faktory Va a VIIIa. Klinická pozorování nasvědčují tomu, že protein C je klíčovým protisrážlivým činitelem (jeho vrozené chybění vede krátce po narození ke smrtelným trombózám).

4.10.3.5 Umělé ovlivnění srážení krve

Pro laboratorní účely nebo za určitých, zejména chorobných okolností musí lékař hemokoagulaci omezit nebo zcela znemožnit. K tomu se užívají protisrážlivá činidla:

1. **Defibrinace** – umělé odstranění fibrinu z krve in vitro (mechanicky např. šleháním; též se používají preparáty některých hadích jedů).
2. Zamezení kontaktu pomocí nádoby s **nesmáčivým povrchem**.
3. **Dekalcifikace**. Působením šťavelanu draselného (nebo amonného) se vysrážením vápenatých solí vyřadí Ca^{2+} . Podobným dekalciфикаčním činitelem je citrát (sodný, amonný nebo draselný). S plazmatickým kalcielem tvoří nedisociované vápenaté sloučeniny a vyvolá tak nedostatek Ca^{2+} . Citráty jsou výhodnější než oxaláty, protože nejsou toxické.
4. **Hirudin** je látka ze slinných žláz pijavic (*Hirudo medicinalis*). Je to protein účinkující jako vysoce specifický inhibitor trombinu.
5. Podání **heparinu** (které je ovšem účinné pouze tehdy, je-li v krvi přítomen antitrombin III).
6. **Kumarin** a jeho deriváty blokují v játrech fyziologické účinky vitaminu K (viz obr. 4.17); syntéza faktorů II, VII, IX a X je defektní, faktory se dostávají do krve, ale jsou neúčinné, protože nemohou vázat Ca^{2+} .

Krevní srážení naopak podporují: přidání tkáňového faktoru, trombinu, pektinových látek, některých hadích jedů, hypertonické roztoky, zvýšení teploty aj.

4.10.3.6 Fibrinolýza

Po určité době, když krevní sraženina splnila svou hemostatickou funkci, je fibrinová usazenina odstraněna enzymatickým štěpením fibrinu plazminem na degradační produkty.

Fibrinolytický systém má čtyři složky: neúčinný plazminogen, účinný plazmin, aktivátory plazminogenu a inhibitory. Normální plazma obsahuje prekursorový globulin, proenzym plazminogen. Proteolytickým štěpením je **plazminogen** konvertován na účinný **plazmin**. Aktivace plazminogenu nastává účinkem dvou hlavních aktivátorů – tkáňového (t-PA) a aktivátoru izolovaného z moči (u-PA). **Aktivátory plazminogenu** pocházejí především z buněk vaskulárního endotelu. Jejich uvolňování je stimulováno trombinem, různými vazoaktivními stimuly (adrenalinem, vazopresinem) aj.

Plazmin je extracelulární širokospektrální proteáza, která rozpouští fibrin na fibrinové degradační produkty, které jsou nakonec odstraněny z oběhu játry a buňkami mononukleárního fagocytárního systému. Na mobilizaci tkáňového aktivátoru plazminogenu závisí trvalé rozpouštění malých trombů, zejména v mikrocirkulaci, ale i sraženin při koronární tromboze nebo při tromboze hlubokých žil. Fibrinolytický systém je tak nezbytný pro odstraňování fibrinu z krevního řečiště a pro obnovení průchodnosti cév.

Fibrinolytický systém ovšem zahrnuje nejen aktivátory, ale i inhibitory, a to jak **inhibitory aktivátorů plazminogenu, tak inhibitory plazminu**. Rozeznáváme dva specifické a rychle účinkující inhibitory aktivátorů plazminogenu. Oba inhibitory jsou produkovány různými buňkami, hlavně vaskulárního endotelu a placenty; inhibitor typu I je obsažen v α -granulech destiček a ochraňuje primární hemostatickou zátku proti předčasnému rozpouštění.

Druhou skupinou jsou inhibitory již vytvořeného plazminu. Patří sem α_2 -antiplazmin, který je primárním inhibitorem plazminu v cirkulaci. Druhý rychlý inhibitor plazminu je α_2 -makroglobulin. Oba inaktivují plazmin, který je odplavován od místa své aktivace.

Fibrinolytický systém je v patřičné rovnováze a úzkých vztazích k systému koagulačnímu. Jeho aktivita musí být usměrňována nejen co do lokalizace, ale i časového průběhu, neboť masivní nebo předčasná fibrinolýza může vést k obnovení krvácení.

4.10.3.7 Význam endotelu v hemostáze

Dokonalá vyváženost celého hemostatického systému, včasná aktivace a inhibice jednotlivých dějů, jejich omezení na místa jejich potřeby i likvidace vzniklých substancí zabezpečuje včasnou zástavu krvácení, postupné odstranění sraženiny a zahojení poranění. V celém procesu mají významnou úlohu nejen krevní destičky a látkové faktory, ale i cévní endotel.

Endotel vystýlá celý kardiovaskulární systém a je strategicky situován jako jediná vrstva buněk, která tvoří přímé rozhraní mezi krví a cévní stěnou s perivaskulární tkání. Rozprostírá se na ploše asi 400 m², váží jako masa jater (okolo 1000 g) a sestává z 1–6 · 10¹³ buněk. Na endotelové buňky působí trvale protékající krev, především tangenciálním třením, tlaky a napínáním cévní stěny. Endotel představuje multifunkční orgán se širokým spektrem vlastností a aktivit. Kontroluje významné procesy zahrnující: **regulaci cévního tonu, cévní permeability, adhezi leukocytů** (viz kap. 5) a **destiček, hemostázu, hojení ran a angiogenezu**. Reaguje na četné mechanické a chemické podněty a v odpověď produkuje a uvolňuje řadu biologicky aktivních látek a signálních molekul.

Nejdůležitějším faktorem uvolňovaným z endotelových buněk je vazodilatátor **oxid dusnatý** (NO, též EDRF, viz kap. 14). Má prvořadou úlohu v udržení kontinuální vazodilatace, v regulaci krevního tlaku a perfuze tkání, zabraňuje interakci leukocytů a destiček s endotelem a působí proti proliferaci buněk cévní stěny. Tvorbu NO stimulují acetylcholin, bradykinin, histamin aj. Vazodilatační látkou z endotelu je i **prostacyklin PGI₂**. Z prokoagulačních látek uvolňuje endotel von Willebrandův faktor a inhibitor aktivátoru plazminogenu, antikoagulační funkci má protein S, proteoglykany s heparinovým účinkem a trombomodulin. Nejúčinnější známou vazokonstrikční látkou je **endotelin 1**, vazokonstrikčně působí i tromboxan A₂ a PAF. Endotelové buňky sinusoid kostní dřeni jsou zapojeny do procesů krvetvorby a ovlivňují i výstup zralých krvinek do oběhu. Aktivované endotelové buňky exprimují na svém povrchu **adhezní molekuly** (viz kap. 5), nezbytné pro výstup leukocytů z krevního řečiště. Významně se angažují v procesech zánětu.

Endotel ve zdravých cévách slouží antikoagulačním, vazodilatačním a antiproliferativním funkcím. Porucha jeho funkce (endotelová dysfunkce) je první fází (prvním signálem) řady vaskulárních onemocnění, zejména aterosklerózy.

4.11 Krevní skupiny

Krevní elementy mají stejně jako všechny buňky organismu na svých buněčných membránách znaky antigenní povahy. Význam těchto antigenů se projeví především při transplantacích, kdy dochází ke styku buněk dárce s organismem příjemce, např. při transfuzi se setká krev dárce s krví příjemce. Pokud antigenní znaky krvinek dárce nesouhlasí s antigenní strukturou krvinek příjemce, dojde k následné **imunitní** nebo **antigenní reakci**. Imunitní reakce vede ke tvorbě protilátek proti cizímu antigenu, antigenní reakce nastává mezi vpraveným antigenem a protilátkou přítomnou v krvi příjemce přirozeně nebo po předchozí imunizaci. Největší význam pro snášenlivost krve dárce s krví příjemce mají červené krvinky. Důvodem je jejich velký počet, bohatá antigenní výbava a přítomnost přirozeně se vyskytujících protilátek hlavního krevního systému ABO(H). Pod pojmem **krevní skupiny** nebo systémy si tedy představujeme **antigeny či antigenní systémy na membráně erytrocytů**.

Protilátky proti skupinovým antigenům jsou přirozeně přítomny v plazmě, nebo se vytvářejí při imunizaci. Zůstávají i v séru. Reakce protilátky s příslušným antigenem spočívá v **aglutinaci (shlukování)** červených krvinek, proto antigeny nazýváme **aglutinogeny** a protilátky **aglutininy**.

4.11.1 Systém AB0(H)

V systému AB0(H) rozlišujeme **4 základní krevní skupiny – A, B, AB a 0(H)** podle přítomnosti **aglutinogenů A a B** na povrchu membrány erytrocytů. Nositel skupiny A má aglutinogen A, skupiny B má aglutinogen B, AB má oba aglutinogeny A i B. Jedinec skupiny 0 nemá aglutinogen A ani B, ale má antigen H, což je výchozí molekula pro tvorbu antigenů A i B. Z tohoto důvodu se skupina 0 označuje též jako H (obr. 4.19). V krevní plazmě jsou přítomny přirozené protilátky: **aglutininy anti-A a anti-B**. Jejich výskyt je pravidelný. V krevní plazmě (séru) jednoho člověka nejsou aglutininy proti vlastním aglutinogenům = **Landsteinerovo pravidlo** (tab. 4.5). Výraz přirozené protilátky znamená, že se vyskytují spontánně jako odpověď na přirozené podněty, které mají původ ve všudypřítomnosti antigenů A a B, především na bakteriích střevní flóry.

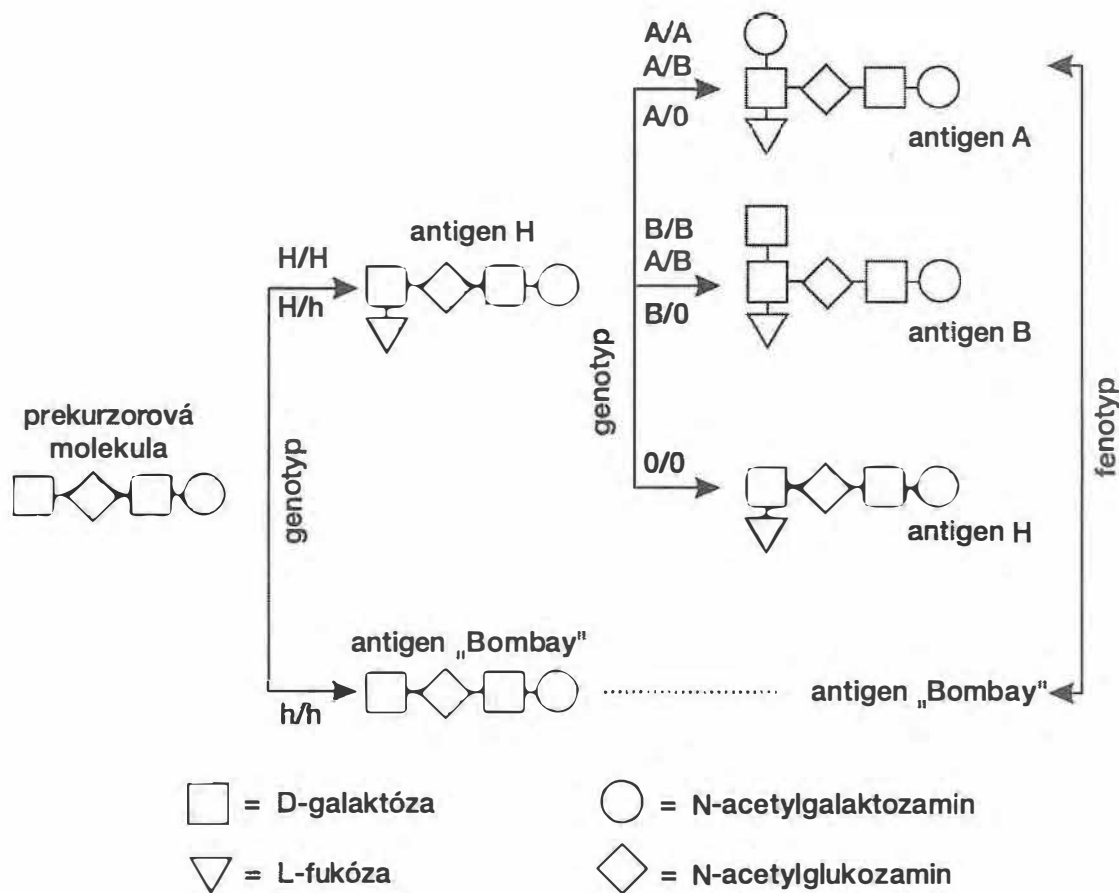
Tab. 4.5 *Určení krevních skupin systému AB0(H)*

<i>krevní skupina</i>	<i>antigen</i>	<i>protilátka</i>	<i>výskyt v ČR (%)</i>
A	A ₁ (A ₂)	anti-B	41,5
B	B	anti-A	14,1
AB	A ₁ (A ₂) + B	-	6,6
0	H	anti-A, anti-B	37,8

Přirozené aglutininy anti-A a anti-B jsou imunoglobuliny typu IgM a objevují se kolem 3. měsíce života. Novorozenec ještě tyto protilátky nemá. Maxima titru je dosaženo kolem 8.–10. roku, ve stáří pak klesá. Protilátky jsou přítomny i v tkáňovém moku, mateřském mléce a exudátech.

Pokud tyto protilátky vzniknou teprve imunizací při transfuzi neslučitelné krve, jsou to imunoglobuliny typu IgG.

Agglutinogeny A a B jsou oligosacharidy vázané na povrchu membrány erytrocytů na její bílkovinné a lipidové složky a tvoří tak glykoproteinové a glykolipidové struktury. Vznikají ze společné prekurzorové molekuly tvořené 4 oligosacharidy. Připojením jedné nebo dvou molekul monosacharidů vznikají příslušné antigeny A, B nebo H (obr. 4.19). Antigenní příslušnost je tedy dána geneticky výskytem enzymů, katalyzujících přenos sacharidů na prekurzorovou molekulu.



Obr. 4.19 Genetická podmíněnost tvorby antigenů systému ABO(H) (upraveno podle Neuwirta a kol., 1983)

Aglutiny A a B se objevují na erythrocytech ve stadiu proerythroblastu a v ontogeneze již v embryonálním období. Vznikají ze společné prekurzorové molekuly tvořené 4 oligosacharidy. Připojením dalších molekul monosacharidů vznikají antigeny A, B nebo H. Pokud se k prekurzorové molekule nepřipojí žádný oligosacharid, jde o vzácný antigen Bombay.

Antigen A není jednotný. Byly zjištěny podskupiny A₁–A₆, které se liší klesající antigenitou. Podobně je tomu i u antigenu B. Obojí je způsobeno malou aktivitou transferázy, která připojuje k prekurzorové molekule antigenu H příslušné monosacharidy. V populaci je zastoupena skupina A₁ 80 % a skupina A₂ necelými 20 %. Zbytek tvoří další podskupiny s přibývajícím částí antigenu H. Stejně jako antigeny jsou rozlišeny i protilátky na anti-A₁ nebo anti-A₂. Protilátky anti-A₂ shlukují antigen H.

4.11.2 Systém Rh

Krevní systém Rh (rhesus faktor) byl nazván podle reakce, při níž sérum s protilátkami proti krvinkám opice *Macacus rhesus* shlukovalo v 85 % případů i krvinky lidské. Postupem času se ukázalo, že antigenní systém Rh je vysoce komplexní. Nejvýznamnější jsou antigeny C, D, E, c, d, e, vyskytující se vždy ve trojici. Pokud je přítomen antigen D mající největší antigenitu, jde o jedince **Rh-positivního (Rh+)**. Není-li

přítomen, je jedinec tzv. **Rh-negativní (Rh-)** (tab. 4.6). Hlavní složky tohoto systému jsou polypeptidy, které jsou vázány s fosfolipidy vnější vrstvy buněčné membrány erytrocytu.

Tab. 4.6 *Názvosloví aglutinogenů systému Rh*

	<i>Rh+</i>				<i>Rh-</i>			
<i>podle Wienera</i>	Rh ₀	Rh ₁	Rh ₂	Rh _z	rh	rh'	rh''	rhy
<i>podle Fishera a Raceho</i>	Dce	DCE	DcE	DCE	dce	dCe	dcE	dCE

Protilátky anti-D (anti-C, anti-E) vznikají pouze při imunizaci Rh-negativního příjemce krvinkami Rh-positivního dárce. Jsou to imunoglobuliny typu IgG. K imunizaci může dojít i u matky Rh- krvinkami plodu Rh+.

Inkompatibilita v systému Rh mezi matkou a plodem může vést k velmi vážnému až smrtelnému poškození plodu (hemolytická nemoc novorozenců, dříve fetální erythroblastóza). Příčinou poškození plodu jsou protilátky anti-D vytvořené po předchozí imunizaci v těle Rh-negativní matky Rh-positivními krvinkami plodu po prvním smísení jejich krví (při odlučování placenty během prvního porodu či potratu). V dalších těhotenstvích již protilátky anti-D vytvořené v těle matky pronikají placentou do fetálního oběhu, kde dochází v případě Rh-positivního plodu k aglutinaci a hemolýze erytrocytů, k rozpadu Hb a následné bilirubinémii. Vysoký obsah bilirubinu v krvi je toxický pro mozek plodu. Každá těhotná žena je preventivně sledována a v případě Rh negativity se jí po každém ukončeném těhotenství (porod, potrat) podává sérum anti-D, které zničí krvinky plodu v těle matky a zabrání její imunizaci. Důležité je podat tyto protilátky nejpozději do 72 hodin po porodu (potratu). Pokud je v krvi matky již příslušný titr těchto protilátek, provádí se u novorozence ihned po narození výměnná transfuze, v krajních případech ještě u plodu, intrauterinně.

4.11.3 Ostatní krevní systémy

Kromě uvedených hlavních antigenních skupinových systémů ABO(H) a Rh existují na membráně erytrocytů ještě další početné antigenní determinanty vytvářející systémy či krevní skupiny, které se sice běžně nevyšetřují, ale mají zásadní význam v otázce paternitních sporů (při vylučování otcovství), v soudním lékařství při identifikaci jedince a v antropologii (rodinné, etnické antigeny). Řadíme k nim antigeny MNSs, P, Kell, Lewis, Lutheran, Diego atd. Přirozené protilátky má jen systém P.

4.12 Slezina

K fyziologii krve neoddělitelně patří funkce sleziny. Slezina je hlavní složkou RES (mononukleárního fagocytárního systému) a je největším lymfatickým orgánem v těle. Protéká jí značné množství krve, 250–350 l za den; její podíl na dodávce krve do portálního oběhu činí 10–20 %.

Slezina má řadu fyziologických funkcí. Její odnětí však nemá pro organismus takové specifické následky, z nichž by vyplývalo, že je pro život nezbytná a že její funkce mají vitální význam.

4.12.1 Slezina jako zásobárna krve

Ve slezině člověka se normálně zadržuje asi 1/3 celkového množství **trombocytů**. Destičky se ve slezině zachycují díky své schopnosti adheze a volně se směňují s cirkulujícími. Toto zadržování ve slezině se uplatňuje při udržování normálního počtu destiček v cirkulující krvi.

Ve slezině se přechodně zadržují také **retikulocyty**. Zdá se, že zde prodělávají definitivní vyzářování, které představuje jejich proměnu ve zralé erytrocyty. Dochází k redukci jejich povrchové membrány (odnětí přebytečných lipidů a vysokomolekulárních bílkovinných komplexů) a ke zformování do tvaru bikonkávního disku. Po vynětí sleziny se brzy objevuje retikulocytóza.

4.12.2 Produkce krevních buněk ve slezině

Slezina je od 4. do 6. měsíce nitroděložního vývoje hematopoetickým orgánem. Červená pulpa obsahuje skupiny myelocytů, erytroblastů a megakaryocytů. Tato aktivita sleziny ke konci fetálního období ustává.

4.12.3 Destrukce krevních elementů ve slezině

Houbovitá architektura provazců červené pulpy je mimořádně vhodná pro **sekvestraci a destrukci starých**, deformovaných nebo jinak **poškozených erytrocytů**. Rozhodující úlohu v tomto ději hraje slezinná mikrocirkulace, resp. červená pulpa. Krvinky se musí v červené pulpě prodírat úzkými a točitými prostory mezi slezinnými makrofágy a jsou vystaveny pro ně nepříznivému prostředí. Tyto okolnosti napomáhají k zániku alterovaných erytrocytů. Rigidní staré nebo poškozené krvinky, které pozbyly své deformability, nemohou projít fenestrovanou bazální membránou výstelky sinusů, zachycují se v otvorech membrány a stávají se objektem fagocytární činnosti slezinných makrofágů. „**Probírka**“ (**culling**) ve slezině se týká i mírně poškozených erytrocytů; zvláště citlivé jsou sférocyty. Nepoškozené, funkčně zdatné červené krvinky se při průtoku krve slezinou různě deformují, pronikají štěrbinami

ve stěně sinusů, nabudou opět původního tvaru a dostávají se neporušeny do žilní krve odtékající ze sleziny.

4.12.4 Úloha sleziny v imunitní odpovědi organismu

Bílá pulpa sleziny má jedinečnou strukturu, protože nikde jinde v těle neprobíhá arteriola uvnitř lymfatické pochvy. Lymfatická tkáň sleziny je proto perfundována krví. To je důležité pro úlohu sleziny při zahajování humorální i celulární imunitní odpovědi. Lymfocytární pochvy bílé pulpy jsou rozděleny na oblasti, kde jsou převážně B-lymfocyty a T-lymfocyty (viz kap. 5).

4.13 Bílé krvinky

Vzhledem k funkcím bílých krvinek bude o nich podrobně pojednáno v kapitole 5 Fyziologie imunitního systému.

5 Fyziologie imunitního systému

Základní vlastností **imunitního systému** je schopnost rozlišovat mezi tzv. „**vlastním**“, tj. buňkami a molekulami vlastního organismu, a „**cizím**“, tj. materiály pro organismus cizorodými. Sem patří především bakterie, viry, plísňe, buňky cizího organismu, ale i různé neživé částice aj. Toto „cizí“ je imunitním systémem rozpoznáno, destruováno a eliminováno. Jako „cizí“ hodnotí imunitní systém i pozměněné, infekcí napadené nebo odumřelé buňky vlastního těla a rovněž je zneškodňuje a likviduje. Podílí se tak významným způsobem na zachování integrity organismu a jeho homeostázy. Výkonnými buňkami imunity jsou bílé krvinky a buňky od nich odvozené.

5.1 Bílé krvinky

Bílé krvinky – **leukocyty** – (tab. 5.1) představují mobilní jednotky obranného systému. Krev je pro ně jen transportním médiem pro rozvádění do oblastí jejich potřeby.

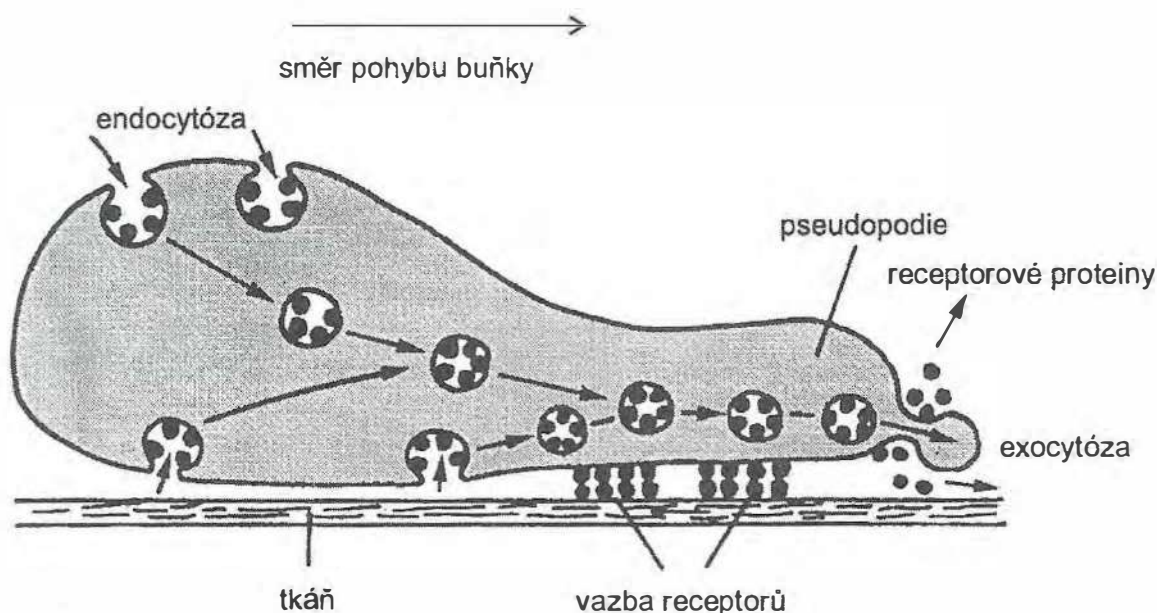
Tab. 5.1 Početní zastoupení a charakteristika jednotlivých druhů bílých krvinek u dospělého člověka

druh bílých krvinek	diferenciální rozpočet (%)	počet/1 l krve ($\cdot 10^9$)	rozměr (μm)	barvení	charakteristické znaky
neutrofilní granulocyty	57–67	3–6	10–12	drobná růžová granula	segmentované jádro (2–5 segmentů)
eozinofilní granulocyty	1–3	0,05–0,25	13–14	červená hrubá granula	dvojlaločné jádro
bazofilní granulocyty	0–1	0,0–0,1	9–10	tmavofialová kulatá granula	esovité jádro
lymfocyty	24–40	1,5–3,0	6–8	modrá plazma, tmavé jádro	velké okrouhlé jádro, úzký lem cytoplazmy
monocyty	3–8	0,3–0,5	15–25	modrá plazma i jádro	ledvinovité velké jádro, mnoho cytoplazmy

5.1.1 Pohyblivost a adhezivita leukocytů

Bílé krvinky mají některé společné charakteristiky, především **pohyblivost** a **schopnost přilnout k různým povrchům – adhezivitu**. Největší pohyblivostí se vyznačují neutrofilní granulocyty a monocyty.

Základ jejich pohybu spočívá v tom, že na čelním konci buňky, tj. v místě směru pohybu, probíhá kontinuální exocytóza, na opačném konci se membrána buňky „vtahuje“ endocytózou. Vpředu vyše leukocyt **pseudopodii** (panožku), ta se zachytí na okolní tkáni, fixuje se a zbytek těla je „tažen“ k místu připojení (obr. 5.1) (obdobně se pohybuje prvek améba).



Obr. 5.1 Znárodnění améboidního pohybu buňky
Bližší vysvětlení je v textu (upraveno podle Guytona, 1991).

Připojení zprostředkovávají receptorové proteiny, které se odhalí otevřením exocytárních vezikul. Na zadním konci endocytóza naopak receptory od jejich ligandů odtahuje. Celá tato aktivita a přemísťování vezikul v buňce je umožněno přítomností kontraktálních proteinů, aktinu a myozinu v cytoplazmě. **Aktin a myozin** kontrahují zadní konec buňky a jakoby tlačí vezikuly a cytoplazmu k pseudopodiálnímu konci. Tento **améboidní pohyb** umožňuje leukocytům vystupovat z kapilár (**diapedéza**), prostupovat epitely, např. gastrointestinálního traktu, a putovat k místům jejich uplatnění. Tato migrace se děje na základě chemických signálů, tj. chemotaxi; látky, které mají chemotaktické účinky, se nazývají **chemokiny** (viz dále).

Schopnost měnit tvar umožňuje granulocytům a monocytům plnění jejich nejvýznamnější funkce – **fagocytózy** (viz dále).

Nezbytným předpokladem pro všechny uvedené činnosti související s pohyblivostí leukocytů i pro další buněčné interakce v imunitních reakcích je **adhezivita**. Bílá

krvinka musí přilnout, přichytit se k endotelu, má-li uskutečnit diapedézu, musí se fixovat na fagocytovanou částici, má-li ji pohltit, musí se vázat k podkladu, např. k extracelulární matrici, aby se mohla „natáhnout“ a migrovat ve směru chemotaxe.

Adheze leukocytů je zajišťována adhezními molekulami na jejich povrchu a na dalších buňkách, nejčastěji cévního endotelu. Mezi **adhezní molekuly** patří především glykoproteiny selektiny, integriny a „velkorodina“ imunoglobulinů (transmembránové molekuly podobné imunoglobulinům – viz dále). Které leukocyty budou aktivovány a které adhezní cesty s příslušnou následnou kinetikou bude použito je určeno především druhem vyvolávajícího stimulu (zánětu) a látkami, které se při něm uvolňují. Adhezní molekuly přispívají kromě k uchycení a připojení buněk i k aktivaci jejich funkcí.

5.1.2 Počet leukocytů

Za fyziologických podmínek jsou hranice počtu leukocytů $4-9 \cdot 10^9/l$ krve. Krev k jeho stanovení je nutné odebrat za bazálních podmínek (ráno, ve stavu fyzické a mentální relaxace, nalačno). V počtu bílých krvinek nejsou pohlavní rozdíly.

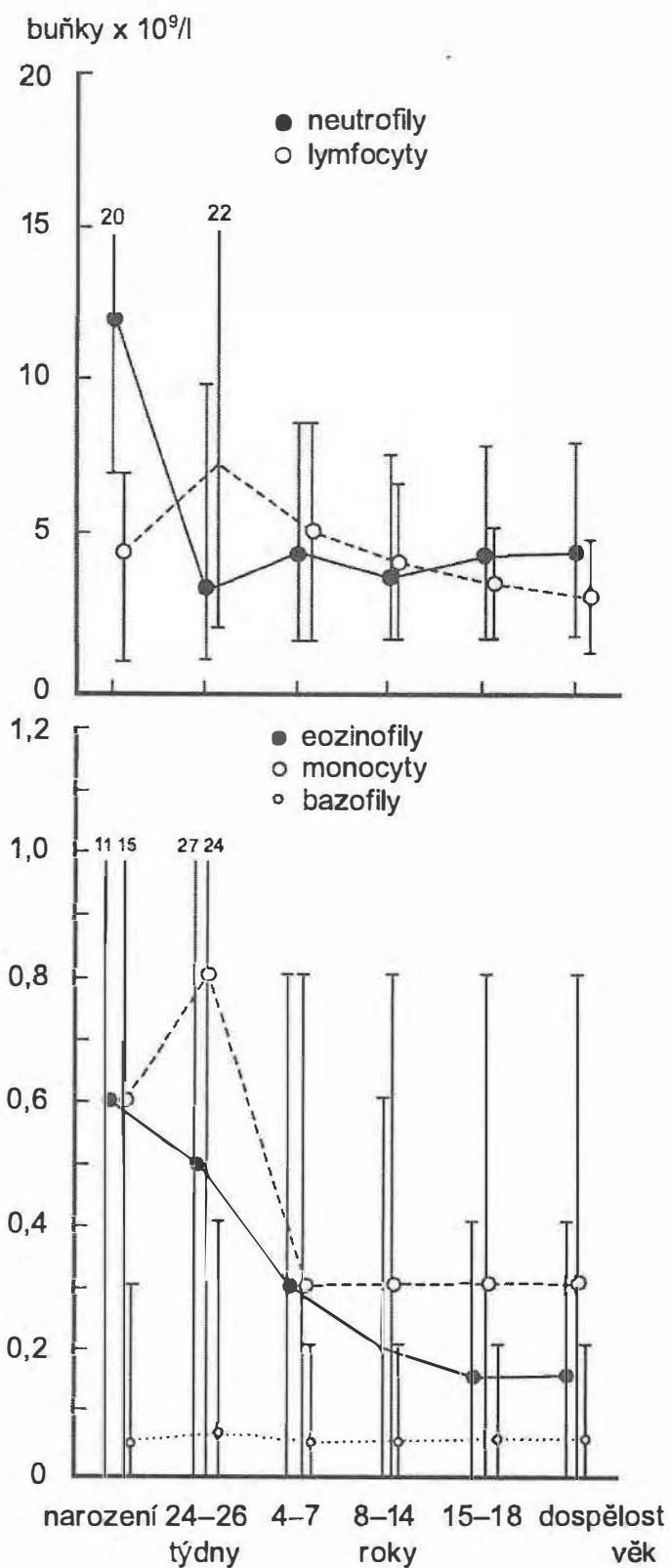
Celkový počet leukocytů se u zdravého dospělého člověka udržuje v určitém rozmezí konstantní, ovšem ve srovnání s červenými krvinkami mnohem více kolísá. Za běžné fyziologické změny počtu jsou většinou odpovědné neutrofilní granulocyty. V průběhu dne dochází k menšímu kolísání s minimem v časných ranních hodinách a maximem odpoledne. Při tělesné aktivitě počet bílých krvinek mírně stoupá. Význačná leukocytóza je patrná po usilovném fyzickém výkonu. K leukocytóze rovněž dochází vlivem stresových situací: horka, intenzivního slunečního záření, hypoxie. Takové změny nastávají zpravidla redistribucí v krvi, kombinovanou event. s mobilizací z dřene.

5.1.3 Ontogeneze leukopoezy

V nejranějším intrauterinním stadiu vznikají krvetvorné kmenové buňky z mezenchymu obalujícího žloutkový vak. Již zde byla prokázána přítomnost kmenové buňky schopné se diferencovat do lymfoidní řady a ojedinelých prekurzorů bílé řady. Významnější leukopoeza se objevuje v těle plodu (játra, slezina).

Kostní dřeň pak poskytne vhodné prostředí pro plný rozvoj tvorby granulocytů, monocytů a megakaryocytů. Současně se rozvíjí i lymfatická tkáň plodu.

Při narození má dítě značný počet bílých krvinek, asi 18 až $20 \cdot 10^9/l$ (obr. 5.2) a výraznou neutrofilii, která během několika dnů ustoupí. Celé dětství pak je charakterizováno (až do puberty) převahou lymfocytů.



Obr. 5.2 Vývoj zastoupení jednotlivých druhů bílých krvinek od narození do dospělosti
Pozn.: stupnice na ose y na horním obrázku je ve větším měřítku.

5.1.4 Neutrofilní granulocyty

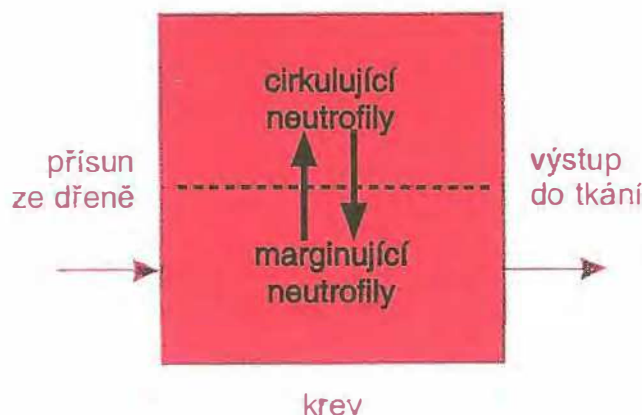
Nejvíce ze všech bílých krvinek je u dospělého člověka **neutrofilních granulocytů** (50–70 %), nazývaných také **polymorfonukleární leukocyty** (mají totiž laločnaté jádro, jehož členitost je indikátorem jejich stáří; čím starší granulocyt, tím více má jaderných segmentů a naopak).

Zvýšený výskyt mladých forem je projevem vystupňování granulopoezy a objevuje se při zánětech, akutních infekcích apod. Útlum granulopoezy se projevuje převahou starých neutrofilů s vícesegmentovým (4–5) jádrem a nastává při avitaminóze B₁₂, při nedostatku kyseliny listové aj. Průměrná doba života neutrofilního granulocytu po uvolnění z kostní dřeně činí po 4–8 hodinách cirkulace v krvi 4–5 dní ve tkáni.

5.1.4.1 Kinetika neutrofilních granulocytů

Neutrofilny a jejich prekurzory dělíme podle stadia zralosti, místa pobytu a časových vztahů do několika kompartmentů:

1. **Mitotický oddíl** tvoří dřeňové myeloblasty, promyelocyty a myelocyty. Jsou to buňky schopné dělení a současně podléhající diferenciaci.
2. **Maturační (postmitotický) a zásobní (rezervní) oddíl** představují zralejší a zralé formy, nahromaděné ve dřeni. Tyto buňky již neproliferují, ale probíhají v nich maturační změny. Název rezervní označuje skutečnost, že tyčky a zralé segmentované neutrofilny zůstávají ve dřeni, odkud jsou v případě potřeby uvolněny do oběhu.
3. Neutrofilní granulocyty vyplavené do krve jsou distribuovány na dvou „místech“ (obr. 5.3):
 - **Marginující neutrofilny** reprezentují asi polovinu všech neutrofilů v krvi. Tyto buňky se převalují a koulejí (= rolling) podél stěny kapilár a hlavně postkapilárních venul ve směru krevního proudu (nejvíce v plicích, játrech a slezině). Účinkem různých podnětů (adrenalin, glukokortikoidy) nastává demarginace a neutrofilie.
 - **Cirkulující neutrofilny**. Druhá polovina neutrofilních granulocytů je volně unášena krví. Toto jsou buňky, které zjišťujeme při počítání. Mezi marginujícími a cirkulujícími neutrofilny probíhá neustálá rychlá výměna.



Obr. 5.3 Jednoduché schéma kinetiky neutrofilních granulocytů v cirkulující krvi

- 4. Tkáňový oddíl.** Velké množství polymorfonukleárů stále překračuje endotelovou bariéru mezi krví a tkáněmi a nevrací se již zpět do cirkulace, aby v tkáních plnily svou funkci. Nakonec zde hynou, nejvíce v trávicím traktu, močových cestách, játrech, slezině a plicích.

5.1.4.2 Funkce neutrofilních granulocytů

Neutrofilní granulocyty jsou velmi pohyblivé a jejich hlavní funkcí je **fagocytóza**. Tvoří podstatnou část fagocytárního systému a jsou nejdůležitějšími nástroji nespecifického obranného systému. Patří mezi tzv. **profesionální fagocyty**. K likvidaci pohlcených částic slouží látky z granul v jejich cytoplazmě.

Aktivované neutrofilie tvoří a uvolňují působky typu leukotrienů, tromboxanů a prostaglandinů, které ovlivňují v místě zánětu různé lokální reakce (průsvit cév, jejich permeabilitu, bolest aj.) a působí zpětně na samotné neutrofilie (chemotaxe, adhezivita, agregace, uvolňování granul).

5.1.5 Eozinofilní granulocyty

Fagocytární aktivita eozinofilů je poměrně slabá a je otázkou, zda se vůbec při obraně proti obvyklým infekcím uplatňují. Hlavní úlohu mají při **alergických a parazitárních onemocněních**, při nichž se jejich počet také zvětšuje. Hromadí se v místech pronikání alergenů a parazitů do těla (plíce, trávicí ústrojí). Fagocytují komplexy alergen-protilátka. Přichycují se na parazity a uvolňují látky, které je poškozují (např. cytotoxické proteiny, hydrolytické enzymy aj.).

5.1.6 Bazofilní granulocyty

Bazofily jsou málo pohyblivé. Jsou podobné žírným buňkám lokalizovaným v těsné blízkosti kapilár a i jinde v tkáních. Hrubá granula bazofilů a žírných buněk obsahují značné množství **heparinu a histaminu**, směs leukotrienů aj. Na membráně bazofilů (a žírných buněk) jsou receptory pro protilátky typu IgE.

Bazofily a žírné buňky (mastocyty) uvolňují obsah svých granul v zanícené tkáni, hlavní význam však mají při některých typech **alergických reakcí**. Látky z jejich granul způsobují lokální cévní a tkáňové reakce (vazodilataci, zvýšení permeability cév aj.), které jsou součástí alergických projevů.

5.1.7 Monocyty

Monocyty jsou největší krvinky. Jsou součástí **mononukleárního fagocytárního systému** (MFS, dříve RES), do něhož patří monocyty, jejich prekurzory a tkáňové mobilní a fixované makrofágy. Z dřeně jsou monocyty vyplavovány do krve krátce poté, co jejich prekurzory dokončily poslední mitotické dělení. Jejich poločas v krvi je podstatně delší než u neutrofilů a nemají zřejmě signifikantní marginující hotovost.

Jsou to vlastně nezralé buňky, předurčené k migraci z krve do tkání nebo tělních dutin, kde se přeměňují v tkáňové makrofágy. Při této přeměně se značně zvětšují a přibývá v nich některých organel (lyzozomů, mitochondrií).

Makrofágy mohou žít ve tkáních několik měsíců a dokonce možná i let. Jejich konečnou diferenciaci ovlivňují místní faktory a existují pak v různých specializovaných podobách a funkcích. Přes místní funkční specializaci mají makrofágy hlavní funkce společné: **fagocytózu**, schopnost **biochemického „útoků“**, **prezentaci antigenu** (viz dále) a **sekreci biologicky aktivních látek**.

Monocyty-makrofágy jsou velmi výkonnými **profesionálními fagocyty**. Pohlcují nejen různé větší částice a bakterie, ale i buňky. Pro fagocytózu jsou makrofágy vybaveny **četnými receptory**, pomocí nichž rozeznávají částice vhodné, či spíše určené k pohlcení a likvidaci. Pohlcené částice usmrcují a destruuují enzymy uvolňovanými z lyzozomů nebo i z cytoplazmy a buněčné membrány.

Makrofágy mají v imunitních reakcích velmi důležitou funkci tzv. **akcesorních buněk** (nazývaných také **buňky předkládající antigen**). Makrofágy mohou cizorodou látku – antigen – zpracovat a předložit jej imunokompetentním buňkám – lymfocytům.

Monocyty-makrofágy přispívají k zabezpečení složitého průběhu interakcí v imunitním systému svými **sekrečními funkcemi**. Vytvářejí a uvolňují celou řadu biologicky aktivních látek (různé cytokiny, složky komplementu, cytotoxické látky, chemokiny, deriváty kyseliny arachidonové, erythropoetin, NO aj.).

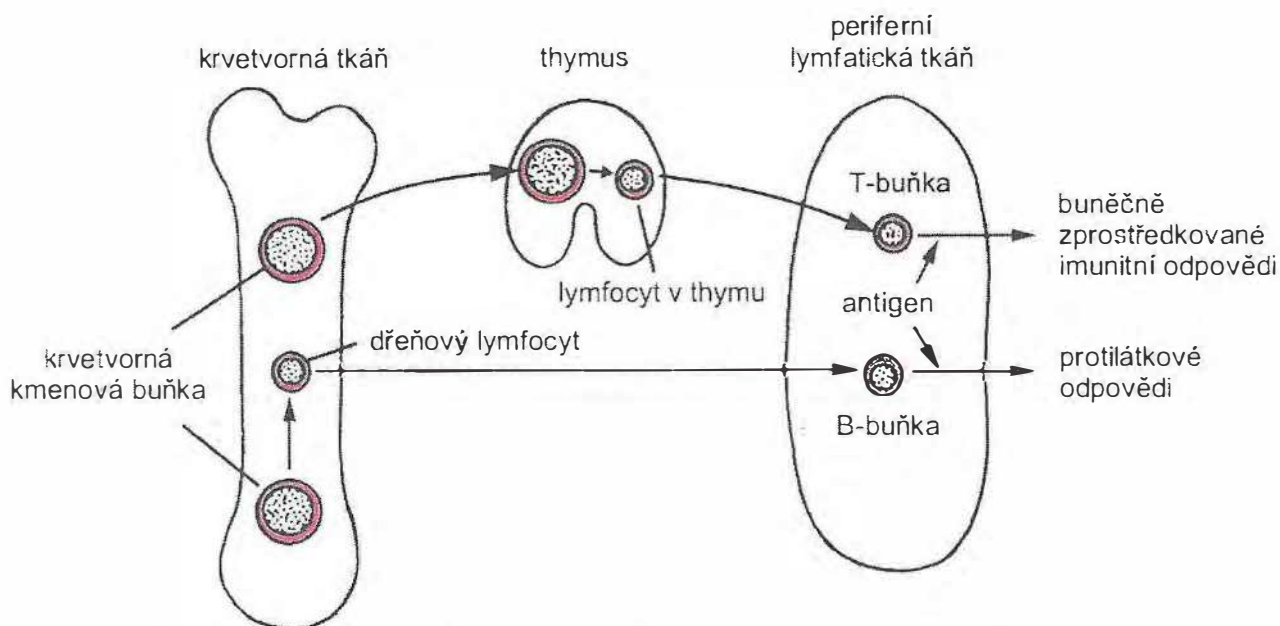
5.1.8 Lymfocyty

Lymfocyty jsou nejen v krvi, ale i v lymfě a specializovaných lymfatických tkáních. Odlišují se svým vývojem i svými funkcemi od ostatních bílých krvinek. Jsou to jediné buňky schopné specificky rozpoznávat **antigen** a i jako zralé buňky si zachovávají proliferační potenciál. Jsou efektorovými buňkami **specifické (adaptivní, získané) imunity** a jsou pro přežití naprosto nezbytné. **Bez lymfocytů není imunity!**

Lymfocyty se rozdělují na více funkčních linií: na T- a B-buňky a tzv. nulové buňky. Všechny tři typy se pak ještě dělí na subpopulace, což je nejvýraznější u T-lymfocytů. T- a B-lymfocyty byly nazvány podle orgánů, v nichž dochází k jejich výchově (obr. 5.4), tj. proliferaci, diferenciaci a dozrání v imunokompetentní buňky: **T podle thymu, B podle Fabriciovy burzy.**

(Fabriciova burza je lymfoidní orgán u ptáků, který je uložen mezi kostrčí a horní stěnou kloaky a ústí do konečné části trávicí trubice. U člověka a savců plní úlohu „výchovy“ B-buněk kostní dřevě).

Charakteristickou vlastností lymfocytů je jejich přemísťování. Avšak ve srovnání s granulocyty a monocyty, které vycestovávají z kapilár a již se do krve nevracejí, zralé lymfocyty kontinuálně **recirkulují** mezi krví a lymfou. Houfně opouštějí krevní řečiště a vstupují do periferních lymfatických tkání. Po prostupu tkání se hromadí v malých lymfatických cévách, přecházejí do větších a přes ductus thoracicus se dostávají zpět do krve. Tu po několika málo hodinách opět opustí, aby se po pasáži lym-



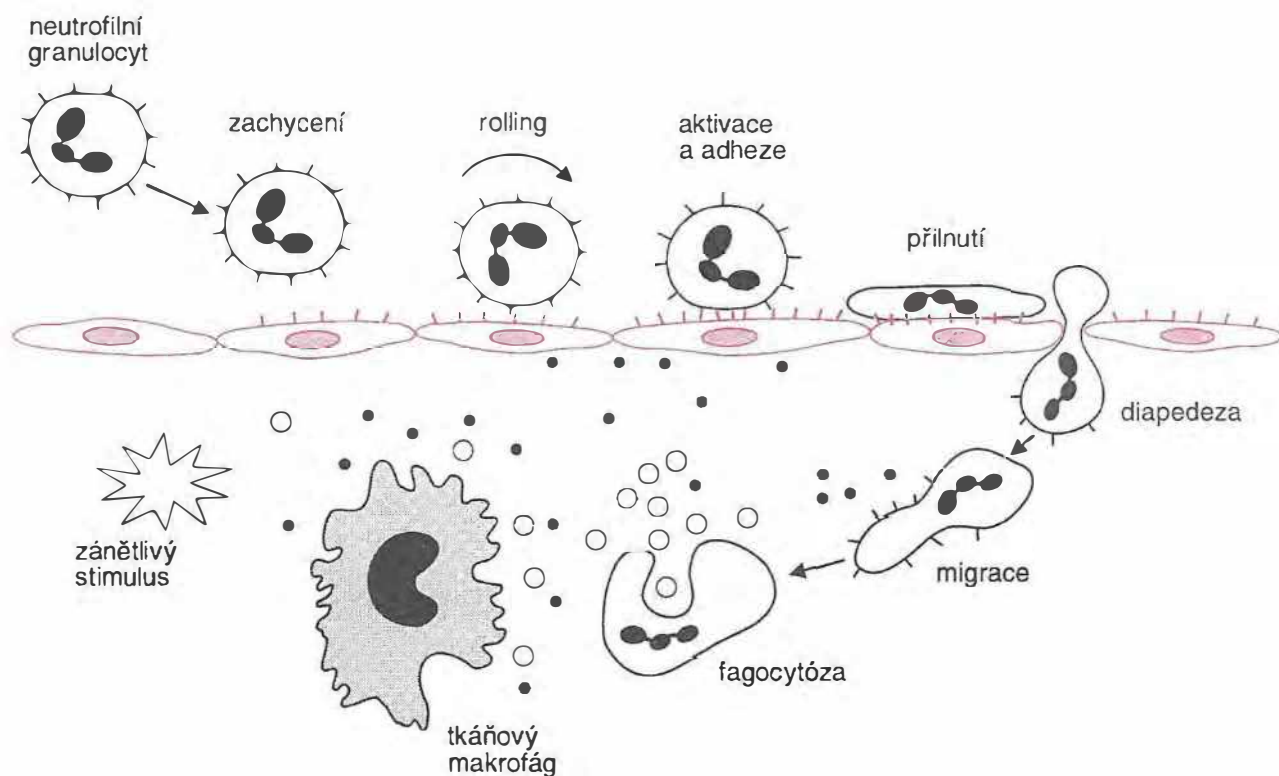
Obr. 5.4 Původ a uplatnění T- a B-lymfocytů (upraveno podle Albertse a kol., 1983)

fatickou tkání znovu vrátily. Tato nepřetržitá recirkulace zabezpečuje setkávání lymfocytů s antigeny, ke kterému dochází většinou právě v lymfatické tkáni, slouží rozptýlení T- a B-lymfocytů po celém těle a umožňuje jim tak výkon trvalého **imunitního dozoru**.

Recirkulace neprobíhá nahodile, ale má charakter **programovaného migračního chování**. Lymfocyty, které jednou prošly určitou periferní lymfatickou tkání, se do ní při své recirkulaci opět vrací. Tento jev byl nazván „**homing**“ (návrat domů) a zakládá se na rozpoznávání specifických ligandů na povrchu vysokých endotelových buněk postkapilárních venul (high-endothelial venules = HEV) v sekundárních lymfatických orgánech, v nichž lymfocyty vystupují z krevního řečiště; tyto vazebné molekuly na endotelu byly vtipně pojmenovány adresiny, protože „sdělují“ přicházejícím lymfocytům polohovou „adresu“, receptory na povrchu zralých lymfocytů jsou homing-receptory.

5.1.9 Výstup leukocytů z krevního řečiště

Bílé krvinky plní své úkoly při obraně organismu ve tkáních. Monocyty, lymfocyty a NK-buňky (viz dále) vystupují z krevního řečiště i spontánně, neutrofilů a eozinofilů potřebují stimulaci signály přicházejícími z tkáně. Nejčastěji je to vznik zánětlivého ložiska a uvolňování různých látek, mediátorů zánětu (z tkáňových makrofágů, žírných buněk, fibroblastů aj.) a chemokinů (viz dále), které aktivují jak buňky cévního endotelu v místě poškození, tak i leukocyty samotné. Dochází k řadě dějů, jejichž výsledkem je transmigrace bílých krvinek endotelem, zpravidla postkapilárních venul (obr. 5.5). Tyto děje se označují jako recruitment („nábor“) leukocytů.



Obr. 5.5 Kaskáda dějů při výstupu leukocytů z krevního řečiště (upraveno podle Walzoga a Gaehtgense 2000 a Kubese a Kerfoota, 2001)

Ploché buňky – endotel, prázdné kroužky – cizorodé částice

Celá kaskáda se uskutečňuje za účasti adhezních molekul („čárky“ na buňkách) a vlivem zánětlivých mediátorů (černé tečky).

Leukocyty představují v krvi největší částice a jsou v mikrocirkulaci unášeny v ose krevního proudu. Proto je především nutné, aby byly radiálně odkloněny, zpomaleny a dostaly se do kritické blízkosti endotelu. To je umožněno **adhezními molekulami** (viz kap. 5.1.1), exprimovanými na aktivovaných endotelových buňkách a leukocytech. Tyto molekuly zajistí zachycení („polapení“) volně plujících krvinek a jejich marginaci. Následuje jejich kroulení (**rolling**) podél cévní stěny, které je podporováno přechodnými kontakty adhezních molekul na obou typech buněk. Kroulením se leukocyty zpomalí a nahromadí se v místě působení zánětlivých faktorů a chemokinů. Aktivují se, část jich pevně adheruje k endotelu a dále se rozprostřou na jeho povrchu. Teprve pak může dojít k vlastnímu výstupu leukocytu ven z cévy skrze intercelulární spoje sousedících endotelových buněk. Tento děj nezávisí jen na pohyblivosti bílé krvinky, ale vyžaduje aktivní přispění endotelu, jehož buňky se mohou retrahovat, a dále se i zde uplatňují adhezní molekuly. Po průchodu bazální membránou pak migrují leukocyty díky chemotaktickému „lákání“ směrem k místu svého určení. I zde se uplatňuje interakce adhezních molekul se strukturami extracelulární matrix ve tkáni. Chemotakticky působící látky – **chemokiny** – jsou uvolňovány především z místa zánětu (viz dále).

5.2 Lymfatické orgány

Lymfatické orgány a tkáně patří k imunitnímu systému. Poskytují mikroprostředí, do něhož vcestovávají lymfoidní kmenové buňky, aby zde proliferovaly, diferencovaly se a získávaly své schopnosti specificky reagovat s antigenem (**imunokompetenci**). V lymfatických tkáních se lymfocyty přechodně zdržují, setkávají se zde s antigenem a spolupracují tu i s jinými typy buněk.

Lymfatické orgány a tkáně rozdělujeme na **centrální a periferní (primární a sekundární)**. Centrálními orgány jsou **thymus a kostní dřev** u savců.

Do centrálních lymfatických orgánů vstupují kmenové buňky a prodělávají v nich za dynamické souhry regulačních látkových faktorů svou „výchovu“ a „výškolení“ v **buňky imunokompetentní**.

Mezi periferní (sekundární) lymfatické orgány patří jednak samostatné, anatomicky definované útvary jako jsou **mízní uzliny a slezina**, jednak neorganizované **shluky lymfatické tkáně** vázané na sliznice (mucosa associated lymphatic tissue – **MALT**), zejména v trávicím a dýchacím ústrojí, v urogenitálním systému a některých dalších orgánech.

5.3 Látkové regulační faktory imunitních odpovědí

Průběh imunitní odpovědi zahrnuje účast velkého počtu různých typů buněk, které vstupují v přesné časové posloupnosti do vzájemných, jemně vyregulovaných a koordinovaných interakcí. Jejich smyslem je, aby odpověď byla co do kvality i rozsahu přesně přiměřená vyvolávacímu stimulu. Na buněčné úrovni se to projevuje aktivací, proliferací, diferenciací, efektorovou funkcí a nakonec útlumem a zachováním paměťového záznamu. Vedle antigenů, buněčných znaků a receptorů se v koordinovaných interakcích angažuje celá řada rozpustných faktorů, regulátorů a mediátorů. Jsou to peptidy, produkováné především aktivovanými T-lymfocyty, aktivovanými makrofágy, ale i četnými dalšími buňkami, především za situací poškození, zánětu, ovlivnění bakteriálními produkty aj. Byly nazvány **interleukiny** a číslovány podle pořadí, v jakém byly poznávány. Ukázalo se ale, že jsou produkovány i jinými buňkami než leukocyty, a proto bylo zavedeno obecnější označení cytokiny. **Cytokiny** tvoří skupinu (dnes již více než stočlennou) rozpustných signálních molekul, které regulují chování a funkce ostatních buněk, i samotných buněk, které je produkují (autokrinní působení). Vedle interleukinů sem patří různé růstové stimulační a inhibiční faktory a další látky. Nejznámějším a nejdříve objeveným cytokinem je **interleukin-1** (IL-1). Je produkován lymfocyty, ale i makrofágy, endotelem, fibroblasty a dalšími buňkami, a patří k hlavním mediátorům zánětu. Interleukinů je celá řada a mnohé z nich se uplatňují kromě imunitních dějů v procesech krvetvorby (zejména IL-3). Důležitým faktorem zánětlivé odpovědi je i faktor nekrotizující nádory (TNF- α), mezi cytokiny patří i PDGF (destičkový růstový faktor), PAF (faktor aktivující destičky) a další.

Samostatnou skupinu látek uplatňujících se v imunitních odpovědích představují **chemokiny**. Jsou to většinou rozpustné malé peptidy, které mají výrazné chemoatraktivní účinky. „Lákají“ do místa poškození resp. zánětu neutrofilů a monocytů a ovlivňují i růst a diferenciaci buněk. Patří mezi ně některé cytokiny, působky uvolňované z aktivovaných makrofágů, produkty živých i rozpadlých bakterií, látky ze zánětem poškozených buněk, složky komplementu (viz dále) aj.

Kromě esenciální role, kterou hrají cytokiny v imunitních reakcích a při krvetvorbě, uplatňují se při regeneraci tkání, v embryonálním vývoji a mnoha dalších dějích.

Za fyziologických podmínek jsou buňkami tvořeny a uvolňovány pouze v přesně vymezené fázi příslušného procesu, jsou účinné v nepatrném množství, působí v bezprostředním okolí buněk, které je vyprodukovaly, a ovlivňují činnost cílových buněk, které v dané chvíli exprimovaly na svém povrchu pro ně vysoce afinitní receptory.

5.4 Nespecifická (vrozená, přirozená) imunita

Jako nespecifickou (přirozenou) imunitu označujeme **vrozenou schopnost organismu rychle reagovat proti cizorodým mikroorganismům a materiálům**. Patří sem mechanismy, které jsou označovány jako nespecifické, protože nerozeznávají specifický antigen, nejsou závislé na předchozím setkání s ním a nevytvářejí imunologickou paměť. Děje přirozené imunity jsou nerozlučně spjaty s imunitou specifickou, ale pro přehlednost obě rozdělujeme. Na nespecifické obraně se podílí kůže a sliznice, fagocytóza, přirozená cytotoxicita a látkové faktory (lyzozym, komplement a některé další látky).

Zdravá, neporušená **kůže a sliznice** oddělují organismus od vlivů zevního prostředí a představují účinnou bariéru proti pronikání cizorodých látek. Ve slinách, v slzách a ve střevní stěně je enzym **lyzozym**, který rozrušuje bakteriální stěnu. **Kyselina chlorovodíková** v žaludeční šťávě a její velmi nízké pH má silné baktericidní účinky a brání rozmnožování kvasinek a plísní.

5.4.1 Fagocytóza

Vlastním nástrojem nespecifické imunity je **fagocytóza**. Fagocytóza zahrnuje sekvenční tři děje: **vazbu fagocytující buňky na povrch cílové částice, pohlčení (ingesci) a spuštění mikrobicidních aktivit**, tj. smrcení a destrukci pohlčeného materiálu (viz kap. 1).

Fagocytózou organismus nejen likviduje choroboplodné mikroorganismy, ale odklízí i vlastní přestárlé, poškozené, odumřelé nebo jinak pozměněné buňky. Proto musí fagocyt objekty své činnosti **selektivně rozpoznat**, jinak by pohlcoval i zdravé buňky a normální složky vlastního těla. Tomuto rozpoznání slouží jednak látky, které do potřebného místa fagocyty lákají, tj. **chemokiny**, jednak určité charakteristiky povrchu částice nebo buňky. Zejména účinná je tzv. **opsonizace**. **Opsoniny** jsou látky, které označí a zvýrazní buňku vhodnou k pohlčení. Nejúčinnější jsou specifické opsoniny, což jsou protilátkové

molekuly, které se vážou na speciální determinanty na povrchu bakteriální buňky nebo na odhalené odpovídající molekulární konfigurace na povrchu starých nebo poškozených buněk. Fagocyty pak rozpoznávají změněné povrchy svých cílových objektů a spojují se s nimi (mají **specializované receptory** pro komplement a pro protilátkové molekuly). V případě inertních částic jde o fyzikální interakci (fagocytózu nezprostředkovanou receptory).

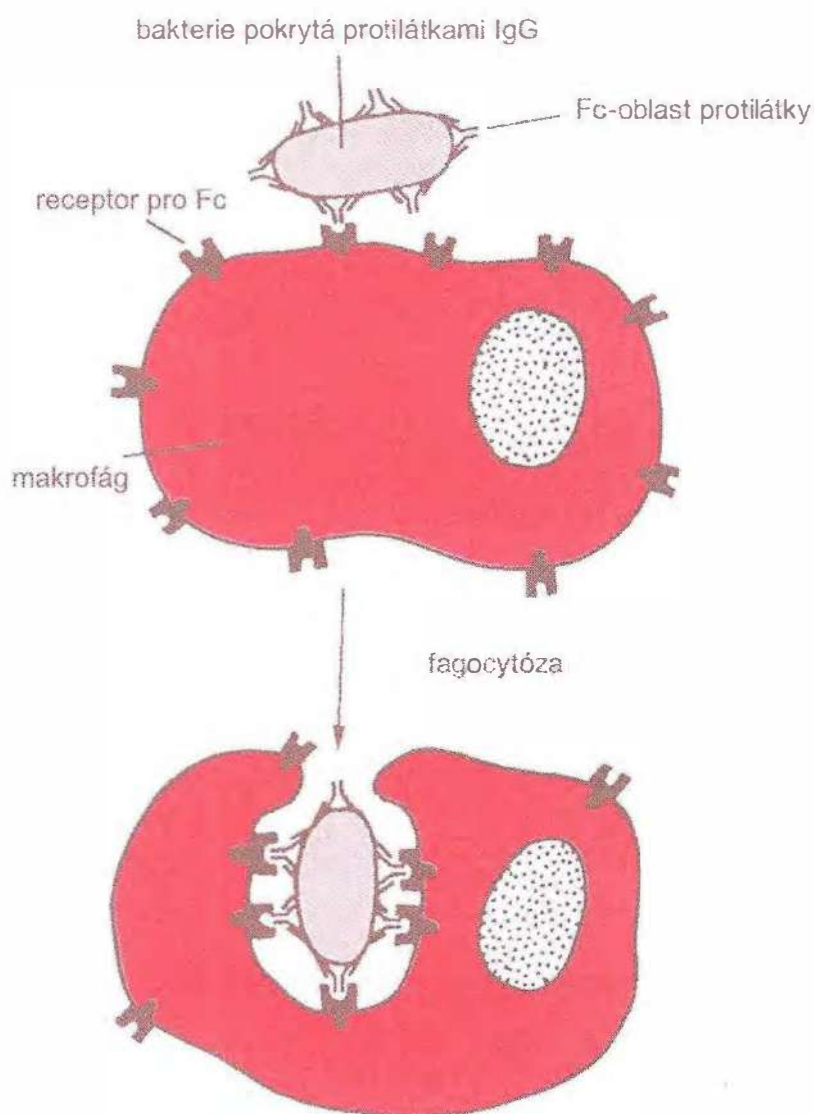
Pohlčení (ingescence) nastává činností kontraktilních bílkovin; v místě kontaktu s fagocytovanou částicí se vtahuje plazmatická membrána, která se jakoby rozevírá po způsobu zipu, jehož oba „okraje“ (pseudopodie) se pak nad částicí uzavřou (obr. 5.6). Částice se tak ocitne ve fagocytární vakuole, fagosomu, který pak splyne s granuly obsahujícími mikrobicidní látky a enzymy. Vznikne **fagolyzosom**, v němž je mikroorganismus (částice) usmrcen a odbourán (viz kap. 1).

Usmrcení a destrukce se děje více způsoby. Uplatňují se změny pH a lyzomové enzymy. Pozoruhodné a velmi významné je **usmrcování bakterií závislé na kyslíku**. Aktivace fagocytu různými stimuly vede k tzv. **respiračnímu vzplanutí** (respiratory burst), při němž vzniká superoxidový aniont a další toxické kyslíkové sloučeniny. Kombinace degranulace, tj. uvolnění enzymů do fagosomální vakuoly, a tvorba toxických kyslíkových sloučenin vede k usmrcení a odbourání většiny pohlčených bakterií, buněk a jiných částic.

5.4.2 Přirozená cytotoxicita

Okolo 10–15 % lymfocytů v periferní krvi jsou velké granulární lymfocyty. Nemají povrchové znaky charakteristické pro B- a T-buňky ani specifické receptory pro antigeny a byly proto nazvány **nulové buňky**. Byly však definovány funkčně, a to schopností ničit a destruovat cílové buňky bez předchozí senzibilizace a bez ohledu na molekuly HLA. Tato buněčná populace nese proto označení NK-buňky (= Natural Killer = přirozený zabíječ). **NK-buňky** jsou schopny spontánně zabíjet cílové buňky, především napadené virem a nádorové, ale i bakterie, parazity a jiné elementy. Jsou tedy nadány **přirozenou cytotoxicitou**, kterou realizují uvolňováním cytolyticky působících látek – **perforinů**.

Z fyziologického hlediska jsou přirození zabíječi biologicky důležité agresivní buňky. Jejich aktivita propuká velmi rychle, v průběhu hodin, a není omezena na vztahy a děje nutné k rozvoji imunitní odpovědi. NK-buňky brání rozptýlení virů a omezují celkový „příval“ i jiných patogenních mikroorganismů v časně fázi infekce, tj. dříve, než mohou zasáhnout protilátky produkované B-lymfocyty a cytotoxické T-lymfocyty. Přirozená imunita hodnocená normálním počtem a aktivitou NK-buněk hraje významnou úlohu i v obraně proti nádorovému bujení, proti jeho vzniku, růstu nádoru a zejména proti rozsevu metastáz.



Obr. 5.6 Schéma fagocytózy (upraveno podle Albertse a kol., 1983)

Nahoře: bakterie obalená protilátkami IgG a makrofág, který má na své membráně pro tyto protilátky (pro jejich Fc-oblast) receptory.

Dole: vazba receptorů s protilátkami na povrchu bakterie a její pohlcování makrofágem. Bakterie je postupně uzavírána ve fagosomu.

5.4.3 Komplement

Komplement je soubor plazmatických proteinů a glykoproteinů a představuje asi 15 % globulinů krevní plazmy. Jeho složení je velmi komplikované. Zahrnuje více než 20 rozpustných složek, z nichž většina jsou prekurzory enzymů, to znamená jsou přítomny v plazmě a v tělesných tekutinách v neaktivní podobě. **Aktivace** komplementového systému **probíhá kaskádovitě**, tj. produkt jednoho kroku štěpí neaktivní prekurzor dalšího faktoru (podobně jako při hemokoagulaci – viz kap. 4). K aktivaci dochází na membránách buněk nebo na povrchu komplexu antigen-protilátka.

Komplementový systém má tři hlavní funkce: **chemotaxe** fagocytujících buněk do místa, kde probíhá jeho aktivace, **opsonizace** cílového materiálu pro **fagocytózu** a **destrukce membrány** různých buněk a mikroorganismů. Zejména důležitá je strategie „značkování“, tj. opsonizace cizorodých substancí pro fagocytující buňky.

Vedle opsonizace, usnadnění fagocytózy a chemotaxe se uplatňují meziprodukty komplementové kaskády také při **aglutinaci buněk**, **neutralizaci virů** a **vyplavování neutrofilů a monocytů z kostní dřene**.

5.5 Specifická (adaptivní, získaná) imunita

Přirozená imunita chrání organismus v prvních hodinách a dnech po invazi infekce (se kterou se člověk ještě nesetkal), nebo ji aspoň omezuje. Účelné mechanismy specifické imunity se rozvíjí s určitým zdržením, ale účinkují cíleně a přesně proti jednotlivým konkrétním patogenním činitelům, jako jsou bakterie, viry, toxiny a i cizorodé tkáně, a jsou vybaveny možností imunologické paměti. Současně pokračují děje přirozené imunity a rozvíjí se vzájemná kooperace s imunitou získanou.

Efektorovou buňkou specifické imunity je **lymfocyt**, látka schopná vyvolat odpověď je **antigen**.

5.5.1 Antigen

Látku, kterou je schopen imunitní systém rozeznat a která vyvolá v organismu imunitní reakci nazýváme **antigen**.

Vzhledem k pestrosti látek, které mají tyto vlastnosti, lze antigen v podstatě definovat pouze imunologicky. Antigeny jsou cizorodé látky převážně organické povahy, většinou makromolekuly (zpravidla od molekulové hmotnosti 8000 až 10 000 výše). Patří sem hlavně bílkoviny, lipoproteiny, glykoproteiny a polysacharidy. Makromolekulu antigenu však imunitní systém nerozeznává jako celek, ale pouze její určité povrchové znaky, poměrně malé složky nazvané **antigenní determinanty – epitopy**.

Jako antigeny se běžně uplatňují složky stěn bakterií, látky přítomné v povrchových membránách živočišných buněk, látky z rostlinných těl a další z mnoha jiných zdrojů.

5.5.2 Lymfocyty jako efektorové buňky získané (specifické) imunity

Specifickou **imunitu** tradičně dělíme na **humorální** a **buněčně zprostředkovanou**. Výkonnou buňkou humorální imunity je B-lymfocyt, buněčné T-lymfocyt. Humorální obrana spočívá v tvorbě protilátek cirkulujících v krvi a vážících se specificky s antigenem, buněčná vede ke vzniku specializovaných buněk s jedinečnou specifitou, které mají regulační a cytotoxické funkce.

Základním předpokladem výkonu získané imunity je schopnost specificky rozpoznat antigen. K tomuto účelu jsou lymfocyty vybaveny receptory, pomocí nichž mohou vysoce specifickým způsobem odpovídat na miliony až biliony nejrozličnějších antigenů. Rekombinací oddělených úseků asi 1000 genů může vzniknout až 10^{11} receptorů pro různé antigenní specifity. Expresí těchto receptorů na buněčné membráně se z prekurzoru nakonec stává **imunokompetentní buňka**, předurčená rozpoznávat jednu antigenní specifitu. Stejnou schopnost má veškeré její potomstvo.

5.5.3 Humorální imunita

B-lymfocyty, které opustí kostní dřeň, zůstávají až do setkání se „svým“ antigenem tzv. „naivní“ a prodlévají převážně v lymfatických tkáních. Setkání s antigenem a jeho vazba na receptor vede k jejich aktivaci. Toto setkání se převážně uskutečňuje prezentací (předkládáním) antigenu B-buňce makrofágem. **Prezentace antigenu** spočívá v tom, že makrofág cizorodou látku fagocytuje, částečně stráví a složky antigenní povahy uvolněné do cytosolu exponuje na svém povrchu a okamžitě „nabídne“ lymfocytům (viz obr. 5.8). Spolupráce s akcesorními buňkami (makrofágy) a rovněž s T-lymfocyty je nezbytná: aktivované makrofágy a T-lymfocyty produkují cytokiny, které pomáhají aktivaci B-buněk a ovlivňují i další nutné děje; samotná vazba antigenu na receptory B-buňky pro průběh všech aktivačních stupňů až do plného rozvoje imunitní odpovědi nestačí.

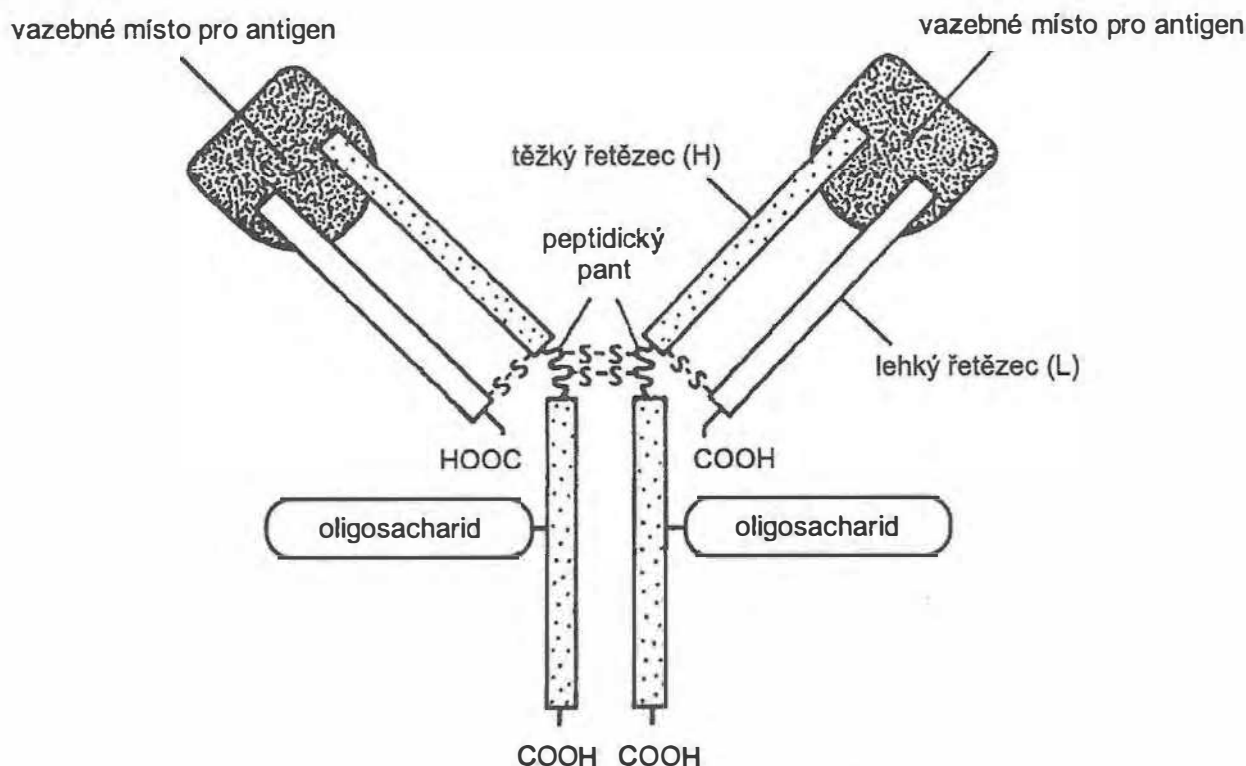
Aktivovaný lymfocyt se začne zvětšovat, nabývá vzhledu lymfoblastu a přeměňuje se v **plazmatickou buňku** s bohatou cytoplazmou a drsným endoplazmatickým retikulem. Zralé plazmatické buňky produkují velmi rychle **protilátky**. Celý tento proces probíhá v sekundární lymfatické tkáni a protilátky jsou cestou lymfatických cév unášeny do krve.

Některé lymfoblasty nepokračují v přeměně na plazmatické buňky, ale množí se a diferencují ve velké množství **paměťových buněk**. Jsou to B-buňky podobné výchozím; žijí velmi dlouho, cirkulují v těle, vstupují do lymfatických tkání, ale zůstávají „spící“. Jakmile se však setkají s tímtož antigenem, rychle reagují a začnou produkovat velké množství protilátek. Hovoříme o tzv. **sekundární odpovědi**.

Na principu existence paměťových buněk je založena imunita po proběhlé infekční chorobě nebo dosažená očkováním.

5.5.3.1 Struktura protilátkové molekuly

Protilátky jsou glykoproteiny a patří mezi γ -globuliny (**imunoglobuliny – Ig**). Mají molekulovou hmotnost 150 000 až 900 000 a představují asi 20 % plazmatických bílkovin. Jejich základní strukturní jednotka (obr. 5.7) je tvořena čtyřmi **peptidovými řetězci**, spojenými disulfidickými vazbami. Vždy dva a dva řetězce jsou stejné: **2 lehké (L – light)** a **2 těžké (H – heavy)**. Hypervariabilní okrsky sousedících řetězců L a H tvoří vazebná místa pro antigen. Na základě rozdílů ve struktuře těžkých řetězců



Obr. 5.7 Model molekuly protilátky (upraveno podle Albertse a kol., 1983)

V imunoglobulinových molekulách probíhají L- a H-řetězce paralelně a tvoří pár; nejjednodušší molekula se skládá ze dvou takových párů symetricky uspořádaných do tvaru velkého tiskacího písmene ypsilon. Tzv. hypervariabilní okrsky sousedících řetězců L a H tvoří vazebná místa pro antigen. V místě, kde se rozvírají ramena ypsilonu, jsou řetězce H nejflexibilnější; toto místo (pant) usnadňuje měnit rozevření ramen a tím vzdálenost mezi vazebnými místy. Na dolní část H-řetězců se vážou postranní oligosacharidové řetězce o různém počtu, velikosti a složení.

se protilátky dělí do pěti různých tříd: IgG, IgM, IgA, IgE a IgD. Nejvíce je protilátek typu IgG.

Každá B-buňka a její klon tvoří protilátky jen jedné specifity. Díky jedinečnosti sterického uspořádání vazebných míst jsme potenciálně schopni syntézovat protilátky proti 10^4 – 10^5 různých antigenů. Když přijde antigen do kontaktu se „svou“ odpovídající skupinou aminokyselin vazebného místa protilátkové molekuly, hodí se k ní jeho antigenní determinanta jako zrcadlový obraz a dojde rychle k vazbě.

Protilátky se vyskytují u všech obratlovců. V ontogenezi lidského jedince se začínají tvořit již od 10.–11. týdne intrauterinního života. Je jich však zpočátku velmi málo, a proto je plod a novorozenec chráněn protilátkami od matky (přes placentu a pak kolostrem a mlékem).

5.5.3.2 Receptory B-buněk

První protilátky jsou syntézovány B-lymfocyty ve stadiu, kdy získávají svou imunokompetenci. Je to fáze nezávislá na antigenu, ve které dochází k přeskupení genových seg-

mentů a k tvorbě nejprve těžkých a pak lehkých řetězců **protilátkových molekul** (viz výše). Ty nejsou buňkami uvolňovány, ale vázány do povrchové membrány a slouží jako **receptory pro antigen**. Vazbou antigenu na receptor dostává B-buňka signál k biologické odpovědi.

5.5.3.3 Protilátková odpověď

Protilátky se uplatňují v obraně proti infekčním činitelům v podstatě třemi způsoby: **přímým účinkem, aktivací komplementu a opsonizací**, tj. provokováním fagocytózy.

Přímé účinky protilátek na antigeny spočívají buď v **aglutinaci**, kdy se mnohotné velké částice s antigeny na povrchu pomocí navázání protilátek shlukují, nebo v **precipitaci**, kdy je komplex rozpustného antigenu (např. toxinu) a protilátky tak velký, že se stane nerozpustným a precipituje. Další možností je **neutralizace** (tj. protilátky pokryjí toxická místa antigenního činitele) a **lýza**, při které mohou velmi účinné protilátky přímo atakovat membrány buněčného vetřelce a způsobit rupturu jeho buňky. *Protilátky samy o sobě nepředstavují samostatný efektorový mechanismus imunity*. Likvidaci protilátkou označených antigenů zajišťují fagocytyující buňky, aktivovaný komplement a případně NK-buňky.

Po vniknutí antigenního materiálu do organismu dochází k jeho fagocytóze, aktivaci B-buněk (a T-buněk) a postupnému rozvoji tvorby protilátek. Nejprve jsou to velké IgM, které vazbou s antigenem vytvoří komplexy antigen-protilátka, jednak odstraňované fagocytózou, jednak aktivující komplement. Po vyvázání antigenu se protilátky objeví ve volné formě. Přibývá menších protilátek typu IgG, charakteristických pro pozdní, plně rozvinutou fázi imunitní odpovědi. IgG jsou velmi vydatnými opsoniny. Jejich hladina zůstává poměrně dlouho zvýšena a vyjadřuje ustavení imunologické paměti.

5.5.4 Buněčně zprostředkovaná imunita

Efektorovými buňkami specifické buněčně zprostředkované imunity jsou **T-lymfocyty**. Jsou mimořádně významné v obraně proti infekci, zejména proti virům, plísňím a nádorovým buňkám, a odpovídají za odvržení transplantátu. Neprodukují protilátky, ale po aktivaci antigenem se dělí a diferencují ve vysoce specializované **efektorové buňky**, které se zúčastňují imunitní odpovědi více způsoby.

Funkce T-lymfocytů lze shrnout od čtyř hlavních: **aktivace B-buněk** k tvorbě protilátek, **aktivace makrofágů**, **buněčně zprostředkovaná cytotoxicita** a **potlačování odpovědi** specifických T- a B-lymfocytů. Tyto funkce vykonávají tři různé subpopulace T-lymfocytů: **pomocné T-buňky T_H-** (helper = pomocník), **cytotoxické Tc-** a **supresorové Ts-**. Tato specifita jednotlivých T-lymfocytů je determinována během jejich vývoje v thymu a spočívá v expresi membránových receptorů.

5.5.4.1 Receptory T-lymfocytů

Stabilita interakce T-buňky s cílovou buňkou je závislá na specifické vazbě receptorů T-lymfocytu s ligandem na povrchu cílové (nebo akcesorní) buňky. Pro tuto vazbu vyžadují T-buňky osobité podmínky. Je-li B-lymfocyt schopen rozeznat antigen v jeho přirozené, nativní podobě, jsou T-lymfocyty vůči takovým molekulám „netečné“. Antigen musí být v buňce, která jej předkládá (akcesorní), nebo v buňce cílové, zpracován, rozštěpen a **peptidové fragmenty** pak **prezentovány na povrchu buňky** v asociaci s **molekulami HLA I. nebo II. třídy**. Teprve tento komplex je T-lymfocyty rozpoznán a stane se ligandem pro jejich receptory. Z uvedeného tedy vyplývá, že aktivace T-buňky je možná pouze tehdy, je-li antigen prezentován ve spojení s buněčnými sebeznačky vlastního organismu, čili s glykoproteiny HLA. To se nazývá **HLA- -restrikce** (omezení). Jestliže se T-buňky na povrchu cílových buněk nesetkají s příslušnými antigeny, je interakce rychle ukončena.

(HLA = Human Leukocyte Associated Antigens, protože tyto buněčné antigeny byly u člověka prvně demonstrovány na leukocytech). HLA I. třídy se nacházejí na povrchu většiny jaderných buněk těla, HLA II. třídy jsou vyjádřeny hlavně na buňkách předkládajících antigen, např. na makrofázích, dendritických buňkách uzlin aj.

Receptory T-buněk jsou složitější než receptory B-lymfocytů. Skládají se z variabilní části tvořené α a β peptidovými řetězci. Tyto variabilní řetězce se strukturně velmi podobají lehkým a těžkým řetězcům imunoglobulinů. Variabilní receptor $\alpha\beta$ (uvádí se i $\gamma\delta$) zprostředkovává rozpoznání antigenu a váže zpracované proteinové fragmenty antigenu v komplexu s HLA-molekulami. K usnadnění rozpoznání molekul HLA jsou T-buňky vybaveny ještě nevariabilními proteinovými **CD-koreceptory** (CD podle Cluster Differentiation). Tyto CD-koreceptory jsou vyjádřeny ve vzájemně se vylučujícím tvaru na zralých T-lymfocytech a jsou odlišné pro pomocné T_H - a cytotoxické T_C -buňky. Rozlišujeme $CD4^+$ a $CD8^+$.

Hustota receptorů T-lymfocytů je více než 100 tisíc molekul na buňku, celkový repertoár T-receptorů obnáší asi 10^9 – 10^{11} různých specifit pro možná setkání s antigeny. Na T-buňkách jsou samozřejmě i receptory pro cytokiny a další povrchové znaky, které pro stručnost výkladu neuvádíme. Celý **vývoj T-lymfocytů v thymu**, jejich dělení, zrání a diferenciaci i exprese receptorů probíhají pod vlivem přesně načasované souhry **thymických hormonů** a **cytokinů**, které kontrolují pasáž prekurzorových buněk jednotlivými vývojovými stadii.

Je třeba ještě zdůraznit, že stejně jako u B-buněk zachovává se po aktivaci T-lymfocytů určitá hotovost **paměťových T-buněk**. Tyto paměťové buňky žijí velmi dlouho, recirkulují, „navštěvují“ nelymfatické tkáně a při opětovném setkání s antigenem rychle tvoří v rámci sekundární odpovědi velký počet efektorových T-lymfocytů.

5.5.4.2 Cytotoxické T-lymfocyty

T-lymfocyty, které nesou fenotyp $CD8^+$, jsou prekurzorovými buňkami cytotoxických T-lymfocytů. Jsou to **efektorové buňky, které mohou rozpoznat cizí antigen**

na povrchu kterékoliv buňky těla, protože mají $CD8^+$ koreceptor a reagují na kombinaci antigenu s molekulami HLA I. třídy. Hlavním úkolem T_C -buněk je prověřovat ostatní buňky v těle, nejsou-li infikovány virem, nepřeměňují-li se v nádorové nebo nejsou-li abnormální, ale i zabíjet bakterie a některé parazity.

Po expozici antigenu se T_C -prekurzorová buňka aktivuje. Aktivační proces trvá několik dnů a buňka v něm prodělá řadu změn, morfologických i metabolických. Proliferuje, množí se, zvětšuje se, člení se její membrána, tvoří pseudopodie a reorganizují se proteiny jejího cytoskeletu. Stoupá v ní koncentrace volných Ca^{2+} , vzrůstá syntéza proteinů, lipidů a RNA, exprimují se povrchové receptory potřebné pro imunitní funkci aktivovaných buněk, především pro cytokiny. Při vlastní cytotoxické reakci se T_C -buňka váže na cílovou buňku a dojde k uvolnění obsahu jejích granul, především **lytických působících proteinů**, schopných „vyrazit“ velký otvor v membráně napadené buňky. Buňka pak rychle zduří a rozpadne se. T_C -lymfocyt se pak může oddělit a zabíjet další buňky. Po destrukci všech vetřelců perzistuje mnoho T_C -buněk po měsíce ve tkáních.

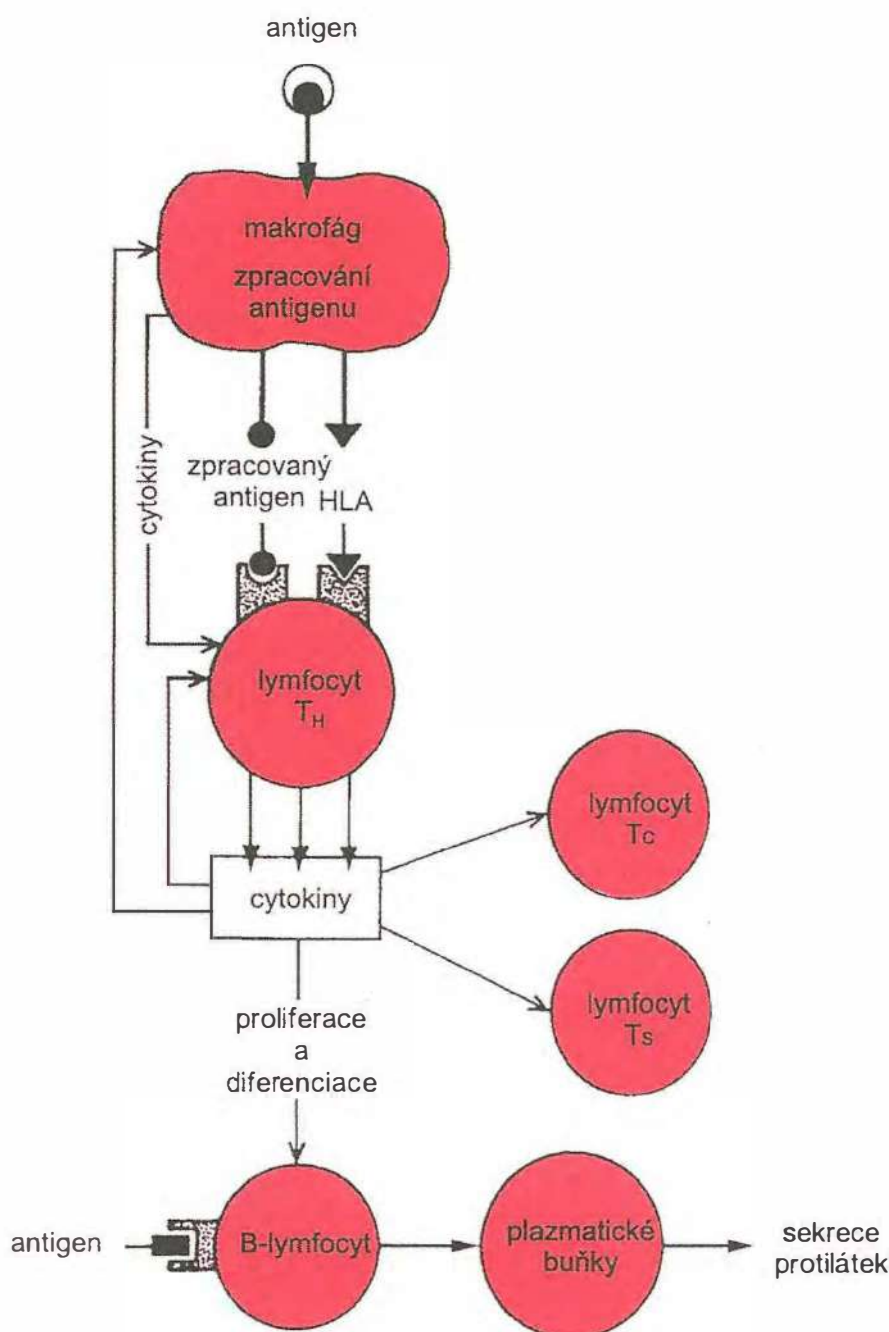
Hlavní úloha cytotoxických lymfocytů je v **boji proti virům**: rozpadem napadené živé buňky je virus zbaven opory a je učiněn přístupným pro protilátky. Bez T_C -buněk by se virus mohl v buňce enormně multiplikovat a nakonec ji zničit, navíc tisíce částic viru by infikovalo další buňky a tento cyklus by se opakoval až by byl zničen celý organismus.

T_C -lymfocyty rozeznávají i cizí HLA antigeny, resp. peptidy cizorodých buněk prezentované s jejich HLA. T_C -lymfocyty tak likvidují buňky cizích tkání a jsou příčinou **vypuzení (rejekce) transplantátu**.

5.5.4.3 Pomocné T-lymfocyty

Pomocné, neboli T_H -lymfocyty vykonávají **regulační funkce**. Je jich nejvíce ze všech T-buněk (přes 75 %). Ovlivňují a usměrňují prakticky všechny imunitní funkce, jsou nezbytné pro tvorbu protilátek v B-buňkách v odpověď na většinu antigenů.

Prekurzory T_H (které nesou koreceptory $CD4^+$) odpovídají na antigen, je-li prezentován akcesorní nebo cílovou buňkou v asociaci s glykoproteiny HLA II. třídy, čili makrofágem, dendritickou nebo B-buňkou aj. Průběh aktivace je podobný aktivačnímu procesu T_C -lymfocytu a vyústí v **produkci cytokinů** (interleukinů). Tyto secernované peptidové mediátory nerozeznávají specificky antigen, který jejich produkci vyvolal, ani s ním nereagují, ale **jsou nezbytné pro další průběh imunitní reakce**, pro aktivaci samotných T-buněk, B-buněk, makrofágů aj. Ani T-lymfocyt nemůže proliferovat a diferencovat se pouze na základě signálu zprostředkovaného vazbou antigenu na receptor, ale potřebuje tyto stimulační mediátory (obr. 5.8).



Obr. 5.8 Regulační funkce T_H -lymfocytů (upraveno podle Guytona, 1991)

T_H -buňka se aktivuje antigenem prezentovaným makrofágem v asociaci s molekulami HLA II. třídy. Tato aktivace vyústí v produkci cytokinů T_H -buňkou, nezbytných pro další průběh imunitní reakce: aktivují se samotné T_H -, ale i T_C - a T_S -lymfocyty, makrofágy a B-lymfocyty. Vazba antigenu na B-lymfocyt totiž nestačí pro vstup B-buňky do buněčného cyklu. Toto nastane až spojením T_H - a B-lymfocytu, kdy se B-buňka stane citlivou na cytokiny uvolňované aktivovaným T_H -lymfocytom a přemění se na plazmatickou buňku syntetizující protilátky.

Pomocné T-buňky hrají nezastupitelnou regulační úlohu v celém systému imunitních odpovědí. Bez cytokinů z T-lymfocytů je zbytek imunitního systému prakticky ochromen.

5.5.4.4 Supresorové T-lymfocyty

Supresorové T-lymfocyty rovněž patří k regulačním buňkám. Jsou schopny **potlačovat funkce cytotoxických i pomocných T-buněk** a i odpovědi **B-buněk** na antigeny. Ovšem samy fungují pouze tehdy, jsou-li průběžně podněcovány pomocnými T-buňkami, které jsou potom aktivovanými T_S tlumeny. Je to zpětnovazebný okruh bránící přehnaným imunitním reakcím, které by mohly organismus vážně poškodit. Je rovněž velmi pravděpodobné, že T_S -lymfocyty hrají důležitou úlohu v omezování potenciální schopnosti imunitního systému napadat tkáň vlastního těla a vůbec v **imunologické toleranci**.

5.6 Neuroendokrinní regulační vlivy na imunitu

Imunitní systém má úzké vztahy k ose hypotalamus-adenohypofýza-kůra nadledvin.

Tyto vazby jsou dokumentovány např. tím, že cytokiny, uvolňované při imunitní odpovědi, stimulují prostřednictvím hypotalamického kortikoliberinu nebo přímo účinkem na adenohypofýzu sekreci adrenokortikotropního hormonu a tím produkci hormonů kůry nadledvin. Negativní zpětná vazba je pak realizována inhibicí produkce cytokinů vlivem těchto steroidních hormonů, které tlumí růst a aktivitu imunitních buněk. ACTH také působí přes specifické receptory přímo na buňky imunitního systému a moduluje jejich aktivitu. Produkce proopiomelanokortinu (prekurzoru peptidových hormonů adenohypofýzy) a endorfinů a enkefalinů je ovlivňována buňkami imunitního systému.

Na druhé straně mají leukocyty receptory kromě pro ACTH i pro další hormony (inzulin, růstový hormon, endorfiny); lymfocyty za určitých okolností samy aktivně tvoří některé hypofyzární hormony (ACTH, TSH, FSH, LH a STH) a endorfiny. Nervové buňky mají určité receptory typické pro lymfocyty. Hlavní mediátor zánětu a jeho akutní fáze, interleukin-1, působí na CNS a vyvolává horečku, spánek a anorexii.

Rozpoznání cizích antigenů a odpovědi imunitního systému se podle všeho uskutečňují bez zásahu nervových a hormonálních vlivů; nelze však pochybovat o tom, že centrální nervový systém a endokrinní žlázy přispívají k vyváženosti účinné obranyschopnosti lidského organismu.

6 Fyziologie oběhu krve a lymfy

6.1 Funkční organizace srdečně-cévního systému

Srdečně-cévní systém je uspořádán velice výhodně pro plnění svých nesčetných funkcí. Toto uspořádání je výsledkem fylogenetického vývoje a v lidském těle odpovídá především vývoji dýchacího ústrojí, ale i rozvoji dalších tkání a orgánů. Proto začneme velice stručným přehledem různých uspořádání transportních systémů na různých stupních fylogeneze.

6.1.1 Transportní systémy ve fylogenetickém pohledu

6.1.1.1 Obecné principy

Transport látek **na buněčné úrovni** se uskutečňuje díky celé řadě rozličných mechanismů, mezi kterými nejdůležitější roli hrají **difuze, osmóza** a rozličné **formy aktivního transportu**. Tyto mechanismy jsou sice velmi účinné na velmi krátké vzdálenosti (tab. 6.1), ale s rostoucí vzdáleností ztrácejí rychle svoji účinnost. Jinými slovy: nejsou dostatečně rychlé, aby mohly zajistit dopravu nezbytných látek do všech částí mnohobuněčných organismů. Jednobuněčné a velmi jednoduché mnohobuněčné organismy (jako např. protozoa) nepotřebují specializovaný transportní systém, protože nezbytné živiny získávají difuzí z trávicích vakuol a kyslík difuzí z okolního prostředí. Difuze přes buněčnou membránu je pak rovněž zodpovědná za odstraňování odpadních produktů buněčných metabolických pochodů. To je umožněno malými rozměry těchto organismů a tedy i malými vzdálenostmi, přes které transport látek probíhá.

Tab. 6.1 *Vztah vzdálenosti a doby nutné k difuzi nízkomolekulární neutrálně nabitě látky*

<i>Vzdálenost difuze</i>	<i>Doba nutná k difuzi</i>
1 μm	0,5 ms
10 μm	50,0 ms
100 μm	5,0 s
1000 μm (1 mm)	8,3 min
10 000 μm (10 mm)	14,0 hod

U rozměrnějších organismů si jejich rozměry vyžadují specializované systémy pro výměnu plynů (dýchací systém), absorpci živin (trávicí systém) a vylučování odpadních produktů (vylučovací systém). Mezi těmito systémy a jednotlivými tkáněmi, které na jedné straně vyžadují kyslík a živiny a na druhé straně produkují odpadní

látky, zabezpečuje spojení specializovaný transportní systém obsahující transportní tekutinu.

Hlavní **smysl cirkulace** transportní tekutiny v těle je tedy zajišťovat **rychlý transport na vzdálenosti, pro které je difuze pro svou pomalost neadekvátní**. Souhrnně lze říci, že oběhový transportní systém je pro zvířata větší jen málo než několik milimetrů velmi důležitý a pro rozměrnější živočichy s rychlým metabolickým obrátem zcela nezbytný.

6.1.1.2 Možnosti organizace oběhových systémů

Transportní systémy obsahující krev (transportní tekutinu) se vyskytují u všech obratlovců ale rovněž u mnoha bezobratlých. Krevní transportní systémy (oběhové systémy) se obvykle skládají ze soustavy trubic zvaných cévy – **cévní systém**, kterými krev proudí díky čerpacímu zařízení – **srdce**. Podle uspořádání oběhu rozeznáváme dva základní typy oběhových soustav:

Otevřené systémy, kde krev je čerpacím orgánem pumpována do otevřených krevních prostor (dutin) zvaných haemocoely.

Uzavřené systémy, kde se krev pohybuje v uzavřeném systému cév, které vedou krev od čerpadla k tkáním celého těla a zase zpět k čerpadlu.

6.1.1.3 Čerpadlo

Funkčnost oběhového systému závisí na jedné nebo více pumpách a na trubicích vedoucích krev. Pumpa, obvykle nazývaná srdce, je založena na kontrakční schopnosti svalu: jestliže sval obaluje dutý orgán – trubicí nebo komoru, jeho zkrácení vede ke zmenšení vnitřního objemu trubice nebo komory. Pokud je dutina naplněna tekutinou (v tomto případě krví), je pak tekutina vytlačována kontrakcí svalu z dutiny ven. Z obecně „konstrukčního“ hlediska můžeme rozeznávat dva typy čerpadla:

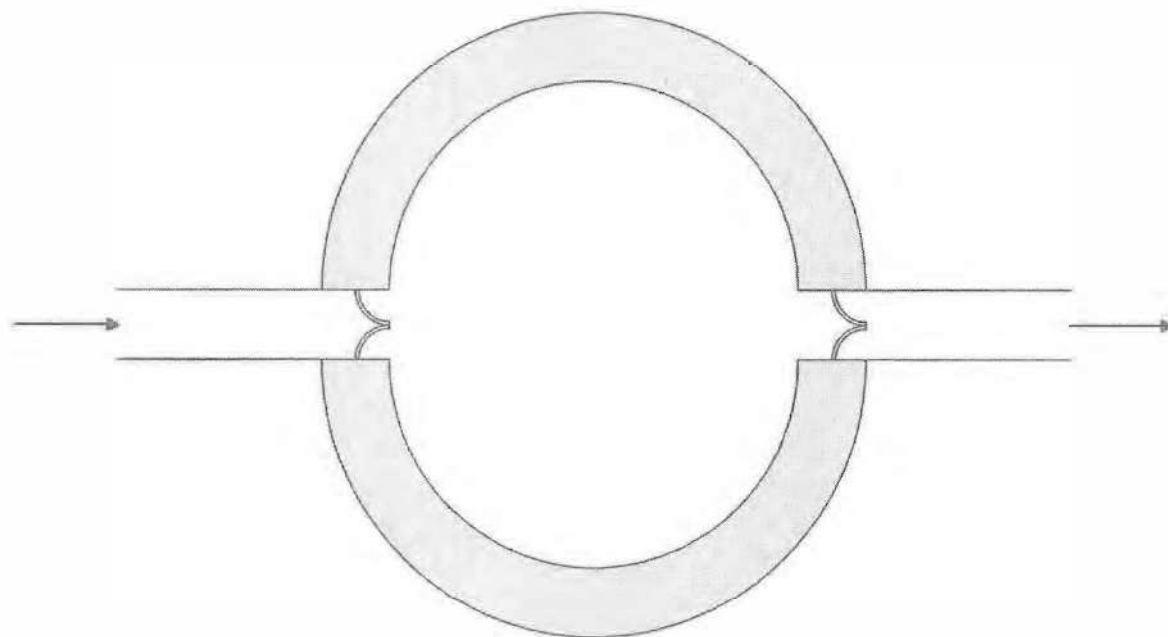
Peristaltické čerpadlo, které funguje na základě postupující kontrakce svalových buněk obdobně jako u hladké svaloviny ve stěnách gastrointestinálního traktu nebo ureteru; směr pohybu krve je určován směrem propagace peristaltické vlny. Tento typ srdce se vyskytuje většinou u bezobratlých.

U obratlovců nacházíme téměř bez výjimky **komorové čerpadlo** s kontraktilní stěnou. Směr pohybu krve je zajišťován **chlopněmi** (obr. 6.1). Komorové srdce má buď vlastní kontraktilní stěnu, nebo je zmenšení vnitřního objemu dosaženo tlakem okolních tkání – obvykle kontrakcí kosterního svalstva. Oba tyto typy komorových čerpadel nacházíme u člověka:

Komorové čerpadlo s **vlastní kontraktilní stěnou** je reprezentováno lidským srdcem, kde jsou taková čerpadla hned čtyři – dvě hlavní (pravá a levá komora) a dvě pomocná (pravá a levá předsíň) – viz kapitolu 6.1.2.1.

Čerpadlo se **zevním zdrojem síly** se nachází na úrovni velkých žil dolních končetin – tzv. svalová pumpa, která podporuje žilní návrat krve k srdci proti síle gravitace. Stěna žil je relativně tenká a je vybavena chlopněmi, které zajišťují tok krve

v požadovaném směru při stlačení žil kontrahujícími se svaly dolních končetin – viz kapitolu 6.6.2.



Obr. 6.1 Schéma uspořádání komorového čerpadla s kontraktilní stěnou a chlopněmi zajišťujícími směr pohybu krve

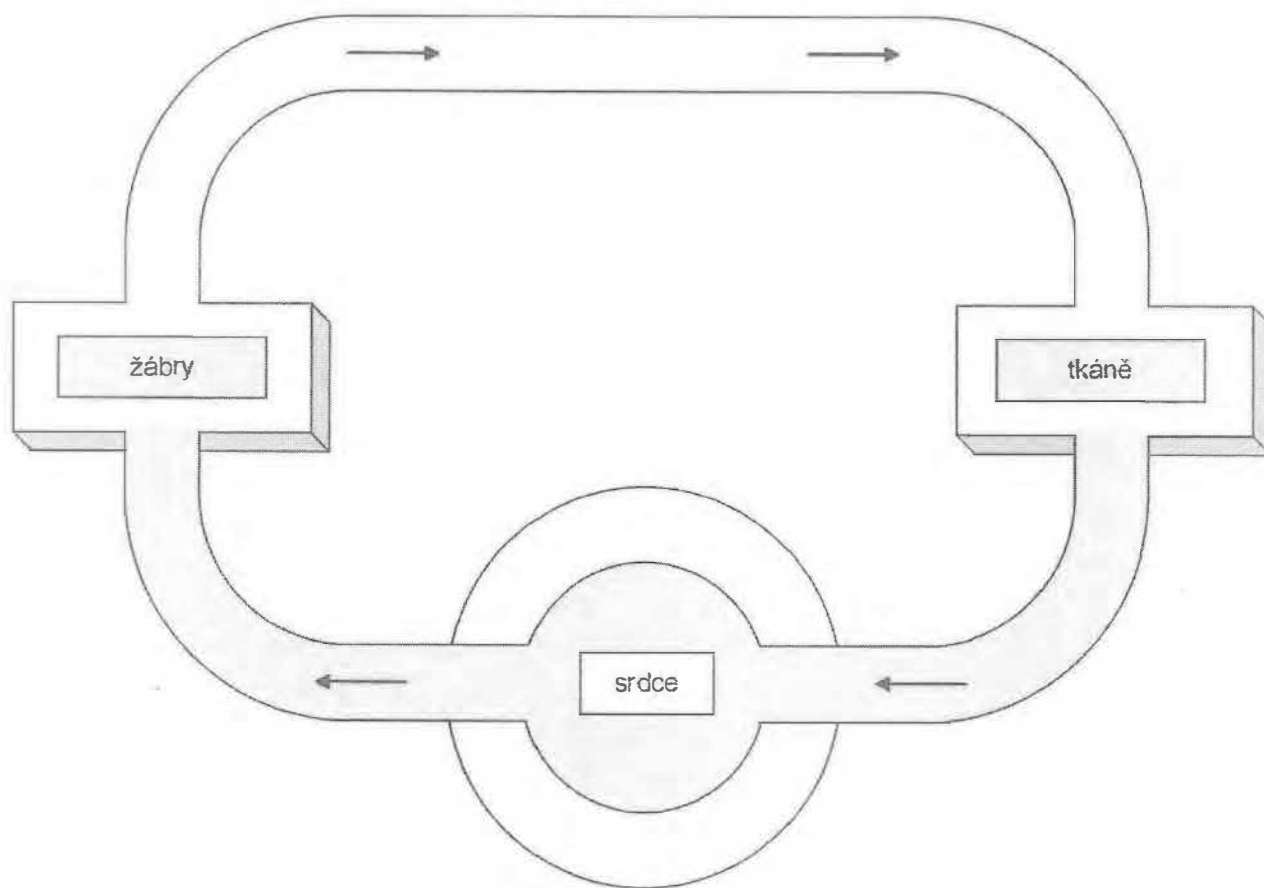
6.1.1.4 Srdečně-cévní systém u obratlovců

Každá třída obratlovců má svůj „uniformní“ typ cirkulace, ale mezi jednotlivými třídami obratlovců jsou zcela zásadní rozdíly. Změna života z vodního do suchozemského prostředí (a tedy rozdílný typ dýchání) si totiž vyžádala komplexnější organizaci oběhového ústrojí a tak směrem od ryb k savcům nacházíme postupné rozdělení srdce na dvě oddělená čerpadla.

Všichni obratlovci mají **uzavřený oběhový systém s komorovými čerpadly s vlastní kontraktilní stěnou**, ale rozdíly jsou dány cestou průtoku krve. Dva extrémní typy uspořádání cirkulace představují ryby a savci:

Jednoduchá cirkulace, kterou nacházíme u ryb, je tvořena srdcem složeným z jednoho čerpadla, které pohání krev k žábřám (kde je okysličována) a odtud dále přímo k ostatním tkáním těla a od nich zpět k srdci (obr. 6.2).

Dvojitá cirkulace je typická pro plně suchozemskou respiraci ptáků a savců – srdce je plně rozděleno na dvě části. Jedno čerpadlo pohání krev do plic a odtud zpět k srdci, kde krev „přebírá“ druhé čerpadlo, které jej pumpuje do zcela oddělené cirkulace v ostatních tkáních těla. Krev tedy, aby absolvovala kompletní průtok celým oběhovým ústrojím, musí vlastně projít srdcem dvakrát (obr. 6.3).



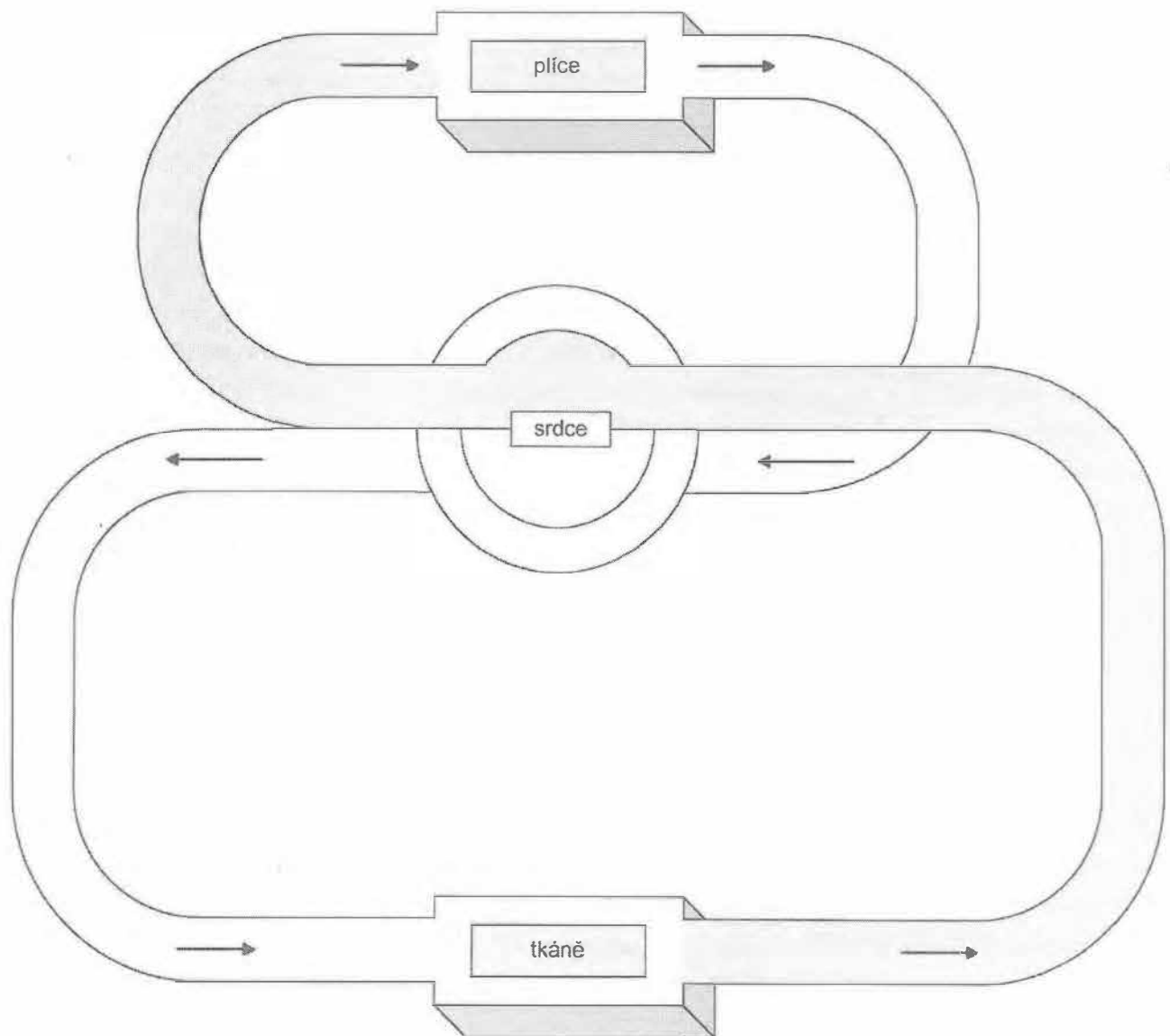
Obr. 6.2 Schéma uspořádání jednoduché cirkulace

Cirkulaci tvoří jednočerpadlové srdce, které pohání krev k žábřám a odtud dále přímo k ostatním tkáním těla a od nich zpět k srdci.

6.1.2 Funkční anatomie lidského krevního oběhu

Jak již bylo řečeno, srdce spolu s cévami vytváří krevní oběh, velmi účelně uspořádaný pro transportní funkci. **Transportní medium** (krev) může plnit své četné funkce jen tehdy, jestliže **nepřetržitě cirkuluje v organismu** – to zabezpečuje srdce pumpující krev do systému „potrubí“, které je tvořeno rozvodnými a sběrnými cévami a tenkostěnnými cévami umožňujícími výměnu látek mezi krví a tkáněmi, nebo výměnu dýchacích plynů mezi krví a plicními alveoly.

Krev je u člověka, stejně jako u všech ostatních savců, poháněna dvěma sériově uspořádanými pumpami do dvou rovněž do série seřazených oběhů: **systémového oběhu** (pumpou je levá polovina srdce) a **plicního oběhu** (pumpou je pravá polovina). Srdce je tedy tvořeno dvěma anatomicky a funkčně spojenými čerpadly, pravou a levou polovinou srdce. Spojení obou čerpadel do jediného orgánu srdce je výhodné z hlediska dokonalé synchronizace jejich činnosti. Každé z obou čerpadel je dutým orgánem, jehož stěna je tvořena svalovinou, a skládá se z předsíně (pomocné čerpadlo) a komory (hlavní čerpadlo).



Obr. 6.3 Schéma uspořádání dvojité cirkulace, typické pro plně suchozemskou respiraci ptáků a savců

Pravá komora, která má oproti levé komoře výrazně tenčí stěnu a tedy i menší hmotnost, pohání nízkotlaký plicní oběh, do kterého přivádí „odkysličenou“ krev (s nižším pO_2) z celého těla. **Levá komora** s výrazně vyvinutou cirkulární svalovinou přečerpává „okysličenou“ krev (s vyšším pO_2) z plic do vysokotlakého systémového oběhu (viz obr. 6.3). Oba oběhy – plicní i systémový – jsou složeny ze sériově zapojených jednotek: tepen, kapilár a žil. Systémový oběh je navíc složen z řady paralelně zapojených okruhů, vyživujících jednotlivé orgány a tkáně.

6.1.2.1 Funkční anatomie srdce

Srdce je dutý orgán, jehož stěna je převážně tvořena speciálním typem svaloviny zvaným myokard. Celé srdce váží přibližně 0,5 % tělesné hmotnosti a skládá se ze čtyř dutin: pravé komory a předsíně a levé komory a předsíně. Všechny dutiny jsou vystlány **endokardem**, který pevně srůstá s myokardem. Předsíně mají nepravidelný tvar dutiny a tenkou stěnu přičemž levá předsíň má stěnu tenčí než pravá. Pravá komora má tvar nepravidelné pyramidy a tři až čtyřikrát tenčí stěnu než komora levá, jejíž dutina má tvar blízký rotačnímu elipsoidu. Svalovina předsíní je od svaloviny komor oddělena vazivovým srdečním skeletem, který tvoří bázi pro všechny 4 srdeční chlopně. **Myokard** komor je tvořen třemi vrstvami:

Povrchovou – ta je společná pro obě komory a je tvořena převážně šikmo probíhajícími sloupci buněk myokardu.

Střední – ta je samostatná pro každou komoru a je tvořena převážně cirkulárně probíhajícími sloupci buněk myokardu.

Vnitřní – ta srůstá s endokardem a vytváří papilární svaly a trabekuly.

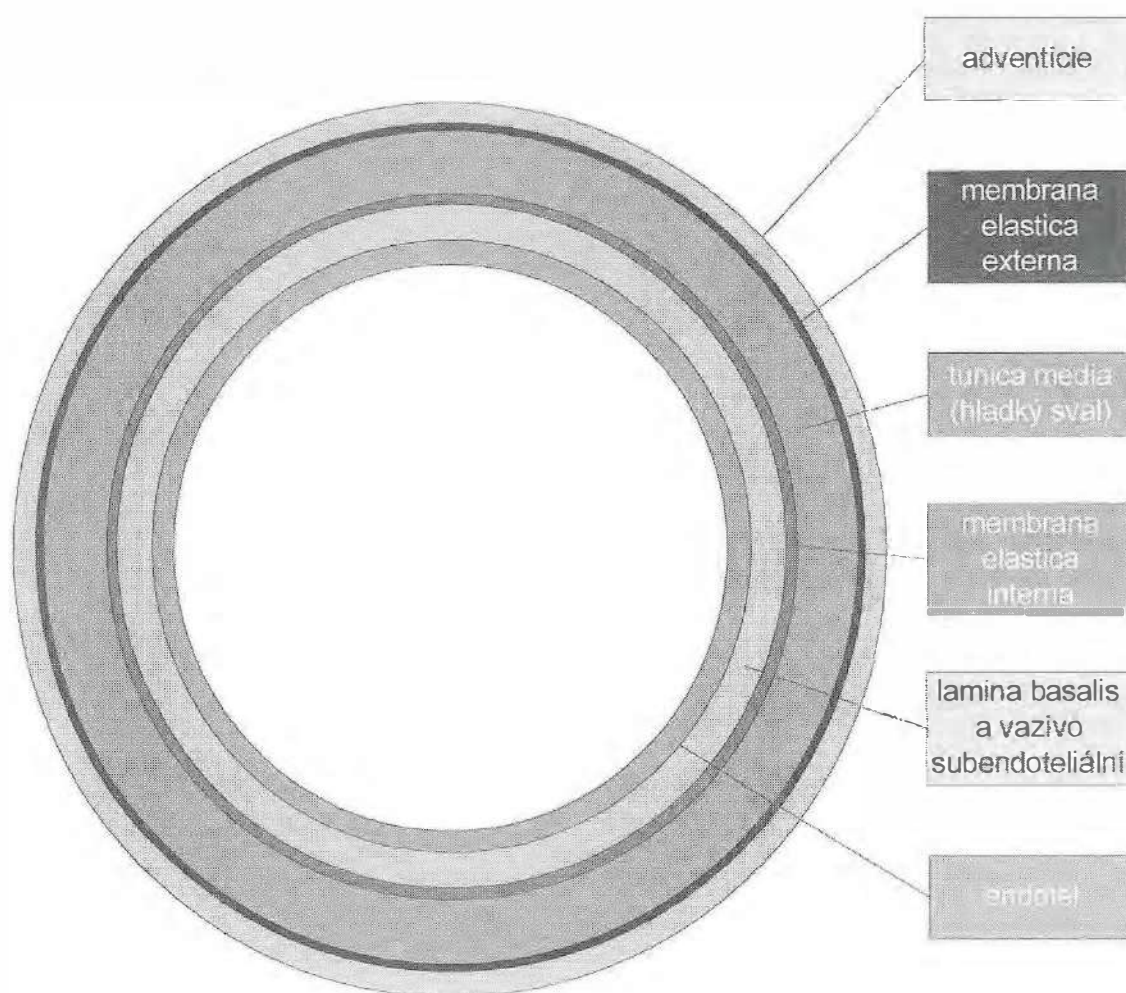
Celé srdce je pak obaleno **perikardem**, tvořeným parietálním a viscerálním listem (**epikardem**).

Čerpací činnost srdce je založena na rytmickém střídání relaxace (**diastola**) a kontrakce (**systola**) svaloviny komor. Během diastoly se komory plní krví a během systoly ji vypuzují do velkých tepen (plicnice a aorty). Do komor přitéká krev ze srdečních předsíní, kam se dostává z velkých žil (z horní a dolní duté žíly do pravé síně a z plicních žil do levé síně). Systola předsíní předchází těsně systolu komor a tak předsíně fungují jako pomocná čerpadla, která napomáhají dokonalému plnění komor. Mezi předsíněmi a komorami a mezi komorami a velkými tepnami jsou **chlopně**, které propouštějí krev pouze jedním směrem, tedy z předsíní do komor a z komor do velkých tepen.

6.1.2.2 Přehled funkční morfologie cév

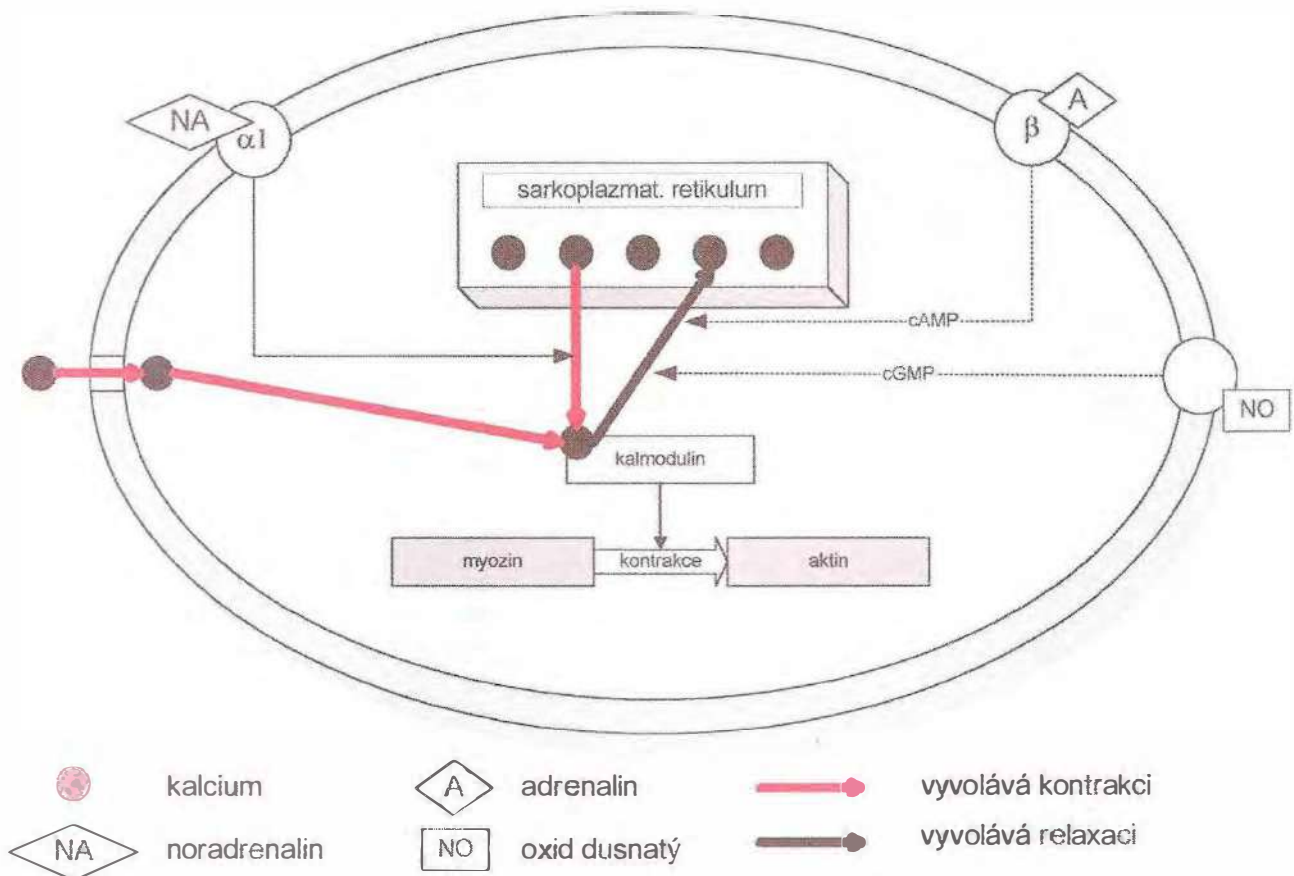
Skladba cév je přizpůsobena jejich funkci a poměrně značně se liší podle typu cévy (viz kapitola 6.1.2.3). Schematické znázornění obecné skladby cévní stěny je na obr. 6.4. Poměr jednotlivých složek (vrstev) se ale výrazně mění podle funkční kategorie cévy. Obecně rozeznáváme 3 vrstvy cévní stěny:

- **Tunica externa** je tvořena adventicií a zevní elasticou membránou, která odděluje adventicii od tunica media. Adventicie je vazivová vrstva tvořená sítí elastických a kolagenních vláken, která mají význam jednak pro mechanické vlastnosti cévní stěny a jednak pro pružné zakotvení cévy v jejím okolí, do kterého některá z vláken přecházejí. Adventicií ve větších tepnách rovněž procházejí cévy, vyživující vedle adventicie také zevní polovinu tunica media (tzv. **vasa vasorum**) a autonomní nervová vlákna inervující hladkou svalovinu medie.



Obr. 6.4 Schematické znázornění obecné skladby cévní stěny

- **Tunica media** je tvořena převážně hladkou svalovinou, jejíž kontrakce na rozdíl od myokardu trvá déle a je tonického charakteru. Kontrakce je aktivována kalciumem, jehož původ je dvojitý: jednak vstupuje do buňky během depolarizace z extracelulární tekutiny a jednak se vyplavuje z endoplazmatického retikula v důsledku externí stimulace (např. angiotenzin II, endotelin nebo stimulatory α_1 -adrenergních receptorů). Kalcium se pak váže na kalmodulin (který zde nahraňuje funkci troponinu) a tak aktivuje myozin ke spojení s aktinem – výsledkem je kontrakce a tedy **vazokonstrikce** (obr. 6.5). Naopak působky stimulující přesun kalcia z cytosolu do sarkoplazmatického retikula (např. NO nebo stimulatory β -adrenergních receptorů) vedou k relaxaci a tedy k **vazodilataci**.



Obr. 6.5 Původ a funkce kalcia pro kontrakci hladkého svalu cévní stěny

- **Tunica interna** je prakticky tvořena endotelem, což je jednovrstevný plochý epitel vystýlající cévu. Jeho uspořádání je v různých tkáních různé od pevného spojení sousedních endotelií v kapilárách mozku (velmi málo propustná hematoencefalická bariéra) až po rozsáhlé fenestrace s inkompletní bazální membránou v kapilárách glomerulu (filtrační bariéra dobře propustná pro většinu složek plazmy ale ne pro bílkoviny). Úlohou endotelu není pouze vytvářet nesmáčivý povrch oddělující krev od cévy, ale podílí se na **antitrombotickém působení** také aktivně (brání tvorbě trombu a podporuje fibrinolýzu). Kromě toho má za úkol rovněž modulovat průtok krve **vlivem na hladkou svalovinu cévy** tvorbou a sekrecí parakrinně působících vazodilatačních (např. oxid dusnatý – NO) a vazokonstrikčních (např. endothelin) látek, které jsou uvolňovány pod vlivem hemodynamických a chemických stimulů (tab. 6.2). Hemodynamickým stimulem je především zvýšené smykové napětí povrchu endotelové buňky (to závisí mj. na rychlosti krevního proudu v cévě – viz též kap. 6.2.1.2), chemickými stimuly jsou především vazoaktivní látky (ADP, bradykinin), neurotransmitery (acetylcholin), hormony (antidiuretický hormon, angiotenzin), ale i koagulační faktory a látky produkované trombocyty (trombin).

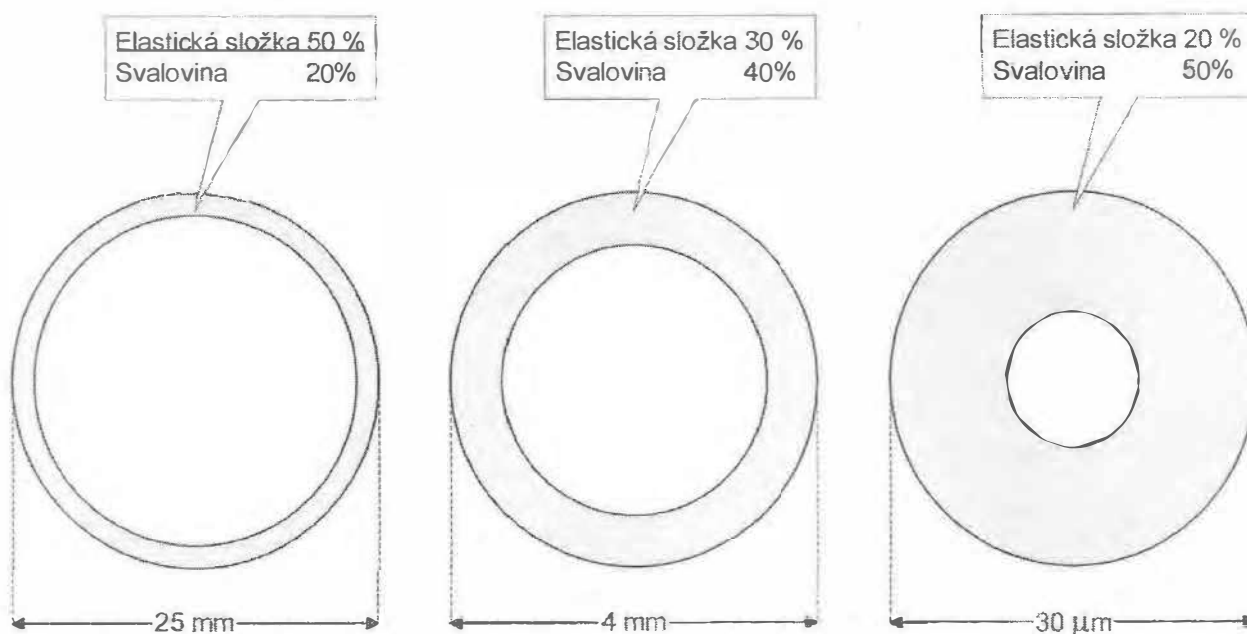
Tab. 6.2 Hemodynamicky působící látky produkované endotelem

Vazodilatačně působící látky		Vazokonstrikčně působící látky	
látka	účinky	látka	účinky
NO	vazodilatační antitrombotický antioxidační antiaterogenní protizánětlivýD	Angiotenzin II	vazokonstrikční trombotizující
Hyperpolarizující faktor (EDHF)	vazodilatační	Endotelin	vazokonstrikční proliferační trombotizující
Vazodilatační prostacyclin (PGI ₂)	vazodilatační antiagregační	Vazokonstrikční PAF (platelet-activating factor)	vazokonstrikční podporuje adhezi leukocytů

6.1.2.3 Funkční typologie cév

Jednotlivé cévy můžeme z funkčního hlediska rozdělit celkem do 6 kategorií:

- **Pružník** – velké a středně velké tepny elastického typu, které zabezpečují rychlý transport krve do periferie. Tunica media je tvořena převážně elastickými vlákny, glykoproteiny, glykosaminglykany a jen poměrně malým počtem hladkých svalových buněk. S věkem zde přibývá kolagenních vláken. Jejich výrazné elastické vlastnosti mají navíc význam v přeměně nárazového přítoku krve v systole na její kontinuální proudění – tento efekt se pochopitelně projevuje hlavně v aortě.
- **Rezistenční cévy** – cévy regulující přítok krve k orgánům a tkáním. Patří k nim:
 - a) malé tepny a **tepénky** (tzv. prekapilární rezistenční cévy), které mají malý průsvit a silnou stěnu s vysokým podílem hladkého svalstva; díky této svalovině mohou značně měnit svůj průsvit, a tím prakticky rozhodovat o distribuci minutového výdeje srdečního mezi různé orgány (obr. 6.6);
 - b) **venuly** (tzv. postkapilární rezistenční cévy), které však vytvářejí jen velmi malou část rezistence; jejich význam je především v tom, že poměrem mezi tonem prekapilárních a postkapilárních rezistenčních cév je určován kapilární hydrostatický tlak, který umožňuje výměnu tekutiny na úrovni kapilár, tedy filtraci a rezorpci.
- **Prekapilární sfinktery** – konečné úseky prekapilárních tepének; jejich konstrikce nebo dilatace rozhoduje o počtu otevřených kapilár a tím i o velikosti kapilární plochy (plochy na níž dochází k výměně tekutiny mezi kapilárami a intersticiem).



Obr. 6.6 Schéma poměru průsvitu a tloušťky cévní stěny u aorty a velkých tepen (vlevo), středně velkých tepen (uprostřed) a tepének (vpravo)

- **Kapiláry** – představují styčnou plochu mezi krví a tkání; na jejich úrovni probíhá přesun látek z krve do intersticiální tekutiny a naopak. Nemají schopnost kontrakce a jejich průvit se mění pasivně jako výsledek pre- a postkapilárních rezistečních cév a prekapilárních sfinkterů.
- **Arteriovenózní zkraty** – jsou jen v některých tkáních (typicky např. v kůži), kde zabezpečují rychlý převod krve z tepenného řečiště do žilního s obejitím kapilár. Jsou-li tedy tyto cévy otevřeny, průtok kapilárami se v dané tkáni snižuje nebo úplně zastavuje, průtok tkáni se současně zrychluje.
- **Kapacitní cévy** – především žíly, které díky své výrazné roztažnosti mohou pojmout značný objem krve; slouží proto jako rezervoár, který je v uzavřeném systému cév nutný pro stále se měnící distribuci krve v jednotlivých orgánech, zabezpečují žilní návrat a ovlivňují tak funkci srdce. Žilní stěna má sice obdobné vrstvy jako tepna, ale tunica media je mnohem slabší a je tvořena jen tenkou vrstvou svalových buněk.

Zvláštní postavení ke krevnímu oběhu má **lymfatický oběh**, který začíná drobnými vlásečnicemi přímo v tkáních a přes lymfatické uzliny ústí svými hlavními kmeny do velkých žil. Jeho hlavním úkolem je odvádět do krve z tkání tkáňový mok s vysokomolekulárními látkami, pro které je kapilární stěna nepropustná, nebo jen málo propustná.

6.1.2.4 Rozložení krve v krevním oběhu

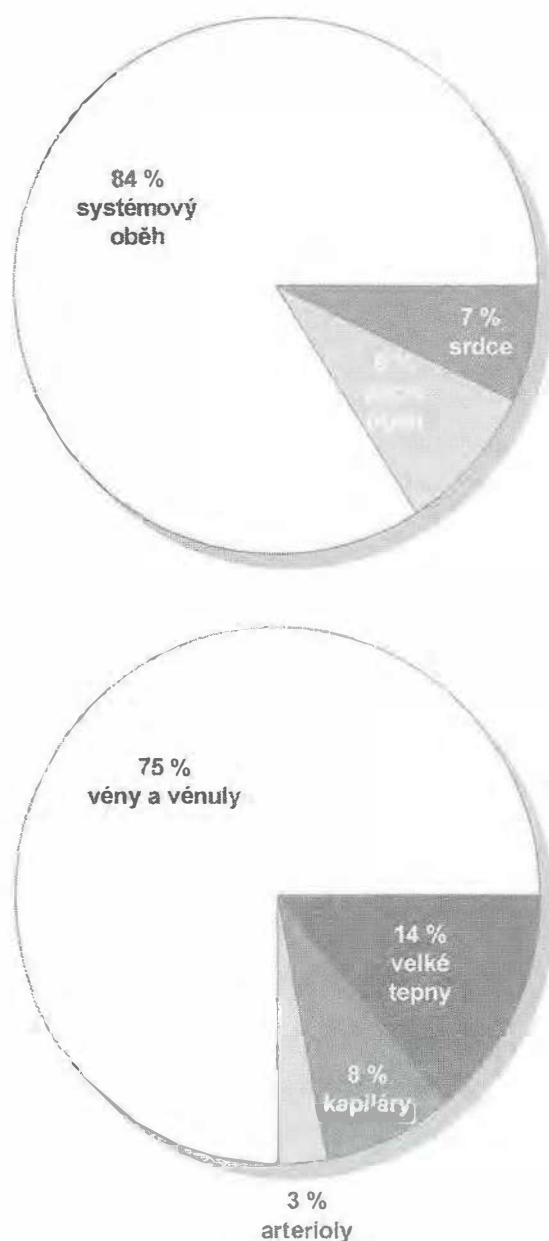
Celkový intravaskulární **objem krve** určuje hodnotu plicního tlaku krve (viz dále) a tak ovlivňuje práci srdce. U dospělého muže činí asi 5,4 l (77 ml/kg hmotnosti) a u dospělé ženy asi 4,5 l (65 ml/kg hmotnosti). Tento objem je v cévách rozložen následovně:

Zhruba 84 % celkového objemu krve je v cévách systémového oběhu, asi 9 % v cévách plicního oběhu a zbylých 7 % je v srdci (obr. 6.7). Krev obsažená v systémové cirkulaci je pak ze 75 % obsažena v kapacitních cévách, 14 % v cévách pružníku, 8 % v kapilárách a asi 3 % v rezistenčních cévách.

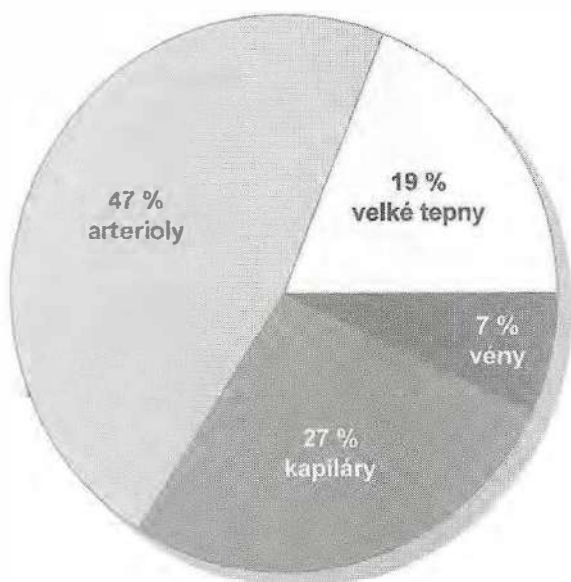
V úvodu kapitoly jsme uvedli, že celkový objem krve určuje hodnotu plicního tlaku. Tento **plnicí tlak** je mírou naplněnosti oběhového systému; odpovídá hodnotě tlaku, který by byl ve všech částech oběhového systému, kdyby nepracovalo srdce a vymizely rozdíly v hodnotách tlaku v jednotlivých oddílech krevního oběhu. Hodnota plicního tlaku je u zdravého člověka přibližně 0,8 kPa (6 torr) a má vztah k žilnímu návratu krve do pravé předsíně (čím více převyšuje plnicí tlak tlak krve v pravé předsíni, tím je vyšší žilní návrat).

6.1.2.5 Odpor v krevním oběhu

Celkový **periferní odpor** v systémovém oběhu představuje sumární odpor všech paralelních okruhů systémové cirkulace dohromady. Na celkovém periferním odporu systémového řečiště se různě podílejí jeho různé složky: Cévy pružníku se na něm podílejí přibližně 19 %, rezistenční cévy – jak už jejich název napovídá – představují hlavní podíl, téměř polovinou – 47 % (v užším smyslu je pojem periferní odpor obvykle chápán pouze jako tato jeho složka), kapiláry asi 27 % a kapacitní cévy jen 7 % (obr. 6.8). Protože odpor cév v jednotlivých orgánech se může i značně lišit, dostává každý orgán jiný podíl srdečního minutového výdeje. Změny v odporu v jednotlivých paralelně uspořádaných periferních obězích se pak spolu se změnami v minutovém srdečním výdeji rozhodujícím způsobem podílejí na



Obr. 6.7 Rozložení krve v celém krevním oběhu (nahore) a v systémovém oběhu (dole)



Obr. 6.8 Podíl jednotlivých typů cév na celkovém periferním odporu v systémové cirkulaci

mentů ve vodním roztoku nízko- i vysokomolekulárních látek.

Navzdory této komplexnosti lze mechaniku krevního proudění popsat (byť s určitým zjednodušením) několika základními principy.

6.1.3.1 Vztah průtoku krve, tlaku krve a periferního odporu

Průtok krve, tedy množství krve, které proteče příčným průřezem cévy za jednotku času (ml/s), můžeme vypočítat z lineární rychlosti proudění krve v (cm/s) a plochy A příčného průřezu cévy (cm²), kterou krev touto rychlostí proudí:

$$Q = v \cdot A.$$

Představíme-li si cévu jako tuhou trubici, kterou proudí nestlačitelná tekutina a jejíž příčný průřez se mění (obr. 6.9), odvodíme si celkem snadno, že lineární rychlost proudu krve je nepřímo úměrná příčnému průřezu cévy. Kalibr cév se sice od aorty ke kapilárám zmenšuje, ale celkový průřez řečiště se zvětšuje a proto lineární rychlost krve klesá (obr. 6.10). Opačná situace je v úseku od kapilár k dutým žilám: celkový průřez řečiště se zmenšuje a lineární rychlost proudu krve roste. Nejpomalejší je tedy tok krve v kapilárách, což má velký význam, neboť je tím zajištěn dostatek času pro výměnu dýchacích plynů i dalších látek mezi krví a tkáněmi.

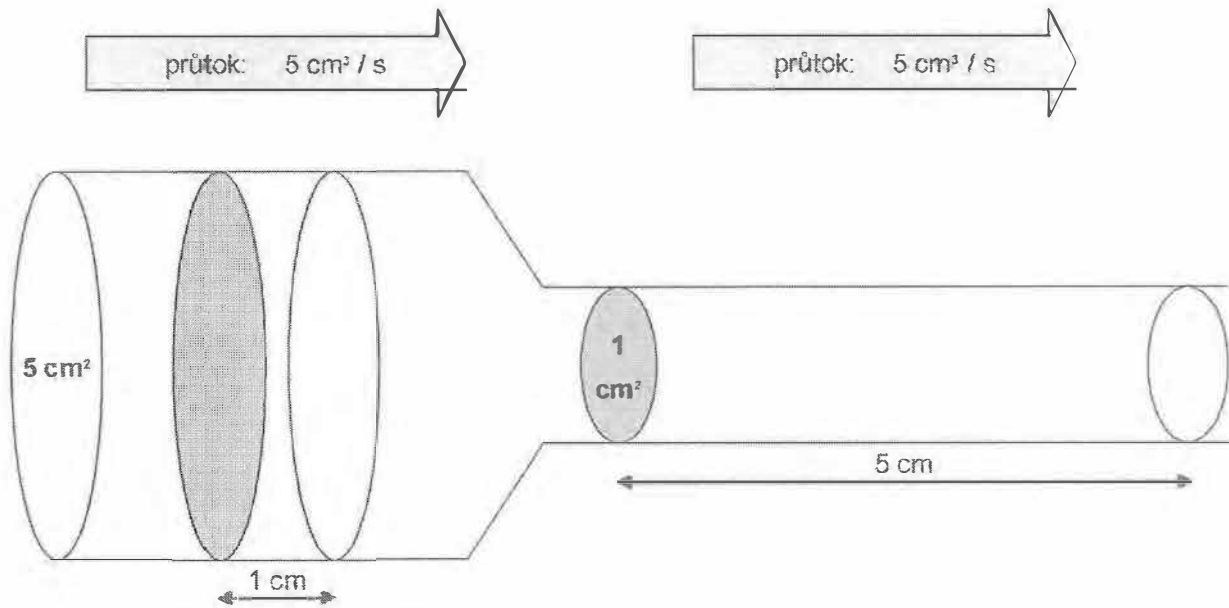
Tok krve je způsoben rozdílem tlaků mezi jednotlivými úseky krevního oběhu; znamená to, že krev může proudit pouze z míst vyššího tlaku do míst nižšího tlaku (viz obr. 6.10). Tento **tlakový gradient** je generován srdcem a umožňuje toku krve překonat odpory v krevním řečišti, které jsou závislé na průsvitu cév, jejich délce a na viskozitě krve (viz dále).

krytí proměnlivých požadavků orgánů na dodávku krve.

6.1.3 Hemodynamika krevního oběhu

Mechanika toku krve v oběhovém ústrojí se řídí zákony **reologie** (nauka o tokových vlastnostech kapalin), je však velmi komplikovaná, což je způsobeno několika okolnostmi uspořádání oběhové soustavy:

- srdce vypuzuje krev do velkých tepen v „dávkách“,
- cévy jsou mnohonásobně větvené (aorta se postupně větví na přibližně 10^8 arteriol) roztažitelné trubice různých rozměrů,
- krev je složitá suspenze krevních elementů



Obr. 6.9 Schéma vztahu mezi průtokem krve, lineární rychlostí toku krve a příčným průřezem cévy

Vzájemný vztah velikosti toku krve, tlakového gradientu a periferního odporu řečiště lze vyjádřit rovnicí analogickou Ohmovu zákonu:

$$Q = \Delta P / R,$$

kde: Q je průtok krve, P je tlak krve v cévě (je roven síle, kterou krev působí na jednotku plochy stěny cévní), ΔP je pak rozdíl tlaků na začátku a na konci cévy, v níž tok krve sledujeme,

R je periferní odpor, který je v cévním řečišti kladen toku krve.

Velikost **periferního odporu** a především jeho determinanty můžeme odvodit z Hagen-Poiseuillova zákona; podle tohoto zákona je průtok krve

$$Q = \Delta P \cdot \pi \cdot r^4 / 8 \cdot \eta \cdot l,$$

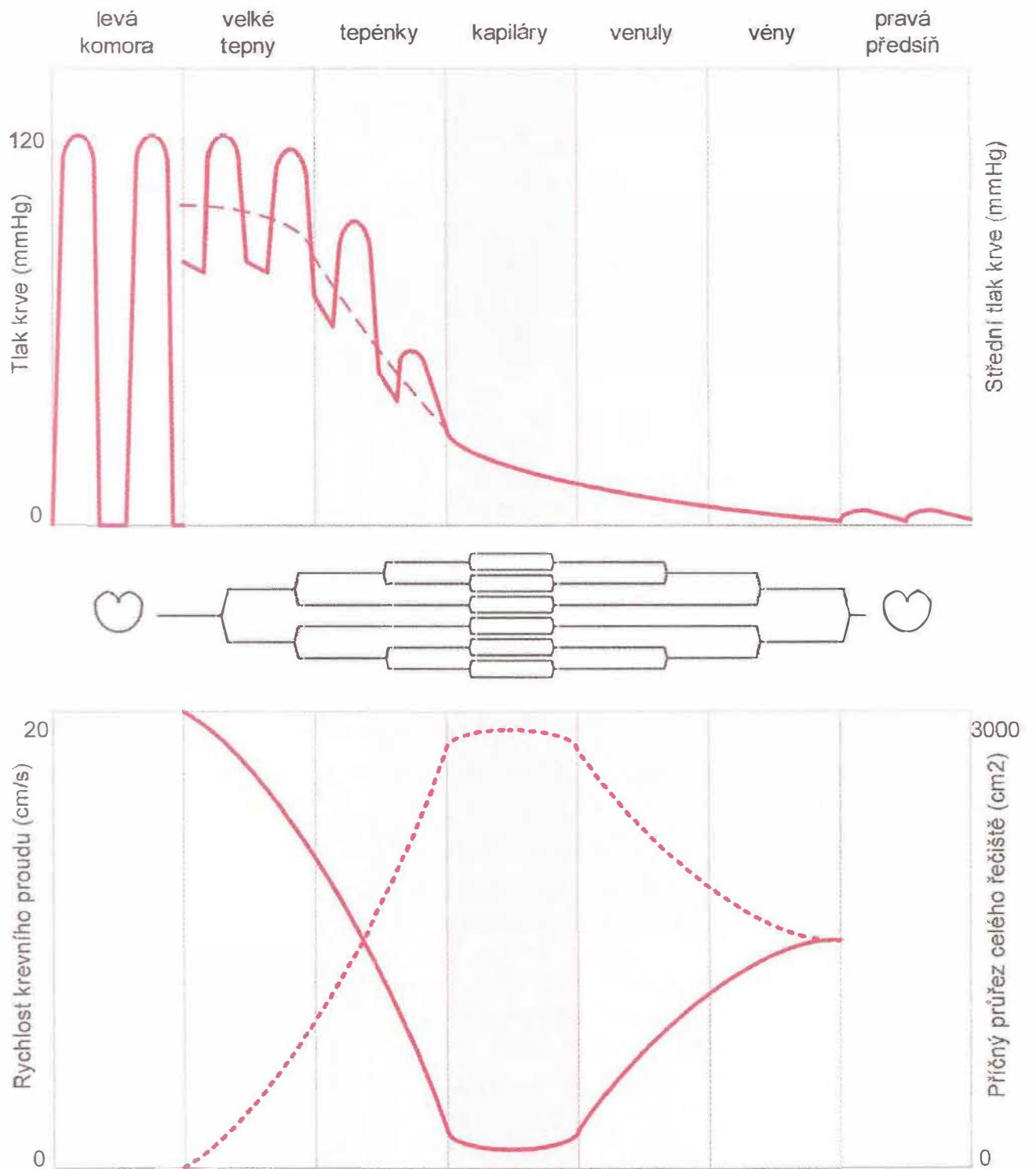
kde: r je poloměr průsvitu cévy, η je viskozita krve, l je délka cévy, takže $\Delta P/Q = 8 \cdot \eta \cdot l / \pi \cdot r^4$; protože $\Delta P/Q = R$, rovná se periferní odpor

$$R = 8 \cdot \eta \cdot l / \pi \cdot r^4.$$

Z praktického hlediska jsou důležité následující závěry, které z tohoto vztahu vyplývají:

Průtok krve je přímo úměrný čtvrté mocnině poloměru cévy, je tedy na velikosti poloměru výrazně závislý (jestliže např. protéká cévou 1 ml/s, pak při zdvojnásobení poloměru této cévy v ní bude průtok krve činit 16 ml/s) – obr. 6.11.

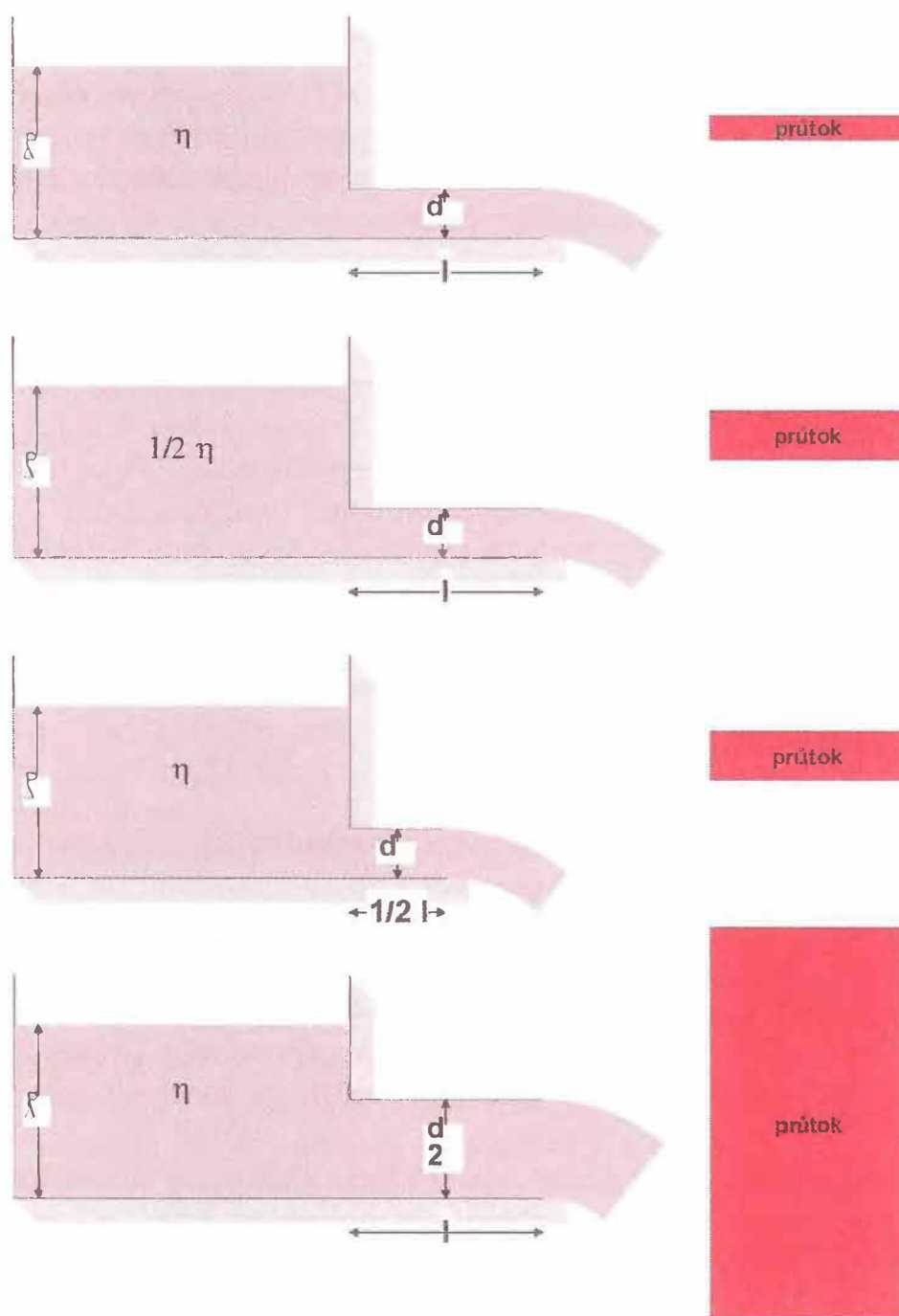
Obdobně, jenže nepřímo úměrně, je na poloměru závislý periferní odpor (ve výše uvedeném případě se současně se zvýšením průtoku krve sníží odpor z 1 na 1/16 Pa . ml⁻¹ . s).



Obr. 6.10

Nahoře: Tlak krve (plná čára) a střední tlak krve (přerušovaná čára) v jednotlivých částech systémového krevního oběhu.

Dole: Rychlost toku krve (plná čára) a celkový příčný průřez (přerušovaná čára) v jednotlivých částech systémového krevního oběhu.



Obr. 6.11 Schéma závislosti průtoku tekutiny trubicí na viskozitě tekutiny (η), délce trubice (l) a průměru trubice (d)

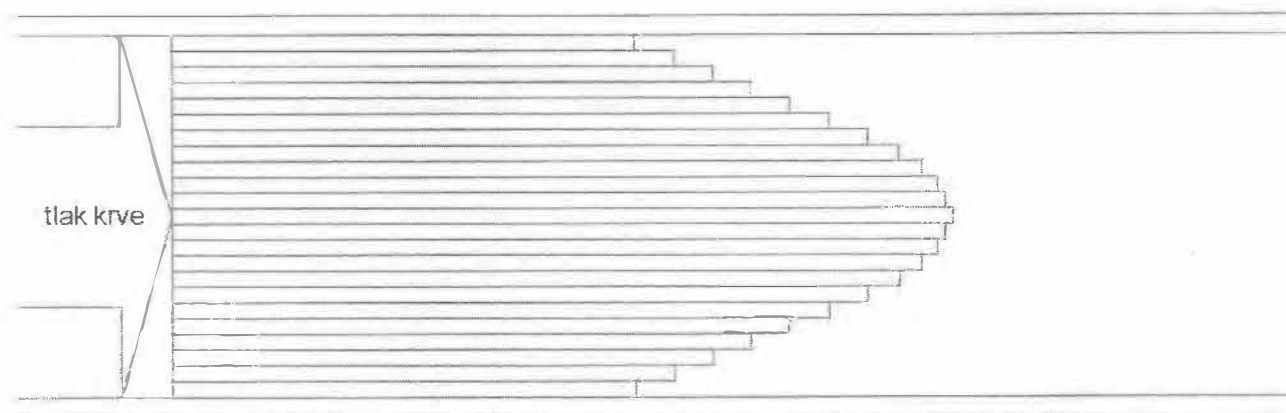
Periferní odpor je přímo úměrný délce cévy, z hlediska řízení odporu však tato závislost nemá praktický význam, neboť délku cév prakticky nelze regulačními mechanismy organismu měnit.

Přímá úměra je také mezi periferním odporem a viskozitou krve. Za fyziologických okolností nemá ani tato závislost význam, může se však projevit při patologicky zvýšené viskozitě krve.

Celkem snadno si z těchto závěrů odvodíme, že změny poloměru cév jsou rozhodujícím mechanismem regulace jak průtoku krve, tak periferního odporu a tedy i tlaku krve.

6.1.3.2 Proudění krve

Za fyziologických podmínek je tok krve v cévách laminární, tzn. že pohyb všech vrstev krve v cévě je rovnoběžný i když se jednotlivé vrstvy pohybují různě rychle: nejpomaleji se pohybuje vrstva, která je bezprostředně ve styku se stěnou cévy a nejrychleji vrstva, která je v dlouhé ose cévy (obr. 6.12).



Obr. 6.12 Laminární proudění krve cévou

Za určitých podmínek se **laminární proudění** mění v **turbulentní**; tzn. že krev proudí v cévě ve směrech, které svírají s dlouhou osou cévy různý úhel včetně pravého úhlu. Jinými slovy v krevním proudu vznikají víry, což zhoršuje tokové vlastnosti krve. Průtok krve za těchto podmínek totiž není přímo úměrný tlakovému gradientu, ale přibližně jeho druhé odmocnině. Má-li se tedy průtok krve zvýšit např. na dvojnásobek, vyžaduje to přibližně čtyřnásobné zvýšení tlaku krve a tedy i výrazně vyšší zátěž pro srdce. Navíc turbulentní proudění může vést i k mechanickému poškození stěny tepen.

Přechod laminárního proudění na turbulentní závisí přímo úměrně na poloměru cévy (r), lineární rychlosti proudu krve (v) a specifické hmotnosti krve (ρ – ró) a nepřímo úměrně na viskozitě krve (η – étha). Tuto závislost vystihuje vzorec pro výpočet tzv. **Reynoldsova čísla**:

$$Re = r \cdot v \cdot \rho / \eta.$$

Dosáhne-li toto bezrozměrné číslo hodnoty 200 (při použití jednotek SI), objevují se v proudu ojedinělé turbulence. S rostoucí hodnotou Reynoldsova čísla jejich počet stoupá a při překročení hodnoty cca. 1000 je už proudění plně turbulentní. Z uvedeného vztahu je zřejmé, že turbulence se objevují zejména ve velkých cévách při vysokých rychlostech proudění krve, dále bezprostředně za zúžením cévy (např. při ateroskleróze), kde zúžením zrychlený proud vtéká do většího poloměru cévy, a také při stavech se sníženou viskozitou krve (např. u anémií).

6.1.3.3 Viskozita krve

Viskozita je odpor, kterým kapalina působí proti síle snažící se uvést ji do pohybu (nebo správněji posunout navzájem její částice). Jak již bylo řečeno, laminární proudění kapaliny v trubici si lze představit tak, že vrstva molekul sousedící se stěnou trubice na ní ulpívá a prakticky se nepohybuje. Naopak nejrychleji se pohybuje vrstva kapaliny v dlouhé ose trubice. Jednotlivé vrstvy kapaliny mezi těmito dvěma se při proudění posunují po sobě a třecí síly mezi sousedními vrstvami způsobují, že pomalejší vrstva „brzdí“ vrstvu rychlejší (viz obr. 12). Třecí síla mezi dvěma paralelně se pohybujícími sousedními vrstvami kapaliny vztažená na jednotku plochy kontaktu těchto vrstev se nazývá **smykové napětí** a rozdíl rychlostí těchto dvou sousedních vrstev při jejich jednotkové vzdálenosti se nazývá **smyková rychlost**.

Pro homogenní kapaliny, jako je voda nebo třeba fyziologický roztok, existuje lineární vztah mezi smykovým napětím a smykovou rychlostí:

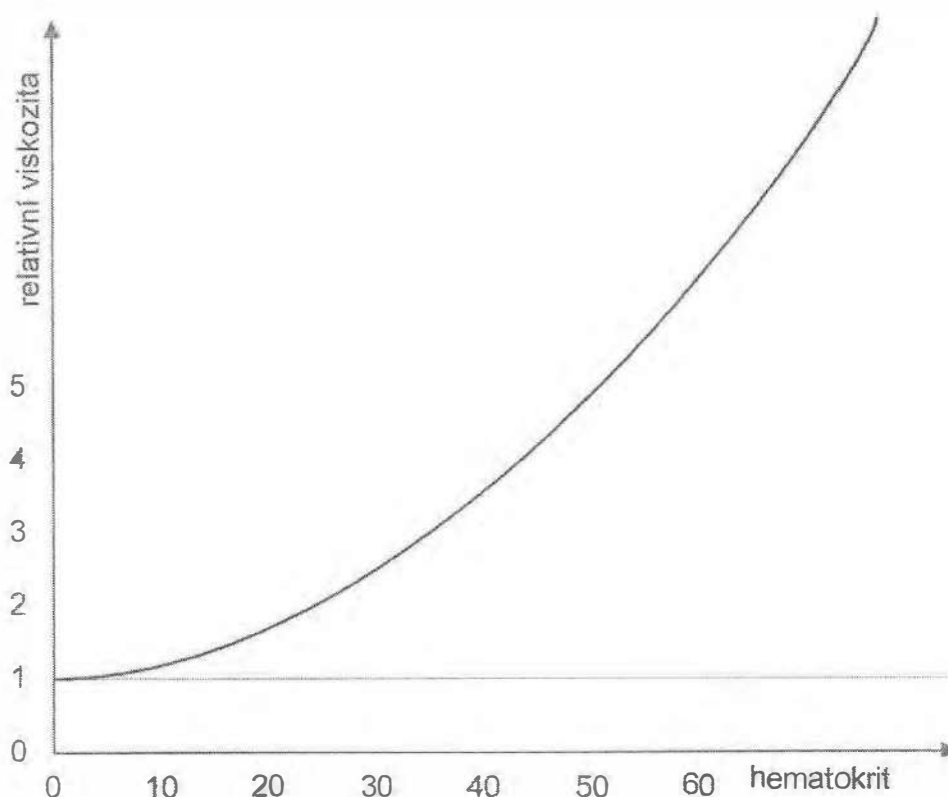
$$\text{viskozita} = \text{smykové napětí} / \text{smyková rychlost.}$$

Protože pro takové kapaliny platí zákony popsané Isaacem Newtonem, nazývají se kapaliny s touto vlastností **newtonské kapaliny**. Změní-li se u takové kapaliny smyková rychlost, změní se úměrně i smykové napětí a výsledná viskozita kapaliny se nezmění (závislost smykového napětí na smykové rychlosti je lineární (lze ji vyjádřit přímkou)).

Ne-newtonské kapaliny jsou heterogenní kapaliny, jejichž viskozita není při dané teplotě stálá, ale kolísá se smykovou rychlostí – závislost smykového napětí na smykové rychlosti není lineární (nelze ji vyjádřit přímkou). Krev je z reologického hlediska suspenze částic, vzhledem k rozdílnému počtu jednotlivých elementů v krvi tedy v podstatě suspenze erytrocytů v relativně homogenním roztoku. Díky tomuto uspořádání je krev typicky ne-newtonskou kapalinou a její viskozita klesá s rostoucí smykovou rychlostí a při konstantní teplotě závisí především na množství krevních elementů, jejich velikosti, deformabilitě a agregaci, méně pak na viskozitě plazmy. Prakticky je pak viskozita krve především funkcí **hematokritu** (obr. 6.13).

6.1.4 Obecné uspořádání systémového oběhu

Jak již bylo řečeno, systémový oběh je tvořen řadou paralelně zapojených okruhů (obr. 6.14), vyživujících jednotlivé orgány a tkáně (srdce, mozek, ledviny, svalstvo atd.). Přitom nároky jednotlivých orgánů na dodávku krve se v závislosti na jejich činnosti neustále mění a navíc se jednotlivé orgány a tkáně liší architektonikou cévního uspořádání i funkční kapacitou průtoku krve. Systémový oběh proto vyžaduje řadu regulačních mechanismů, které řídí distribuci krve do zmíněných paralelně zapojených okruhů. Naproti tomu plicní oběh, kterým ovšem protéká stejné množství krve jako systémovým, představuje poměrně konstantně fungující oběh, určený především k zajištění výměny dýchacích plynů v plicích. Proto také jeho funkci řídí mnohem méně regulačních systémů.

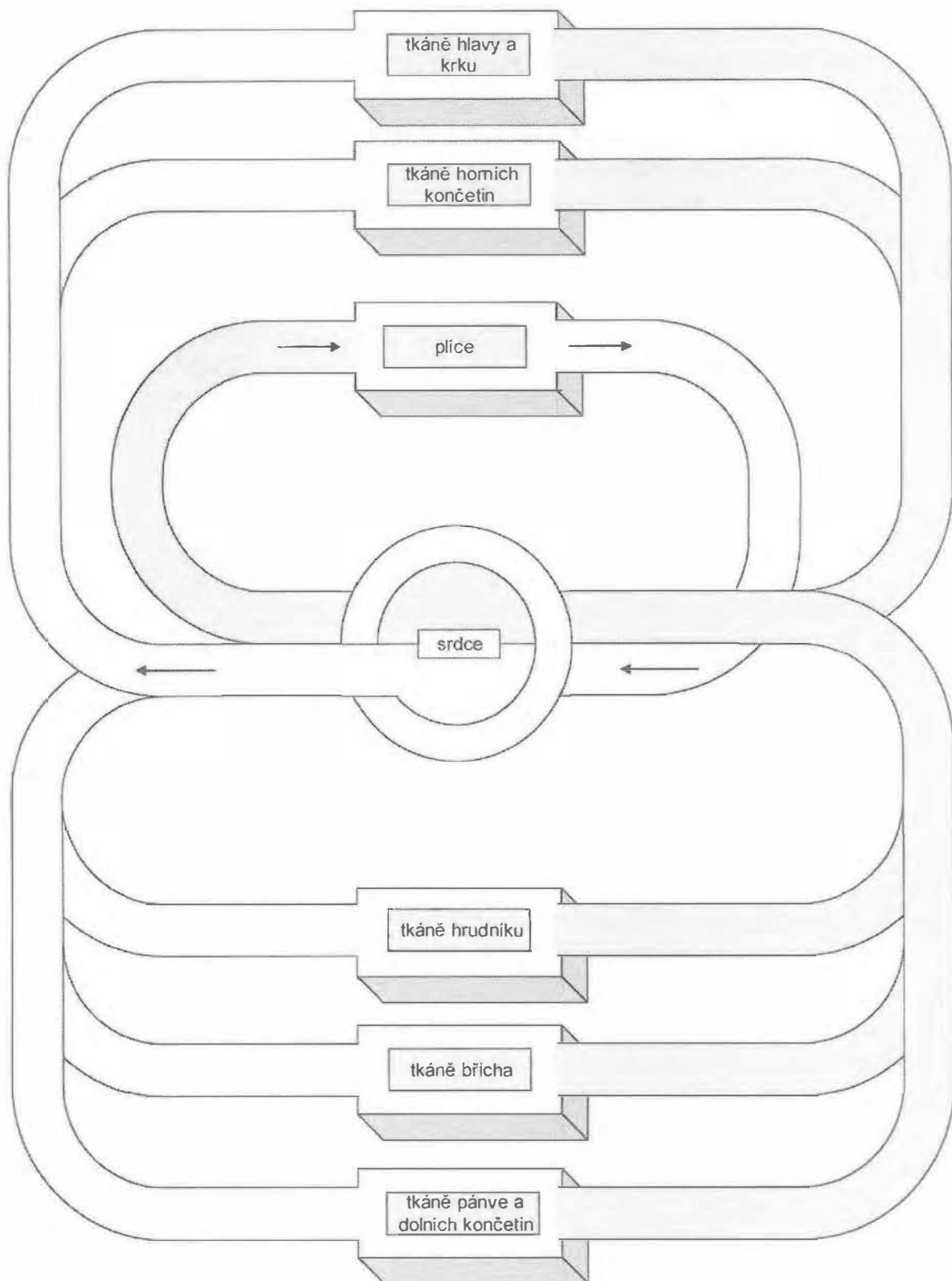


Obr. 6.13 Závislost viskozity krve na hematokritu

Jelikož také celkové požadavky kladené na dodávku krve k orgánům se mohou značně měnit, má normálně vyvinuté a zdravé srdce ohromnou **funkční rezervu**. Například objem krve přečerpaný jednou komorou za minutu (minutový srdeční výdej) se může při maximálním fyzickém vypětí zvýšit u netrénovaného jedince z 5 l až na téměř 30 l. Optimální uzpůsobení výkonu srdce kladeným požadavkům je však možné jen tehdy, když se všechny děje spojené s normální funkcí srdce (vznik a šíření vzruchu, kontrakce myokardu, činnost chlopní, koronární oběh atd.) mění v náležitém sledu a účelně, tedy jinými slovy odehrávají se rovněž pod pečlivým dohledem dobře fungujících regulačních mechanismů.

6.2 Řídící mechanismy srdečně-cévního systému

Řízení krevního oběhu musí zajistit často dosti protichůdné požadavky: na jedné straně uspokojení obvykle značně rozdílných místních potřeb jednotlivých tkání a orgánů na prokrvení a na druhé straně zajištění celkové funkce oběhového ústrojí (neboli neustálého toku krve správným směrem), tzn. udržení minutového objemu srdečního a tlakového gradientu v oběhu. Proto se vyvinuly různé regulační mechanismy, z nichž některé jsou specializovány na zabezpečování místních požadavků na průtok krve a jiné na to, aby oběhový systém fungoval jako celek, a to i za nejrůzněj-

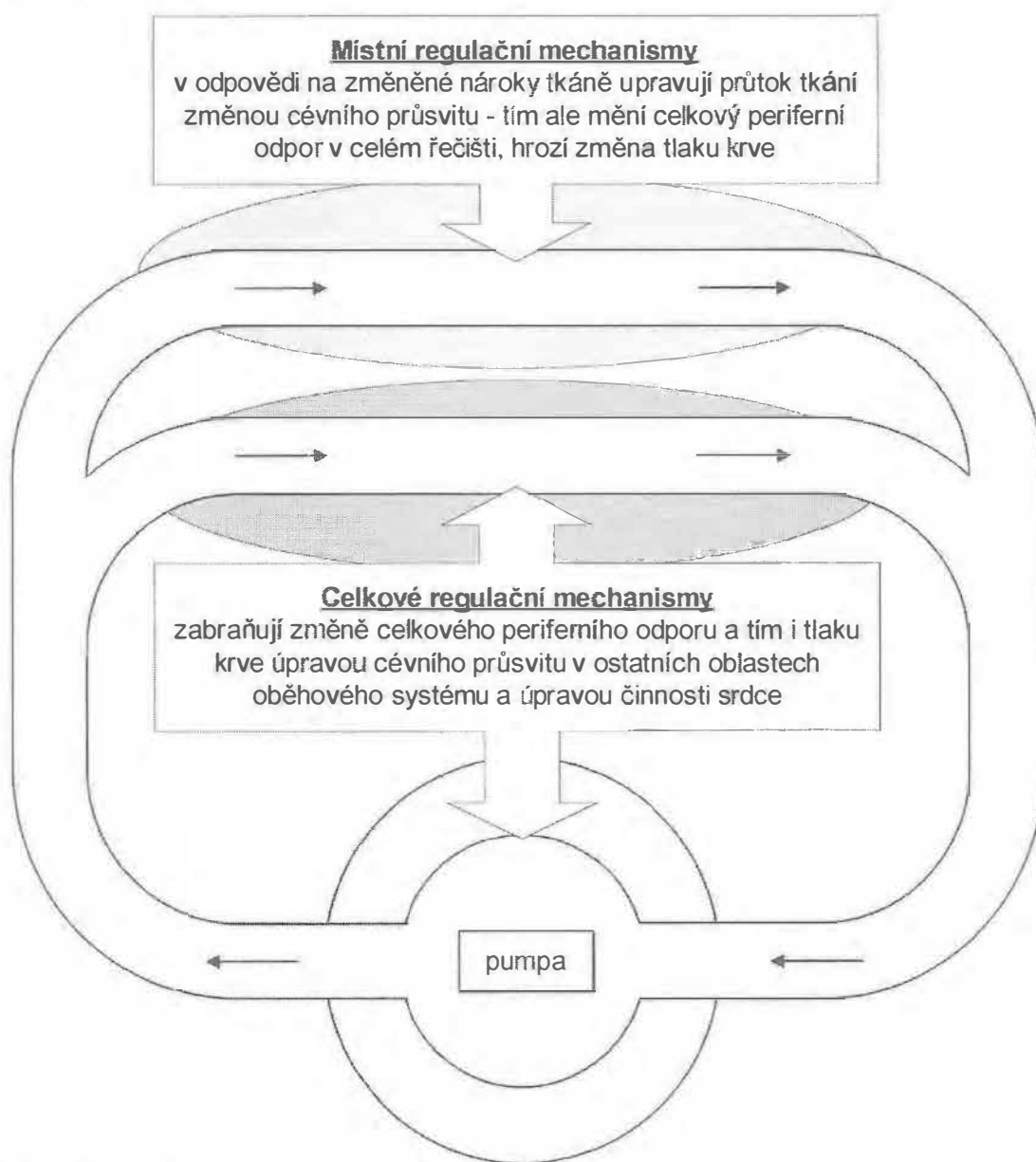


Obr. 6.14 Sériové uspořádání plicního a systémového oběhu a paralelní uspořádání oběhů jednotlivými tkáněmi v systémovém oběhu

ších podmínek a okolností. Regulační mechanismy systémového oběhu je tedy možné rozdělit jednak podle oblasti působení na **místní** (týkající se jediného orgánu) a **celkové** (týkající se celé cirkulace).

Lze tedy říci, že periferní cirkulace je řízena dvojitým způsobem (obr. 6.15):

- **místně** (hladká svalovina arteriol reaguje na lokální podmínky a podněty) – takto je řízen podle místních potřeb průtok krve jednotlivými tkáněmi a orgány,
- **centrálně** (hladká svalovina arteriol reaguje na pokyny z ústředí celkových regulačních mechanismů, které je v mozgovém kmeni) – takto je udržován stálý tlak krve při neustálých změnách průtoku jednotlivými orgány v důsledky změn jejich potřeby prokrvení.



Obr. 6.15 *Dvojité řízení krevního oběhu*

Oba typy řízení existují ve všech tkáních, ale jejich relativní význam se liší tkáň od tkáň: centrální řízení je dominantní např. v kůži nebo ve splachnické oblasti, místní řízení je rozhodující zejména v myokardu a v mozku.

Kromě toho můžeme celkové regulační mechanismy v krevním oběhu rozdělit podle časového hlediska na rychlé (regulace hladké svaloviny rezistenčních, ale částečně též kapacitních cév) a pomalé (regulace objemu krve).

6.2.1 Místní regulační mechanismy

Místní regulační mechanismy (které se obvykle nazývají vzhledem k rozhodující úloze požadavků místní tkáň v řízení jejího vlastního průtoku krve **autoregulace**) mají tři hlavní úkoly:

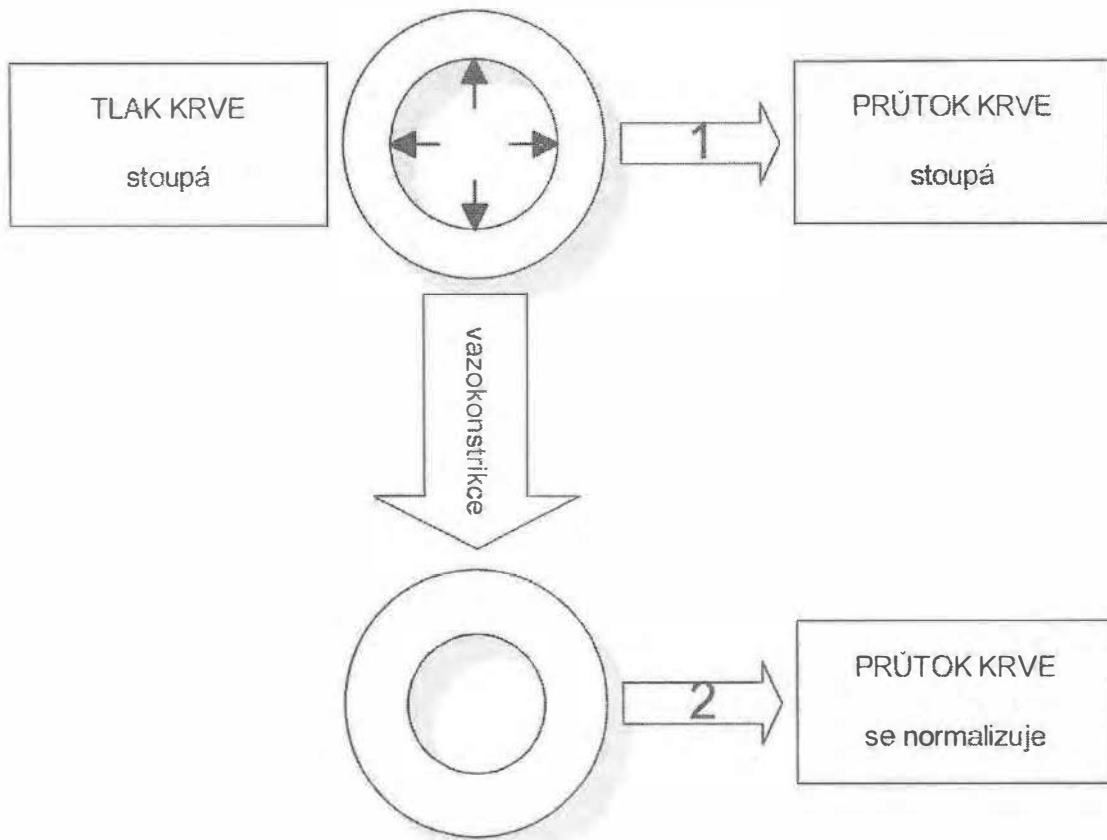
1. udržet průtok krve tkáň konstantní i při změně tlaku krve,
2. udržovat stálou lineární rychlost toku krve a především,
3. přizpůsobovat průtok krve tkáň její metabolické aktivitě.

6.2.1.1 Myogenní autoregulace

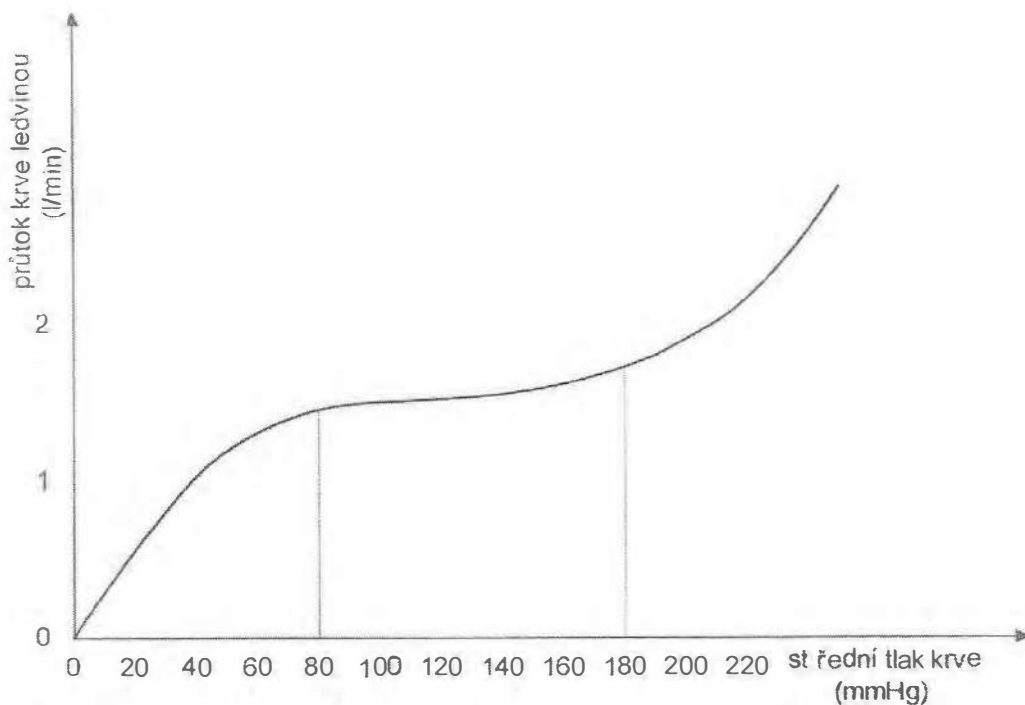
Autoregulace, která udržuje stálý průtok krve cévou i při změně tlaku krve, je zprostředkovávána **myogenním mechanismem**. Jeho podstata spočívá v tom, že zvýšený tlak krve způsobí roztažení cévní stěny, které má za následek kontrakci její hladké svaloviny a tím zmenšení průsvitu cévy. Protože je tak vzestup perfuzního tlaku doprovázen odpovídajícím vzestupem odporu, vyplývá ze známého vztahu $Q = \Delta P/R$, že průtok krve cévou se nezmění (obr. 6.16).

Tento typ autoregulace se uplatňuje výrazně zejména v **ledvinách**, kde umožňuje, aby průtok krve glomerulárními kapilárami (a tedy i glomerulární filtrace, která je funkcí tohoto průtoku) byl relativně nezávislý na změnách tlaku krve. Jinými slovy průtok krve ledvinou a tedy i její funkce se nemění při běžném kolísání arteriálního tlaku krve (obr. 6.17).

Dalším orgánem, kde se tento mechanismus významně projevuje, je **mozek**. Význam tohoto regulačního mechanismu se totiž projeví také v situacích, jako je změna polohy těla: ve chvíli, kdy si z polohy vleže stoupneme, sníží se vlivem gravitace tlak v mozkových cévách. To by bez autoregulace znamenalo ve svém důsledku snížení průtoku krve mozkiem a tím i ohrožení mozkových funkcí (na prvním místě vědomí). Myogenním mechanismem navozená vazodilatace však udrží průtok krve mozkiem i při uvedené změně polohy těla.



Obr. 6.16 Schéma fungování myogenní autoregulace



Obr. 6.17 Relativní nezávislost průtoku krve ledvinou na tlaku krve, která je důsledkem myogenní autoregulace

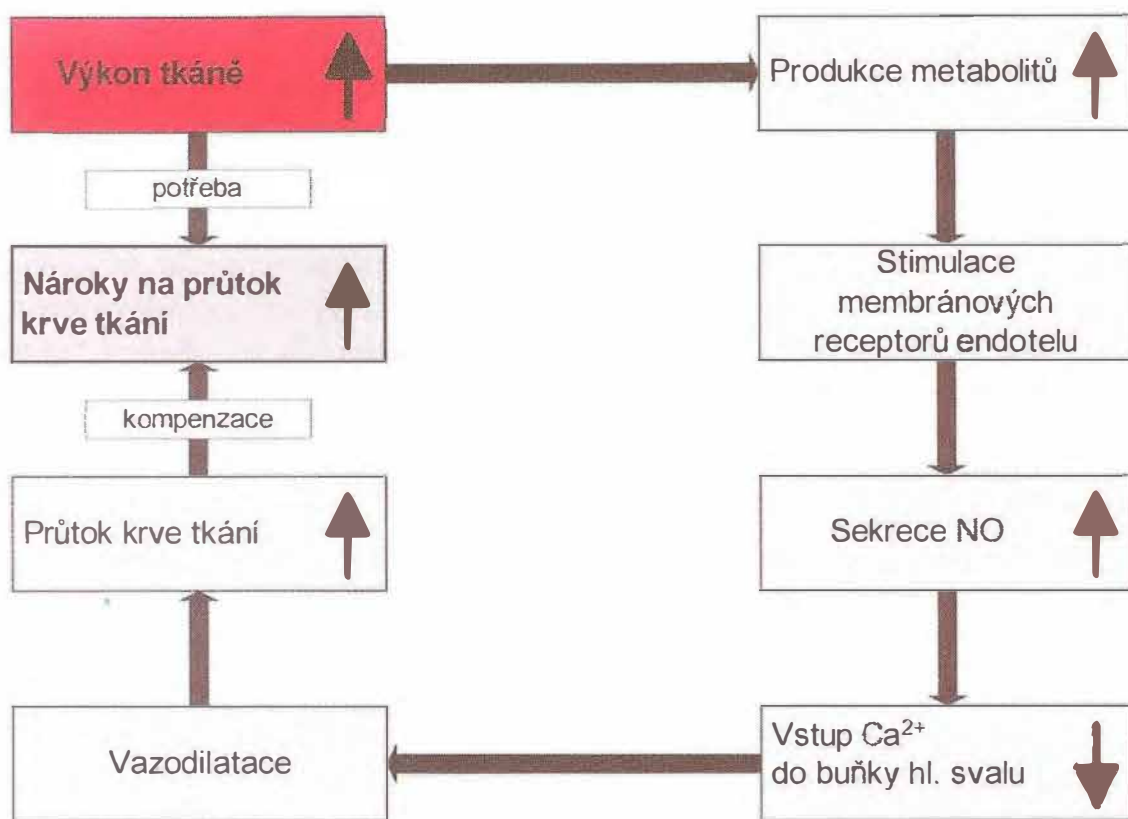
6.2.1.2 Endotelová regulace

Dojde-li v cévě ke zvýšení lineární rychlosti toku krve, nastane v této arteriole vazodilatace. Uvedená vazodilatace je zprostředkována cévním endotelem, který v důsledku zvýšeného smykového napětí v membráně endoteliálních začne vylučovat **oxid dusnatý (NO)**, který má výrazný vazodilatační efekt. Význam tohoto mechanismu není zcela jasný, nejspíš se jedná o formu ochrany celistvosti endotelu, protože endotelová regulace brání v cévách vzniku příliš vysoké lineární rychlosti krevního proudu a tím i přechodu k turbulentnímu proudění, které by mohlo vést k „odtržení“ endotelie od bazální membrány. To by samozřejmě znamenalo vystavit krev smáčivému povrchu (kolagenu) a tak vytvořit riziko vzniku trombu.

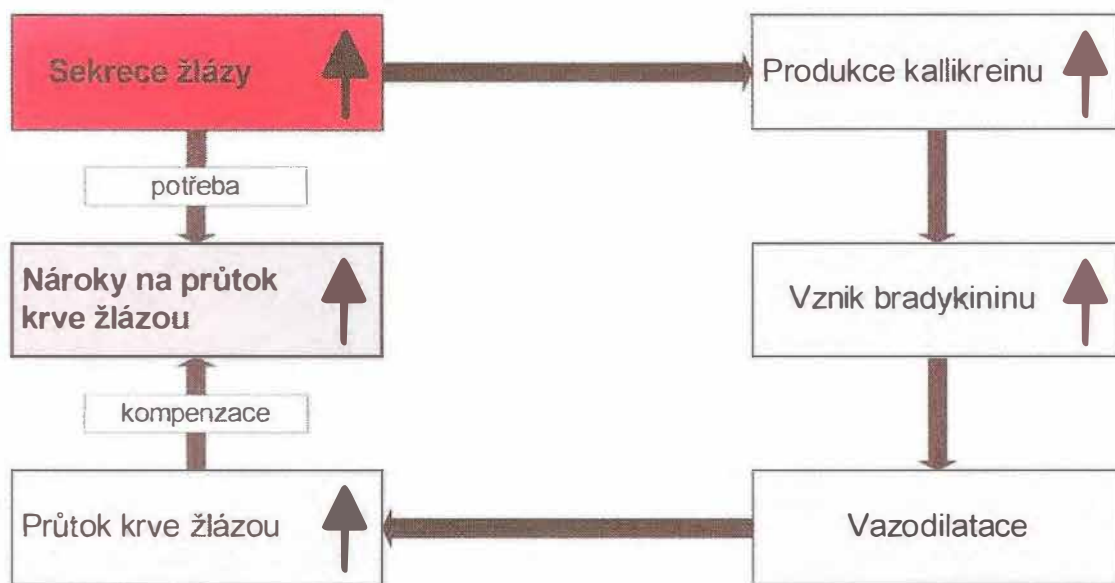
6.2.1.3 Metabolická regulace

Každý orgán má vlastní regulaci svého krevního oběhu odvozenou od akutních potřeb dodávky kyslíku a živin a odvodu metabolitů. Jde o regulační mechanismy fylogeneticky nejstarší, nejjednodušší a tedy i nejspolehlivější. Jejich cílem je udržení rovnováhy mezi metabolickými potřebami orgánu a velikostí krevního průtoku orgánem (obr. 6.18). Látky, jako například **kyslík**, které jsou nutné pro zajištění metabolismu, nebo naopak vznikající **metabolity** (především CO₂, ale i kyselina mléčná, adenosin a další) působí na hladké svaly cév buď přímo nebo častěji přes endoteliální receptory a s nimi spojenou produkci NO a ovlivňují jejich tonus. Jde tedy o regulaci humorální fungující na principu klasické zpětné vazby: Vazodilatace a tedy i zvýšené prokrvení jsou přímým důsledkem zvýšení metabolismu daného orgánu. Zvýší-li se totiž metabolický obrat, spotřebuje se více kyslíku a klesá jeho parciální tlak v cévách daného orgánu. Toto snížení parciálního tlaku kyslíku je pak výrazným vazodilatačním působkem. Ještě silnějšími vazodilatátory jsou zplodiny metabolismu, zejména oxid uhličitý, adenosin a vodíkové ionty, jejichž koncentrace v orgánu se rovněž zvyšuje úměrně úrovni jeho metabolismu. Největší autonomii a význam si podržely tyto místní mechanismy v životně důležitých orgánech, tedy konkrétně v srdci a v mozku.

Jinou formou přizpůsobení průtoku krve aktivitě tkáně je **enzymatická regulace** typická zejména pro některé žlázy: Při aktivaci žláz zažívacího traktu dochází současně k výrazné vazodilataci cév v těchto žlázách. Částečně se na tomto jevu jistě podílí i hojná nervová zakončení parasymptiku, ale především jde o důsledek působení kininů: buňky těchto žláz totiž produkují enzym kallikrein, který štěpí plazmatickou bílkovinu kininogen a uvolněný polypeptid kallidin je rychle konvertován na vysoce účinné vasodilatans **bradykinin**. Tímto způsobem si žlázy zažívacího traktu, ale i potní žlázy v kůži zajišťují při své aktivaci také zvýšené prokrvení (obr. 6.19).



Obr. 6.18 Schéma fungování metabolické autoregulace



Obr. 6.19 Forma fungování metabolické autoregulace v žlázách

6.2.2 Celkové regulační mechanismy

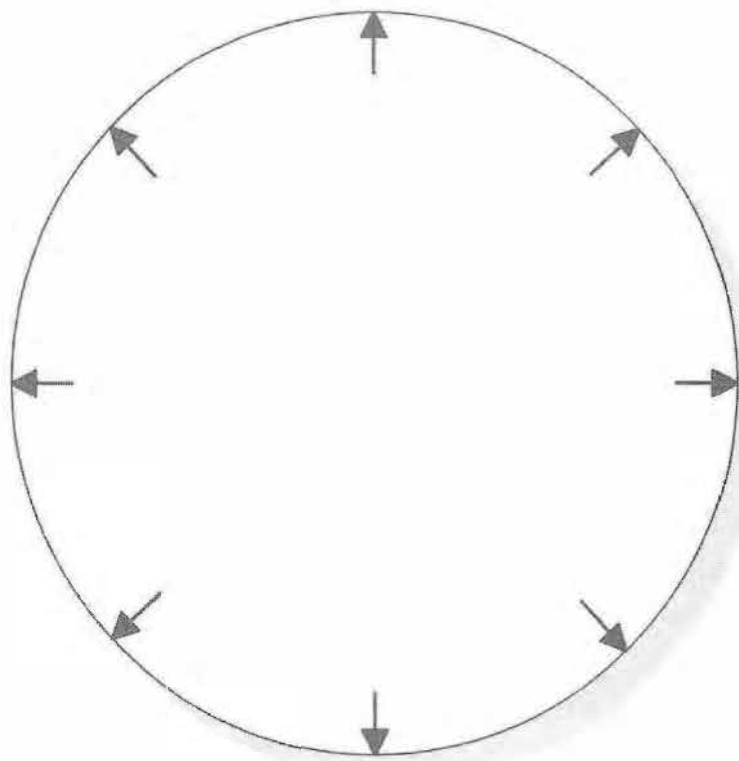
Nejdůležitějším úkolem celkové regulace krevního oběhu je řízení celkového periferního odporu a minutového srdečního výdeje tak, aby byl neustále udržován tlakový gradient nutný pro udržení toku krve v cévách. V kapitole 6.1.3.1 jsou uvedeny základní zákonitosti řídící proudění krve v cévách, především pak vztah mezi průtokem, tlakem a periferním odporem. V úvodu kapitoly 6.2 bylo rovněž zmíněno, že celkové regulační mechanismy zodpovídají především za **udržení stálého arteriálního tlaku krve** při různé redistribuci minutového srdečního objemu (viz obr. 6.15). Nyní je třeba definovat fyzikální a fyziologické veličiny, které určují hodnotu arteriálního tlaku krve.

6.2.2.1 Determinanty arteriálního tlaku krve

Představme si pro zjednodušení arteriální část systémového oběhu jako uzavřenou nádobu s pružnou stěnou (obr. 6.20). Je vcelku zřejmé, že hydrostatický tlak uvnitř takové nádoby je určen objemem kapaliny uvnitř této nádoby a poddajností (nebo naopak tuhostí) její stěny. Čím je objem kapaliny větší a stěna tužší (méně poddajná), tím bude také vyšší hodnota tlaku uvnitř nádoby. Objem intravaskulární kapaliny a poddajnost cévní stěny v tepenném řečišti jsou tedy **2 fyzikální determinanty** arteriálního tlaku krve.

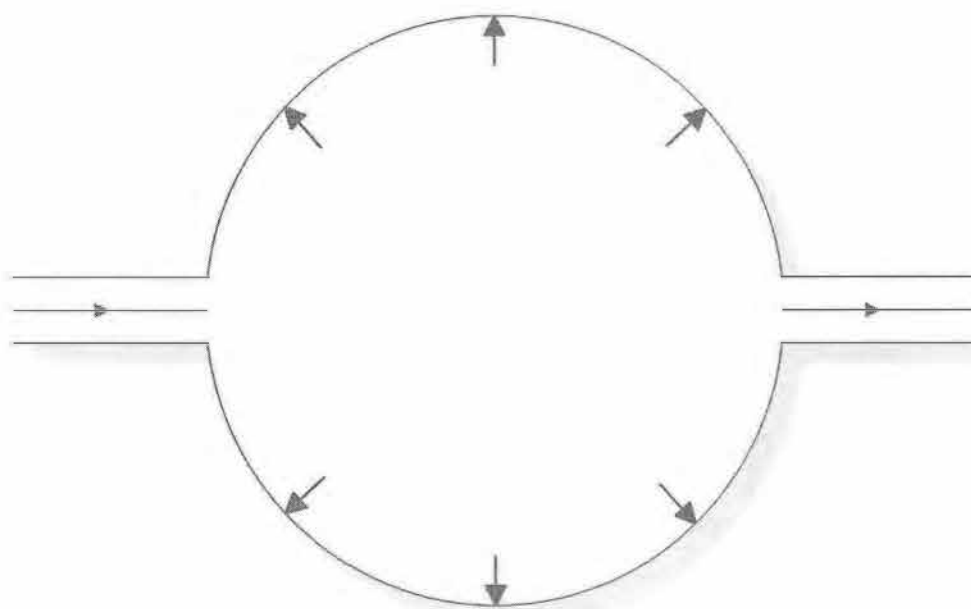
Ve skutečnosti ale není arteriální část systémového oběhu uzavřenou nádobou, nýbrž má vstup a výstup (obr. 6.21): krev do systému přitéká z levé komory a odtéká z něj přes arterioly do kapilár. Objem kapaliny uvnitř systému je tedy určován poměrem mezi vstupem a výstupem. Jinými slovy o objemu krve uvnitř arteriálního stromu (tedy o objemu uvnitř výše zmíněné „nádoby“) rozhoduje velikost přítoku, což není nic jiného, než čerpací výkon levé komory, tj. její minutový výdej, a velikost odtoku – ten je určován periferním odporem na úrovni arteriol, který fakticky rozhoduje o tom, kolik krve odteče do kapilár. Minutový výdej srdeční a periferní arteriální odpor jsou tedy **2 fyziologické determinanty** arteriálního tlaku krve.

Faktory (determinanty), které určují hodnotu tlaku krve, je tedy zjednodušeně možné rozdělit do dvou základních skupin: na determinanty **fyzikální** (nezapomínejme, že tlak je samozřejmě fyzikální veličina) a **fyziologické** (neboť hodnota tlaku krve musí podléhat fyziologickým regulačním mechanismům). Fyzikálními faktory jsou, jak bylo právě uvedeno, objem krve v tepenném systému a poddajnost tepen, fyziologickými pak čerpací výkon srdce a periferní odpor. Jak si ovšem dále ukážeme, nelze jednotlivé uvedené faktory chápat odděleně, neboť fungují ve velmi úzkém propojení. Aby srdečně-cévní soustava mohla zásobit všechny tkáně a orgány těla za nejrůznějších zevních i vnitřních podmínek, musí být neustále udržovány: přiměřený tlak krve (regulací fyziologických determinant), náplň oběhové soustavy (tedy regulace klíčové fyzikální determinanty) i distribuce krve (v součinnosti místních a celkových řídících mechanismů) do jednotlivých lokálních oběhů.



Obr. 6.20 Schematické znázornění arteriální části systémového oběhu jako uzavřené nádoby s pružnou stěnou

Hydrostatický tlak uvnitř závisí na objemu tekutiny a mechanických vlastnostech (především pružnosti) stěny.



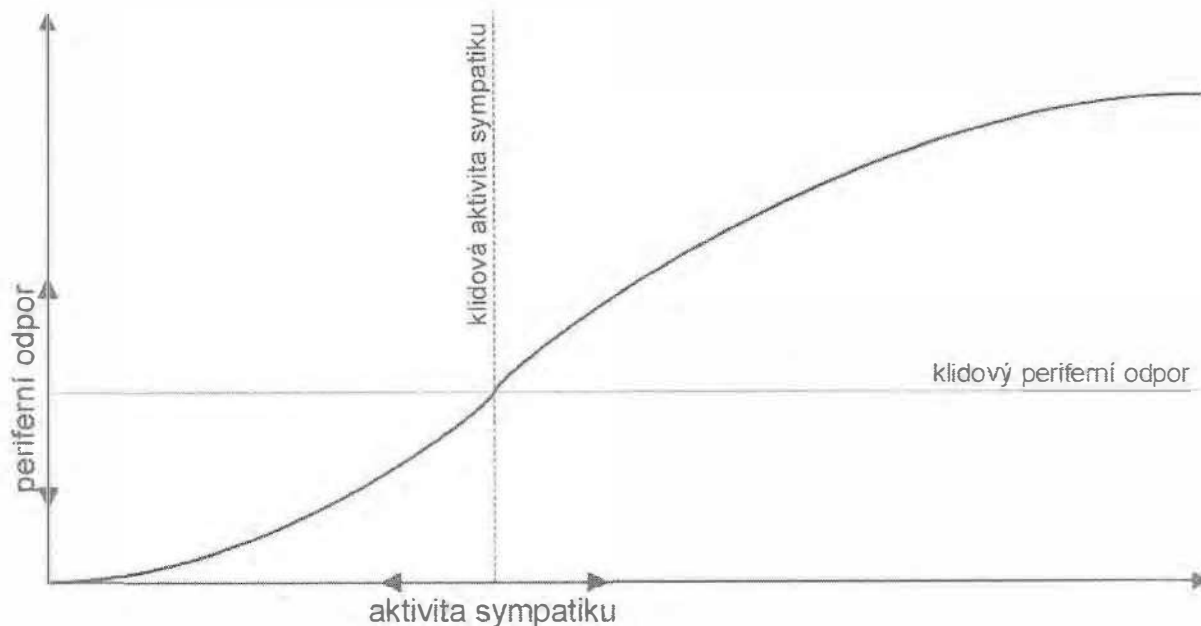
Obr. 6.21 Poměr mezi vstupem a výstupem určují objem tekutiny uvnitř uzavřeného prostoru jakožto hlavní determinanty hydrostatického tlaku v tomto prostoru

6.2.2.2 Rychlé (krátkodobé) celkové regulační mechanismy

6.2.2.2.1 Nervové regulační mechanismy

Mezi rychlými regulačními mechanismy převažují mechanismy nervové, patří sem však i některé hormonální řídicí okruhy. Nervové regulace krevního oběhu jsou oproti místním řídicím mechanismům fylogeneticky mladší a celkově složitější a jejich hlavním úkolem je udržení stálého tlaku krve. Nervové mechanismy sice ovlivňují rovněž místní průtok krve, ale jsou řízené centrálně a tedy poskytují danému orgánu minimální autonomii. Typické jsou pro ty orgány, které se diferencovaly pro některou funkci, např. termoregulaci (kůže). Tyto mechanismy jsou zprostředkovány vegetativním nervovým systémem, především **sympatikem**.

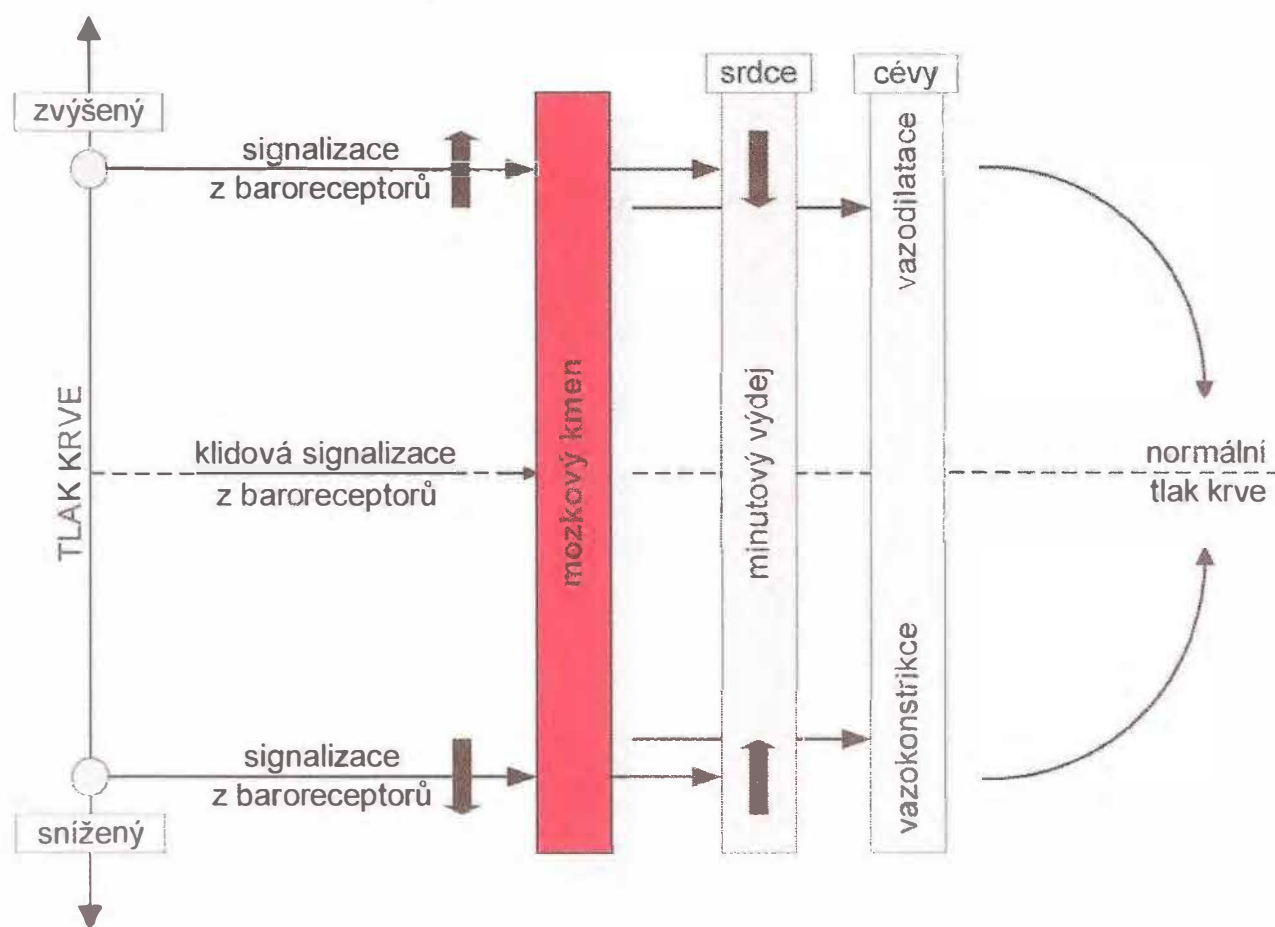
Výraznou inervaci sympatikem vykazují zejména arterioly kůže, kosterního svalstva, ledvin a splachniku. Neuromuskulárním synaptickým mediátorem je zde **noradrenalin**, který vyvolává kontrakci hladkých svalů cév a tedy vykazuje vazokonstrikční účinek. Normální klidová vzruchová frekvence, která k arteriole cestou sympatiku přichází, v ní vyvolává klidový tonus. Zvýšení frekvence vyvolá vazokonstrikci, snížení frekvence vazodilataci – sympatikus tak tedy může řídit tonus hladkého svalstva cév sám (obr. 6.22). Přesto se v některých oblastech uplatňuje i vazodilatační účinek cholinergních zakončení parasympatiku – týká se to především zevního genitálu, kde parasympatikus zprostředkovává zvýšené prokrvení při sexuálním vzrušení.



Obr. 6.22 Řízení tonu hladkého svalstva cév sympatikem

Důležitými nervovými mechanismy, které prostřednictvím sympatiku řídí hodnotu tlaku krve jsou cévní reflexy. Četné receptory neustále monitorují aktuální stav oběhu a aferentními drahami podávají informace do vazomotorických center v prodloužené

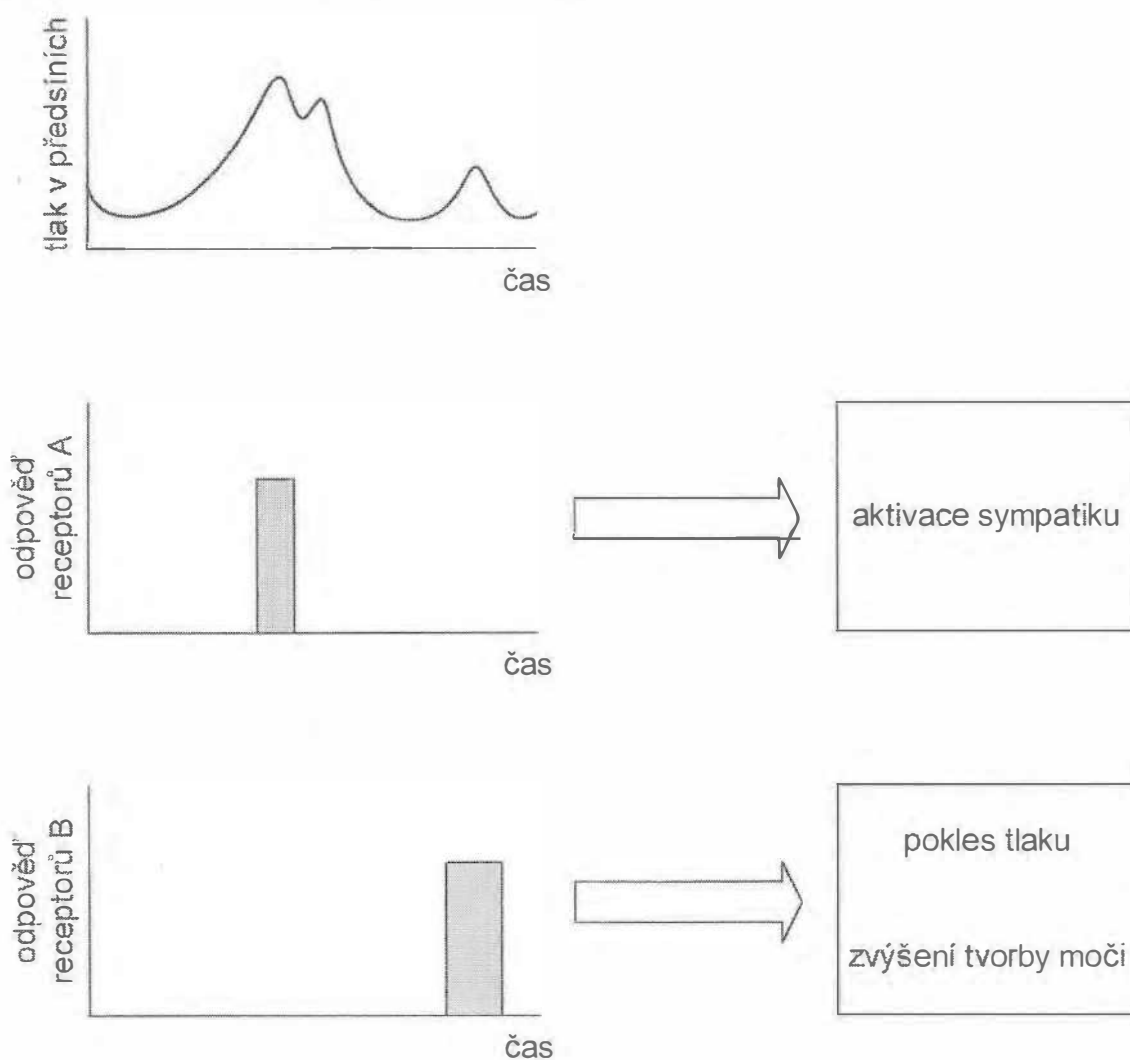
míše. Ty pak eferentními drahami dávají pokyny do srdce a hladkých svalů cév. Nejznámější a nejlépe prostudované jsou **baroreceptorové reflexy**. Baroreceptory, které monitorují krevní tlak, jsou umístěny ve velkých tepnách, především v oblouku aorty a v karotickém sinu. Jedná se v podstatě o mechanoreceptory, monitorující napětí stěny příslušné tepny. Informace o zvýšené stimulaci baroreceptorů při zvýšení krevního tlaku je prostřednictvím aferentních vláken předána do vazomotorických, kardioexcitačních a kardioinhibičních center mozkového kmene, kde vyvolá útlum sympatiku a v centrech pro řízení srdeční činnosti také aktivaci parasympatiku. Výsledkem je pokles minutového srdečního výdeje a celkového periferního odporu (v důsledku vazodilatace) a tedy i normalizace tlaku krve. Při snížení krevního tlaku dochází k opačnému efektu, takže tlak se opět normalizuje (obr. 6.23).



Obr. 6.23 Schematické znázornění baroreceptorového reflexu

Na srdeční činnost a krevní tlak působí také reflexy zprostředkované **předsíňovými receptory**. Síňové receptory jsou dvojího druhu: receptory A reagují hlavně na zvýšené aktivní napětí ve stěně předsíní při jejich systole, receptory B na zvýšené pasivní napětí při zvýšení tlaku v předsíních na konci systoly a začátku diastoly komor. Zvýšená stimulace receptorů B má na vazomotorická centra stejný účinek jako

zvýšená stimulace baroreceptorů: výsledkem je inhibice sympatiku a aktivace parasimpatiku. Vazodilatační účinek je však v tomto případě výrazný zejména v ledvinách. Zvýšení žilního návratu (např. při zvýšení celkového objemu krve) vede k většímu roztažení předsíní, tím ke zvýšené stimulaci receptorů B, ta vyvolá pokles tlaku krve a snížení minutového srdečního výdeje, tedy v zápětí i pokles žilního návratu a zároveň zvýšené prokrvení ledvin a tedy i zvýšení tvorby moči a pokles celkového objemu krve (obr. 6.24). Stimulace receptorů A naopak aktivuje sympatikus, význam tohoto jevu však není zcela jasný.



Obr. 6.24 Funkce nízkotlakých předsíňových baroreceptorů

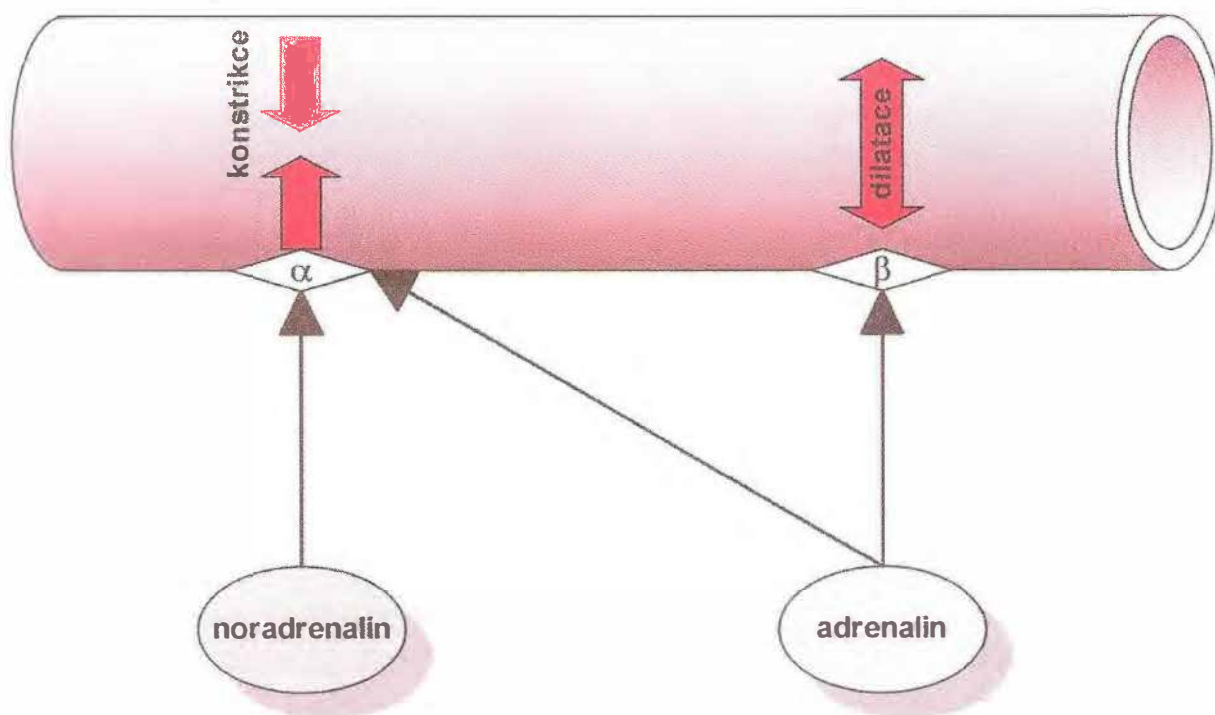
Na řízení krevního oběhu se do jisté míry podílí také periferní a centrální **chemoreceptory**, které reagují na změny parciálního tlaku kyslíku a oxidu uhličitého a na změny pH. Hlavním úkolem těchto receptorů je bezesporu účast v regulačních obvo-
dech dýchacího ústrojí, nicméně jejich stimulace má za následek i změny tonu hladké svaloviny rezistenčních cév. Periferní chemoreceptory (umístěné v oblouku aorty

a v bifurkaci karotid) jsou stimulovány hlavně snížením parciálního tlaku kyslíku, tato stimulace je však mnohem větší při současné hyperkapnii (zvýšení parciálního tlaku CO_2). Výsledkem jejich stimulace je vazokonstrikce. Centrální chemoreceptory v prodloužené míše reagují především na změny pCO_2 a pH : hyperkapnie a acidóza stimulují vazokonstrikční centra v prodloužené míše, zatímco hypokapnie a alkalóza je inhibují.

6.2.2.2 Hormonální regulační mechanismy

Z hormonů působících na periferní cévy jsou bezesporu nejdůležitější katecholaminy – hormon dřeně nadledvin **adrenalin** a neurotransmitter **noradrenalin**. Odpověď hladkého svalstva cév na katecholaminy není jednotná a je určována typem přítomných „adrenergických“ receptorů; ty rozeznáváme především dva: alfa a beta. Oba typy mají ještě 2 základní podtypy: α_1 , α_2 a β_1 , β_2 . **Receptory** α_2 se v oběhové soustavě prakticky nenacházejí, receptory **α_1** jsou v oběhu přítomny hlavně v hladké svalovině rezistenčních cév (především v ledvinách, kůži a splachniku v místech sympatické inervace). Receptory **β_1** se nacházejí v srdci, receptory **β_2** jsou především v cévách (v kosterním svalstvu a ve věnčitých cévách).

Aktivace α_1 receptorů vyvolává vazokonstrikci, aktivace β_2 receptorů vyvolává vazodilataci. Přitom noradrenalin aktivuje jen alfa receptory, kdežto adrenalin alfa i beta receptory; prakticky to znamená, že noradrenalin vyvolává vazokonstrikci, adrenalin vyvolává vazokonstrikci v cévách, kde převažují alfa receptory, zatímco tam, kde převažují beta receptory, vyvolává vazodilataci (obr. 6.25).



Obr. 6.25 Vliv adrenalinu a noradrenalinu na hladkou svalovinu rezistenčních cév

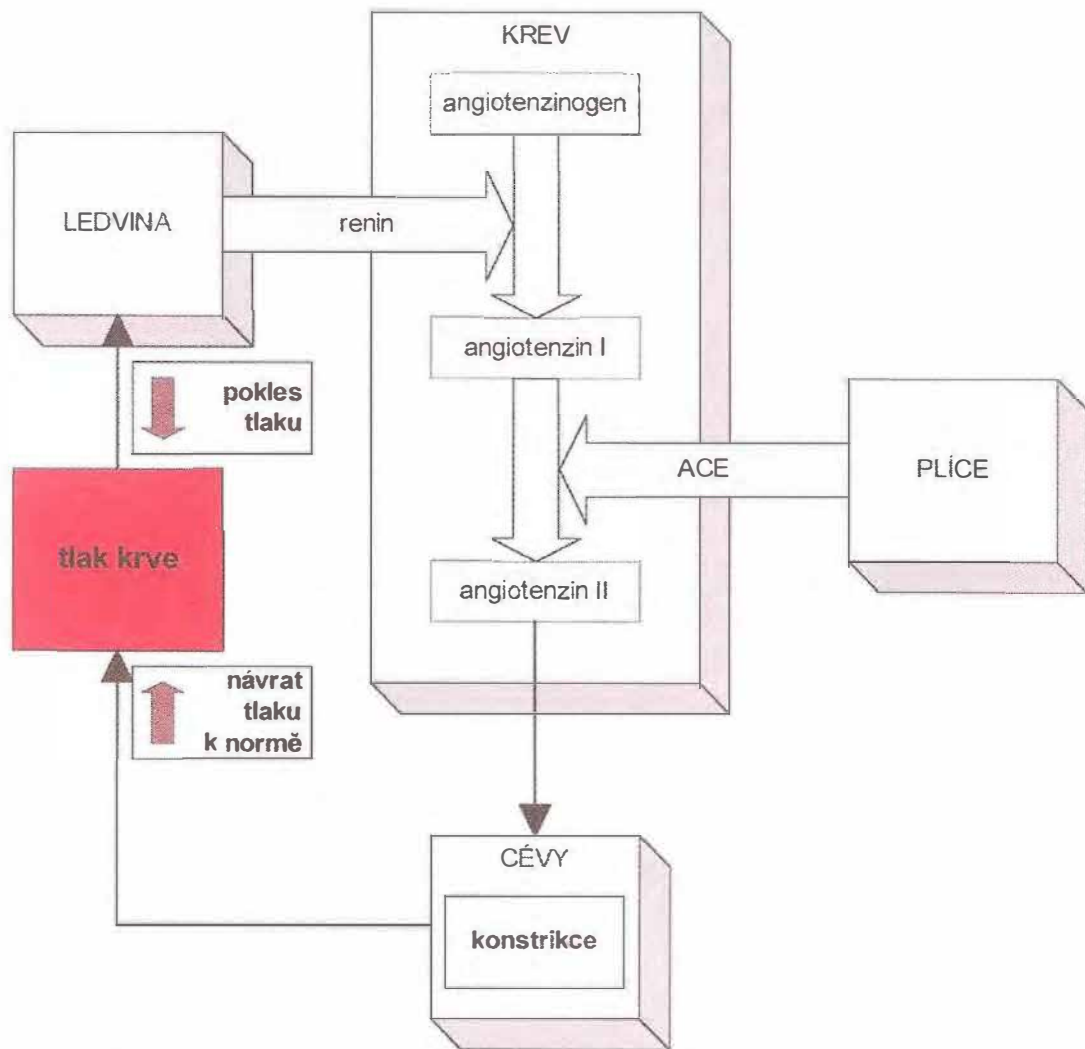
Jsou-li v cévě zastoupeny oba typy receptorů přibližně stejně, záleží na koncentraci adrenalinu, neboť pro dosažení aktivace beta receptorů stačí jeho menší koncentrace, než pro dosažení aktivace alfa receptorů; ty však při současné aktivaci obou typů receptorů dominují. V praxi to znamená, že adrenalin v nízkých koncentracích vyvolá vazodilataci, ve vysokých koncentracích vazokonstrikci.

Adrenalin tak svým působením na beta receptory (které v jeho celkovém účinku dominuje) vyvolává snížení celkového periferního odporu a ovlivněním α - i β -receptorů současnou redistribucí minutového objemu srdečního (zatímco v kosterních svalech průtok stoupá, v kožní a splachnické oblasti klesá – adrenalin totiž připravuje organismus na svalový výkon). Současně však má adrenalin vliv i na činnost myokardu, vedoucí ke zvýšení minutového objemu srdečního a jeho zásluhou se nakonec při vyplavení adrenalinu krevní tlak téměř nemění. Naproti tomu noradrenalin má jediný účinek, a to zvýšení celkového periferního odporu a tím i krevního tlaku.

Endoteliální buňky produkují (viz tab. 6.2) mimo jiné vazoaktivní látky také velmi účinnou vazokonstrikčně působící látku, která dostala název **endotelin**. Ukázalo se, že podobné látky existují v těle nejméně čtyři a mají řadu účinků nejen v srdečně cévním systému. Při intravenózním podání vyvolává endotelin krátkodobý pokles tlaku krve následovaný déletrvajícím (asi 1 hodinu) vzestupem krevního tlaku. Kromě toho působí endotelin také na srdce, a to pozitivně inotropně i pozitivně chronotropně. A tak je endotelin jednak svým místním vazokonstrikčním účinkem a jednak svým celkovým účinkem na hodnotu tlaku krve na hranici místních a celkových regulačních mechanismů. Z důvodu vlivu na arteriální tlak krve je endotelin zařazen v této kapitole.

Na hranici mezi rychlými a pomalými regulačními mechanismy stojí **renin-angiotenzinový systém** (obr. 6.26), jehož prostřednictvím se do řízení krevního tlaku zapojují také ledviny. Na to ledviny mají nesporný nárok, neboť udržení dostatečného tlaku krve v kapilárách ledvinných glomerulů a tím i filtračního tlaku nutného pro tvorbu moči je životně nezbytné.

Renin je hormon juxtaglomerulárního aparátu ledvin; má vlastnosti enzymu, který štěpí angiotenzinogen (plazmatická bílkovina – alfa-2-globulin) za vzniku deka-peptidu -angiotenzinu I. Ten je pak konvertován angiotenzinogen konvertujícím enzymem (ACE) v krevním oběhu (zejména v plicích) na angiotenzin II (oktapeptid), který vykazuje velice silný **vazokonstrikční účinek** na rezistenční cévy, zejména v oblasti arteriol. Kromě toho aktivuje synpatikus a stimuluje sekreci aldosteronu. Spouštěcím faktorem pro tento mechanismus je pokles průtoku krve ledvinami: jestliže klesne krevní tlak ve vas afferens (důvodem může být systémová hypotenze, místní vazokonstrikce nebo patologické změny na ledvinných tepnách), začne se zvýšeně vylučovat renin a výsledkem takto spuštěného výše popsaného mechanismu je pak vazokonstrikce, která vede ke zvýšení tlaku krve a tím i k normalizaci tlaku ve vas afferens. Plně efektivním se renin-angiotenzinový mechanismus stává asi po 20 minutách a přetrvává relativně dlouhou dobu.



Obr. 6.26 Schéma renin-angiotenzinového systému a jeho úloha v řízení tlaku krve

Značný význam má renin-angiotenzinový mechanismus pro udržení oběhových funkcí při poklesu systémového tlaku krve (např. při zmenšení objemu cirkulující krve v důsledku krvácení). Naproti tomu při zúžení a. renalis (např. aterosklerotickým procesem) může být tento mechanismus příčinou renální hypertenze.

Opačný účinek než renin-angiotenzinový systém má látka zvaná **atriální natriuretický peptid** (ANP) vylučovaný srdečními předsíněmi v důsledku napětí jejich stěny zvýšeným žilním návratem. Tento hormon antagonizuje působení různých vazokonstrikčních látek, zejména pak renin-angiotenzinového systému a **snižuje** tak **tlak krve**.

6.2.2.3 Pomalé (dlouhodobé) regulační mechanismy

Tyto regulační mechanismy působí na krevní oběh prostřednictvím **řízení celkového objemu krve** a jsou tedy shodné s mechanismy regulace vodního a elektrolytového hospodářství organismu.

Prvním z nich je čistě „mechanický“ účinek **množství tekutiny** vyloučené ledvinami: vzestup tlaku krve vede ke zvýšení filtračního tlaku v ledvinných glomerulech a tím i ke zvýšení objemu moči. Výsledkem je pokles objemu extracelulární tekutiny a tedy i celkového objemu krve. Snížený žilní návrat krve do srdce pak prostřednictvím Starlingova zákona způsobí také snížení minutového srdečního výdeje, což se projeví návratem tlaku krve na původní hodnotu.

Druhý mechanismus je zprostředkován **antidiuretickým hormonem** (ADH, adiu-
retin, vazopresin), který jednak vyvolává ve vyšších dávkách vazokonstrikci, ale hlavně zvyšuje zpětnou resorpci vody v distálním a sběrném tubulu ledvin: vzrůst celkového objemu krve vyvolá zvýšený žilní návrat, tím i zvýšenou aktivitu síňových receptorů, která kromě výše uvedeného účinku vede také k poklesu uvolňování ADH. Zvýšené vylučování tekutiny ledvinami pak opět sníží objem krve.

Konečně také již zmíněný hormon zona glomerulosa kůry nadledvin **aldosteron** svým účinkem zvyšuje zpětnou resorpci Na^+ a spolu s ním (osmotickým účinkem) i vody. Důsledkem je větší objem cirkulující krve a zvýšený žilní návrat pak vede ke zvýšení minutového srdečního výdeje. Navíc aldosteron zvyšuje (prostřednictvím zvýšené natremie) citlivost hladkého svalstva cév na angiotenzin II, takže celkem dvojnásobným mechanismem posiluje účinnost renin-angiotenzinového systému. Narozdíl od něj je však aldosteronový mechanismus skutečně dlouhodobý: jeho účinek nastupuje až po několika hodinách a plně se uplatní až za několik dní.

6.2.3 Centra řízení krevního oběhu

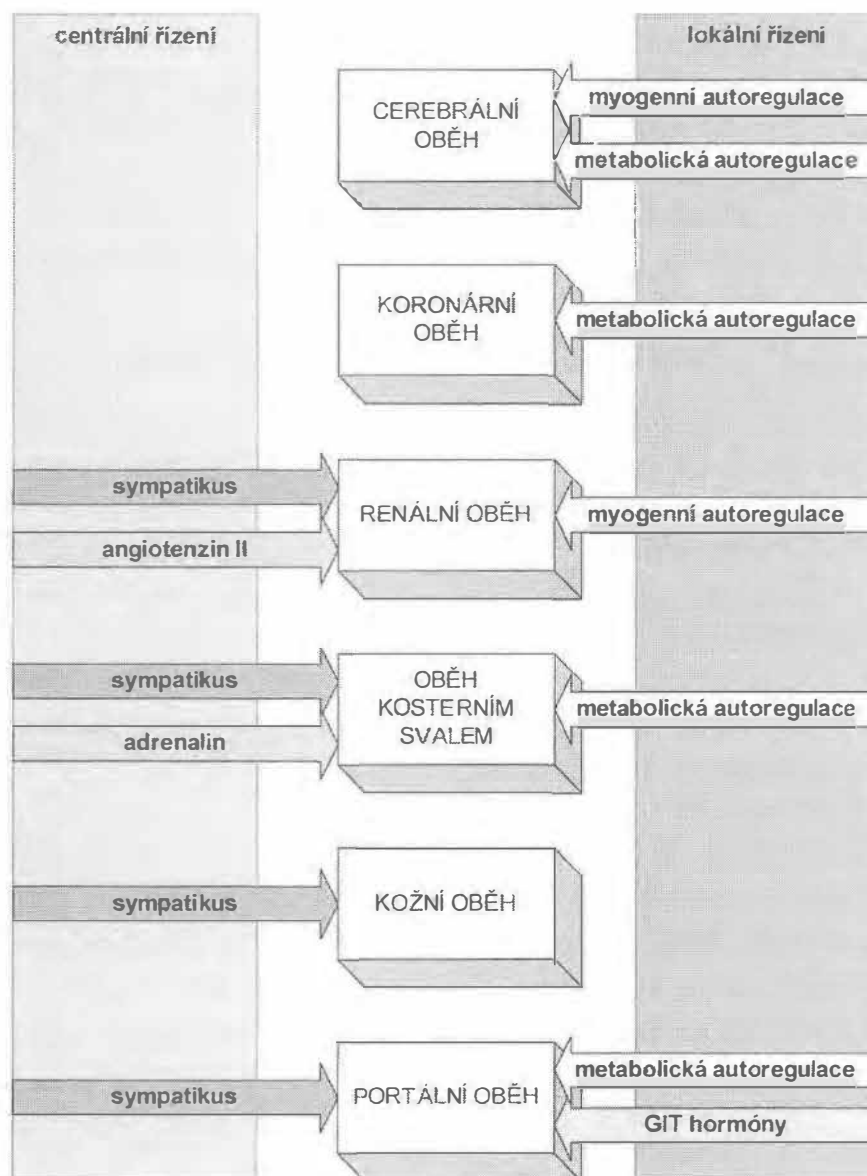
Na všech úrovních centrálního nervového systému existují struktury, které se nějakým způsobem zapojují do řízení krevního oběhu. Zde jsou uvedena pouze ta ústředí, která se bezprostředně podílejí na řízení mechanismů uvedených v předchozích kapitolách.

Vazomotorická centra v **prodloužené míše** jsou součástí retikulární formace prodloužené míchy a pontu. Jsou zodpovědná za klidovou aktivitu sympatických vazokonstrikčních vláken. Jejich prostřednictvím pak na základě informací z oběhových receptorů udržují klidový tonus hladké svaloviny cév. Činnost těchto center je ovlivňována z vyšších úrovní mozku, především z center v retikulární formaci **hypotalamu**. Ta vyvolávají selektivní vazokonstrikci v jednotlivých orgánech, udržují činnost center v prodloužené míše a navíc se účastní poplachových reakcí. Při nich se organismus prostřednictvím aktivace sympatiku připravuje na energeticky náročný výkon, což se v kardiovaskulární oblasti projevuje zvýšením tlaku krve, vzrůstem srdeční frekvence a minutového objemu srdečního a současně zvýšením průtoku krve kosterním svalstvem především na úkor kůže a splanchniku. Činnost všech zmíněných center je pochopitelně u člověka pod neustálým vlivem **mozkové kůry**. Například zvýšení průtoku krve kosterním svalstvem, analogické uvedené poplachové reakci, lze vyvolat stimulací motorických center v gyrus praecentralis.

6.2.4 Interakce místních a celkových regulačních mechanismů

Existence dvojího typu regulace průsvitu rezistenčních cév umožňuje zvyšovat průtok krve oblastmi s vyššími metabolickými nároky a snižovat průtok v místech nároků menších a současně garantovat dostatečné prokrvení životně důležitých orgánů. Již dříve bylo zdůrazněno, že význam jednotlivých typů regulačních mechanismů se liší tkáň od tkáň. To je důležité zejména v okamžiku „konfliktu zájmů“, kdy místní mechanismy mají snahu průtok zvýšit a celkové naopak potřebují provést vazokonstrikci. Proto existuje určitá **hierarchie těchto mechanismů**, rozdílná pro různé tkáně. Zatímco v kůži musí v podobném případě cévy „poslechnout“ centrální mechanismy, v myokardu mohou být centrální mechanismy ignorovány a cévy se řídí mechanismy místními (obr. 6.27).

Obr. 6.27 Účast jednotlivých regulačních mechanismů na řízení průtoku krve různými orgány



Interakce obou typů regulace je dobře dokumentovatelná na příkladu kosterních svalů. V klidu převažují ve svalech celkové regulační mechanismy (především nervové). Celkové regulační mechanismy také řídí eventuální přípravu oběhového ústrojí na svalovou práci (předstartovní horečka). Zásadní význam v této fázi má aktivace sympatiku a dřeně nadledvin. Na začátku svalové práce přebírají řízení průtoku pracujícími svaly místní regulační mechanismy: nahromadění metabolitů vyvolává lokální vazodilataci. Naproti tomu v ostatních tkáních, tedy i ve svalech, které nejsou do tělesné aktivity zapojeny, dochází k vazokonstrikci v důsledku zvýšené aktivity sympatiku. Při velmi těžké tělesné práci může navíc dojít i k mírné hyperkapnii. Ta prostřednictvím centrálních chemoreceptorů dále zvýší celkovou vazokonstrikci. V aktivně pracujících svalech však převáží místní vliv zvýšeného $p\text{CO}_2$ a výsledkem v těchto svalech bude naopak další vazodilatace.

6.3 Mechanismy řízení činnosti srdce

Jak bylo uvedeno v předešlé kapitole, o objemu krve uvnitř arteriálního stromu (tedy o hodnotě arteriálního tlaku krve) rozhoduje výkon levé komory, tj. její **minutový výdej**, a periferní odpor na úrovni arteriol. Přestože je mnohdy obtížné řízení obou fyziologických determinant tlaku krve od sebe oddělit, budou probrána zvlášť. Tato kapitola se bude zabývat řízením vstupu do systému arteriálního stromu, tedy jinými slovy řízením minutového srdečního výdeje.

Regulační systémy v srdci působí podle klasického dělení na jeden nebo více z následujících dějů v srdci.

- Srdeční frekvence – její ovlivnění se nazývá **chronotropie** (chronos = čas, tropé = obrat), zvýšení srdeční frekvence pak pozitivní chronotropie, snížení naopak negativní chronotropie.
- Síla srdeční kontrakce – její ovlivnění se nazývá **inotropie** (ís, ínos = vlákno), její zvýšení pozitivní inotropie, snížení negativní inotropie.
- Síňokomorový převod – jeho ovlivnění se nazývá **dromotropie** (dromos = běh) zrychlení převodu vzruchu ze síní na komory (tedy zkrácení intervalu mezi systolou síní a systolou komor) pozitivní dromotropie, zpomalení negativní dromotropie.
- Vzrušivost myokardu – její ovlivnění se nazývá **bathmotropie** (bathmos = práh), zvýšení vzrušivosti se označuje jako pozitivní bathmotropie, její snížení jako negativní bathmotropie.

Toto rozdělení má dnes význam především pro hodnocení účinků různých léků na srdeční činnost a její jednotlivé složky. Fyziologicky je však nejdůležitější veličinou vyjadřující funkci srdce **minutový výdej srdeční** (ten je, jak již víme, ukazatelem toho, jak funguje „dodávka“ krve pro organismus).

6.3.1 Minutový srdeční výdej

Zdravé srdce je schopné měnit množství přečerpané krve v poměrně velkém rozsahu. Minutový výdej srdeční (tj. množství krve, které jedna komora přečerpá za minutu) se může v případě potřeby zvýšit více než pětkrát oproti klidové úrovni, kdy činí minutový objem asi 5 l/min. Při jednom stahu totiž vypudí komora asi 70 ml krve a počet stahů za minutu je v klidu 70–80. Vynásobením obou hodnot pak dostaneme hodnotu minutového srdečního objemu:

MINUTOVÝ VÝDEJ = TEPOVÝ OBJEM . SRDEČNÍ FREKVENCE

Což normálně představuje **5–6 l/min**.

Nejvýznamnějším mechanismem zvýšení minutového srdečního výdeje je při zátěži je zvýšení srdeční frekvence. Ta při maximální zátěži stoupne až na 180–220 tepů za minutu. Zvýšení srdeční frekvence však neznamená pouze více tepů za jednotku času, ale současně se mění také poměr mezi trváním systoly a diastoly. Zatímco systola se zkracuje s rostoucí srdeční frekvencí jen málo, diastola se zkracuje podstatně. Proto také, když stoupne srdeční frekvence nad kritickou hodnotu (tzv. **kritická frekvence**), začne vážnout diastolické plnění komor a s dalším zvýšením frekvence už minutový výdej neroste.

Minutový výdej (někdy nazývaný také minutový srdeční objem) je důležitým ukazatelem čerpací práce srdce a proto je třeba mít i možnost jej měřit. Metodu jeho stanovení popsal A. Fick a po něm se nazývá **Fickův princip**. Tato metoda je vlastně praktickou aplikací známého zákona o zachování hmoty. Je odvozena z jednoduché úvahy, že množství kyslíku, které je v krvi vytékající z plic plicními žilami musí být rovno množství kyslíku, které přiteče do plic plicní tepnou, plus množství kyslíku, které přejde do krve plicních kapilár z plicních alveolů (obr. 6.28). Tedy:

$$q_1 = q_2 + q_3$$

- kde: q_1 je množství O_2 , které za minutu přiteče krví do levé komory (tedy v arteriální krvi),
 q_2 je množství O_2 , které za minutu přiteče krví do pravé komory (tedy v tzv. smíšené venózní krvi) a
 q_3 je množství O_2 , které za minutu spotřebují tkáně vnitřním dýcháním a je nahrazeno z alveolárního vzduchu.

Protože množství kyslíku, které proudí krví za minutu (q) je rovno koncentraci O_2 v krvi (c_{O_2}) násobené minutovým tokem krve (Q):

$$q = c_{O_2} \cdot Q$$

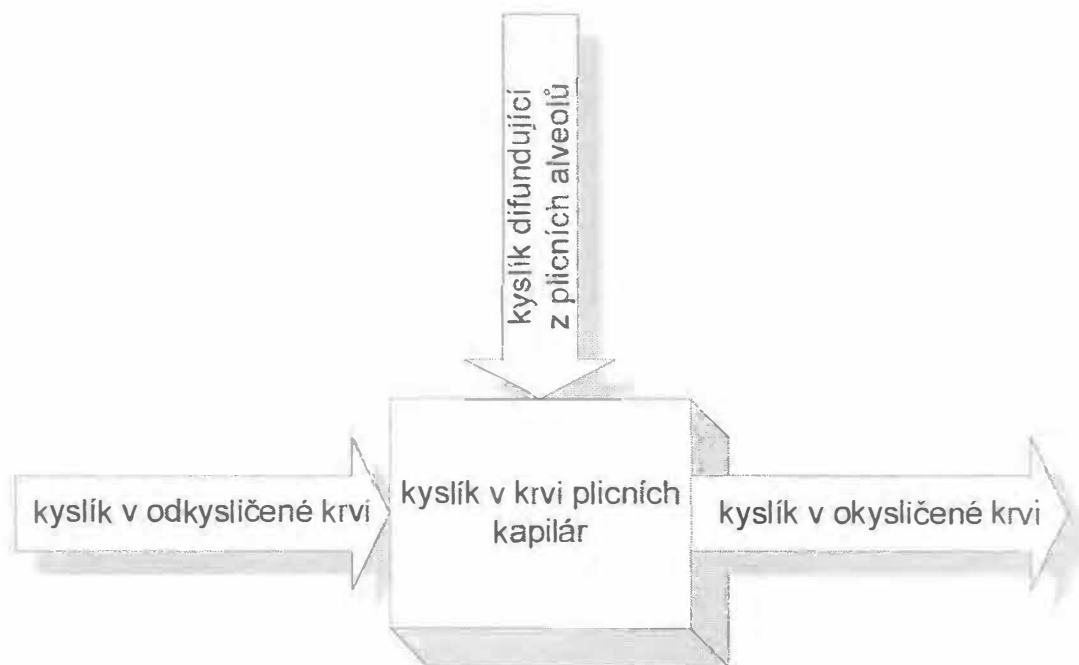
a průtok krve za minutu (minutový výdej) musí být stejný v pravém i levém srdci, lze vzorec napsat:

$$c_{aO_2} \cdot Q = c_{vO_2} \cdot Q + q_3, \text{ neboli:}$$

$$q_3 = c_{aO_2} \cdot Q - c_{vO_2} \cdot Q = Q \cdot (c_{aO_2} - c_{vO_2}), \text{ a jednoduchou úpravou:}$$

$$Q = q_3 / (ca_{O_2} - cv_{O_2}),$$

kde: Q je minutový objem srdeční,
 q_3 je množství O_2 , které se za minutu spotřebuje vnitřním dýcháním tkání (což lze změřit),
 ca_{O_2} je koncentrace kyslíku v arteriální krvi a
 cv_{O_2} je koncentrace kyslíku ve smíšené venózní krvi (obě koncentrace lze rovněž změřit).



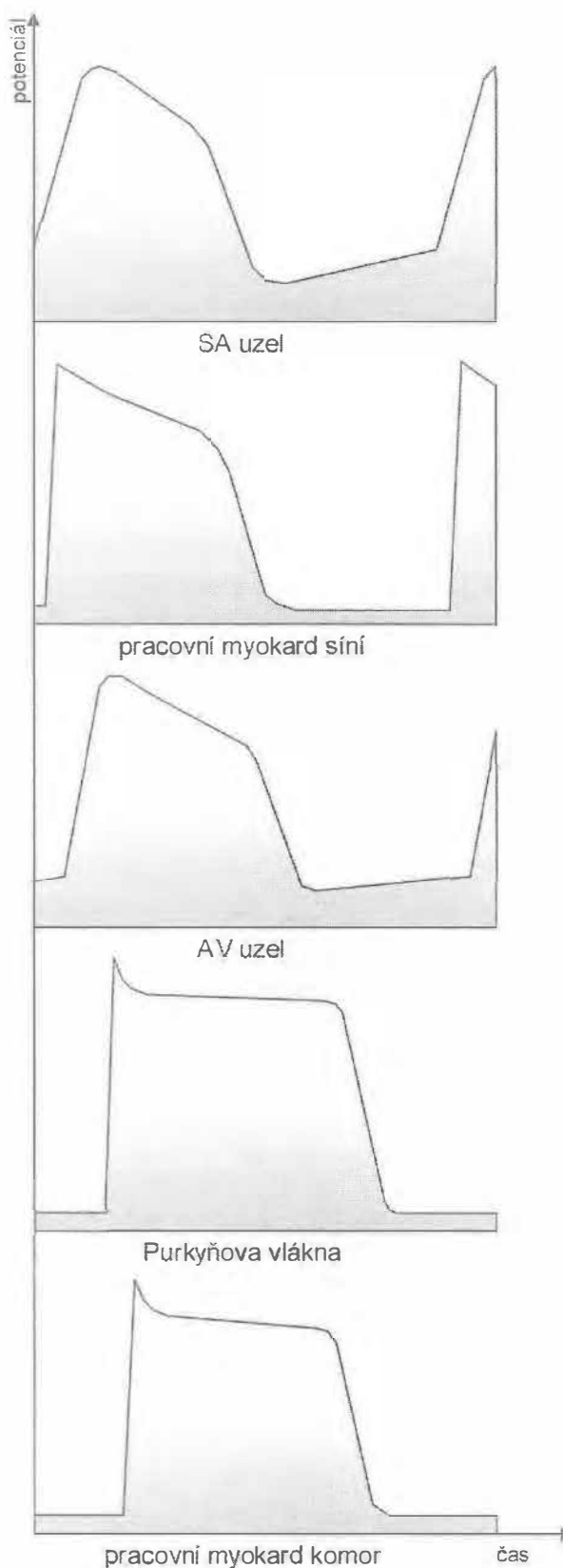
Obr. 6.28 Schéma Fickova principu

Minutový výdej srdeční lze v klinické praxi stanovit také dilučními metodami podle Stewarta-Hamiltona (barvivovými, nebo termodilucí) obvykle pomocí levostranné kontrastní ventrikulografie, případně pomocí dvourozměrné echokardiografie.

Protože hodnota minutového srdečního výdeje závisí na tělesné konstituci jedince, je v praxi vhodnější používat pro hodnocení čerpací práce srdce místo minutového srdečního výdeje tzv. **srdeční index**. Srdeční index je minutový objem srdeční vztažený na 1 m^2 tělesného povrchu a v klidu je jeho normální průměrná hodnota **$3,4\text{ l/min/m}^2$** .

Protože minutový výdej srdce je určován jednak srdeční frekvencí a jednak velikostí tepového objemu, je možné řízení minutového výdeje rozdělit na:

- řízení srdeční frekvence,
- řízení tepového objemu.



Obr. 6.29 Průběh akčního potenciálu v různých částech myokardu

6.3.2 Řízení srdeční frekvence

6.3.2.1 Elektrická aktivita srdce

Buňky srdečního svalu jsou stejně jako nervové buňky a buňky hladkého a kosterního svalu typickými **vzrušivými elementy**. To znamená, že adekvátní podráždění jejich buněčné membrány vyvolá typickou elektrickou odpověď zvanou akční potenciál. Myokard se však svým elektrickým chováním podstatně liší od ostatních vzrušivých tkání. Především má jeho akční potenciál výrazně delší trvání než má akční potenciál kterékoli z ostatních vzrušivých tkání. Kromě toho se akční potenciál liší svým průběhem v různých částech srdce, především podle funkce (tedy zda se jedná o pracovní myokard nebo převodní systém srdeční), ale také podle lokalizace myokardiální buňky (obr. 6.29).

Podle **funkce** můžeme buňky myokardu rozdělit na:

- **převodní systém** srdeční, který má schopnost samovolně tvořit vzruchy a díky větší rychlosti vedení je rychle rozvést v náležitě posloupnosti po celém srdci, tedy jde o buňky specializované na **elektrickou aktivitu**,
- **pracovní myokard**, jehož buňky nejsou za normálních okolností schopny spontánní tvorby vzruchů a jejichž hlavní funkcí je kontrakce a tedy výsledně **mechanická čerpací práce** srdce.

6.3.2.2 Klidový membránový potenciál

Základním společným rysem elektrické aktivity všech vzrušivých tkání a tedy i srdečních svalových buněk je **schopnost depolarizace a repolarizace** jejich buněčných membrán. Klidová polarizace (tzv. klidový

membránový potenciál) je vlastností všech tělesných buněk. Zavedeme-li do nitra buňky elektrodu, zjistíme, že vnitřek buňky je proti povrchu buňky negativní, řádově o desítky mV (-50 až -90 mV podle funkce buňky – v případě srdečního svalu jsou např. značné rozdíly mezi buňkami převodního systému a pracovního myokardu). Tato tzv. **polarizace buňky** je dána nerovnoměrným rozložením iontů uvnitř a vně buňky. Nerovnoměrné rozložení iontů je zajišťováno jejich difúzí, rozdílnou permeabilitou membrány pro různé ionty a iontovou pumpou (konkrétně Na^+ - K^+ - ATPázou).

Stejně jako v ostatních buňkách lidského těla je i v buňkách myokardu hlavním intracelulárním iontem K^+ , jehož koncentrace v buňce je zhruba 30krát větší než vně buňky. Koncentrační gradienty Na^+ a Ca^{2+} iontů jsou opačné, tedy jejich koncentrace je vyšší v extracelulárním prostředí (tab. 6.3). Buněčná membrána je pro kaliový iont lépe propustná než pro Na^+ a Ca^{2+} ionty díky několika typům draslíkových kanálů a tak je koncentrační rozdíl K^+ hnací silou pro difuzi tohoto iontu ven z buňky. Naproti tomu natriový iont je hlavním extracelulárním iontem a propustnost membrány pro tento iont je velmi malá (jen nepatrný počet natriových kanálů se v klidu náhodně otvírá). Výsledkem je tedy nadbytek kladných nábojů na zevním povrchu membrány, který je příčinou klidového membránového potenciálu srdeční buňky. Protože je tento nadbytek způsoben především pohybem iontů K^+ podle jejich koncentračního gradientu, může být hodnota klidového membránového potenciálu v myokardu ovlivněna změnami extracelulární koncentrace K^+ iontů.

Tab. 6.3 Extra- a intracelulární koncentrace nejvýznamnějších iontů

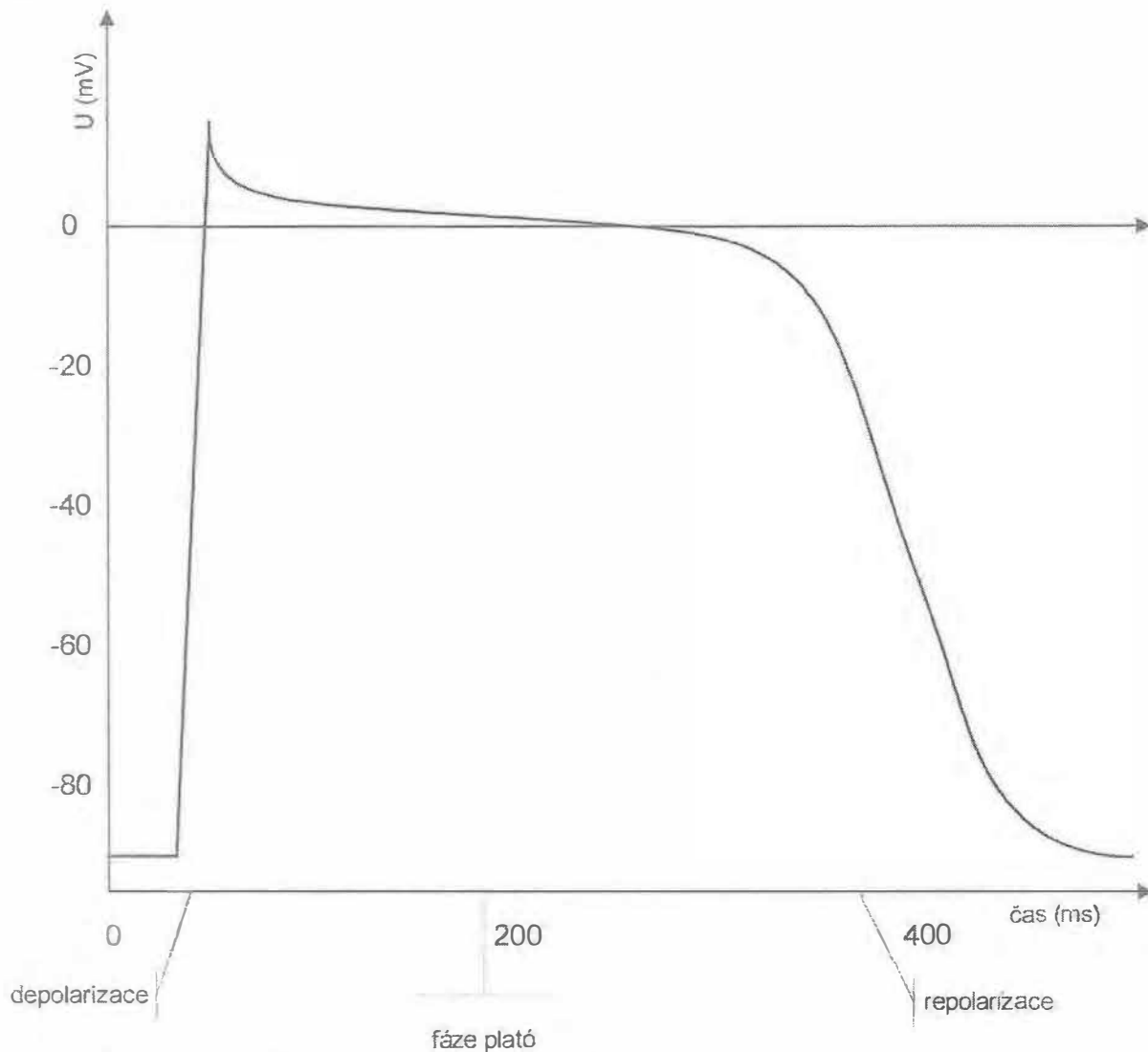
iont	extracelulární koncentrace (mmol/l)	intracelulární koncentrace (mmol/l)
Na^+	145	5–10
K^+	4	135–150
Ca^{2+}	2–4	10–4
Cl^-	120	5

Hlavním difuzibilním aniontem je Cl^- iont. Je to současně hlavní extracelulární aniont a jeho pohyb přes membránu je téměř výhradně pasivní, tedy přechází přes sarkolemu jen v důsledku pohybu kationtů. V intracelulárním prostředí jsou anionty převážně nedifuzibilní, protože jsou představovány hlavně karboxylovými skupinami bílkovinných molekul.

6.3.2.3 Akční potenciál

Stejně jako v případě neuronu nebo kosterního svalu začíná akční potenciál srdečního svalového vlákna rychlou změnou membránového potenciálu (vnitřek buňky se z hodnoty asi -90 mV dostává během 1–3 ms až na hodnotu +20 až +25 mV). Tato fáze se nazývá **depolarizace**. Následuje velmi krátká fáze **částečné repolarizace** (hodnota membránového potenciálu klesá na +10 až +15 mV) a po ní dlouhá fáze

typická pro srdeční buňky, kdy se membrána nevrací na původní napětí, ale zůstává depolarizována přibližně 200–350 ms a vytváří tzv. **plató** akčního potenciálu. Teprve pak se membránový potenciál vrací na klidovou hodnotu a protože se jedná o obnovení polarizace buňky, nazývá se tato fáze **repolarizací**. Celý akční potenciál buňky myokardu tak trvá normálně 200–400 ms (obr. 6.30).



Obr. 6.30 Akční potenciál pracovního myokardu

Různé fáze akčního potenciálu jsou podloženy změnami v propustnosti buněčné membrány pro různé ionty, zejména Na^+ , K^+ a Ca^{2+} . V předchozím textu již bylo řečeno, že se klidový i akční membránový potenciál myokardu liší svou hodnotou a svým průběhem v různých částech srdce. Obecně můžeme v srdci pozorovat dva základní typy akčního potenciálu:

- akční potenciál s rychlou depolarizací,
- akční potenciál s pomalou depolarizací.

6.3.2.4 Akční potenciál s rychlou depolarizací

Tento typ akčního potenciálu je typický zejména pro buňky pracovního myokardu a jeho průběh je graficky znázorněn na obr. 6.31A. Dojde-li k podráždění buňky (tedy ke změně jejího membránového potenciálu alespoň na spouštěcí úroveň), nastane **depolarizace** její membrány. Při změně napětí na spouštěcí úroveň se totiž v buněčné membráně otevrou napěťově řízené rychlé Na^+ kanály a Na^+ ionty proudí rychle z extracelulárního do intracelulárního prostředí. Vysoká rychlost proudu Na^+ iontů je způsobena několika faktory:

- rychlých Na^+ **kanálů** je v buněčné membráně **velký počet**, takže propustnost pro Na^+ ionty stoupne v okamžiku jejich otevření velmi výrazně,
- Na^+ ionty proudí velmi ochotně ve směru svého **koncentračního gradientu**, neboť jejich extracelulární koncentrace mnohonásobně převyšuje koncentraci intracelulární,
- a konečně Na^+ ionty proudí rovněž ve směru svého **elektrického gradientu**, neboť vnitřek membrány je oproti její zevní straně negativní.

Depolarizace trvá jen asi 1–2 ms, neboť proud Na^+ iontů do buňky se rychle zastavuje. Je to způsobeno částečně tím, že proces depolarizace obrací elektrický gradient na membráně, ale hlavně tím, že se Na^+ kanály rychle uzavírají (lépe řečeno se inaktivují a v tomto inaktivovaném stavu zůstávají až do pozdní repolarizace). Následná krátká **fáze částečné repolarizace**, kdy hodnota membránového potenciálu klesá o 5–10 mV, je způsobena jednak inaktivací rychlých Na^+ kanálů a jednak krátkodobým otevřením specifických K^+ iontových kanálů, které způsobí přechodný proud K^+ iontů z buňky.

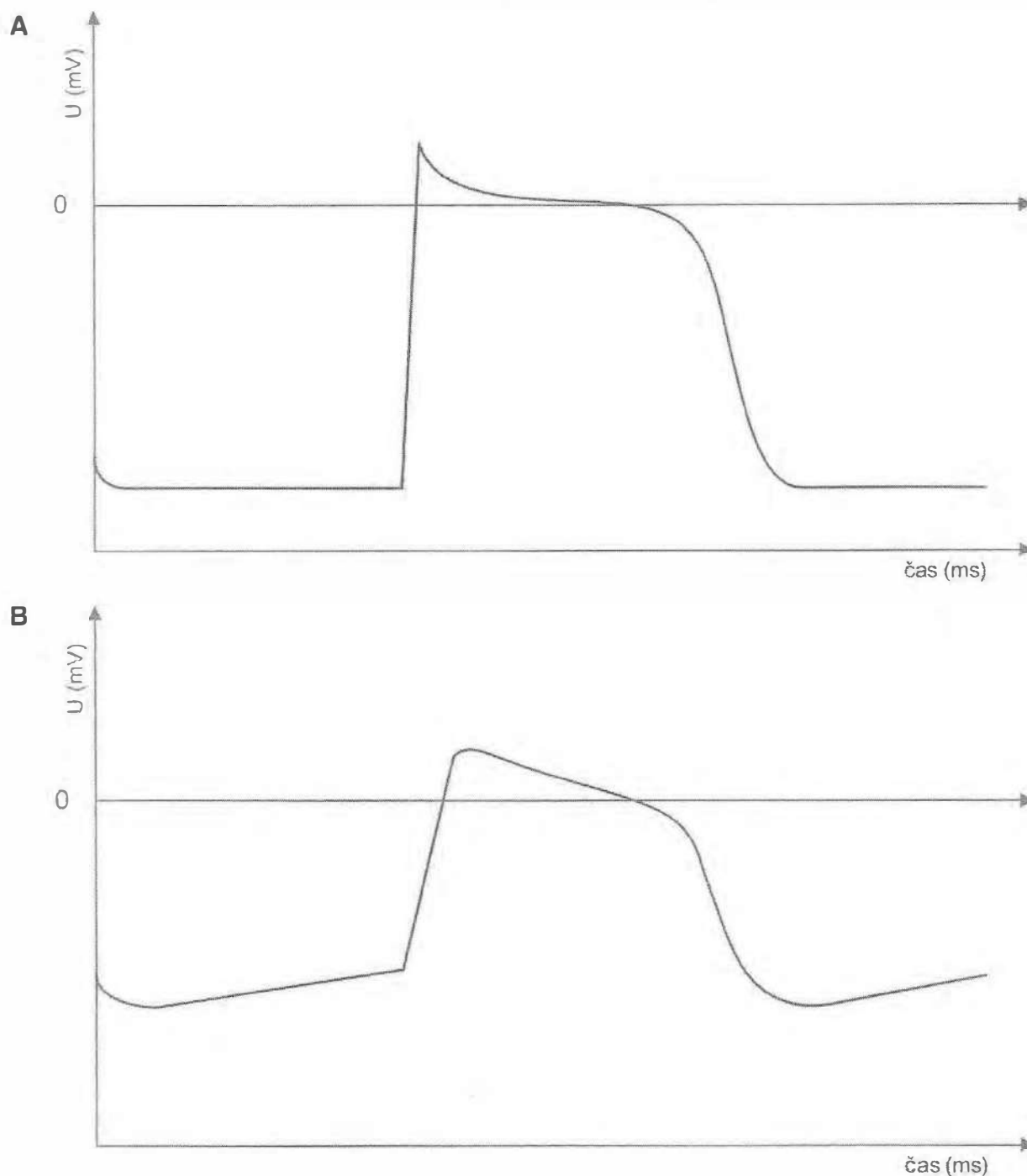
Během následné **fáze plató** zůstává hodnota membránového potenciálu v pozitivních hodnotách (přibližně +15 mV) poměrně dlouhou dobu (200–350 ms). Po tuto dobu je tedy proud kationtů v obou směrech přes membránu v rovnováze:

- Směrem ven z buňky proudí K^+ ionty. Tento proud je jak ve směru koncentračního tak i elektrického gradientu K^+ iontů. Přesto je však tento proud poměrně malý, neboť propustnost K^+ kanálů je v důsledku positivity membránového potenciálu snížena.
- Směrem do buňky proudí Ca^{2+} ionty, neboť dochází k otevření specifických Ca^{2+} kanálů. Tyto kanály se začínají otevírat, jakmile se hodnota membránového potenciálu při depolarizaci přiblíží nulové hodnotě a důsledkem je zvýšená propustnost membrány pro Ca^{2+} ionty.

Konečně poslední fází akčního potenciálu je **repolarizace**, při níž převažuje proud kationtů směrem ven z buňky. Příčinou je inaktivace specifických Ca^{2+} kanálů, která způsobí pokles membránového potenciálu do negativních hodnot. Tato změna obnoví navíc propustnost K^+ kanálů a následný proud K^+ iontů z buňky obnoví klidovou hodnotu membránového potenciálu.

6.3.2.5 Akční potenciál s pomalou depolarizací

Tento typ akčního potenciálu je typický pro buňky sinoatriálního (SA) a atrioventrikulárního (AV) uzlu a je vyobrazen na obr. 6.31B. Od akčního potenciálu s rychlou depolarizací se liší především několika podstatnými rysy:



Obr. 6.31 Srovnání průběhu membránového potenciálu u myokardiálních buněk s rychlou depolarizací (A) a membránového potenciálu u pacemakerových buněk s pomalou depolarizací (B)

- **klidový potenciál** je méně negativní a nemá konstantní hodnotu (viz kapitola 6.3.2.7),
- **proces depolarizace** je pomalejší, neboť není podmíněn otevřením rychlých Na^+ kanálů, ale otevřením specifických (a pomalejších) Ca^{2+} kanálů,
- ze stejných důvodů chybí i fáze **částečné repolarizace** (která je, jak již víme z předchozí kapitoly, způsobena hlavně inaktivací rychlých Na^+ kanálů).

6.3.2.6 Vzrušivost srdeční buňky během akčního potenciálu

Od počátku depolarizace až zhruba do dvou třetin repolarizace je srdeční buňka zcela nedráždivá, takže ani značně intenzivním podnětem nelze vyvolat další depolarizaci. Takovýto stav nedráždivosti se nazývá **refrakterita** (nebo též refrakternost) a protože v uvedeném období akčního potenciálu je nedráždivost absolutní, hovoříme o **absolutní refrakterní fázi**. Příčinou je skutečnost, že převážná většina napěťově řízených sodíkových kanálů je v inaktivovaném stavu a tyto kanály se nemohou otevřít dříve, než dojde k repolarizaci membrány alespoň na hodnotu kolem -45 mV. Od tohoto okamžiku je možné podráždění vyvolat, ale jen nadprahovým podnětem (zpravidla až pětinasobkem normálního prahu podráždění) a tak se závěrečný úsek repolarizace nazývá **relativní refrakterní fáze**. Teprve po skončení celého akčního potenciálu můžeme vyvolat nový akční potenciál podnětem prahové intenzity (obr. 6.32), neboť došlo k reaktivaci všech napěťově řízených sodíkových kanálů.

U akčního potenciálu s pomalou depolarizací trvá relativní refrakterní fáze dokonce ještě po nějakou dobu po ukončení repolarizace (hovoříme o tzv. **postrepolarizační refrakteritě**).

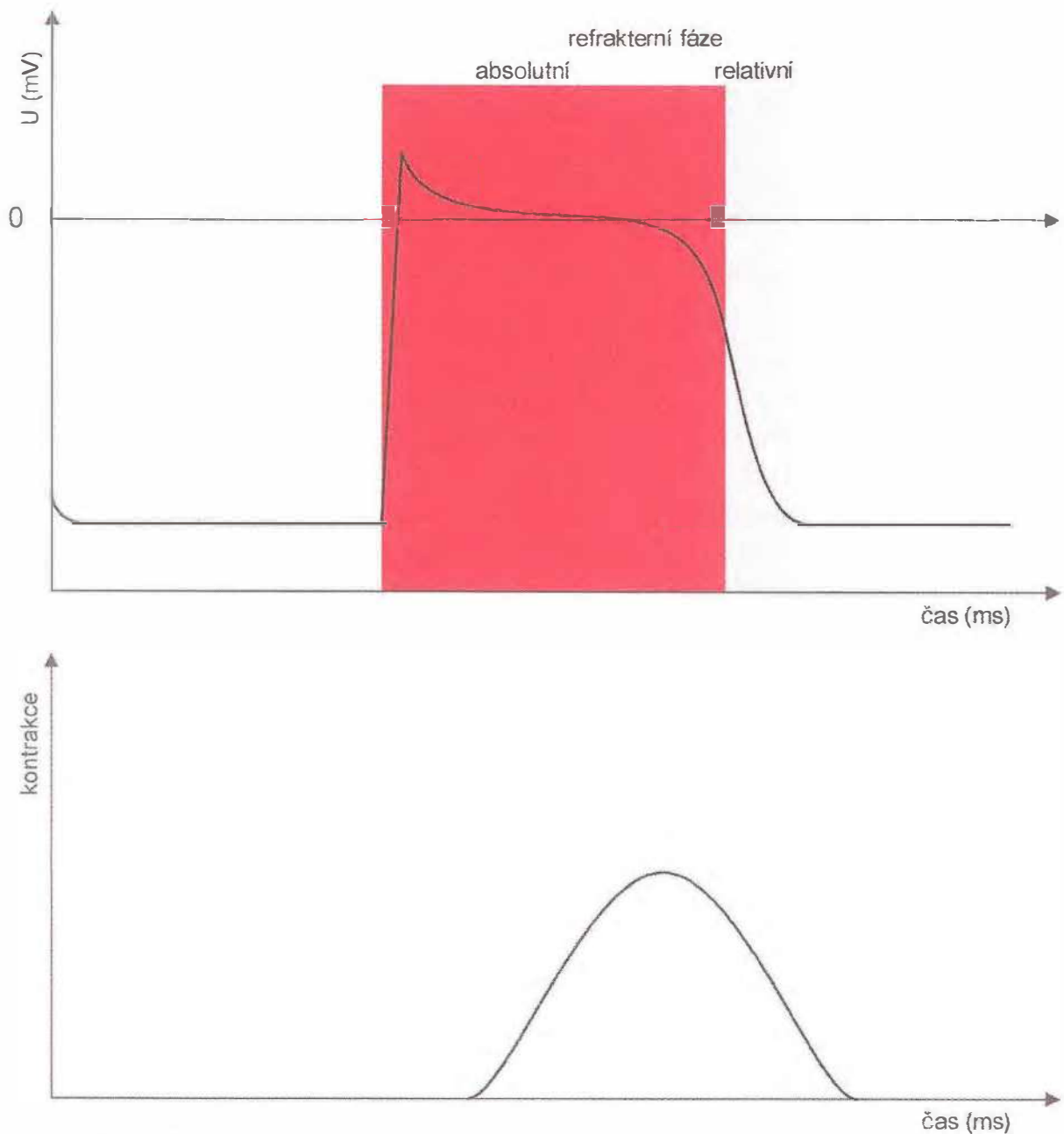
Dlouhá refrakterní fáze má pro srdce dvojí význam:

- Protože je kontrakce myokardu ukončena dříve než se obnoví normální dráždivost (viz obr. 6.32), je myokard chráněn před ochromením čerpací funkce srdce z důvodu příliš rychlého opakování vzruchů. V myokardu tedy nemůže nastat situace analogická tetanickému stahu kosterního svalu.
- Protože je refrakterní fáze srdeční buňky normálně delší než doba rozšíření vzruchu po předsíních nebo komorách, proběhne vzruch po srdci podle daného pořádku a pak vymizí (ve zdravém srdci se tedy nemůže vzruch vracet ani „kroužit“).

6.3.2.7 Tvorba vzruchů v srdci

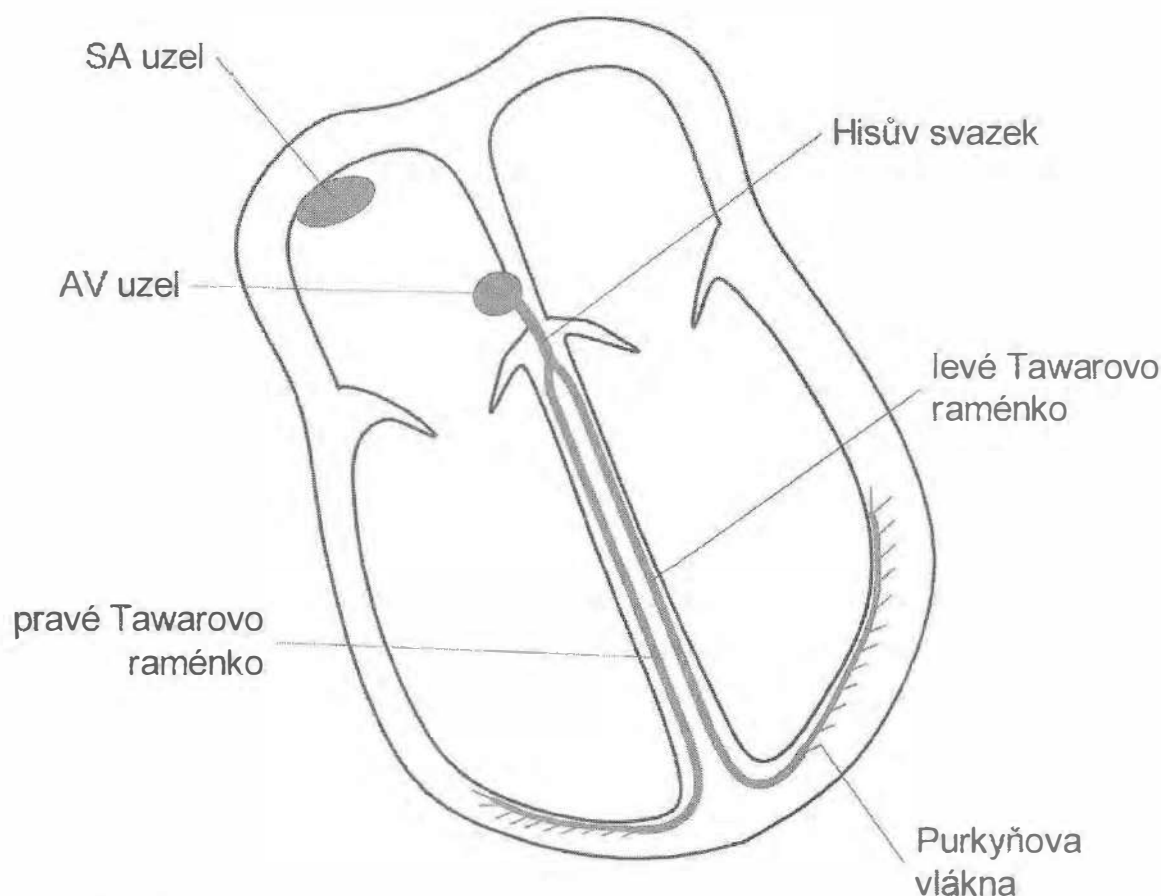
Pracovní myokard předsíní a komor není nadán automacií, akční potenciál je generován šířením vzruchu. K přenosu vzruchové aktivity stačí, když podrážděná buňka lokálními proudy depolarizuje membránu nepodrážděné buňky o 20–25 mV. Tím se její membránový potenciál dostane na spouštěcí úroveň (-55 mV), kdy se otevřou napěťově řízené sodíkové kanály a membrána se depolarizuje.

Naproti tomu v buňkách převodního systému (obr. 6.33), vybavených schopností autonomie, automacie a rytmicity, není klidový membránový potenciál klidovým v pravém slova smyslu, neboť zde probíhá spontánně pomalá změna membránového



Obr. 6.32 Refrakternita myokardiální buňky a časový vztah refrakterní fáze a kontrakce kardiomyocytu

potenciálu směrem ke spouštěcí úrovni (této změně se říká **spontánní diastolická depolarizace** nebo také pacemakerový potenciál). Jakmile dosáhne spontánní depolarizace spouštěcí úrovně, vzniká akční potenciál. Po skončení akčního potenciálu se membránový potenciál nestabilizuje a jeho hodnota se opět pomalu přibližuje spouštěcí úrovni. Po jejím dosažení vzniká další akční potenciál. Uvedený mechanismus se stále opakuje a tyto buňky proto fungují jako zdroj vzruchů (**pacemaker** v anglické literatuře).

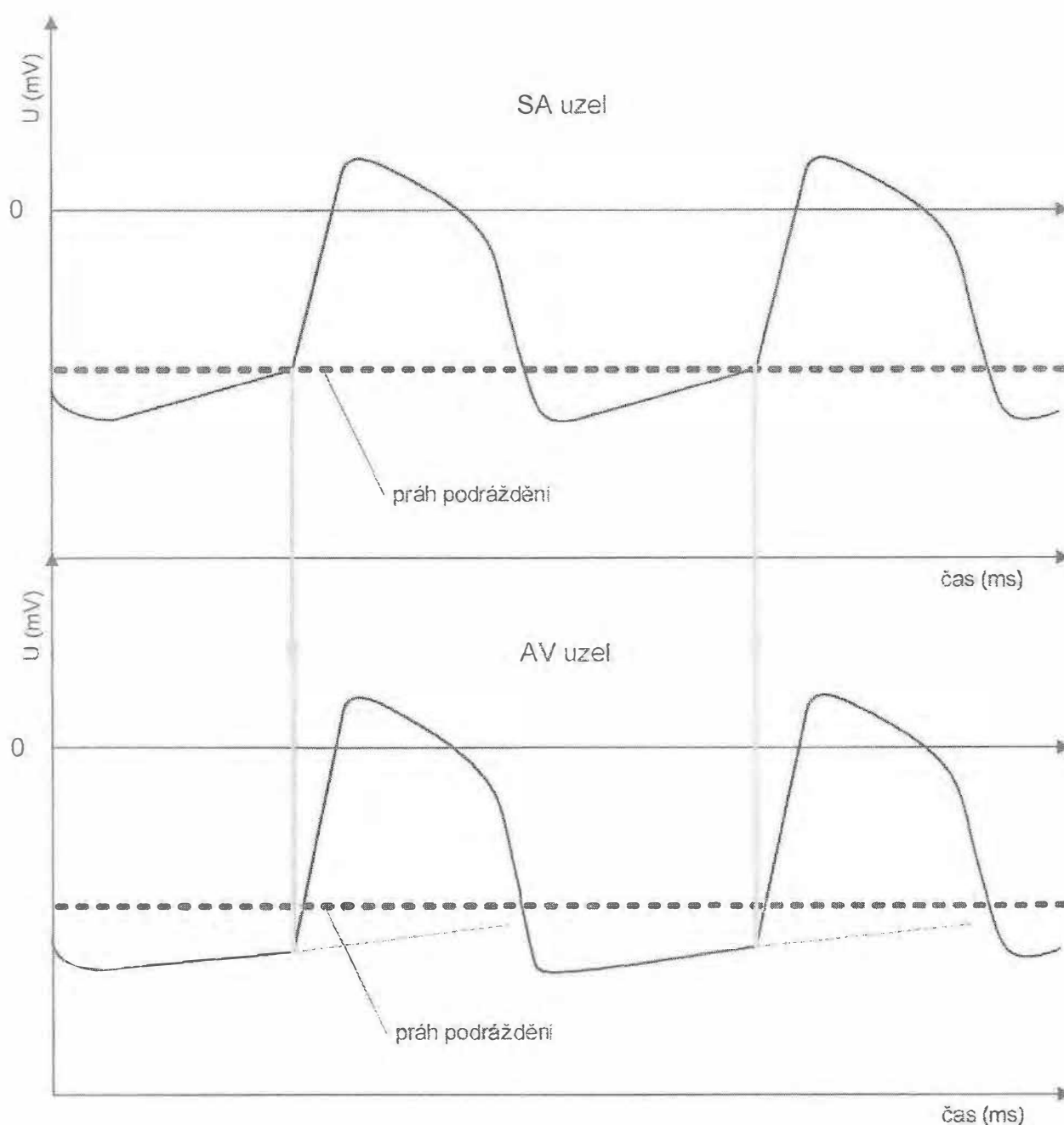


Obr. 6.33 Převodní systém srdeční

U savců je za tvorbu vzruchů fyziologicky odpovědný sinoatriální (SA) uzel, kde je spontánní depolarizace nejrychlejší a nejdříve tak dosáhne spouštěcí úrovně. SA uzel tak funguje jako tzv. přirozený pacemaker. V ostatních částech převodního systému je spontánní diastolická depolarizace pomalejší, takže vzruch k nim dorazí z SA uzlu dříve, než jejich membránový potenciál dosáhne spontánně spouštěcí úrovně (obr. 6.34). Za určitých okolností může být vzruch v srdci iniciován odjinud a takové místo se pak označuje jako ektopický pacemaker (nejčastěji je jím atrioventrikulární uzel, nebo Purkyňova vlákna). Protože je však spontánní diastolická depolarizace v ektopickém pacemakeru pomalejší než v SA uzlu, je zde pomalejší i frekvence tvorby vzruchů.

Rytmus, který vychází ze sinoatriálního uzlu, se nazývá **sinusový**. Pokud je rytmus generován atrioventrikulárním uzlem, říká se mu **nodální**. Převezme-li funkci pacemakeru některá oblast komor (jak již bylo řečeno, je to nejčastěji jedna z buněk některého Purkyňova vlákna), hovoříme o **idioventrikulárním** rytmu.

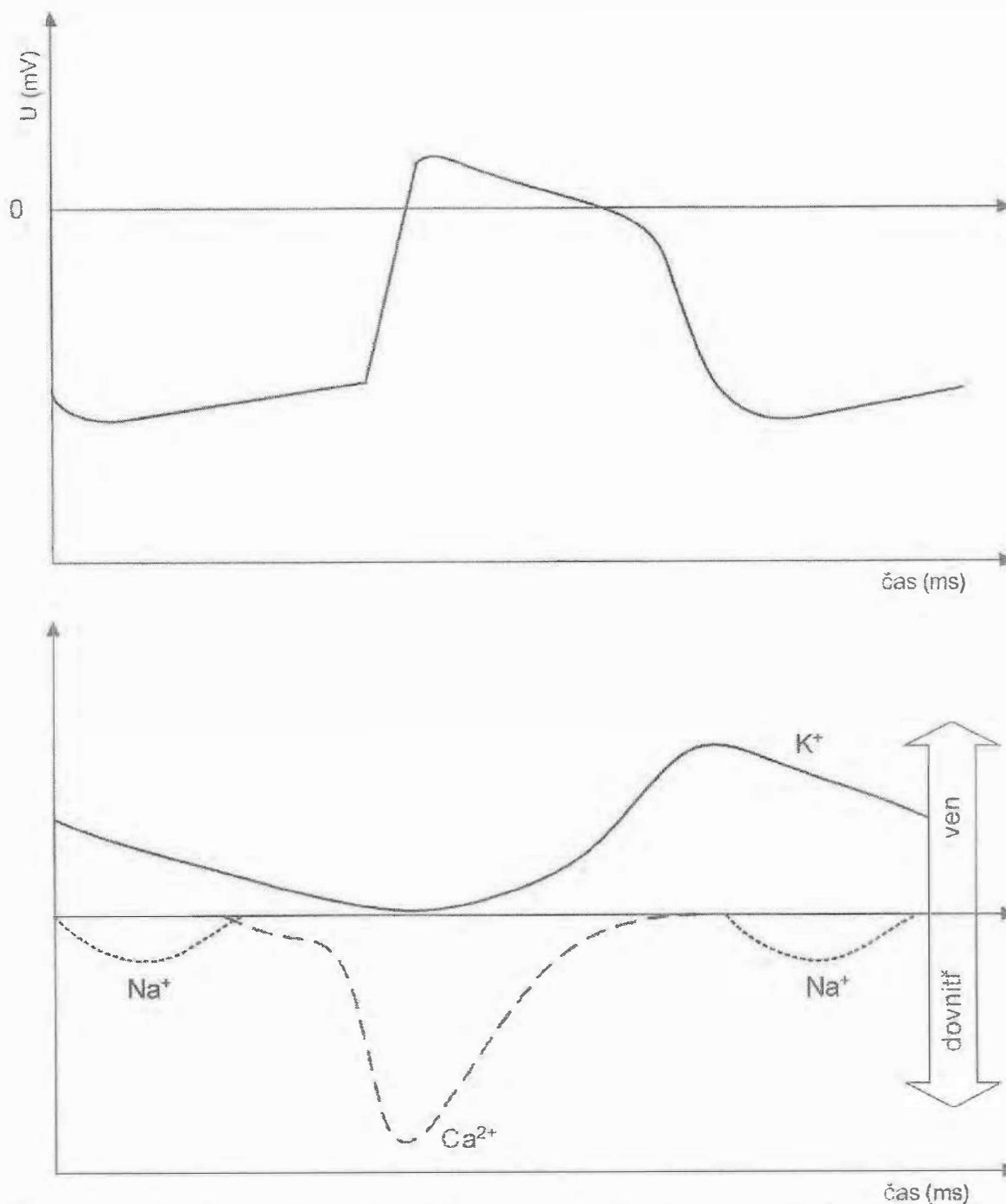
Kromě uvedeného je sinoatriální uzel hlavním zdrojem vzruchů ještě z jednoho důvodu: může dosáhnout spouštěcí úrovně (v jeho případě kolem -45 mV) snáze než ostatní úseky převodního systému, neboť má hodnotu svého klidového potenciálu nejbližší spouštěcí úrovni (jen asi -60 mV).



Obr. 6.34 Srovnání rychlostí spontánní diastolické depolarizace v SA a AV uzlu
 Buňky s nejrychlejší spontánní diastolickou depolarizací se stávají primárním pacemakerem, protože nejdříve dosáhnou spouštěcí úrovně.

Podstata spontánní diastolické depolarizace na iontové úrovni spočívá v několika iontových proudech, které v buňkách nadaných automacií během této fáze srdečního cyklu probíhají (obr. 6.35):

- proud Na^+ iontů směrem do buňky,
- proud Ca^{2+} iontů směrem do buňky,
- snížený proud K^+ iontů směrem z buňky.



Obr. 6.35 Iontové proudy zodpovědné za jednotlivé fáze membránového potenciálu v buňkách s pomalou depolarizací

Proud Na⁺ iontů směrem do buňky je typický pro období největší negativity membránového potenciálu. Příslušné únikové Na⁺ iontové kanály (odlišné od rychlých Na⁺ kanálů zodpovědných za depolarizaci ve většině vzrušivých tkání) se totiž otevírají, když hodnota membránového potenciálu klesne na přibližně -50 mV.

Proud Ca²⁺ iontů směrem do buňky se objevuje naopak až během spontánní diastolické depolarizace, když membránový potenciál stoupne na asi -55 mV, tento

proud se pak dále zvyšuje a urychluje spontánní diastolickou depolarizaci až do vzniku akčního potenciálu, kde je zodpovědný za jeho depolarizační fázi.

Proti oběma předchozím proudům působí **proud K^+ iontů směrem z buňky**. Je aktivován během fáze plató a během repolarizace. V průběhu spontánní diastolické depolarizace se naopak postupně **inaktivuje**. Tato inaktivace přispívá významně k růstu membránového potenciálu během spontánní depolarizace, neboť se tím vlastně blokuje proces, který je normálně zodpovědný za udržování klidového membránového potenciálu.

Stejné proudy nacházíme v pacemakerových buňkách atrioventrikulárního uzlu a s výjimkou proudu Ca^{2+} iontů také v Purkyňových vláknech.

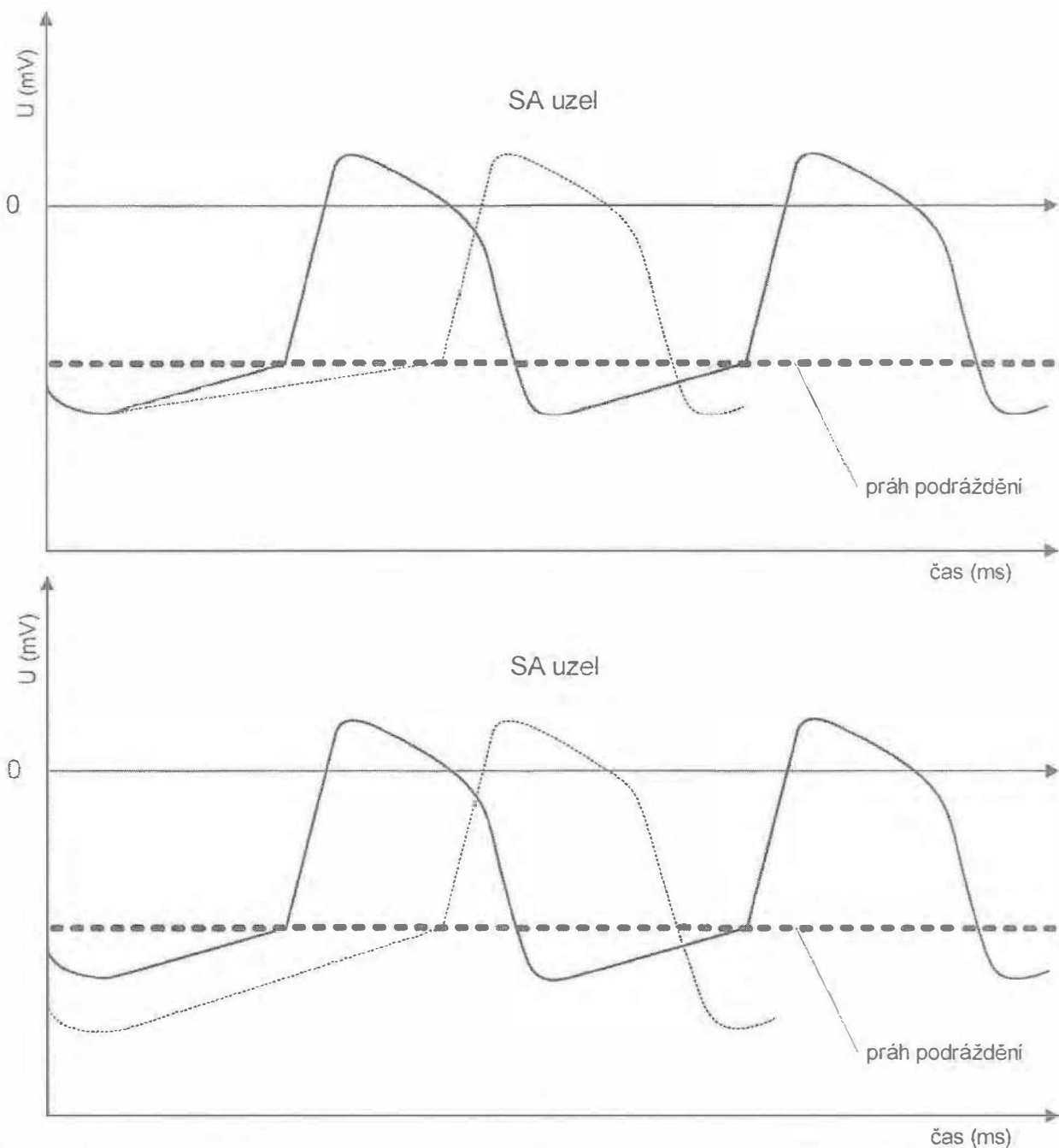
Frekvence akčních potenciálů vzniklých v pacemakerových buňkách závisí jednak na sklonu spontánní diastolické depolarizace (obr. 6.36) a jednak na hodnotě klidového membránového potenciálu (lépe řečeno na jeho nejnižší dosažené hodnotě) a modulací právě těchto dvou parametrů je také srdeční frekvence, jak ještě dále uvidíme, řízena – viz kapitolu 6.3.2.9.

6.3.2.8 Šíření vzruchu v srdci

Podráždění se v srdci přenáší z buňky na buňku lokálními elektrickými proudy, které vznikají mezi polarizovanými a depolarizovanými oblastmi. Jakmile kdekoliv v před-síních nebo komorách vznikne dostatečné podráždění, vyvolá vzruchovou aktivitu, která se šíří dále soubuním myokardiálních buněk, dokud neproběhne po celém srdci. Této vlastnosti se říká odpověď „**vše nebo nic**“. Prakticky to znamená, že srdce, je-li stimulováno, odpoví podrážděním všech svých buněk, nebo nedá žádnou odpověď, pokud byl stimulační podnět podprahový. Srdeční svalovina tak pracuje jako funkční celek, neboť jednotlivé buňky jsou mezi sebou spojeny strukturami o velmi nízkém elektrickém odporu – tzv. interkalárními disky.

Určitou výjimkou jsou buňky, vykazující akční potenciál s pomalou depolarizací: dlouhá refrakterní perioda zasahující poměrně daleko za konec repolarizace totiž blokuje podráždění těchto buněk, pokud nastalo příliš brzy po předchozím vzruchu. To má význam pro blokádu přenosu předčasných vzruchů ze sinoatriálního uzlu na svalovinu předsíní, ale hlavně z předsíní na komory.

Rychlost šíření vzruchu (přesněji řečeno rychlost šíření vlny depolarizace) po pracovním myokardu se pohybuje od 0,3 do 1 m/s. Převodní systém, jak již bylo uvedeno, vede vzruch rychleji a buňkami převodního systému srdečního v předsíních a komorách se vzruch šíří rychlostí 1–4 m/s. Nejpomaleji vedou vzruch buňky, pro které je typický akční potenciál s pomalou depolarizací (tedy buňky sinoatriálního a atrioventrikulárního uzlu), v těchto buňkách je rychlost vedení vzruchu jen 0,02 až 0,1 m/s.



Obr. 6.36 Srdeční tepová frekvence závisí jednak na sklonu spontánní diastolické depolarizace a jednak na nejnižší dosažené hodnotě klidového membránového potenciálu

Rytmicky se opakující podněty si vytváří srdce samo. Této vlastnosti se říká **automacie**. Akční potenciály vznikají v srdci s určitou frekvencí pravidelně a tato vlastnost se nazývá **rytmicita**. Za normálních okolností jsou za generování spontánních rytmicky se opakujících vzruchů odpovědné specializované buňky převodního systému (viz obr. 6.31b). Fyziologicky vzniká vzruch v **sinoatriálním uzlu**, umístěném pod epikardem ve stěně pravé předsíně blízko ústí horní duté žíly.

Odtud se pak šíří po celém pracovním **myokardu předsíní**. Elektrofyzilogická měření však přesvědčivě prokázala, že vzruch je v předsíních od sinoatriálního k atrioventrikulárnímu uzlu převeden dříve, než by odpovídalo rychlosti vedení síňovým myokardem (ta je přibližně 1 m/s). V předsíních ale neexistují morfologicky tak evidentní převodní dráhy jako jsou známy v komorách. Teprve sériová mikroskopie odhalila průběh jakýchsi preferenčních cest. Ty však nedosahují až k samotným uzlům, mají četná přerušení a v jejich průběhu je značná variabilita. Jejich funkční význam je proto poněkud nejasný. Nejpřímější přenos vzruchu ze sinoatriálního do atrioventrikulárnímu uzlu vede přes přední interatriální svazek, známý spíše pod jménem Bachmanova dráha.

Z předsíní na komory může vzruch přejít pouze jedinou preformovanou cestou, kromě ní je totiž síňokomorové rozhraní tvořeno zcela nevodivou vazivovou tkání. Vodivé spojení mezi předsíněmi a komorami tvoří **atrioventrikulární uzel** a Hisův svazek. Tento komplex vodivého spojení mezi předsíněmi a komorami se nazývá atrioventrikulární junkce (zkráceně AV junkce) – viz obr. 6.33.

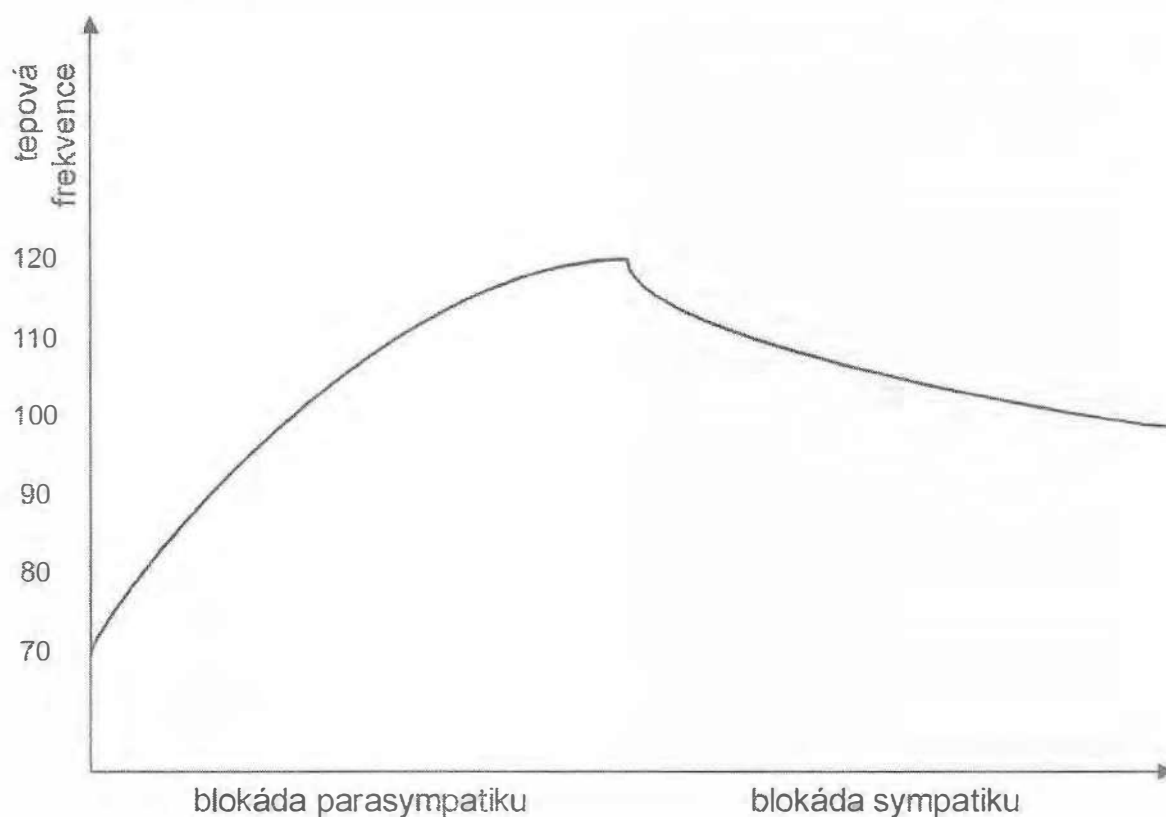
Atrioventrikulární uzel se nachází pod endokardem na spodině pravé předsíně blízko ústí sinus coronarius a jeho nejvýznamnější vlastností je již zmíněné velmi pomalé vedení akčního potenciálu (0,02–0,05 m/s). To má za následek zdržení postupu vzruchu z předsíní na komory. Do mezikomorového septa se pak vzruch dostává **Hisovým svazkem**, který se po asi 12 mm dělí na **pravé a levé Tawarovo raménko**. Přímým pokračováním Hisova svazku je přitom pravé raménko, které bez výrazného větvení vede vzruch rychle k pravé komoře. Naproti tomu silnější levé raménko odstupuje z Hisova svazku téměř pod pravým úhlem, prostupuje napříč mezikomorovým septem a sestupuje za bohatého větvení k levé komoře.

Dalším větvením obou ramének dovádí převodní systém vzruch až do terminální sítě **Purkyňových vláken**. V Purkyňových vláknech je rychlost vedení vzruchu nejvyšší, dosahuje zde až 4 m/s, takže dochází k poměrně rychlému podráždění **pracovního myokardu** septa a obou komor v jejich subendokardiální vrstvě (kde Purkyňova vlákna končí). Odtud směrem k epikardu už vzruch pokračuje po pracovním myokardu komor výrazně nižší rychlostí (asi 0,3–0,4 m/s).

Protože levé Tawarovo raménko se začíná větvit už v septu, jsou tak první Purkyňova vlákna, která se depolarizují, pod endokardem septa na jeho levé straně. Odtud se vzruch šíří po pracovním myokardu septa směrem k jeho pravé straně. Prvními úseky srdečních komor, které se depolarizují, jsou tak díky uvedenému postupu vzruchu mezikomorové septum a papilární svaly. To má svůj praktický význam: protože se septum a papilární svaly první depolarizují, tak se také jako první kontrahují. Septum se kontrakcí stává tužším a funguje pak jako opěrný bod pro kontrakci dalších úseků komor (asi jako je pro kontrakci kosterního svalu opěrným bodem kost, na kterou se tento sval upíná). Časná kontrakce papilárních svalů je zase důležitá pro správnou funkci cípatých chlopní – zabraňuje totiž jejich vyklenutí do předsíní během systoly komor.

6.3.2.9 Řízení srdeční frekvence

Řízení srdeční frekvence je téměř výlučně **nervové**. Zásadně je třeba především chápat, že SA uzel, který je normálně za srdeční frekvenci zodpovědný, je pod neustálým tonickým vlivem vegetativního nervového systému. Zvýšení tonu sympatiku přitom srdeční frekvenci zrychlí, zvýšení tonu parasympatiku zpomalí. U zdravého jedince převažuje za klidových podmínek vliv parasympatiku (obr. 6.37): medikamentózní blokáda parasympatiku tepovou frekvenci zvýší, blokáda sympatiku naopak sníží. Při blokádě obou systémů je tepová frekvence okolo 100 tepů za minutu, tedy vyšší než by normálně při plné funkci vegetativního nervstva byla.



Obr. 6.37 Efekt blokády parasympatiku a sympatiku na srdeční tepovou frekvenci

6.3.2.9.1 Vliv parasympatiku

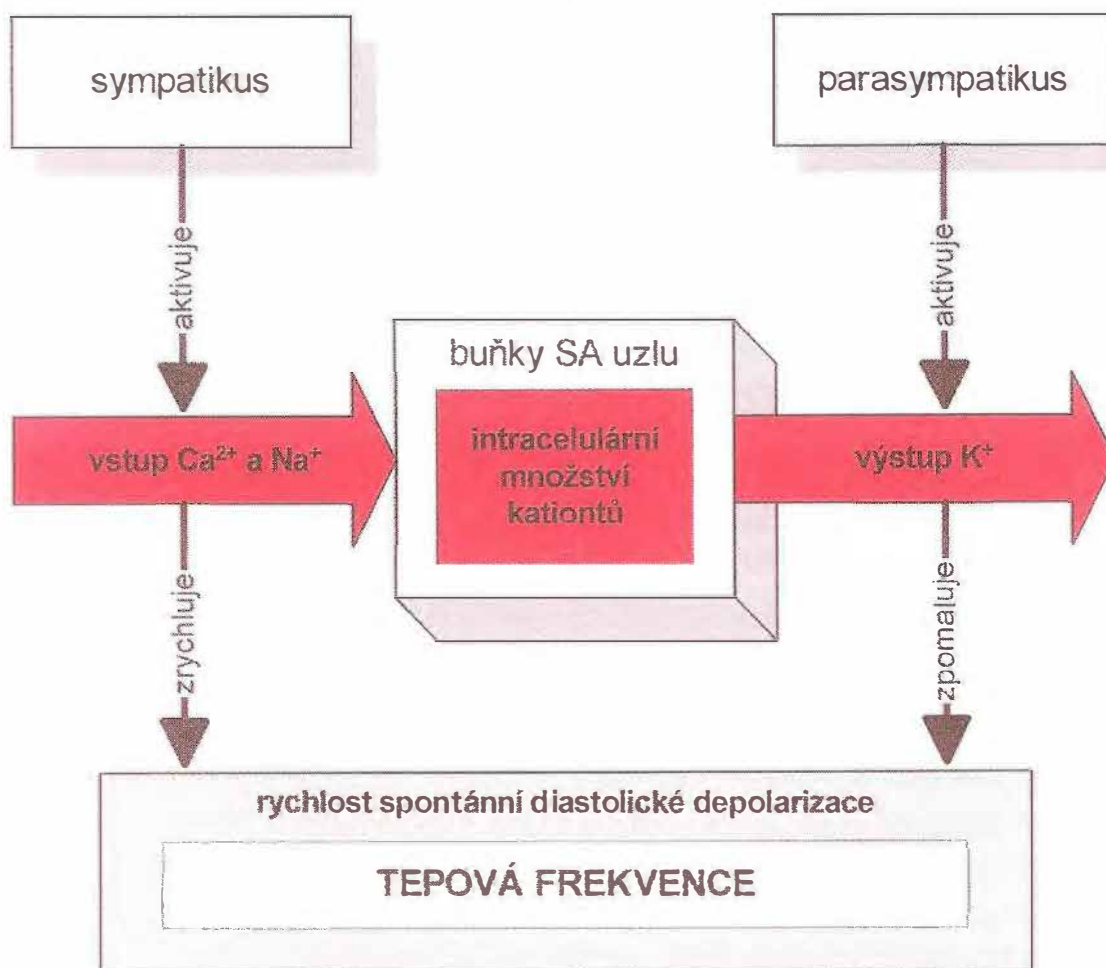
Parasympatikus působí obecně na srdeční činnost:

- negativně chronotropně (**zpomaluje srdeční frekvenci**),
- negativně inotropně (**sníží sílu srdeční kontrakce**),
- negativně dromotropně (**zpomaluje síňokomorový převod**),
- negativně bathmotropně (**sníží vzrušivost myokardu**).

Parasympatické nervy přicházejí k srdci jako rami cardiaci nervi vagi. Tato pre-gangliová vlákna vedou k synapsím s postgangliovými buňkami. Uvedené synapse se nacházejí na epikardiálním povrchu a ve stěně srdeční. Postgangliová vlákna pak

pokračují nesymetricky: v případě pravostranného vagu prakticky výhradně do pravé předsíně a koncentrují se v SA uzlu, v případě levostranného vagu vedou hlavně k AV uzlu. Je tedy zřejmé, že pravostranný vagus má účinky hlavně negativně chronotropní, zatím co levý vagus má účinky negativně dromotropní.

Účinek parasympatiku je zprostředkován **acetylcholinem**, který se uvolňuje ze zakončení postgangliových vláken a v srdeční tkáni na něj odpovídají cholinergní receptory **muskarinového typu** (tedy blokovatelné atropinem). Zvýšená stimulace těchto receptorů vede v membráně buněk schopných automacie k aktivaci specifických K^+ kanálů (obr. 6.38) a tím zpomaluje průběh spontánní diastolické depolarizace (viz kapitolu 6.3.2.7). V **SA uzlu** je výsledkem negativně chronotropní efekt stimulace parasympatiku. V **AV uzlu** je výsledkem zpomalení převodu vzruchu ze síní na komory, silná stimulace vagu může dokonce způsobit, že některé vzruchy, které přijdou z SA uzlu, na komory vůbec neprojdou – vzniká částečná nebo úplná blokáda AV vedení. Mechanismus negativního bathmotropního účinku parasympatiku spočívá v útlumu aktivity membránové Na^+-K^+ ATP-ázy.



Obr. 6.38 Mechanismus účinku sympatiku a parasympatiku na srdeční tepovou frekvenci ovlivněním rychlosti spontánní diastolické depolarizace

6.3.2.9.2 Vliv sympatiku

Sympatikus vykazuje obecně účinek opačný, na srdce působí:

- pozitivně chronotropně (**zrychluje srdeční frekvenci**),
- pozitivně inotropně (**zvyšuje sílu srdeční kontrakce**),
- pozitivně dromotropně (**zrychluje síňokomorový převod**),
- pozitivně bathmotropně (**zvyšuje vzrušivost myokardu**).

Sympatické nervy přicházejí k srdci jako nervi cardiaci z postranních rohů 5–6 horních hrudních a 1–2 dolních krčních segmentů míšních přes ganglia trunci sympatici v krční a horní hrudní oblasti (zejména ganglion stellatum). Postgangliová vlákna pak spolu s eferentními vlákny vagu a aferentními vlákny ze srdce a velkých cév vytvářejí plexus cardiacus. Na rozdíl od parasympatiku jsou sympatická zakončení rozložena rovnoměrněji mezi síně a komory (takže předsíně jsou pod vlivem sympatiku i parasympatiku, zatím co komory prakticky jen sympatiku). I zde je však určitá asymetrie: pravostranný sympatikus inervuje především předsíně (a má tak účinky hlavně pozitivně chronotropní), levostranný sympatikus inervuje hlavně komory (a jeho účinek je tedy pozitivně inotropní).

Účinek sympatiku zprostředkovává jeho postgangliový mediátor **noradrenalin**, který působí v srdečních buňkách aktivací α -**adrenergických receptorů**. Výsledkem je snížení proudu K^+ iontů z buněk a současná stimulace sodíkového kanálu a tedy proud Na^+ iontů do buněk. Tímto mechanismem sympatikus zrychluje spontánní diastolickou depolarizaci a zvyšuje srdeční frekvenci (viz obr. 6.38).

Sympatikus také přibližuje hodnotu klidového membránového potenciálu k hodnotě prahu podráždění a působí tak pozitivně bathmotropně. Mechanismus tohoto působení spočívá ve zvýšení aktivity membránové Na^+-K^+ ATP-ázy.

Mechanismus **pozitivně dromotropního účinku** sympatiku: Vodivost myokardiálních buněk je ovlivňována hodnotou klidového membránového potenciálu a velikostí rychlého sodíkového proudu ve fázi depolarizace. Jejich ovlivnění se normálně projevuje jen v AV uzlu, kde parasympatikus, jak již víme, síňokomorový převod zpomaluje (v extrémním případě zastavuje – vzniká síňokomorový blok), zatímco sympatikus jej zrychluje. Sympatikus totiž **zvyšuje klidový membránový potenciál** (viz předchozí text) a **stimulací rychlého sodíkového kanálu** zrychluje proud Na^+ iontů do buněk uzlu. Kromě toho i účinek na spontánní diastolickou depolarizaci má vliv na vedení vzruchu. Sympatikus tedy převod vzruchu zrychluje i **urychlením spontánní diastolické depolarizace**.

Pozitivně inotropní účinek sympatiku – viz kapitola 6.3.3.9.2.

6.3.2.9.3 Reflexní řízení

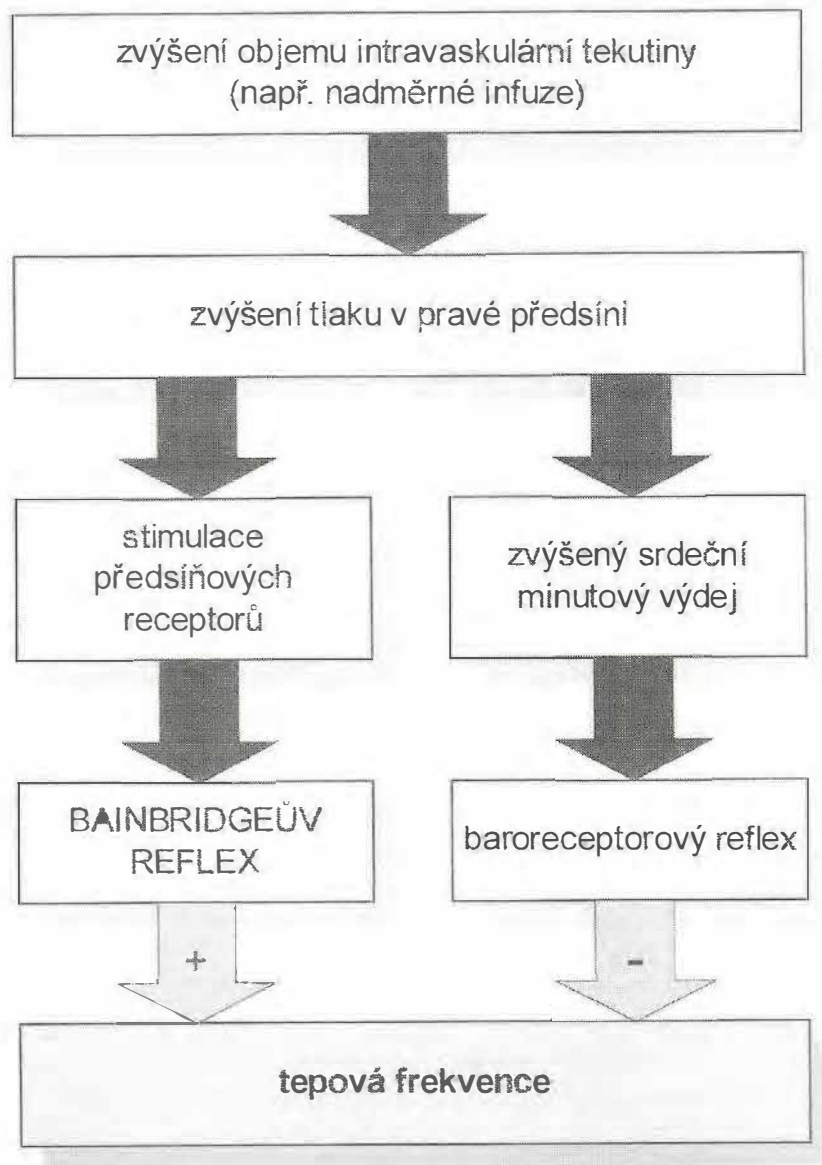
Srdeční tepová frekvence může být ovlivněna také změnou tlaku krve. Vliv tlaku krve na srdeční frekvenci je zprostředkován **baroreceptorovými reflexy**. Zvýšení tlaku

krve zaznamenané baroreceptory v oblouku aorty a v karotických sinech tlumí obecně sympatikus a jedním z důsledků je také pokles tepové frekvence.

Zvýšení objemu intravaskulární tekutiny (např. v důsledku opakovaných infuzí fyziologického roztoku) vede obvykle ke zvýšení tepové frekvence, které je nezávislé na hodnotě tlaku krve. Podle svého objevitele se uvedený jev nazývá **Bainbridgeův reflex** a je zprostředkován předsíňovými baroreceptory (obr. 6.39). Zvýšení tepové frekvence jako odpověď na zvýšení objemu intravaskulární tekutiny je sice poměrně typické, ale zejména při vyšší tepové frekvenci se nemusí vždy objevit. To je způsobeno tím, že zvýšení objemu intravaskulární tekutiny může aktivovat také baroreceptorový reflex, který má opačný efekt a konečný výsledek je pak závislý na interakci obou reflexních dějů (obr. 6.40).



Obr. 6.39 Schéma průběhu Bainbridgeova reflexu



Obr. 6.40 „Konflikt“ Bainbridgeova reflexu a baroreceptorového reflexu

Klidová tepová frekvence, zejména u mladších osob, také typicky kolísá v rytmu dýchání: během inspiria tepová frekvence roste, během expiria klesá. Za tuto tzv. **respirační arytmií** (která je zcela fyziologická) jsou zodpovědné především dva mechanismy:

- tepovou frekvenci zvyšuje **stimulace inflačních mechanoreceptorů** v plicích během inspiria (respirační centra v prodloužené míše, kam je informace z inflačních receptorů směřována, působí přímo na blízka vegetativní centra oběhového ústrojí),
- pokles nitrohruďního tlaku během inspiria zvyšuje žilní návrat a tepová frekvence tak roste také **Bainbridgeovým reflexem**.

Zajímavé je, že přestože se s dýcháním rytmicky mění aktivita jak sympatiku (roste při inspiriu), tak parasympatiku (roste při expiriu), respirační arytmií zprostředkovává hlavně parasympatikus. To je zřejmě způsobeno tím, že acetylcholin je po svém uvolnění rychle degradován, zatímco noradrenalin je odstraňován po svém vyplavení mnohem pomaleji. V důsledku toho se v rytmu dýchání více mění koncentrace acetylcholinu než noradrenalinu.

6.3.3 Řízení tepového objemu

6.3.3.1 Význam kalcia v čerpací práci srdce

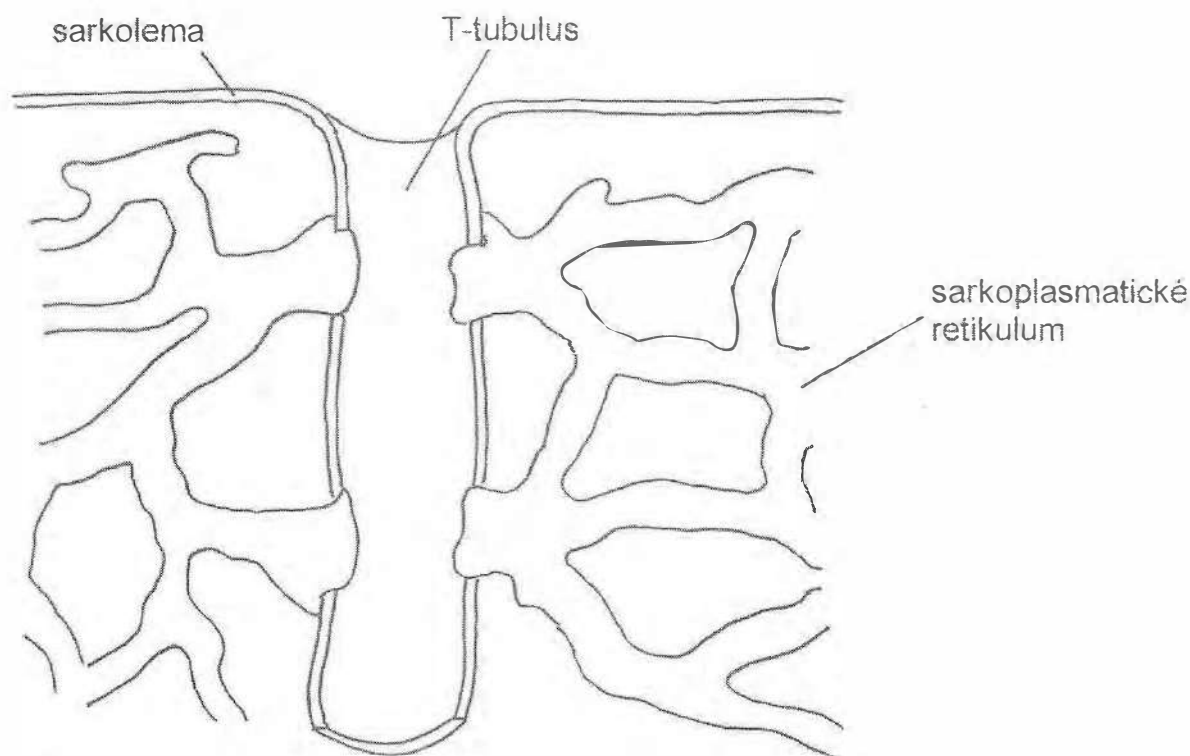
Přestože se předchozí text podrobně zabýval elektrickými ději v srdci, nelze zapomenout na skutečnost, že funkcí srdce je jeho **čerpací**, tedy mechanická **činnost**. Elektrické děje v myokardu představují pravidelnou rytmickou tvorbu vzruchů a jejich rozvedení po celém myokardu ve správném časovém sledu. Vzruch je pak pro každou srdeční buňku pouze pokynem k její kontrakci. Akční potenciál se tedy musí v buňce „přeměnit“ na svalový stah. Mechanismus, který to zajišťuje, se nazývá **spřažení excitace s kontrakcí** a zabezpečuje spojení elektrické a mechanické činnosti srdce. Převedení vzruchu (tedy pokynu ke kontrakci) z aktivované buněčné membrány k myofibrilám uvnitř buňky (tedy ke strukturám tuto kontrakci zajišťujícím) zprostředkovávají **kalciové ionty**. Význam hlavních iontů pro srdeční činnost je shrnut v tabulce 6.4.

Tab. 6.4 Význam hlavních kationtů pro srdeční činnost a hlavní důsledky změny jejich extracelulární koncentrace

<i>iont</i>	<i>vliv na elektrickou aktivitu</i>	<i>vliv na mechanickou aktivitu</i>	<i>hlavní význam extracelulární koncentrace</i>
Na ⁺	zodpovídá za depolarizaci u akčního potenciálu s rychlou depolarizací	0	při výrazném poklesu je srdce nevzrušivé
K ⁺	zodpovídá za klidový membránový potenciál	0	při výrazném zvýšení dochází k poklesu negativity klidového potenciálu, ztrátě vzrušivosti a zástavě srdce v diastole
Ca ²⁺	zodpovídá za depolarizaci u akčního potenciálu s pomalou depolarizací a za trvání akčního potenciálu	zprostředkovává spřažení excitace s kontrakcí	pokles vede ke snížení síly srdeční kontrakce, vzestup zvyšuje sílu kontrakce – výrazný vzestup vede až k zástavě srdce v systole

Vlna depolarizace se rychle rozšíří po sarkolemě buněk pracovního myokardu, jako by to bylo syncitium, a cestou systému T-tubulů se dostává i do nitra buňky

(T-tubuly jsou vlastně výběžky sarkolemy dovnitř do buňky, uvnitř T-tubulů je extracelulární prostředí – obr. 6.41). Během fáze plató se otevírají Ca^{2+} kanály a Ca^{2+} ionty proudí ve směru svého koncentračního gradientu do buňky. Toto kalcium by ještě nestačilo vyvolat kontrakci, ale vzestup koncentrace Ca^{2+} iontů v cytosolu otevře Ca^{2+} kanály v sarkoplazmatickém retikulu a díky proudu Ca^{2+} iontů z retikula se cytosolová koncentrace kalcia zvýší zhruba 100x a může vyvolat svalovou kontrakci.

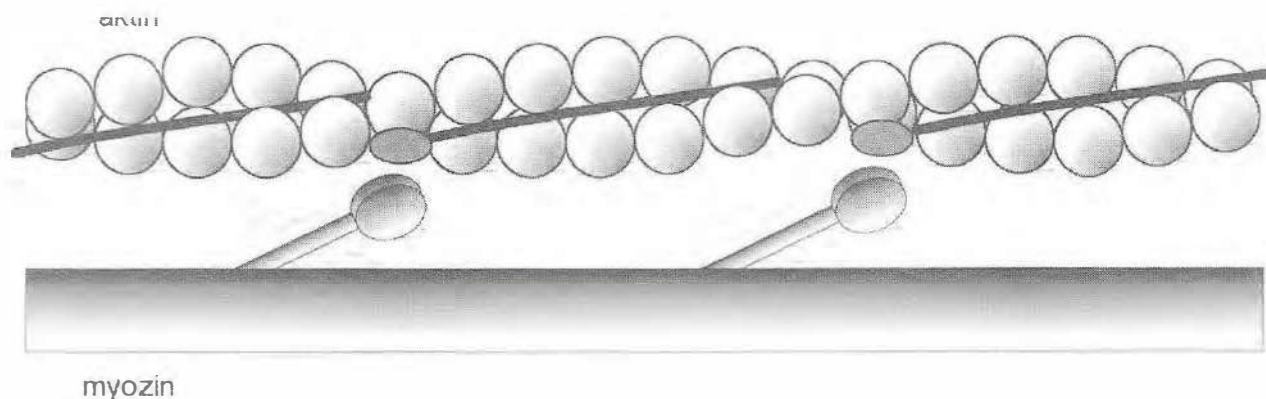


Obr. 6.41 Vztah T-tubulů a sarkoplazmatického retikula

6.3.3.2 Struktura kontraktálního aparátu myokardiální buňky

Mechanismus, kterým kalciové ionty kontrakci vyvolají, pochopíme nejlépe po objasnění struktury aktinových a myozinových filament (obr. 6.42). **Aktinová filamenta** jsou asi 1 μm dlouhá a 5–7 nm široká vlákna, tvořená dvěma řetězci kulovitých aktinových monomerů asi 5 nm v průměru. Tyto dva řetězce jsou kolem sebe obtočeny jako dvě šňůry perel, které se k sobě přiloží a zatočí. V pravidelných odstupech přibližně 40 nm jsou mezi aktinovými řetězci umístěny sférické molekuly troponinu spojené s vláknitým tropomyozínem, který je položen do rýhy mezi řetězci aktinu.

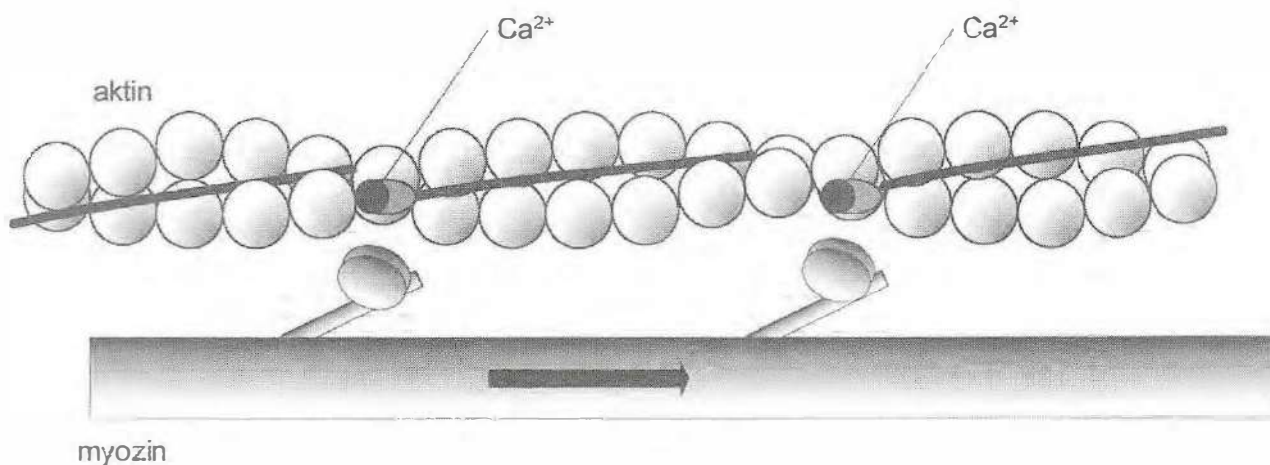
Molekula myozínu má tvar tenké tyčinky s kulovitým rozšířením na jednom konci. Tenké části molekuly jsou seřazeny ve svazcích a několik set takto uspořádaných molekul vytváří silné **myozinové vlákno**, které je přibližně 1,5 μm dlouhé. Vlákno má tvar závitnice a na něm se periodicky objevují již zmíněná kulovitá rozšíření vyčnívající do šesti stran proti aktinovým vláknům, přičemž proti jednomu vlákně aktinu se objevuje kulovité rozšíření (tzv. hlavice) každých 40 nm.



Obr. 6.42 Schéma struktury aktinových a myozinových filament

6.3.3.3 Koloběh kalcia během srdeční akce

Nejsou-li přítomny intracelulárně Ca^{2+} ionty v dostatečném množství (tj. myofibrily jsou v relaxovaném stavu), zabraňují tropomyozinová vlákna svým umístěním vzniku vazby mezi aktinem a myozínem. Ca^{2+} ionty se, jakmile jejich koncentrace v cytosolu během akčního potenciálu stoupne, začnou vázat na troponin a změna konformace troponin – tropomyozinového komplexu odblokuje na aktinových filamentech aktivní místa pro vytvoření elektrostatické vazby s hlavicemi myozínu (konkrétně se vláknitý tropomyozin, který do té doby aktivní místa zakrýval, zanoří hlouběji do rýhy mezi obě aktinová vlákna, takže přestane aktivní místa překrývat). Výsledkem této vazby je aktivace ATP-ázové aktivity myozinové hlavičky a následné „ohnutí“ myozinové hlavičky (obr. 6.43), které způsobí posun aktinových vláken po myozinových, a tím i svalovou kontrakci. Při tomto ději se tedy štěpí ATP (kontrakce vyžaduje energii!).



Obr. 6.43

Ca^{2+} ionty zprostředkovávají aktivaci ATP-ázové aktivity myozinové hlavičky a následné „ohnutí“ myozinové hlavičky, čímž způsobí posun aktinových vláken po myozinových, a tím i svalovou kontrakci.

Celý proces vyplavení kalcia do cytosolu a následné spuštění svalové kontrakce je velmi rychlý: od počátku depolarizace srdeční buňky (elektrický pokyn) do zahájení stahu jejího kontraktálního aparátu (mechanická odezva) uplyne jen asi 60 ms (viz obr. 6.29).

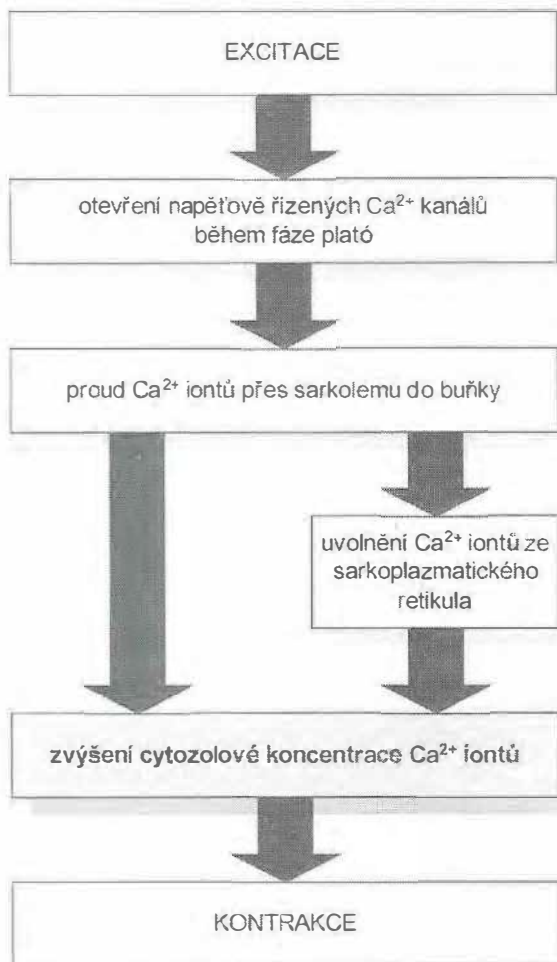
Na konci fáze plató ustává proud Ca^{2+} iontů do buňky a Ca^{2+} kanály v sarkoplazmatickém retikulu se uzavírají a současně Ca^{2+} ATP-ázová pumpa ve stěně sarkoplazmatického retikula začne aktivně přečerpávat kalcium z cytosolu zpět do retikula. Část Ca^{2+} iontů je z buňky odstraněno prostřednictvím sarkolemového Ca^{2+} - Na^{+} antiportu. Výsledkem je pokles cytosolové koncentrace Ca^{2+} kalcia a uvolnění Ca^{2+} iontů z vazby na troponin. Uvolnění této vazby umožní tropomyozinu znovu zablokovat aktivní místa na aktinovém vlákně a následuje relaxace – tedy návrat myofibrilů do původní polohy. Také při tomto ději se díky Ca^{2+} ATP-ázové pumpě štěpí ATP a tedy i relaxace vyžaduje energii.

Z uvedeného je zřejmé, že v buňkách myokardu musí fungovat koloběh kalciových iontů, které jsou střídavě k myofibrilám přiváděny a od nich čerpány. Pokud by se totiž Ca^{2+} ionty k myofibrilám nedostaly, byl by myokard trvale relaxován; pokud by nebyly odčerpávány, byl by trvale kontrahován. Proto mají také mimořádný význam Ca^{2+} kanály, které přivádějí během fáze plató Ca^{2+} ionty z extracelulárního prostředí ve směru jejich koncentračního gradientu do buňky. Tím zajišťují nejen dostatečně dlouhou refrakterní fázi, ale i dostatek Ca^{2+} iontů pro zpuštění následných dějů, nutných pro zahájení kontrakce (obr. 6.44).

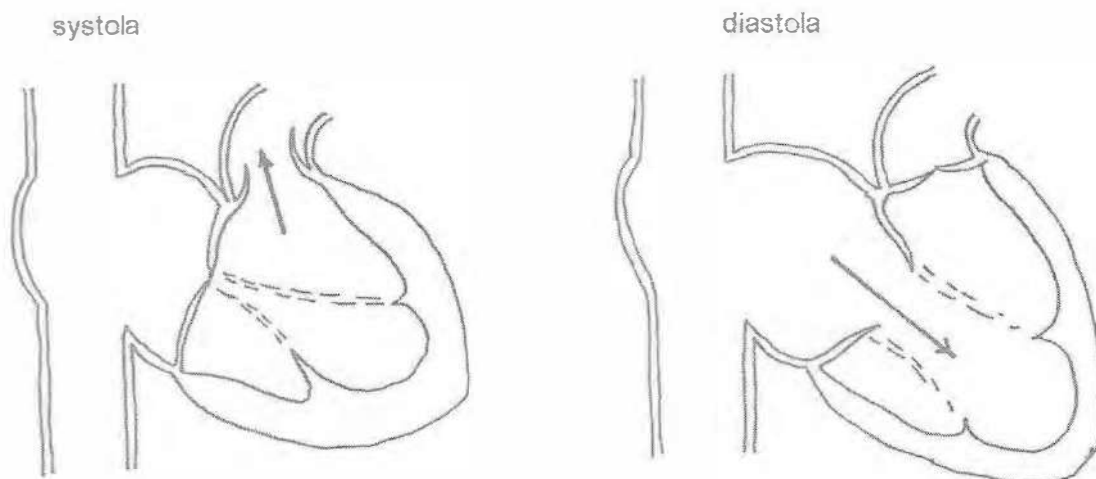
6.3.3.4 Význam chlopní pro mechanickou činnost srdce

Jak již bylo řečeno, elektrické děje v srdci spouští jeho mechanickou činnost: vzruch je prostřednictvím kalciových iontů převeden v kontrakci myokardiálního vlákna. Pokud ale má pravidelné střídání kontrakce a relaxace vést k přečerpávání krve z žilního do tepenného systému, musí také správně fungovat srdeční chlopně (obr. 6.45).

Chlopně jsou v srdci umístěny jednak ve vstupu do komor a jednak ve výstupu z komor. Jsou to tenké velmi ohebné vazivové plátky pokryté z obou stran endotelem a ukotvené svojí základnou ve vazivovém „skeletu“ srdce. **Atrioventrikulární (cípaté) chlopně** zabraňují návratu krve do předsíní při systole komor, **semilunární chlopně** brání regurgitaci krve z velkých tepen do komor během diastoly. Otvírání a uzavírání chlopní se děje především pasivně – tlakovými změnami v srdečních dutinách a velkých cévách. Pohyb chlopní však zase obráceně ovlivňuje čerpací práci myokardu – zajišťuje totiž náležitý jednosměrný tok krve srdečními dutinami. Pro funkci atrioventrikulárních chlopní mají velký význam také papilární svaly, které vycházejí z myokardu jednotlivých komor a prostřednictvím chordae tendineae se upínají na volné konce chlopní: jejich úkolem je zabránit překlopení chlopní do předsíní a tedy i zajistit jejich správné uzavření.



Obr. 6.44 Schematické znázornění průběhu spřažení excitace s kontrakcí v kardiomyocytu

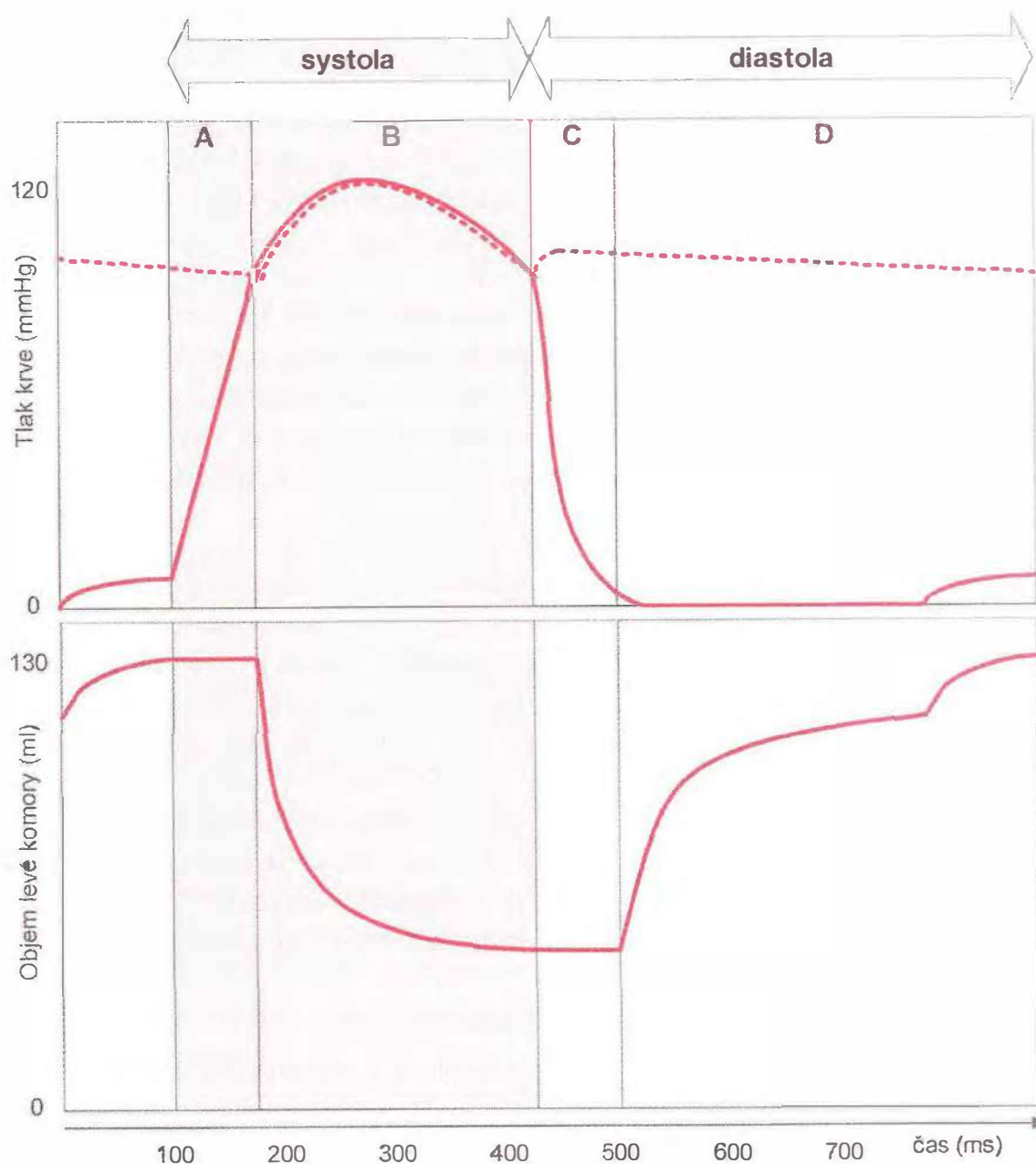


Obr. 6.45 Funkce srdečních chlopní na příkladu levé komory

Během ejekční fáze systoly komor (vlevo) umožňuje otevření semilunárních chlopní vypuzení krve do aorty a současně uzavřené cípaté chlopně brání návratu krve do předsíně. Během plnicí fáze diastoly komor (vpravo) naopak otevření cípatých chlopní umožňuje plnění komory a uzavřené semilunární chlopně brání regurgitaci krve z aorty do komory. Během izovolumických fází (jak systoly tak diastoly) jsou všechny chlopně uzavřeny.

6.3.3.5 Fáze srdečního cyklu (srdeční revoluce)

V obou základních částech srdečního cyklu, tedy v systole i diastole, můžeme rozlišit jednotlivé fáze podle tlakových a objemových změn v srdečních komorách. Obecně lze tyto fáze charakterizovat podle toho, která ze změn je dominantní: buď se mění tlak v komorách aniž by se měnil jejich objem, nebo se naopak mění objem komor při relativně malé změně nitrokomorového tlaku (obr. 6.46).



Obr. 6.46 Průběh tlaku krve v levé komoře (nahore – plná čára) a v aortě (nahore – přerušovaná čára) a průběh objemu levé komory (dole) během srdeční revoluce

Fáze systoly: A – fáze izovolumické kontrakce, B – ejekční fáze.

Fáze diastoly: C – fáze izovolumické relaxace, D – plnicí fáze.

Podle toho rozlišujeme **dvě fáze systoly**:

- fázi **izovolumické kontrakce**, kdy roste v komorách tlak, ale objem se nemění,
- **ejekční** (vypuzovací) fázi, kdy je tlak v komorách poměrně stálý a jejich objem se zmenšuje.

Podobně pak rozlišujeme **dvě fáze diastoly**:

- fázi **izovolumické relaxace**, kdy nitrokomorový tlak klesá a objem se nemění,
- **plnicí** fázi, kdy objem komor roste, aniž by se měnil tlak v komorách.

6.3.3.5.1 Fáze izovolumické kontrakce (A na obr. 6.46)

Začátek komorové kontrakce odpovídá na EKG vrcholu kmitu R (viz kapitolu 6.8.5.2) a na fonokardiogramu první ozvě (viz kapitolu 6.8.1). Kontrakce komorového myokardu vede na začátku systoly komor ke **vzrůstu nitrokomorového tlaku**, který téměř okamžitě převyší tlak v předsíních a způsobí uzavření atrioventrikulárních chlopní. A protože i semilunární chlopně jsou v tuto chvíli stále ještě uzavřeny (tlak v komorách je menší než ve velkých tepnách), vede pokračující kontrakce komorového myokardu k dalšímu rychlému vzestupu tlaku v komorách (myokard komor se stahuje kolem nestlačitelné kapaliny). Objem komor se v této fázi nemění (proto název fáze: izovolumická), protože chlopně na jejich vstupech i výstupech jsou uzavřeny. Při normální klidové srdeční frekvenci trvá fáze izovolumické kontrakce asi 60 ms.

6.3.3.5.2 Ejekční (vypuzovací) fáze (B na obr. 6.46)

Jakmile nitrokomorový tlak přesáhne diastolický tlak ve velkých tepnách (tj. v aortě a plicnici), otevřou se poloměsíčitě chlopně a **krev je vypuzována do tepen** velkého a malého oběhu. Asi do poloviny fáze tlak v komorách ještě mírně stoupá, pak až do konce systoly klesá. Jakmile dosáhne hodnoty nižší, než je ve velkých tepnách, uzavřou se poloměsíčitě chlopně a systola končí. Ve vypuzovací fázi dosáhne tedy nitrokomorový tlak své nejvyšší hodnoty (systolický tlak komory), normálně v levé komoře 120–140 mmHg, v pravé 20–30 mmHg. Objem komor se naopak zmenší až na své minimum: ze 130 ml, které každá komora obsahuje před začátkem systoly, se v klidu vypudí kolem 70 ml (**tepový** nebo též **systolický objem**).

Poměr tepového objemu k objemu komory na konci diastoly se označuje jako **ejekční frakce**:

$$EF = TO/KDO$$

kde: EF je ejekční frakce (bezrozměrná jednotka, v anglosaské literatuře se však uvádí v procentech),
TO je tepový (systolický) objem (v ml),
KDO je objem krve v komoře na konci diastoly (konečný diastolický objem v ml).

EF je nejrozšířenější ukazatel mechanické (čerpací) funkce levé komory (stanovuje se z dvourozměrné echokardiografie – viz kapitolu 6.8.4 – nebo z levostranné ventri-

kulografie), normálně je u zdravého člověka hodnota EF větší než 60%, hodnoty pod 50% jsou již patologické.

Během této fáze dochází také tahem za vazivový prstenec baze srdeční ke zvětšení objemu síní a tím i k jejich zrychlenému plnění. Ejekční fáze trvá za klidových podmínek asi 200 ms.

6.3.3.5.3 Fáze izovolumické relaxace (C na obr. 6.46)

Podobně jako systola, začíná i diastola krátkou fází, kdy jsou všechny chlopně uzavřeny. Tato fáze začíná uzavřením semilunárních chlopní v okamžiku, kdy klesající tlak v komorách dosáhne úrovně tlaku ve velkých tepnách. Uzávěr aortální chlopně se projeví na křivce průběhu aortálního tlaku typickým zářezem (viz kapitolu 6.4.2 a obr. 6.56). Relaxace myokardu vede pak k rychlému **poklesu nitrokomorového tlaku** až na hodnotu nižší než je v síních. V tomto okamžiku se otvírají atrioventrikulární chlopně a komory se mohou začít plnit; fáze izovolumické relaxace trvá asi 50 ms.

6.3.3.5.4 Plnicí fáze (D na obr. 46)

Hned na začátku fáze se nitrokomorový tlak snižuje na svoji nejnižší hodnotu – v obou komorách poklesne téměř až k nule (tzv. **diastolický tlak komory**) a během plnicí fáze jen mírně stoupne: v levé komoře dosáhne na konci diastoly nejvýše hodnoty 16 mm Hg (2,0 kPa). Tato hodnota se nazývá **konečný diastolický tlak** levé komory a je ukazatelem její diastolické funkce. Zvyšuje se totiž při patologických změnách vedoucích ke zvýšené tuhosti komorové stěny.

Objem komor naproti tomu roste a průběh jeho zvětšování rozděluje plnicí fázi na 3 podfáze:

- zpočátku roste objem rychle (**fáze rychlého plnění komor**),
- potom pomaleji (fáze pomalého plnění komor, tzv. **diastáza**),
- na závěr se růst objemu komor mírně zrychlí v důsledku **systoly síní**.

Fáze rychlého plnění: Největší vzrůst objemu komor proběhne hned po otevření cípatých chlopní. Krev, která se během systoly komor nahromadila díky kontinuálnímu žilnímu návratu v předsíních, vnikne během krátké chvíle do komor. Tlak v této fázi proto klesá nejen v komorách (jejichž relaxovaná stěna nevyvíjí na obsah komor žádnou sílu), ale i v předsíních (které se téměř vyprázdní).

Diastáza: Během fáze pomalého plnění teče krev, která se vrací žilami systémového i plicního oběhu, přes předsíně rovnou do komor. Tento malý a postupný příspěvek k celkovému plnění komor je doprovázen velmi mírným postupným vzestupem tlaku v komorách, předsíních i velkých žilách (viz též kapitolu 6.6.2).

Systola předsíní: Při klidové srdeční frekvenci se komory prakticky naplní krví ještě dříve, než dojde v samém závěru plnicí fáze k systole předsíní. Systola předsíní se tak podílí na náplni komor jen asi 8 % celkové náplně na konci diastoly. Jestliže však srdeční frekvence stoupá (např. při tělesné námaze), zkracuje se diastola více než systola, takže komory se během plnicí fáze nestačí zcela naplnit pouhou svojí relaxací.

Systola předsíní pak hraje při plnění komor významnou úlohu (v klinické praxi se můžeme setkat se situací, kdy systola předsíní chybí se všemi uvedenými důsledky např. u tzv. fibrilace předsíní).

Systola předsíní způsobí malý ale typický vzestup tlaku v komorách – tzv. **konečný diastolický tlak** komor (jak již bylo řečeno, tato hodnota vypovídá o poddajnosti resp. tuhosti komorové stěny – čím je stěna komory tužší, tím je tento vzestup větší). Vzestup tlaku nastane při systole předsíní také v předsíních a ve velkých žilách (protože mezi žilami ústícími do předsíní a předsíněmi nejsou chlopně, je část krve vypuzena systolou síní také zpět do velkých žil – viz kap. 6.6.2 – flebogram).

Plnicí fáze trvá v klidu 400–500 ms, při rostoucí tepové frekvenci se právě tato fáze srdečního cyklu nejvíce zkracuje.

Celá srdeční revoluce pak trvá při průměrné srdeční frekvenci (72 tepů za minutu) celkem 0,83 s.

6.3.3.6 Mechanika kontrakce

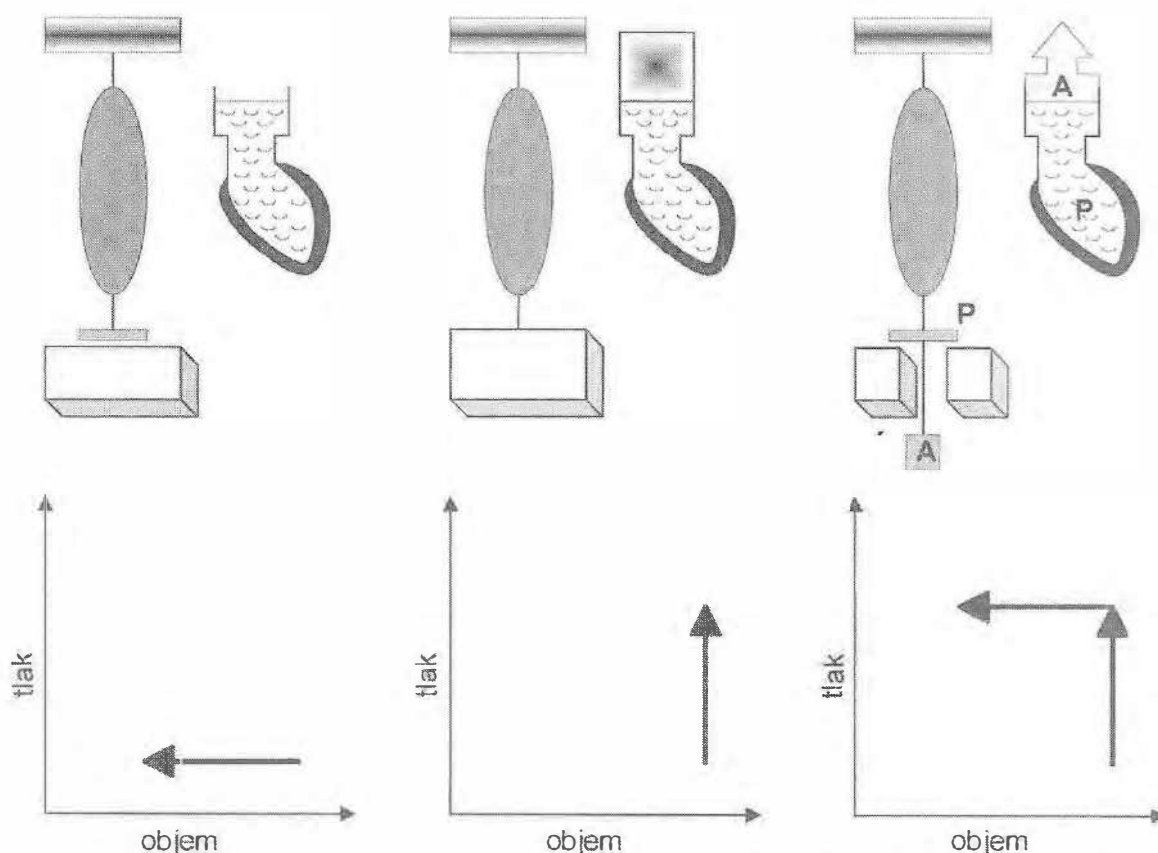
Mechanické vlastnosti srdečního svalu je možné srovnat s vlastnostmi příčně pruhovaného svalu (obr. 6.47). Zatížený sval se po podráždění může aktivně kontrahovat, jeho délka se zkracuje, napětí ve svalu se nemění – hovoříme o **izotonické kontrakci**. V případě myokardu představuje zátěž plnicí tlak komory a vyjádříme-li izotonický stah v tlakově-objemovém diagramu, vidíme změnu objemu komory za stálého nitrokomorového tlaku. Je-li naopak délka svalu konstantní a sval vyvíjí tenzi, hovoříme o kontrakci izometrické, v případě myokardu raději o **kontrakci izovolumické**. Při srdeční činnosti na sebe oba typy kontrakce navazují: nejprve roste nitrokomorový tlak, zatímco objem komory zůstává stálý (izovolumická fáze) a teprve po překonání diastolického tlaku v aortě či a. pulmonalis (nebo v případě kosterního svalu hmotnosti břemene) přechází kontrakce myokardu do izotonické fáze.

Z uvedeného vyplývá, že myokard překonává při své kontrakci dvě různé zátěže:

- zátěž, kterou musí komorový myokard překonat při izovolumické kontrakci, aby mohl přejít do kontrakce izotonické (tato zátěž je rovna tlaku, při které se otvírají semilunární chlopně a na obrázku je označena A – z anglického afterload = **dotížení**).
- zátěž, která u relaxovaného svalu určuje jeho počáteční délku, z níž pak začíná kontrakce (v srdečních komorách má paralelu v plnicím tlaku, tedy v tlaku na konci diastoly a na obrázku je označena P – z anglického preload = **předtížení**).

6.3.3.7 Čerpací funkce srdce

Vyneseme-li vztah tlaku v komoře a náplně komory na konci diastoly do tlakově-objemového diagramu, uvidíme, že při vzestupu plnicího tlaku (tj. tlaku v dutině komory na konci diastoly) stoupá zprvu objem komory více, při dalším vzestupu tlaku se však mění již jen málo. Tento vztah je dán křivkou, jež má exponenciální charakter (obr. 6.48) a na níž je dobře vidět závislost poddajnosti komory na její momentální náplni.



Obr. 6.47 Izotonická (vlevo) a izometrická (uprostřed) kontrakce kosterního svalu a kombinace obou typů kontrakce (vpravo)

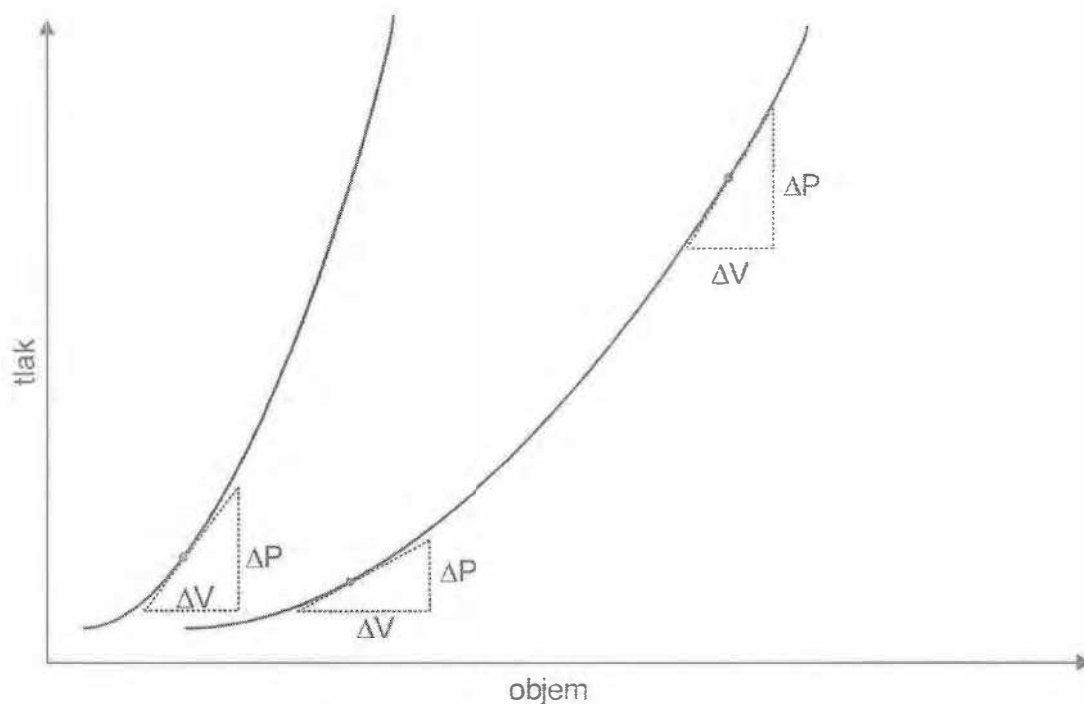
P – preload, A – afterload

Analogie u myokardu je izotonická (vlevo) a izovolumická kontrakce (uprostřed). Průběh systoly znamená následnou kombinaci obou typů kontrakce, přitom komora musí překonat 2 zátěže.

Poddajnost komory srdeční je její důležitou diastolickou fyzikální vlastností, jde o přírůstek objemu ku přírůstku plnicího tlaku (V/P), který s rostoucí náplní komory klesá. Reciproční hodnotou k poddajnosti je **tuhost** (P/V), která naopak s rostoucí náplní komory stoupá. Poddajnost a tuhost komory lze chápat tak, že čím více se při určitém zvýšení tlaku komora roztáhne, tím je poddajnější, a naopak, čím více stoupne tlak při určitém zvýšení náplně, tím je komora tužší.

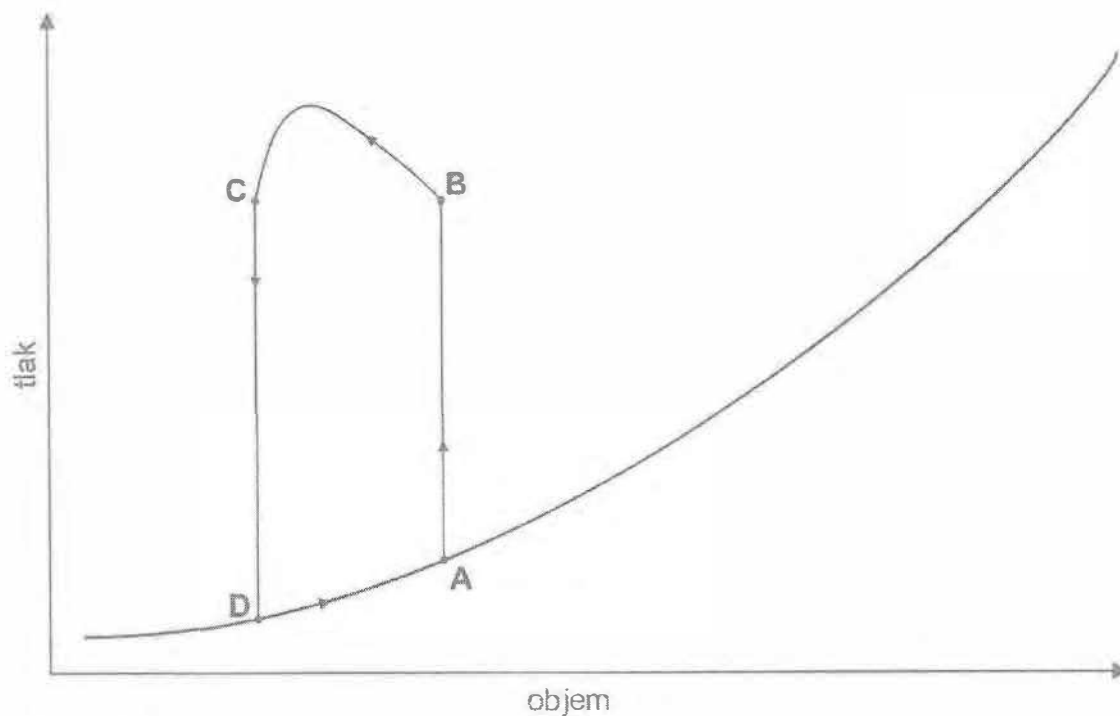
Změny komorového objemu a tlaku v průběhu normálního srdečního cyklu vytváří v tlakově objemovém diagramu uzavřenou smyčku, která se nazývá **pracovní diagram komory**, nebo také tlakově-objemový diagram komory (obr. 6.49).

Diagram začíná v bodě A, kde také začíná systola izovolumickým vzrůstem nitrokomorového tlaku. Úsek AB diagramu tak odpovídá fázi izovolumické kontrakce. Po dosažení hodnoty diastolického tlaku ve velkých tepnách se otevřou poloměsíčné chlopně a začíná vypuzovací fáze (úsek BC). Během ní se mění především objem komor. Následuje fáze izovolumické relaxace (úsek CD) a po otevření cípatých chlopní se komory opět plní krví – plnicí fáze (úsek DA).



Obr. 6.48 Vztah objemu komory a tlaku v komoře

Průběh křivky vysvětluje skutečnost, že poddajnost komory závisí na velikosti náplně komory.

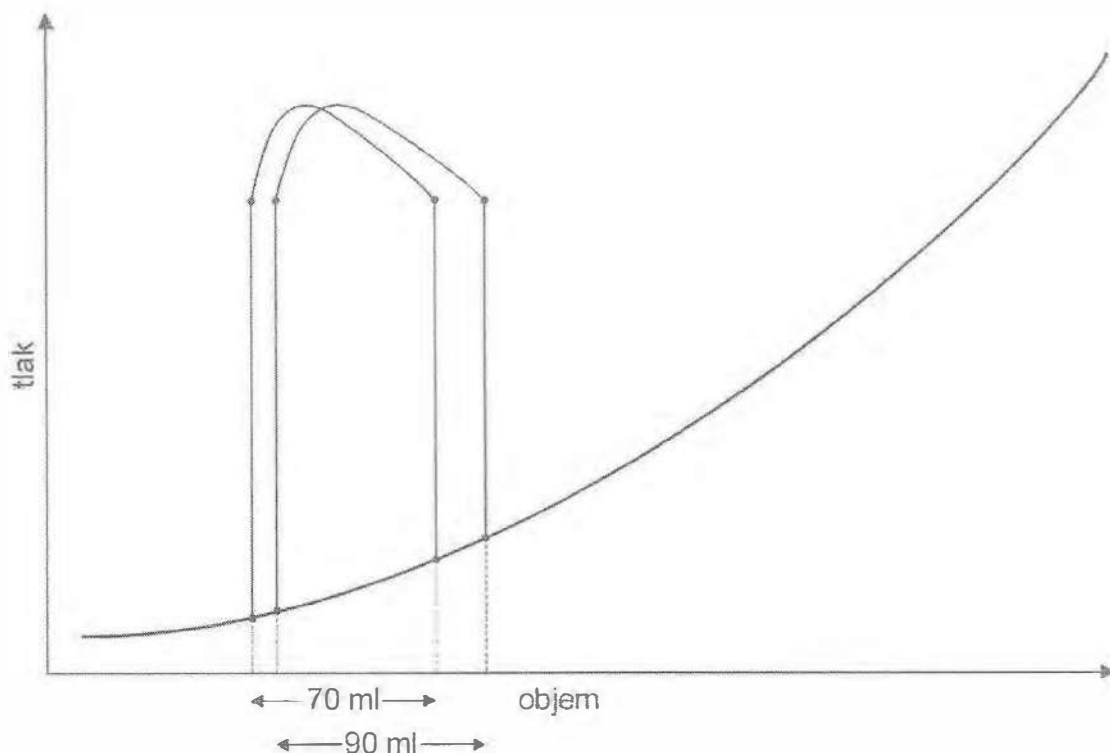


Obr. 6.49 Pracovní diagram komory

Úsek AB diagramu odpovídá fázi izovolumické kontrakce, úsek BC vypuzovací fázi, úsek CD fázi izovolumické relaxace a úsek DA plnicí fázi

6.3.3.8 Starlingův zákon

Za normálních podmínek činí objem komory na konci diastoly asi 130 ml a této náplni komory odpovídá tepový objem (množství krve, které komora vypudí při jedné systole) asi 70 ml (obr. 6.50). Jestliže se zvýší venózní návrat krve na 180 ml, zvýší se tepový objem komory asi na 90 ml. Toto zvýšení tepového objemu nesouvisí se systolickým ani diastolickým tlakem ve velkých tepnách a jde tedy o autoregulační schopnost srdce kompenzovat zvýšené plnění komory v diastole zvýšením vypuzeného objemu v systole. Tato závislost velikosti tepového objemu komory na její diastolické náplni se nazývá Starlingův zákon, nebo také Frankův-Starlingův mechanismus.



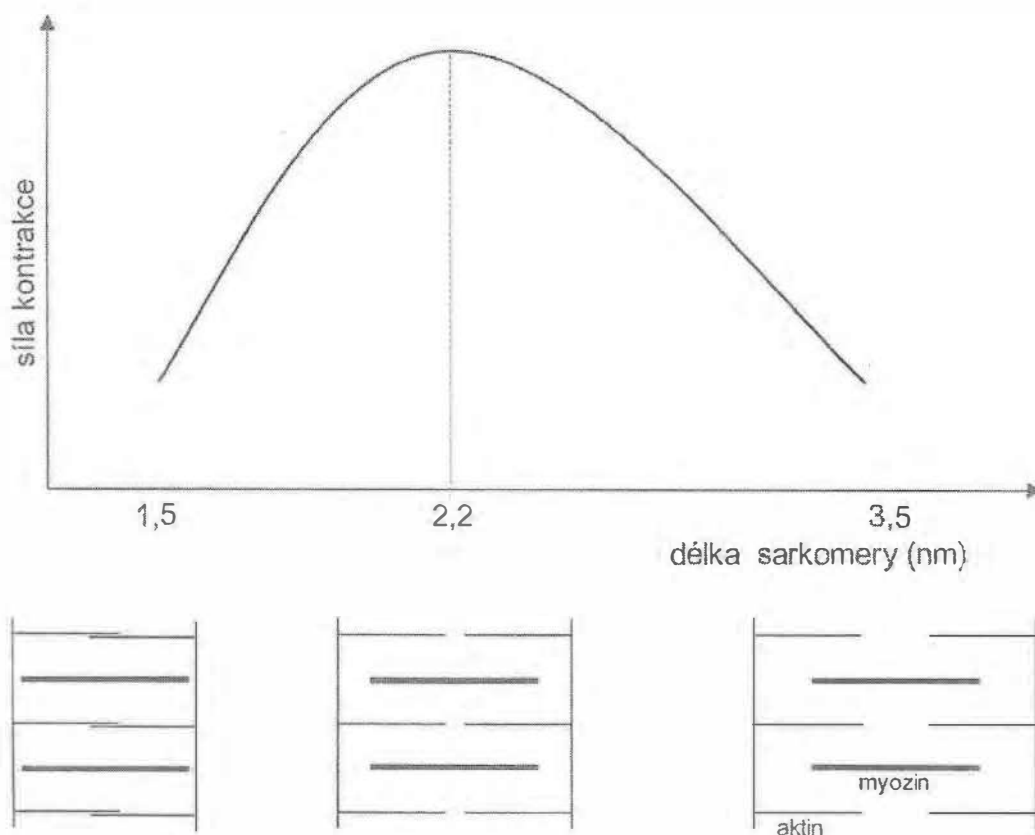
Obr. 6.50 Starlingův zákon

Větší náplň komory na konci diastoly znamená větší tepový objem.

Na úrovni srdečního vlákna tento zákon znamená, že **vyvinutá síla kontrakce srdečního vlákna je funkcí jeho počáteční délky**: čím více budou srdeční vlákna na začátku kontrakce protažena, tím větší bude síla jejich kontrakce. Pro tento mechanismus se někdy užívá také výraz **heterometrický mechanismus** regulace síly stahu.

Z kapitoly 6.3.3.2 již víme, že kontrakce je způsobena vytvořením vazeb mezi aktinovými a myozinovými filamenti. Počet těchto vazeb pak určuje sílu kontrakce (čím více vazeb, tím větší síla). Jinými slovy síla kontrakce srdečního svalu je regulována počtem vazeb mezi aktinovými a myozinovými filamenti. Jeden z mechanismů, který určuje tento počet vazeb je dán délkou srdečního vlákna, resp. délkou sarkomery (obr. 6.51). Je-li sarkomera značně zkrácena, vlákna aktinu a myozínu se

nejen překrývají, ale aktinová vlákna se navíc zasunují i na druhou stranu sarkomery, kde brání vzniku vazeb mezi aktinem a myozínem. Počet vazeb a tím i síla kontrakce se snižují. Jak se vlákna myokardu protahují, zmenšuje se i toto nežádoucí dvojí překrývání myofilament a zvyšuje se počet interakcí mezi aktinem a myozínem a tedy i síla stahu. Optimální délka sarkomery je 2,2 μm – při této délce je vazeb maximum. Když se sarkomera prodlouží do té míry, že počet kontaktů mezi aktinovými a myozinovými vlákny díky vzdálenosti ubývá, síla kontrakce opět klesá. Zatímco kosterní sval pracuje v oblasti optimální délky sarkomery, srdeční sval pracuje na vzestupné části křivky. V praxi to znamená, že protažení srdečního svalu znamená zvýšení síly jeho stahu, což je podstata Starlingova zákona.

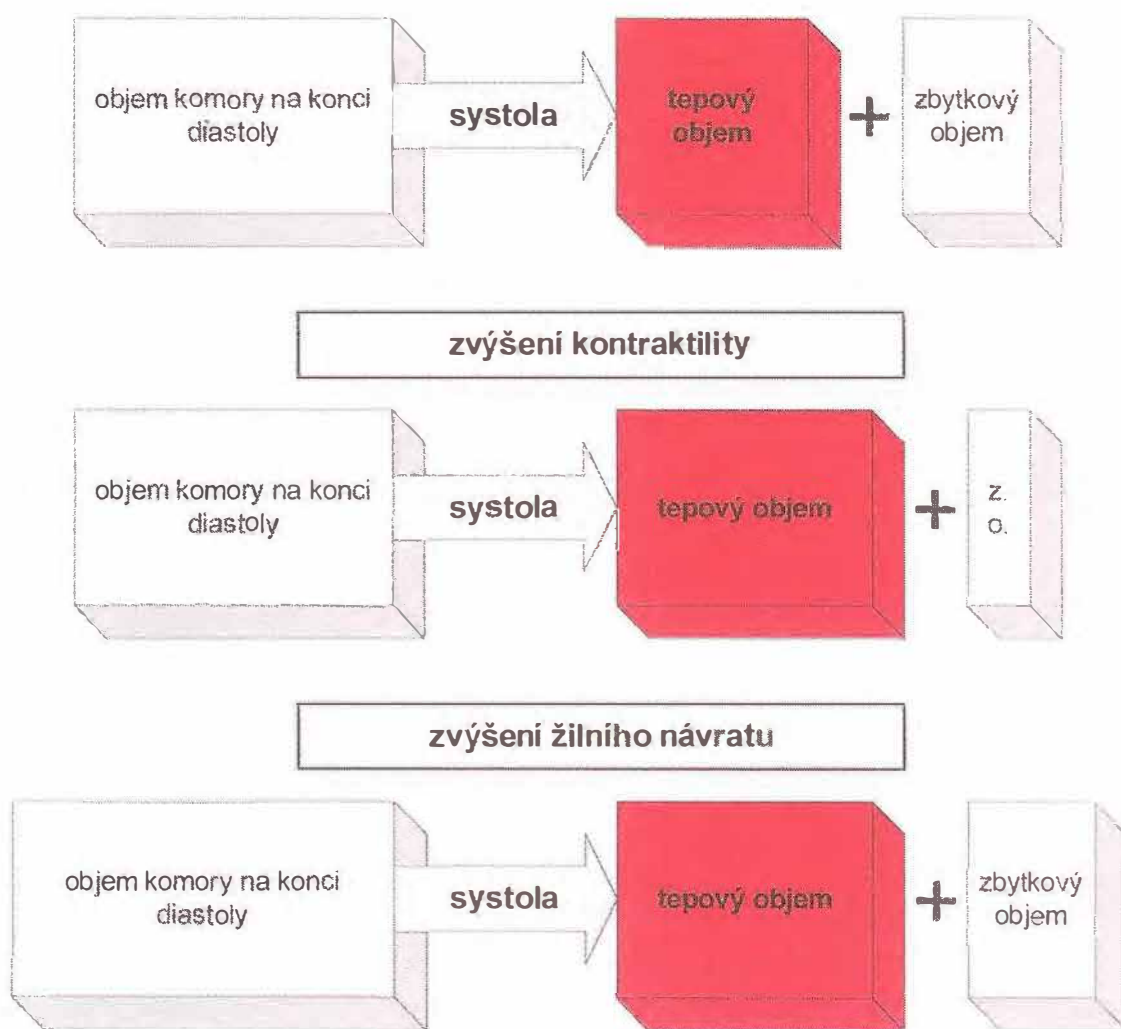


Obr. 6.51 Gordonova křivka, vyjadřující závislost síly kontrakce na výchozí délce sarkomery

Protože obě komory jsou uspořádány sériově, musí být jejich minutové objemy stejné. A protože komory tepou ve stejné frekvenci, musí být rovnováha mezi jejich minutovými objemy udržována zajištěním odpovídajících tepových objemů. To je zajištěno Starlingovým zákonem: stoupne-li např. tepový objem pravé komory, začne do levé komory přitékat více krve, zvětšení její náplně vede ke zvýšení jejího tepového objemu a minutový objem obou komor se vyrovná.

6.3.3.9 Mechanismy řízení tepového objemu

Zvýšení tepového objemu může v podstatě nastat dvojitým mechanismem (obr. 6.52): buď zvýšením kontraktility (tedy zvýšením inotropie), nebo zvýšením předtížení (zvýšeným žilním návratem). Jinými slovy lze říci, že síla myokardiální kontrakce závisí na počtu interakcí mezi aktinem a myozinem (viz kapitolu 6.3.3.3), přitom ke zvýšení počtu těchto interakcí může dojít buď zvýšeným počtem volných aktivních míst na aktinových vlákních v důsledky větší cytosolové koncentrace kalciových iontů nebo zvýšeným počtem myozinových hlavic, které jsou v kontaktu s aktinovým vláknem.



Obr. 6.52 Homeometrický (zvýšení kontraktility) a heterometrický (Starlingův zákon) mechanismus zvýšení tepového objemu

První mechanismus představuje zvýšení inotropie a nazývá se někdy také **homeometrický mechanismus** regulace síly stahu, jeho typickým příkladem je účinek sympatiku na myokard (kapitola 6.3.3.9.2).

Druhý mechanismus je dán skutečností, že prodloužení výchozí délky myokardiální sarkomery (viz kapitolu 6.3.3.8) zvyšuje počet interakcí mezi aktinem a myozinem (viz obr. 6.51). Tato skutečnost byla popsána nejprve Frankem na izolovaném srdečním svalu a později Starlingem na intaktním srdci in situ. Proto se popsáný jev nazývá **Frankův-Starlingův, neboli heterometrický mechanismus**.

Z pohledu místa, odkud je regulační mechanismus ovládán se řízení tepového objemu účastní jednak vnitřní **intrakardiální regulace**, jednak regulace zevní – **extrakardiální**.

6.3.3.9.1 Intrakardiální regulace

Podobně jako je srdce schopno si samo vytvářet vzruchy, je schopno také samo měnit sílu svalové kontrakce myokardu. To v praxi znamená, že i po úplné denervaci (s jakou se setkáme např. u pacientů po transplantaci srdce) může srdce svůj výkon uzpůsobit aktuálním požadavkům oběhového aparátu. Je ale třeba podotknout, že v uvedeném příkladě se na tomto uzpůsobení nepodílejí jen vnitřní řídicí regulace, ale i regulace hormonální, tedy zevní.

Jednoznačně nejvýznamnějším intrakardiálním regulačním postupem uzpůsobení tepového objemu aktuálním hemodynamickým podmínkám a jeho podkladem je již zmíněný **Starlingův zákon** (viz kapitolu 6.3.3.8).

Druhým intrakardiálním mechanismem zvýšení síly kontrakce je **efekt zrychlené tepové frekvence**. Jeho podstatou je narozdíl od Frankova-Starlingova mechanismu zvýšení inotropie. Větší počet srdečních akcí za minutu způsobuje zvýšenou hladinu Ca^{2+} iontů v cytosolu. Při každé akci se totiž do cytosolu dostává určité množství Ca^{2+} iontů. Jestliže se srdeční akce zkracují, je toto množství sice v důsledku zkrácení fáze plató menší, ale větší počet akcí za minutu nakonec celkovou nabídku Ca^{2+} iontů v cytosolu zvyšuje a výsledkem zrychlené tepové frekvence je tak také zvýšená síla kontrakce.

A konečně třetím intrakardiálním mechanismem zvýšení síly kontrakce je **efekt předčasného stahu**, tzv. extrasystoly. Kontrakce myokardu při předčasném stahu je slabší než normálně, ale následná kontrakce je velmi silná – tzv. **postextrasystolická potenciace**. Podstatou tohoto jevu je jednak Frankův-Starlingův mechanismus, neboť pro předčasný stah je typický snížený žilní návrat a tedy pro následný normální stah je k dispozici větší množství vracející se krve, a jednak zvýšená inotropie: během akce následující po předčasném stahu se v důsledku prodloužení fáze plató zvyšuje cytosolová koncentrace Ca^{2+} iontů.

6.3.3.9.2 Extrakardiální regulace

Přestože je srdce vybaveno účinnými vnitřními regulačními mechanismy, pro řízení velikosti tepového objemu jsou neméně důležité i mechanismy zevní. Zjednodušeně je můžeme rozdělit na nervové a humorální.

- **Nervové řízení**

Sympatikus působí pozitivně inotropně na myokard předsíní i komor. Noradrenalin, který se uvolňuje z postgangliových nervových zakončení sympatiku se navazuje na -adrenergní receptory membrány myokardiálních buněk. Tato vazba aktivuje adenylátcyklázu a zvýšená koncentrace cyklického AMP je pak příčinou aktivace proteinkináz, které katalyzují fosforylaci některých sarkolemálních proteinů. Fosforylované proteiny pak stimulují Ca^{2+} kanály v sarkolemě (které jsou tedy nejen napěťově, ale i chemicky řízené) a zvyšuje průnik Ca^{2+} iontů během fáze plató do srdečních buněk a tím i jejich zvýšené vyplavení ze sarkoplazmatického retikula (obr. 6.53). Tím se vysvětluje větší síla kontrakce i kratší kontrakční doba.

Parasympatikus působí negativně inotropně, přestože komorový myokard má velmi sporou parasympatickou inervaci. Mechanismus tohoto účinku je dvojitý, v obou případech je však zprostředkován antagonistickým působením na sympatikus: acetylcholin, který je uvolňován z postgangliových vláken vagu jednak inhibuje uvolňování noradrenalinu z nervových zakončení sympatiku a jednak tlumí produkci cyklického AMP v buňkách myokardu.

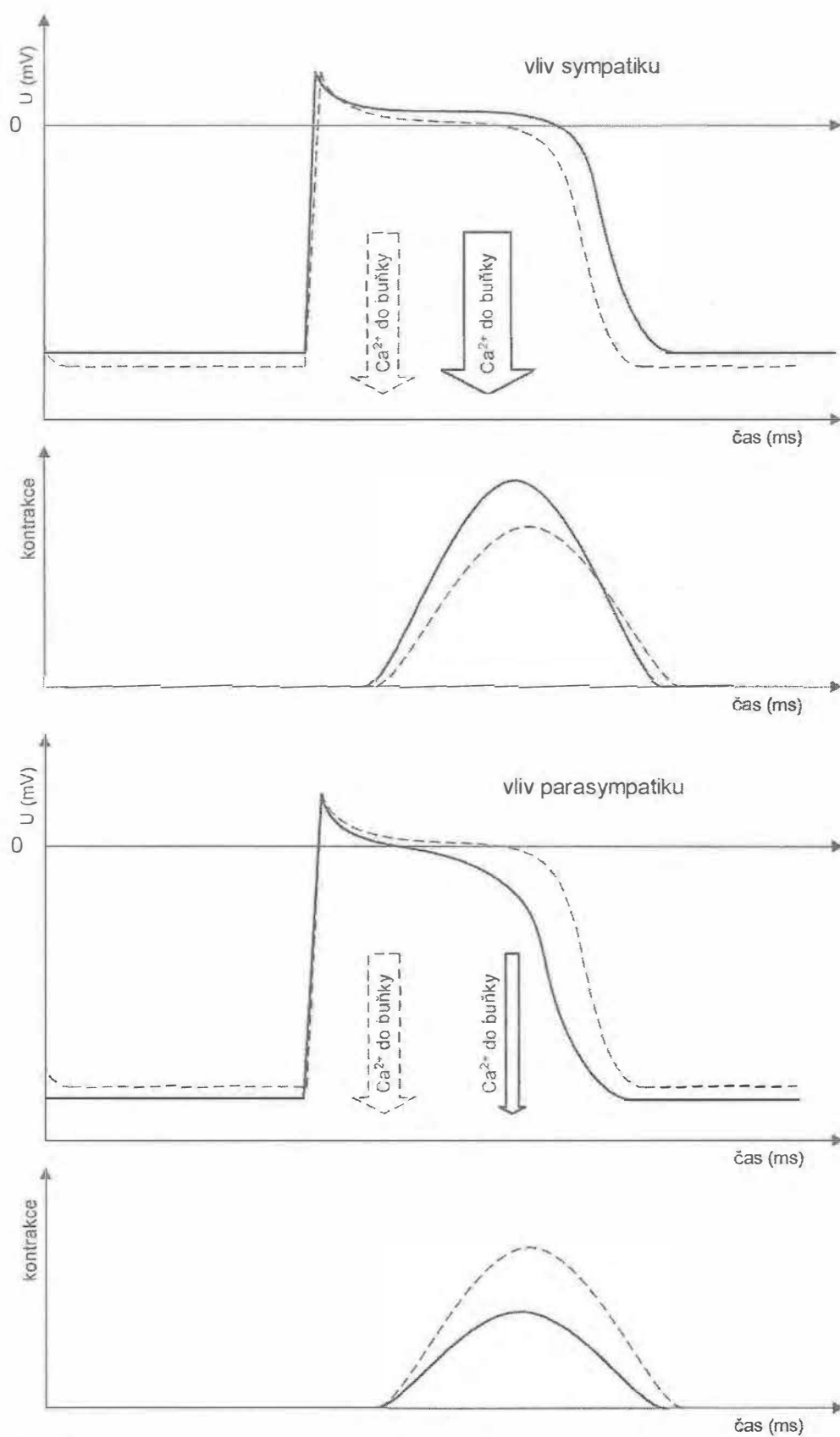
- **Humorální řízení**

V srdečních buňkách vznikají v době embryonálního vývoje specifické receptory reagující přímo s katecholaminy a acetylcholinem. Pro katecholaminy jsou to tzv. adrenergní receptory beta, které reagují přímo na **noradrenalin i adrenalin**. Jejich stimulace vyvolává stejnou odpověď jako podráždění sympatiku, tedy: pozitivně chronotropní, inotropní, dromotropní i bathmotropní. Naproti tomu pro **acetylcholin** jsou v srdci tzv. muskarinové receptory. Jejich stimulace vyvolává v myokardu reakci negativně chronotropní a inotropní, u některých druhů srdečních buněk i reakci negativně dromotropní (tedy celkově reakci analogickou té, ke které dojde při podráždění parasympatiku).

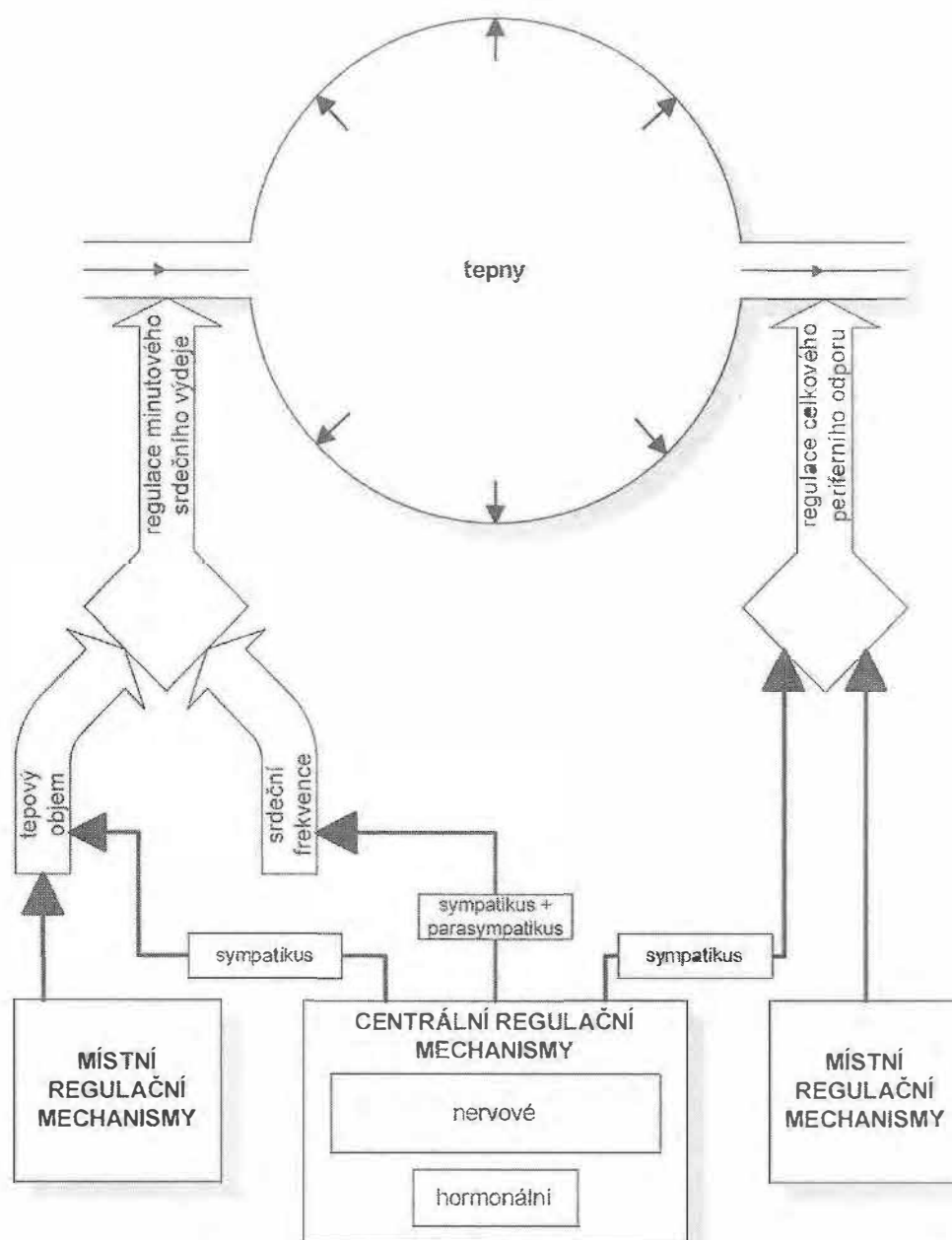
Glukagon má pozitivně inotropní i chronotropní účinek, stejně jako hormony štítné žlázy. Pozitivně inotropně působí dále **prostaglandin E₂**, který navíc může u buněk s patologicky sníženým klidovým potenciálem působit i pozitivně dromotropně a bathmotropně. Pozitivně inotropní efekt vykazuje také **inzulin**. Naproti tomu **progesteron** působí negativně inotropně i negativně chronotropně a bathmotropně.

6.4 Arteriální část systémového krevního řečiště

Můžeme tedy shrnout celou předchozí kapitolu a konstatovat, že centrální mechanismy zodpovědné za řízení tlaku krve jakožto hnací síly průtoku krve v tepenném řečišti jsou tvořeny na jedné straně mechanismy řídicími činností srdce a na straně druhé mechanismy, které určují hodnotu periferního odporu (obr. 6.54).



Obr. 6.53 Mechanismus účinku sympatiku a parasympatiku na sílu kontrakce kardiomyocytu



Obr. 6.54 Mechanismy řízení tlaku krve

Funkcí arteriální části systémového oběhu je dopravit krev pod tlakem do tkání a přeměnit nárazový tok krve z levé komory na kontinuální. Arterioly, které jsou konečnou složkou arteriálního stromu, pak řídí distribuci krve do kapilárních sítí jednotlivých tkání a orgánů. Proto mají arterie a arterioly rozdílné vlastnosti (viz též kap. 6.1.2.3):

- **Arterie** mají silnou, ale velmi poddajnou a elastickou (zejména ve velkých tepnách) stěnu, a krev jimi proudí značně rychle. V klidu se krev od okamžiku svého okysličení v plicích dostane do tkání asi za 10 s, při maximální fyzické zátěži za 2–3 s; tato hodnota vyjadřuje tzv. oběhovou rychlost.

- **Arterioly** mají vzhledem ke svému průsvitu také relativně velmi silnou stěnou, ta je však tvořena téměř výhradně hladkou svalovinou, která umožňuje značné a současně rychlé změny průměru těchto cév a tím i změny průtoku krve příslušnou tkání podle okamžitých potřeb organismu.

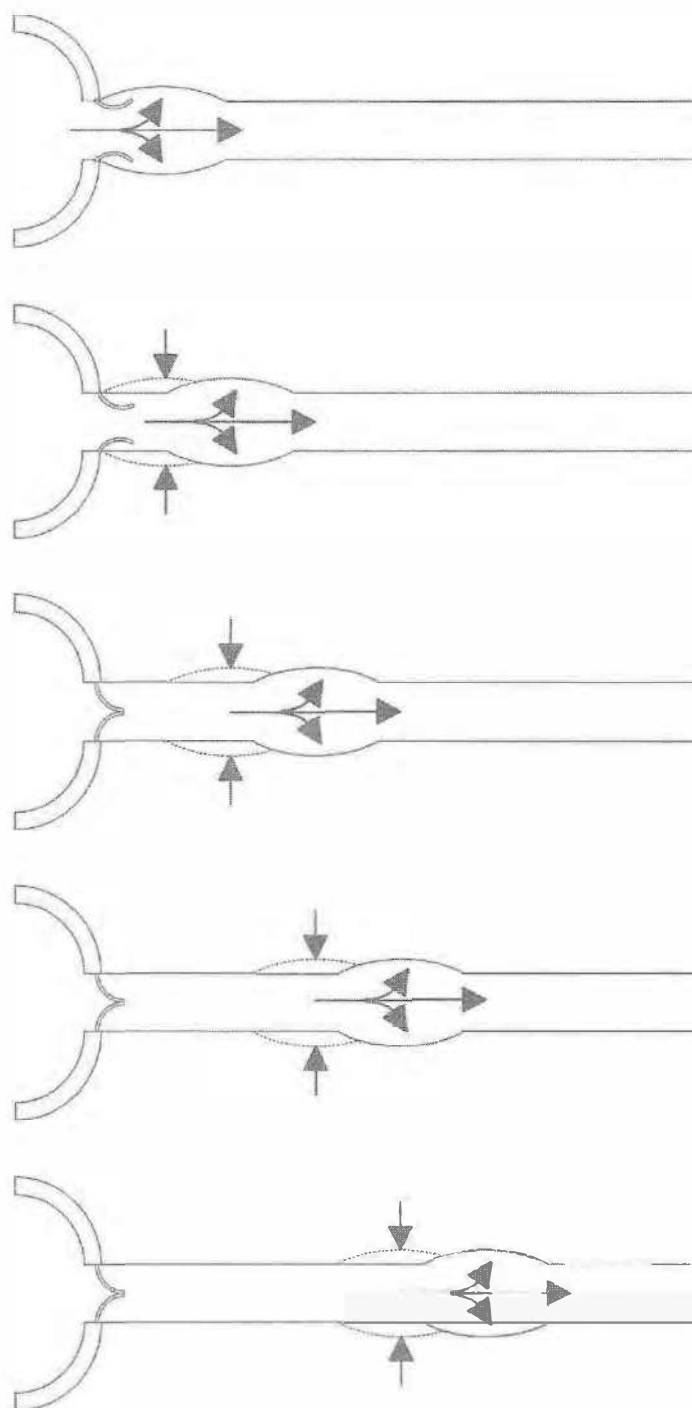
6.4.1 Tok krve v tepnách

Do aorty je krev z levé komory vypuzována během ejekční fáze systoly. Lineární rychlost krevního proudu v aortě po otevření semilunárních chlopní prudce vzrůstá a dosahuje hodnoty až 100 cm/s. V důsledku této vysoké rychlosti má proudění turbulentní charakter. Průměrná lineární rychlost krevního proudu v aortě je oproti maximálním hodnotám výrazně nižší (zejména proto, že krev v úseku bezprostředně za semilunárními chlopněmi proudí jen po dobu ejekční fáze) a pohybuje se v klidu okolo 20 cm/s; při fyzické zátěži roste pak přímo úměrně minutovému výdeji. S rostoucí vzdáleností od levé komory se maximální dosažená rychlost krevního proudu postupně zmenšuje (jinými slovy se snižuje amplituda proudového pulzu) a současně se prodlužuje doba, po kterou krev cévami proudí. Ve vzestupné aortě krev proudí pouze v období ejekční fáze a na začátku diastoly se dokonce na chvíli směr jejího proudu obrací a uzavírá semilunární chlopně. V tepnách vzdálenějších od srdce krev proudí po celou dobu srdeční akce, nedosahuje však takové rychlosti jako ve vzestupné aortě. Tak se směrem ke kapilárám přeměňuje charakter krevního proudu z nárazového na kontinuální.

Tato důležitá funkce velkých tepen (zvaná **funkce pružníku**) je způsobena elasticitou jejich stěny: krev vyvržená z levé komory roztáhne stěnu aorty; tak se část kinetické energie krve přemění na potenciální elastickou energii stěny aorty. Poté, co odečte hlavní proud krve, elastické síly roztažené stěny aorty způsobí návrat stěny do původních rozměrů a krev obsažená v rozšíření je přitom vypuzována směrem od srdce (což je směr nejmenšího odporu); potenciální elastická energie cévní stěny se přeměňuje zpět na kinetickou energii krve (obr. 6.55).

6.4.2 Tlak krve v tepnách

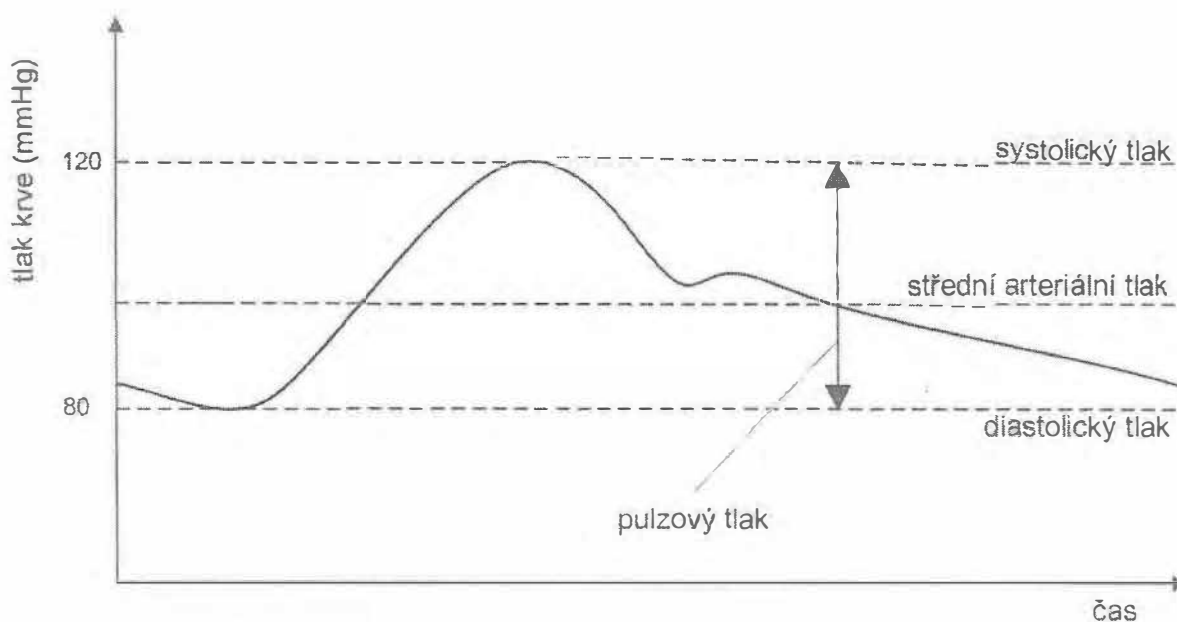
Setrvačnost krve je příčinou, proč tepový objem vypuzený během ejekční fáze z levé komory do aorty nezrychlí na jednu pohybovou veškeré krve v cévách. Protože ale je krev z levé komory vypuzována pod tlakem, vyvolá je jí vypuzení v aortě přechodné zvýšení tlaku, které se nazývá **tlakový pulz**. Křivka průběhu tlaku v aortě a velkých tepnách (obr. 6.56) se skládá z již zmíněného vzrůstu tlaku, který je po dosažení maxima následován poklesem – tato vlna se nazývá primární. Pokles tlaku trvá po celý zbytek srdečního cyklu, nejprve je prudký, na začátku diastoly však tlak náhle opět mírně stoupne a vytváří tzv. dikrotickou vlnu (v důsledku relaxace komory a zpětného nárazu krve uzavírajícího aortální chlopně) a pak poměrně rovnoměrně klesá až do začátku



Obr. 6.55 *Funkce pružníku*

Část kinetické energie krve se během systoly přemění na potenciální elastickou energii stěny aorty a ta se pak během diastoly přeměňuje zpět na kinetickou energii krve. Tím vzniká kontinuální proudění krve v tepnách během celé srdeční revoluce.

další ejekční fáze. Na rozdíl od rychlosti krevního proudu však hodnota tlaku neklesne díky elasticitě tepen a hlavně díky perifernímu odporu až k nule, nýbrž zůstává i na konci diastoly poměrně vysoká.



Obr. 6.56 Průběh tlaku krve v tepnách během srdeční revoluce

6.4.2.1 Velikost tlaku krve

Nejvyšší dosažená hodnota tlaku během systoly se nazývá **systolický tlak**, nejnižší hodnota, na niž tlak krve klesne v průběhu diastoly, je **diastolický tlak**. Rozdíl mezi oběma hodnotami se nazývá **pulzový tlak** nebo tlaková amplituda.

Konečně poslední užívaná hodnota tlaku je **střední tlak**: jedná se o průměrnou hodnotu tlaku krve za celou srdeční akci a protože diastola trvá déle než systola, není střední tlak průměrem mezi systolickým a diastolickým tlakem, nýbrž se více blíží diastolickému tlaku, a to tím více, čím dále od srdce tlak měříme. Protože zvýšení srdeční frekvence zkracuje diastolu více než systolu, je hodnota středního tlaku ovlivňována také srdeční frekvencí. V praxi lze jeho hodnotu spočítat z hodnot systolického a diastolického tlaku podle vzorce:

$$SA_{TK} = 1/3 S_{TK} + 2/3 D_{TK}$$

kde: SA_{TK} je střední arteriální tlak krve v místě měření tlaku krve (obvykle a. brachialis),

$1/3 S_{TK}$ je třetina naměřené hodnoty systolického tlaku krve,

$2/3 D_{TK}$ jsou dvě třetiny naměřené hodnoty diastolického tlaku krve.

Ve vzestupné aortě u mladých zdravých lidí v klidu jsou hodnoty tlaku přibližně:

- **systolický tlak 120 mm Hg = 16 kPa,**
- **diastolický tlak 70 mm Hg = 9,3 kPa,**
- **střední tlak 90 mm Hg = 12 kPa,**
- **pulzový tlak 50 mmHg = 6,6 kPa.**

Způsob, kterým je v těle určována hodnota arteriálního tlaku krve (tedy prostřednictvím vzájemného vztahu minutového objemu a periferního odporu – viz kapitolu

6.2.2.1), platí nejpřesněji pro hodnotu středního tlaku. Naproti tomu pulzový tlak je dán hlavně velikostí tepového objemu a poddajností stěny velkých tepen. To je způsobeno tím, že z tepenného systému odtéká krev do kapilár prakticky kontinuálně, přítok je však charakteru pulzního. V kapitole 6.3.3.7 jsou uvedeny definice poddajnosti a její reciproční veličiny – tuhosti. Ze vztahu, uvedeného pro tuhost (tuhost se rovná přírůstku tlaku při jednotkovém zvýšení objemu):

$$T = \Delta P / \Delta V$$

Vyplývá, že čím tužší (= méně poddajný) bude materiál stěny tepen, tím větší přírůstek tlaku znamená zvětšení objemu v tepnách způsobené systolou komor. Jinými slovy: změna objemu krve v tepnách při každé srdeční systole určuje při normální poddajnosti tepen velikost vzestupu systolického tlaku. Naopak při nezměněném tepovém objemu bude tento **systolický tlak** tím větší, čím menší bude **poddajnost tepen**. S tímto typem zvýšeného tlaku se setkáváme u starších osob.

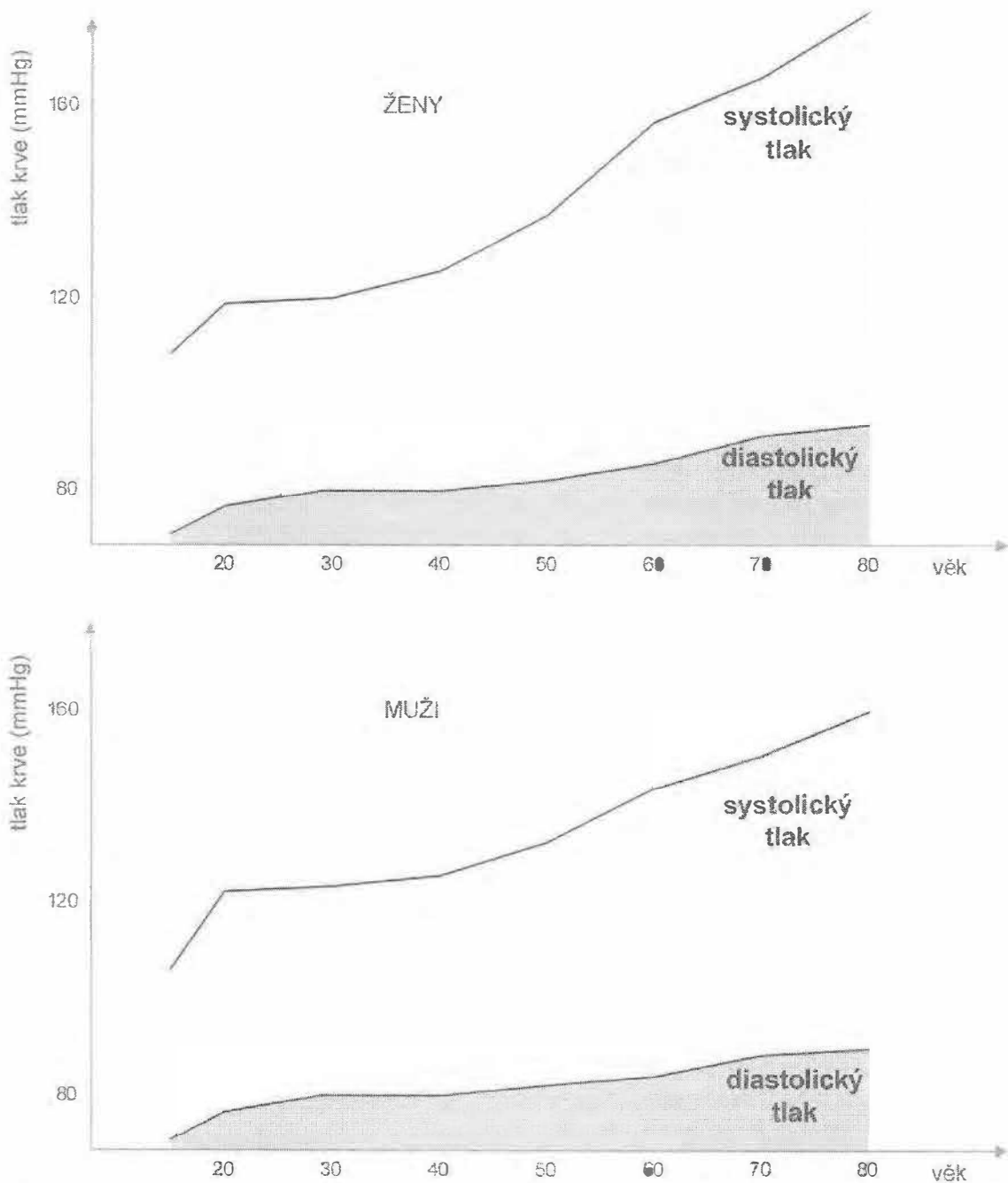
Tlak krve se mění s věkem v závislosti na pohlaví (obr. 6.57): kojenci mají systolický tlak okolo 100 mmHg (13,3 kPa); v pubertě se tlak krve zvyšuje více u chlapců než u dívek; v klimakteriu se hodnoty u obou pohlaví opět srovnávají a dále ve stáří stoupá tlak krve více u žen než u mužů. S věkem stoupá daleko výrazněji tlak systolický (příčinou je zmíněný pokles poddajnosti tepen v důsledku zvětšeného obsahu vaziva, zejména kolagenu, v tepenné stěně), vzestup tlaku diastolického je zcela minimální.

6.4.2.2 Propagace pulzní vlny

Tlakový a objemový pulz se šíří cévním systémem jako pulzní vlna. Rychlost postupu pulzní vlny je výrazně vyšší než pohyb krve. Pulzní vlna např. dosáhne v klidu úrovně arteriol na chodidlech za zhruba 0,2 s, zatímco krev vypuzená z levé komory, která tuto pulzovou vlnu vyvolala, za stejnou dobu dorazí sotva na začátek sestupné aorty. Rychlost pulzní vlny závisí na elasticitě cév a na poměru mezi tloušťkou stěny a jejím poloměrem. Rychlost je tím větší, čím je céva méně elastická a čím je poměr mezi její tloušťkou a poloměrem větší. Arteriální pulz (resp. jeho frekvenci, objemovou a tlakovou amplitudu) hodnotíme palpačně např. na a.radialis; přesněji a hlavně objektivně můžeme charakter arteriálního tepu hodnotit pomocí sfygmografu (tlakový pulz) nebo pletysmografu (objemový pulz).

6.5 Mikrocirkulace

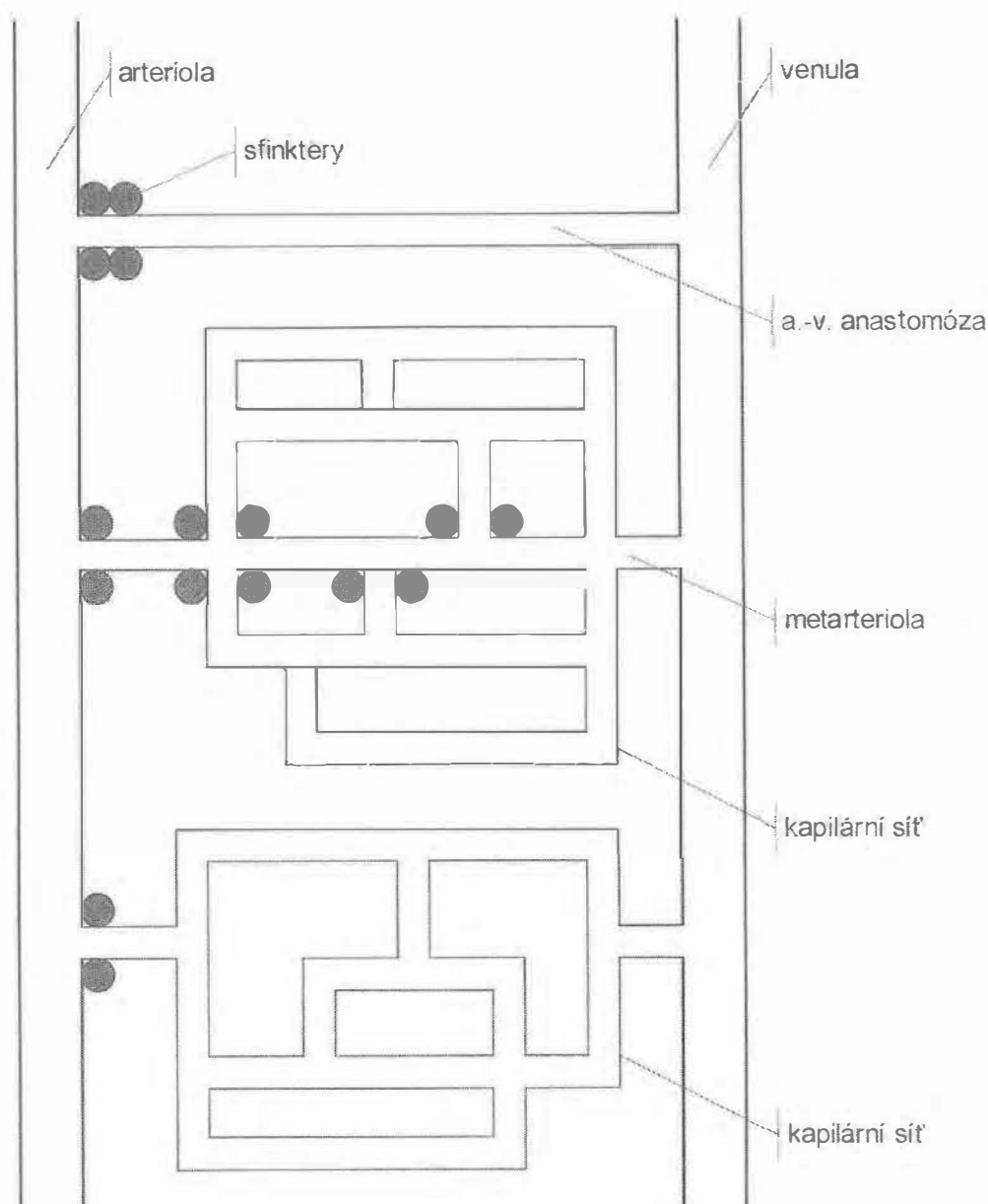
Celý krevní oběh slouží tomu, aby na úrovni kapilár umožnil výměnu látek a plynů. Kapiláry, nejméně nápadná a také nejpozději objevená část oběhového ústrojí, jsou tak vlastně jeho částí nejdůležitější. A protože pro zmíněnou výměnu látek má velký význam i regulace perfuze kapilár, kterou zprostředkovávají hlavně arterioly, ale také



Obr. 6.57 Vliv věku a pohlaví na hodnotu arteriálního tlaku krve

venuly, chápeme obvykle úsek oběhu **od arteriol k venulám** jako funkční celek, pro který používáme název mikrocirkulace.

Uspořádání mikrocirkulace je znázorněno na obr. 6.58. Z arteriol obvykle odstupují přímo kapiláry, které pak vytvářejí charakteristickou **kapilární síť**. V některých tkáních však z arteriol odstupují tzv. **metarterioly** a teprve z nich vycházejí kapiláry. Metarterioly tak mohou sloužit buď jako spojení mezi arterioly a venulami obcházející kapiláry, nebo jako vstup do kapilární sítě. A konečně v některých tkáních mohou být arterioly a venuly propojeny přímo spojkami – tzv. **arteriovenózními**



Obr. 6.58 Schéma různého uspořádání mikrocirkulace

zkraty (anastomózami), které (jsou-li otevřeny) umožňují v těchto tkáních obejít kapilární síť. Typicky se s nimi můžeme setkat např. v kůži, kde představují vedle arteriol další resistenční typ cév.

6.5.1 Rozsah plochy určené výměně látek mezi krví a tkáněmi

Uspořádání mikrocirkulace musí umožnit kontakt krve s velkou plochou řečiště po poměrně dlouhou dobu. Velikost kapilární plochy je určena rozměry a počtem kapilár, doba kontaktu pak rychlostí, s níž krev kapilárami protéká.

Poloměr kapiláry (r) je v průměru asi $3 \mu\text{m}$ a její délka (l) $750 \mu\text{m}$, velikost plochy jejího povrchu ($2 \cdot \pi \cdot r \cdot l$) je tedy přibližně $14\,000 \mu\text{m}^2$ a spolu s úsekem venuly, který

se také účastní výměny látek mezi krví a tkáněmi, to činí asi $25\,000\ \mu\text{m}^2$. Při celkovém počtu kapilár v lidském těle okolo 40 miliard je pak celková efektivní plocha určená výměně látek asi $1000\ \text{m}^2$. Průtok krve kapilárou systémového oběhu pak trvá přibližně 1 s, tato doba se však může rychle měnit, neboť lineární rychlost krve kolísá v kapilárách od nuly do několika mm/s. Je třeba si ovšem ještě uvědomit tři závažné skutečnosti:

Krev **neprotéká nikdy současně všemi kapilárami** těla, odhaduje se, že v jednom okamžiku protéká krev asi 25–35 % kapilár. Poměr mezi perfundovanými a neperfundovanými kapilárami je navíc v různých orgánech různý a proto i účinek maximální vazodilatace na celkové prokrvení tkáně je v těchto orgánech odlišný.

Zmíněných 40 miliard kapilár **není v těle rozloženo rovnoměrně**, jejich hustota se výrazně mění tkáň od tkáně. Tak zatímco v metabolicky vysoce aktivních tkáních – např. v myokardu, mozku, játrech, endokrinních žlázách nebo ledvinách je v $1\ \text{mm}^3$ kolem 2500–3000 kapilár, v některých příčně pruhovaných svalech (především fázických) je to jen 300–400 a v podkoží nebo chrupavce dokonce ještě méně.

A konečně nelze opomenout ani skutečnost, že **propustnost endoteliální bariéry není stejná** ve všech tkáních organismu. Zatímco např. jaterní kapiláry mají velkou permeabilitu a jejich stěnou projdou snadno i albuminy, kapiláry kosterních svalů propustí jen daleko menší molekuly a kapiláry mozku jsou propustné jen pro molekuly zcela malé.

6.5.2 Tvorba tkáňového moku

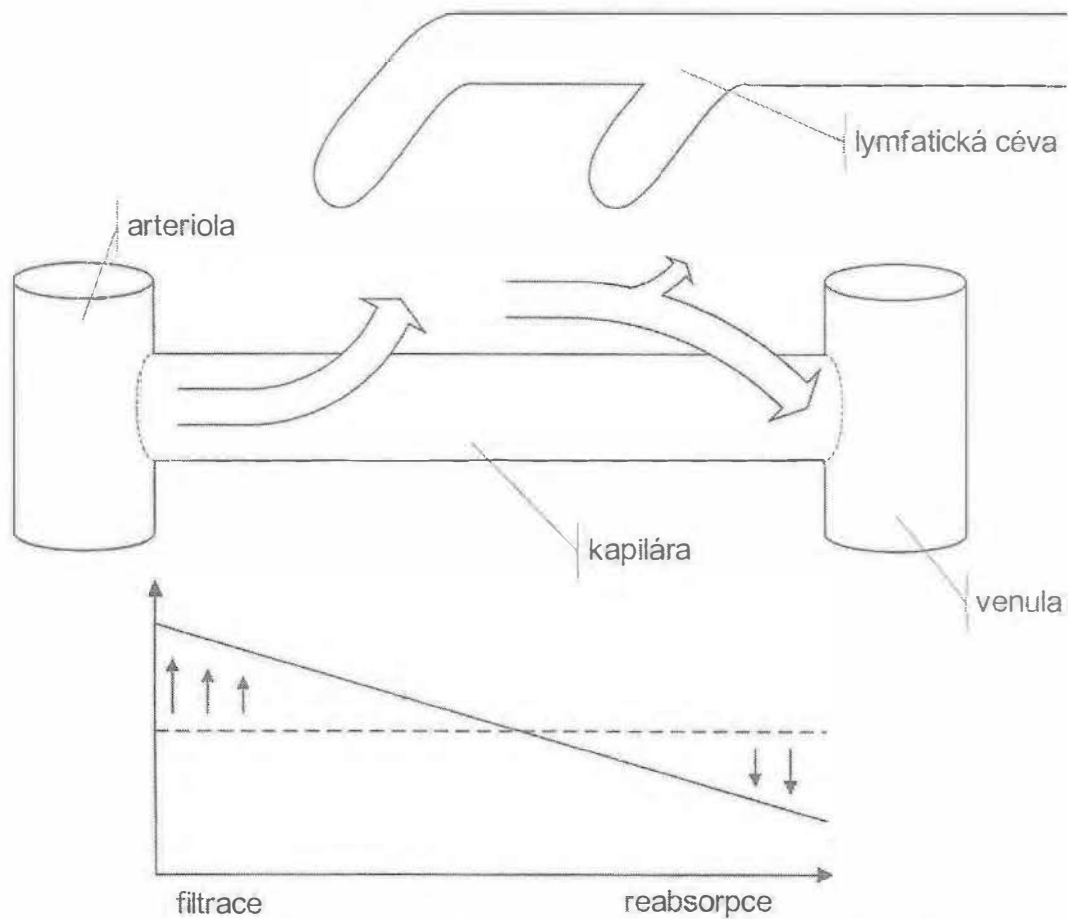
Na výměně vody, látek a plynů mezi plazmou a intersticiem se podílejí dva mechanismy:

- difuze,
- filtrace a reabsorpce.

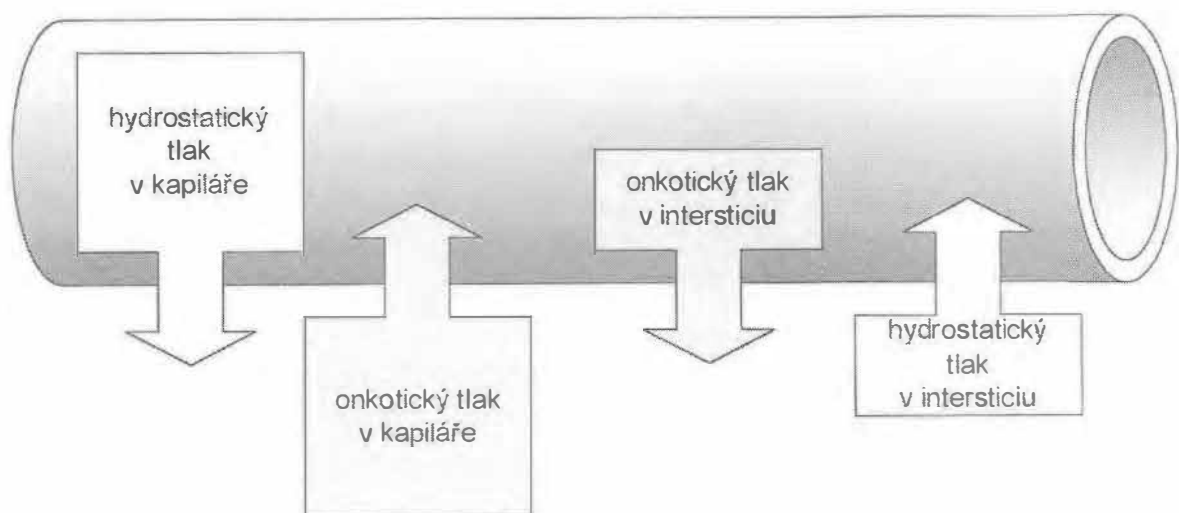
První mechanismus – difuze – probíhá stejně v obou směrech po celé délce kapiláry (samozřejmě podle koncentračních gradientů jednotlivých látek) a zajišťuje promíchávání mezi intravaskulární a intersticiální tekutinou. Difuze je klíčovým mechanismem pro pohyb jednotlivých látek, ale i vody a plynů, neboť difuzí se přes endoteliální bariéru kapilár přesune asi 50x větší objem látek než filtrací a reabsorpcí. Pro čistý výsledný pohyb tekutiny jedním nebo druhým směrem je však rozhodující právě filtrace a reabsorpce.

Tento druhý mechanismus (filtrace a reabsorpce) má proto význam především pro tvorbu tkáňového moku. Za normálních podmínek existuje mezi filtrací a reabsorpcí dynamická rovnováha: tekutina, která vystoupí z kapilár na jejich arteriolárním konci, se na venulárním konci opět reabsorbuje, případně je odvedena lymfatickými cévami (obr. 6.59). Filtrace a reabsorpce jsou určovány hlavně poměrem mezi hydrostatickým tlakem v kapilárách a onkotickým tlakem plazmatických bílkovin, méně pak tlakem intersticiální tekutiny a onkotickým tlakem v této tekutině (těmto čtyřem silám, které

určují pohyb tekutiny přes kapilární stěnu se podle jejich objevitele říká **Starlingovy síly** (obr. 6.60). Jejich úlohu v pohybu tekutiny lze vyjádřit vztahem:



Obr. 6.59 Filtrace a reabsorpce tekutiny na úrovni systémové kapiláry



Obr. 6.60 Starlingovy síly

$$V = K \cdot (P_k - P_i + o_i - o_k),$$

kde: V – objem tekutiny, která se přesune přes kapilární stěnu,

K – konstanta určená propustností kapilární stěny,

P_k – hydrostatický tlak v kapiláře,

P_i – hydrostatický tlak intersticiální tekutiny,

o_i – onkotický tlak v intersticiální tekutině a

o_k – onkotický tlak plazmy.

Je-li hodnota V kladná, jde o filtraci, záporná hodnota V vyjadřuje reabsorpci.

Hydrostatický tlak v kapilárách (totožný s tlakem krve v těchto cévách) není konstantní: jeho hodnota závisí na tlaku v tepnách i žilách a na poměru odporů pre- a postkapilárních resistenčních cév. Vzestup arteriálního i venózního tlaku zvyšuje hydrostatický tlak v kapilárách, vzestup prekapilárního odporu jej snižuje, zatímco vzestup postkapilárního odporu jej zvyšuje.

Hydrostatický tlak intersticiální tekutiny představuje tlak v okolí kapiláry a brání filtraci. Za normálních okolností je ovšem tento tlak nulový, při některých patologických stavech (např. u otoků) však může mít mezi Starlingovými silami významné postavení.

Onkotický tlak plazmatických bílkovin je nejdůležitějším faktorem, který brání filtraci. Onkotický tlak je vlastně osmotický tlak bílkovin, u člověka představuje podíl osmotického tlaku bílkovin (25 mmHg) jen velmi malou část celkového osmotického tlaku v plazmě (6000 mmHg). Přesto je však pro výměnu tekutin mezi kapilárou a intersticiem tento tlak klíčový, neboť kapilární stěna proteiny prakticky nepropouští, zatímco elektrolyty, které jsou hlavně zodpovědné za osmotický tlak, kapilární stěnou procházejí zcela volně.

Onkotický tlak intersticia je určován bílkoviny, které projdou při filtraci tkáňového moku přes stěnu kapiláry. Protože se jedná o velmi malé množství bílkovin (hlavně albuminů), je hodnota tohoto tlaku zanedbatelná (zpravidla méně než 1 mmHg).

Na arteriolárním konci systémových kapilár činí tlak krve 30–35 mm Hg (4,0 až 4,7 kPa); tento tlak působí jako hlavní síla pohánějící filtraci proti zanedbatelnému tlaku intersticiální tekutiny. Naopak udržet tekutinu v kapiláře se snaží onkotický tlak v plazmě, který je 25 mm Hg (3,3 kPa). Na začátku kapilár tedy převažuje filtrace – tvoří se zde tkáňový mok, do kterého z krve přecházejí difuzí živiny a kyslík, potřebné pro zajištění látkové výměny tkání.

Na venózním konci kapilár klesá tlak krve na 15–20 mm Hg (2–2,66 kPa) a protože ostatní hodnoty se buď vůbec nemění nebo v případě onkotického tlaku plazmatických bílkovin se mění jen zcela nevýznamně, převažuje zde reabsorpce – tkáňový mok se vstřebává zpět do krve spolu s odpadovými produkty metabolismu, které se tak odstraňují z tkání.

Protože výsledný efektivní filtrační tlak převyšuje efektivní reabsorpční tlak, převažuje mírně filtrace nad reabsorpcí. Přebytečná tekutina je odváděna lymfatickými cévami. Za 24 hodin je přefiltrováno z kapilár do intersticia asi 20 l ultrafiltrátu, 18 l je reabsorbováno zpět do kapilár a zbylé 2 l (tedy asi 10 %) jsou odvedeny lymfatickými cévami.

6.5.3 Lymfatický systém

Lymfatické cévy představují podpůrný drenážní systém, kterým proudí tekutina zvaná míza (lymfa), pocházející z tkáňového moku. Složení mízy je obdobné složení krevní plazmy, pouze obsah bílkovin je výrazně menší – v průměru jen 20 g/l. Nejvíce bílkovin je v míze odtékající z jater – asi 60 g/l.

Stěna lymfatických kapilár se vyznačuje vysokou propustností: tekutiny difundují do lymfatického intravaskulárního prostoru především přes úzké štěrbinu buněčných membrán, zatímco ionty a malé molekuly přecházejí přes mezibuněčné přechody a velké molekuly včetně bílkovin a korpuskulárních látek vstupují do lymfatických kapilár přes neselektivní buněčné fenestrace. V malé míře se uplatňuje i mechanismus pinocytózy, jeho velkou nevýhodou je však pomalost.

Vstup tkáňového moku do lymfatických kapilár je zabezpečován tlakem intersticiální tekutiny, který roste s hromaděním tekutiny v mezibuněčném prostoru. Rozšíření lymfatických kapilár podporuje tento mechanismus, neboť vede ke vzniku podtlaku, jehož účinkem se tkáňová tekutina nasává do lymfatických kapilár. Stlačení lymfatické kapiláry pak zvyšuje tlak lymfy a vytváří tlakový gradient, který vede k proudění lymfy do sběrných lymfatických cév, jejichž chlopně tok lymfy usměřují.

Proudění mízy je velmi pomalé a je udržováno:

- rytmickými **kontrakcemi hladkého svalstva** stěny lymfatických cév (je inervováno vegetativním nervstvem; frekvence kontrakcí je dána množstvím tekutiny v cévách);
- **pohyby kosterního svalstva**, které stlačují lymfatické cévy (zpětnému toku brání chlopně); mají význam hlavně pro proudění lymfy z dolních končetin při vzpřímeném stoji;
- **dýchacími pohyby** hrudníku a plic (při inspiriu je míza nasávána do hrudního mízovodu), činností srdce (především nasáváním lymfy z hrudního mízovodu) a střevní peristaltikou.

Do průběhu lymfatických cév jsou vřazeny četné lymfatické uzliny, v nichž je míza filtrována, jsou zachycovány a fagocytovány cizorodé částice (prachové částice, bakterie, rakovinné buňky, apod.). Lymfatická tkáň uzlin tvoří protilátky a přispívá k tvorbě lymfocytů.

Hlavní funkcí lymfatického systému je odvádění přebytečné tekutiny a proteinů (a jiných vysokomolekulárních látek, které nemohou být reabsorbovány) z intersticia do krve. Odváděny jsou také další látky, které pronikly do tkání, vznikly jejich meta-

bolickou činností nebo odbouráváním, jako např. bakterie, toxíny, alergeny a jiné látky korpuskulárního charakteru. Další významnou funkcí lymfatického systému je jeho účast na imunologických reakcích organismu proti cizorodým látkám přirozeného nebo umělého původu.

6.6 Venózní část systémového oběhu

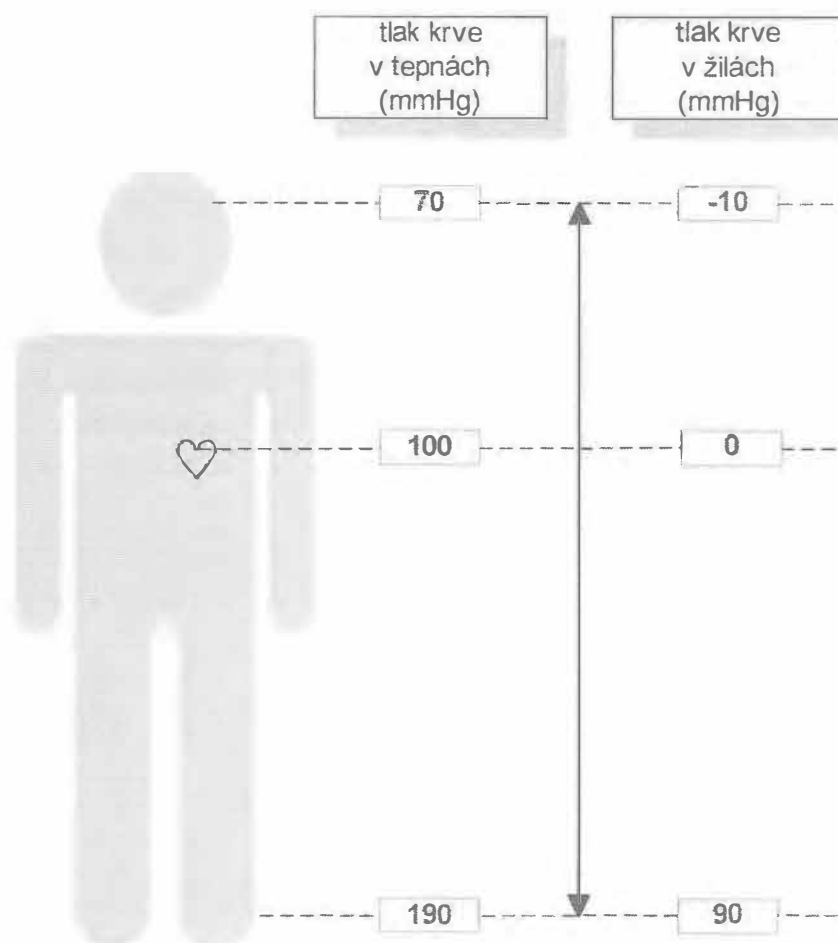
6.6.1 Tlak krve v žilách

Také ve vénách je tok krve zajišťován tlakovým gradientem: ve venulách klesá tlak krve postupně až na hodnoty 10–15 mm Hg (1,3–2 kPa). V malých a velkých vénách se pak tlak dále snižuje přibližně na 5 mmHg (0,7 kPa). Tlak v pravé předsíni, který je totožný s tzv. centrálním žilním tlakem, nemá zcela konstantní hodnotu, neboť kolísá zejména v závislosti na dýchání. Za normálních okolností se jeho hodnota pohybuje těsně nad nulou.

Centrální žilní tlak se spolu s velmi nízkým periferním odporem v žilní části řečiště podílejí na velikosti žilního návratu do srdce (a tím i podle Starlingova zákona na tepovém objemu). Přitom rozhodující je rozdíl mezi tlakem krve v periferních žilách a centrálním žilním tlakem: normálně je tlak krve v periferních žilách asi o 10 až 15 mmHg (viz předchozí odstavec) vyšší a každé další zvýšení tohoto rozdílu vede také ke zvýšení žilního návratu. Uvedený rozdíl tlaků je ve srovnání s arteriálním systémem malý, díky malému odporu, který vény toku krve kladou, je však dostatečný.

Zákonitosti, které ovlivňují hodnotu tlaku krve v žilách, jsou obecně platné pro jakoukoliv nádobu s pružnou stěnou. V podstatě platí, že tlak je určován jednak objemem tekutiny v nádobě a jednak poddajností její stěny. Protože je žilní stěna poměrně tenká a hlavně poddajná, ani fakt, že v žilách je obsažena převážná část celkového objemu krve (asi 60%), nevede k vysoké hodnotě venózního tlaku krve. V žilní stěně je obsažena také hladká svalovina, která je inervována sympatikem. Ten při své stimulaci vede ke kontrakci této hladké svaloviny a zmenšením kapacity i poddajnosti venózního řečiště vyvolává zvýšení tlaku v žilách a tím urychluje žilní návrat krve do pravé předsíně (zvýší uvedený rozdíl tlaků mezi tlakem v periferních žilách a centrálním žilním tlakem – tedy tlakem v pravé předsíni).

Tlak krve ve vénách (ale samozřejmě i v arteriích!) je také závislý na gravitaci, tedy prakticky na poloze těla (obr. 6.61). Změna polohy těla tak může významně ovlivnit hemodynamické poměry oběhu, zejména pak žilní návrat (v tepenném systému brání velkým změnám myogenní autoregulační mechanismus – viz kapitolu o řízení krevního oběhu).



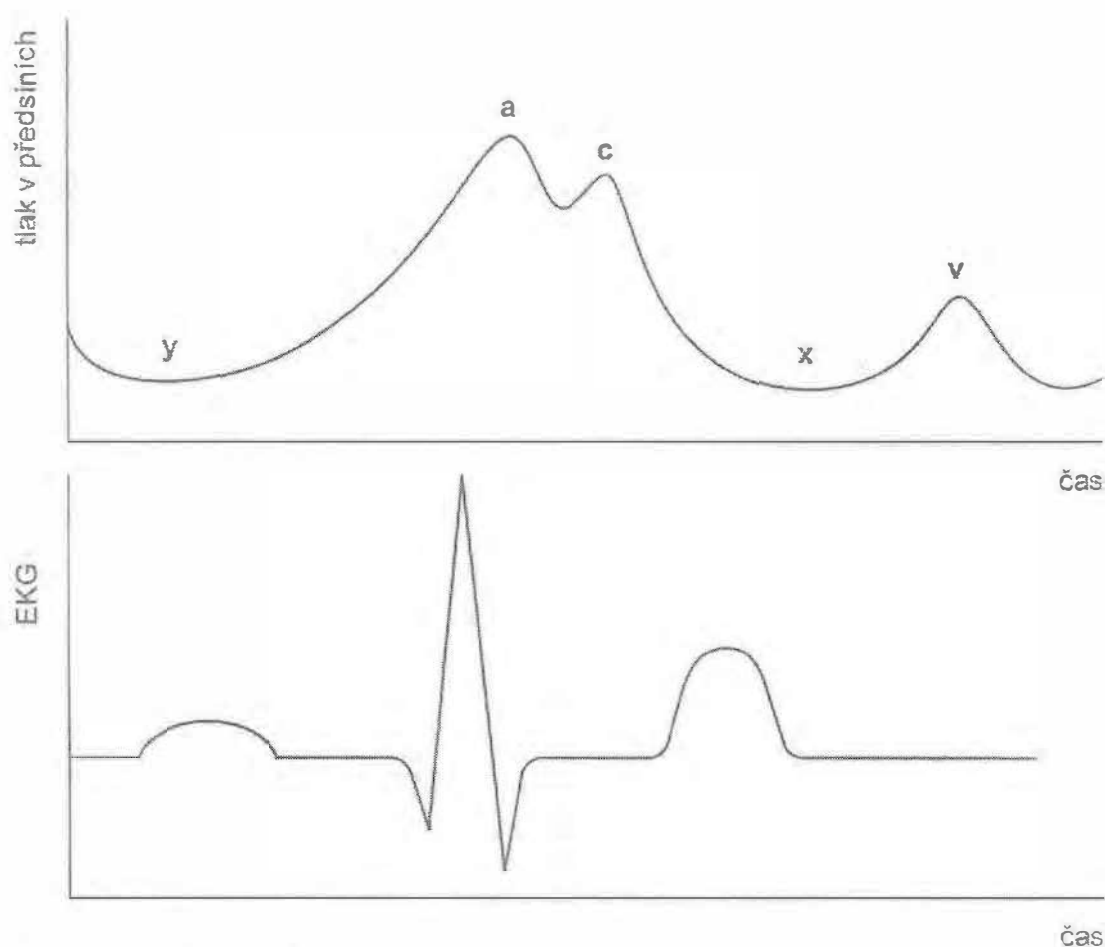
Obr. 6.61 Závislost arteriálního a venózního tlaku krve na gravitaci

6.6.2 Tok krve v žilách

Ve venulách a malých vénách je tok krve za normálních podmínek kontinuální, ve velkých žilách se objevují jak v krevním tlaku tak v krevním proudu pulzace, které vznikají retrográdně v důsledku činnosti pravé předsíně. Tento tzv. žilní pulz lze sejmout zvláštními snímači z v. jugularis a jeho záznam se nazývá **flebogram** (obr. 6.62).

Na flebogramu rozeznáváme několik vln a poklesů:

- vlna **a** je způsobena zvýšením náplně centrálních žil v důsledku systoly pravé předsíně,
- vlna **c** je způsobena pohybem cípatých chlopní směrem do předsíní na začátku fáze izovolumické kontrakce,
- pokles **x** je vyvolán relaxací předsíní a pohybem baze srdeční a cípatých chlopní směrem k hrotu během ejekční fáze komor (tento pohyb zvětšuje rozměr předsíní),
- vlna **v** je způsobena plněním předsíní během fáze izovolumické relaxace komor,
- pokles **y** odpovídá vyprazdňování předsíní v době plnicí fáze.



Obr. 6.62 Jugulární flebogram

Rychlost toku krve v žilách roste od venul k srdci tak jak se snižuje celkový průřez cévního řečiště; ten je však na odpovídajících úrovních vždy větší než průřez tepenným řečištěm, proto také je tok krve v žilách pomalejší než v tepnách. V klidu je střední lineární rychlost toku krve v dutých žilách asi 10–16 cm/s.

Vliv **gravitace** na vény ležící pod úrovní srdce se projevuje zhoršenými podmínkami pro žilní návrat (krev zde vlastně teče proti působení gravitace). Navíc vlastní hnací síla oběhu – tlakový gradient vytvářený činností levé komory srdeční, tzv. vis a tergo – je v této části systémového oběhu již omezená (přesto není zanedbatelná!). Proto je **žilní návrat** podporován ještě několika pomocnými mechanismy:

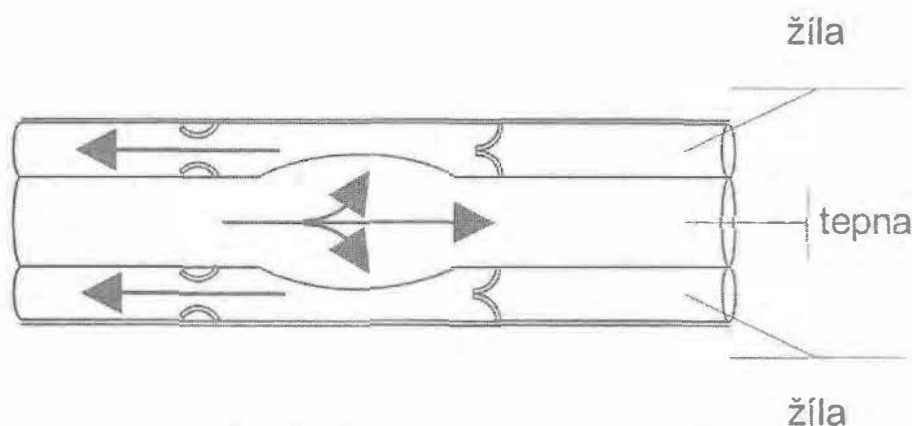
Svalová pumpa – zajišťována stlačováním žil kosterními svaly v době jejich kontrakce; přitom je krev z žil vytlačována směrem k srdci (zpětnému toku brání žilní chlopně).

Dýchání – během inspiraie klesá nitrohruční tlak a krev je nasávána do dutých žil a do pravé síně; tento účinek je výraznější v horní duté žíle, v dolní duté žíle je pak zvyšován pohybem bránice: ta při inspiriu klesá, zvyšuje nitrobřišní tlak a krev je vytlačována z dutiny břišní směrem k srdci (opět za přispění žilních chlopní).

Sací síla srdce – srdce samo během své činnosti zvyšuje žilní návrat: během vypuzovací fáze jsou kontrakcí myokardu komor taženy cípate chlopně dolů, tím dochází k roztažení předsíní a klesá v nich tlak (viz též flebogram).

Žilní pumpa – prakticky všechny žíly mají v medii spirálovitě uspořádaná svalová vlákna, která se mohou aktivně stahovat; celková venokonstrikce pak má za následek zvýšení žilního návratu.

Určitou roli hraje i **uspořádání cévního svazku** v končetinách, kde arteriální pulzová vlna svým tlakem na žíly usnadňuje jejich vyprazdňování, pochopitelně díky chlopním pouze centripetálním směrem (obr. 6.63).



Obr. 6.63 Význam arteriální pulzní vlny pro podporu žilního návratu

6.7 Zvláštnosti průtoku krve v některých orgánech

6.7.1 Plicní cirkulace

Nejvýznamnější a základní funkcí plicního oběhu je výměna dýchacích plynů v plicní mikrocirkulaci. Anatomicky se plicní oběh liší od systémového hlavně na úrovni mikrocirkulace: arterioly i venuly jsou kratší a mají větší průsvit; kapiláry mají průměr asi 8 mm, a mohutně anastomozují, takže vytvářejí hustou síť na povrchu alveolů.

Funkčně se liší plicní oběh především tlakovými poměry: plicní oběh patří do **nízkotlaké části cirkulace** spolu s venózní částí systémového oběhu, pravou síní, pravou komorou a levou předsíní. Nízká hodnota tlaku krve v plicních kapilárách má svůj význam ve vztahu k onkotickému tlaku plazmatických bílkovin. V kapilárách systémového oběhu musí být tlak krve srovnatelný s tlakem onkotickým, aby se mohl filtrovat tkáňový mok a byla tak zajištěna výživa tkání. V kapilárách plicního oběhu se hodnota tlaku krve naopak nesmí onkotickému tlaku přiblížit, jinak hrozí filtrování tkáňového moku do alveolů (a vznik klinicky velmi závažného stavu nazývaného edém plic). Z tohoto důvodu je u některých urgentních kardiologických stavů důležité znát hodnotu tlaku v plicních kapilárách. Pro její zjištění se používá pravostranné

srdeční katertrizace, která umožňuje měřit tlaky ve velkých žilách systémového oběhu, v pravé síni, pravé komoře, v plicní arterii a „v zaklínění“. **Tlak v zaklínění** je tlak v utěsněné plicní arterii (utěsnění se provádí Swan-Ganzovým balónkovým katetrem) a jeho hodnota je totožná s hodnotou tlaku v plicních kapilárách.

Hemodynamické podmínky jsou v plicních tepnách stejné jako v systémových, nárazový proud krve z pravé komory je přeměňován elastickými vlastnostmi plicních tepen na kontinuální. Na rozdíl od systémového oběhu má však tok krve pulzatilní charakter i v postkapilární části plicního oběhu a to dokonce až do levé předsíně.

Střední lineární rychlost toku krve v a. pulmonalis je v klidu asi 18 cm/s. **Tlak krve** v a. pulmonalis je v systole kolem 25 mm Hg (tj. 3,33 kPa) a v diastole kolem 10 mm Hg (1,33 kPa), střední tlak se pohybuje kolem 13 mm Hg (1,73 kPa). V kapilárách je střední tlak krve asi 6,5 mm Hg (0,86 kPa), v levé předsíni přibližně 5,5 mm Hg (0,73 kPa). Nejen absolutní hodnoty tlaku, ale i tlakové rozdíly mezi jednotlivými úseky řečiště jsou tedy v plicním oběhu výrazně menší. Tomu konečně odpovídá i celkový periferní odpor v plicní cirkulaci, který představuje méně než 1/10 celkového odporu systémové cirkulace (tab. 6.5).

Tab. 6.5 *Fyziologické hodnoty tlaků v srdci a velkých tepnách*

	<i>systolický tlak</i>	<i>diastolický tlak</i>	<i>konečný diastolický tlak</i>	<i>střední tlak</i>
pravá předsíň				5 mmHg (0,67 kPa)
pravá komora	25 mmHg (3,33 kPa)	0 mmHg (0 kPa)	4 mmHg (0,5 kPa)	
a. pulmonalis	25 mmHg (3,33 kPa)	10 mmHg (1,33 kPa)		16 mmHg (2,13 kPa)
levá předsíň				5,5 mmHg (0,75 kPa)
levá komora	120 mmHg (16,0 kPa)	0 mmHg (0 kPa)	8 mmHg (1 kPa)	
aorta	120 mmHg (16,0 kPa)	70 mmHg (9,33 kPa)		90 mmHg (11,97 kPa)

Z funkčního hlediska je významné také to, že plicní tepny mají oproti systémovým tenčí stěnu a jsou proto snadněji roztažitelné. Díky této skutečnosti se může poměrně snadno krátkodobě měnit objem krve v plicích až o 50 %. Spolu s objemem krve, který je v levé komoře na konci diastoly, objem krve v plicních cévách tvoří tak zvaný **centrální objem krve** (zhruba 600–650 ml). Ten představuje snadno a rychle mobilizovatelný rezervoár (v případě akutní potřeby se z něj může uvolnit přibližně 300 ml krve).

V řízení plicního oběhu se uplatňují nervové i humorální mechanismy. Sympatická vazokonstrikční inervace se podílí na změnách celkového periferního odporu v plicním oběhu: při zvýšené stimulaci baroreceptorů v karotickém sinu klesá periferní odpor plicního řečiště, při zvýšené stimulaci chemoreceptorů při poklesu pO_2 tento odpor naopak stoupá. Humorální mechanismy (tab. 6.6) naopak ovlivňují distribuci krve v plicní cirkulaci: pokles pO_2 nebo naopak vzestup pCO_2 v určité oblasti plicního řečiště vedou k místní vazokonstrikci (místní průtok krve se tak uzpůsobuje místní ventilaci: v oblastech špatně ventilovaných se snižuje perfuze ve prospěch oblastí dobře ventilovaných). Lze tedy říci, že i v plicním řečišti existuje dvojí (místní a celková) regulace oběhu. Přitom hlavním regulačním mechanismem je právě zmíněný lokální humorální mechanismus, který se obvykle nazývá **hypoxická plicní vazokonstrikce**. Tento mechanismus je také dalším velkým funkčním rozdílem oproti systémové cirkulaci, kde naopak hypoxie vede k vazodilataci.

Tab. 6.6 Látky působící vazoaktivně v plicní cirkulaci

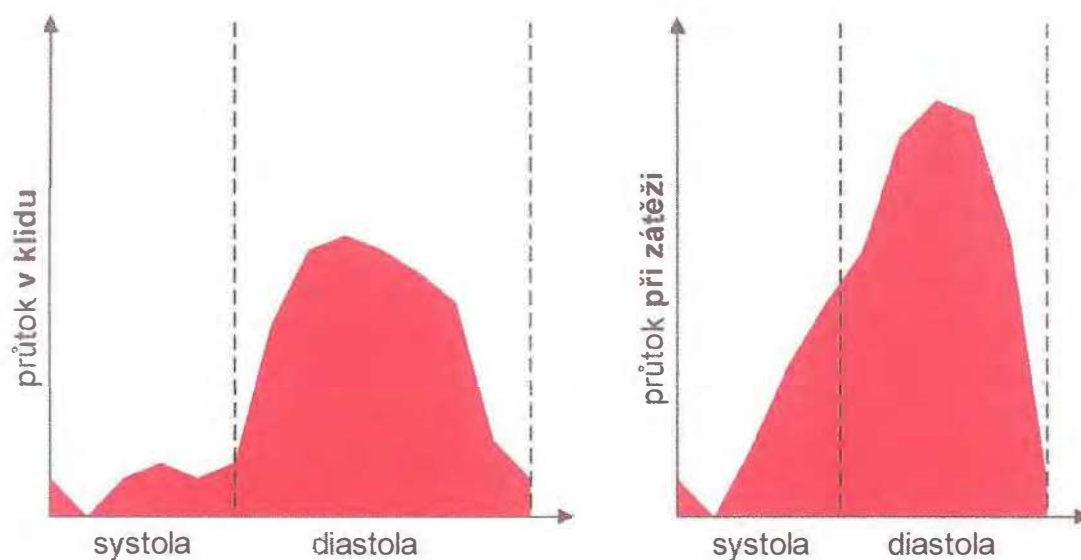
vazodilatačně působící látky	vazokonstrikčně působící látky
kyslík	vodíkové ionty
stimulátory beta-adrenergických receptorů	oxid uhličitý
histamin	stimulátory alfa-adrenergických receptorů
acetylcholin	serotonin
bradykinin	angiotenzin II
NO	endotelin
síňový natriuretický faktor	destičkový růstový faktor
adenozin a ATP	

6.7.2 Koronární cirkulace

Dodávku krve do myokardu zajišťují dvě koronární cévy: Pravá koronární tepna zásobuje pravou komoru, pravou předsíň, spodní stěnu levé komory a horní zadní část mezikomorového septa. Levá koronární tepna se záhy dělí na r. circumflexus a r. interventricularis ant. (RIA). RIA zásobuje přední část levé komory a přední část mezikomorového septa. R. circumflexus zásobuje zbytek levé komory (tj. je jí laterální a horní část) celou levou předsíň.

Průtok krve věnčitými tepnami je poměrně mohutný, neboť musí zajistit dostatek kyslíku pro myokard, a v klidu činí asi 250 ml za minutu. Při maximální tělesné zátěži se tento průtok zvyšuje zhruba na 1250 ml/min. Zvláštní efekt má na průtok krve věnčitými tepnami srdeční frekvence. Průtok touto oblastí není totiž plynulý, ale stoupá v diastole a výrazně klesá v systole, kdy jsou věnčité tepny stlačeny kontrahujícím se myokardem. A protože s rostoucí srdeční frekvencí se trvání diastoly zkracuje

více než trvání systoly, snižuje se také průtok krve koronárním řečištěm (obr. 6.64). Naštěstí je tento pokles více než kompenzován vazodilatačním efektem zvýšené produkce metabolitů intenzivněji pracujícím myokardem, takže výsledným efektem tachykardie je spíše vazodilatace.



Obr. 6.64 Průtok krve koronárním oběhem při tepové frekvenci 70 tepů/min (vlevo) a při tepové frekvenci 90 tepů/min (vpravo)

V řízení koronární cirkulace se totiž uplatňují hlavně místní humorální mechanismy: s rostoucí prací myokardu stoupá metabolický obrát a množství katabolitů, které pak mají výrazný vazodilatační efekt. Zdá se, že nejdůležitějším vazodilatans je v případě koronárního řečiště **adenozin**. Nepřímo tímto mechanismem působí vazodilataci (tedy i zvýšení průtoku krve) v koronárním řečišti také sympatikus a katecholaminy (přestože jejich primární účinek na izolovanou koronární cévu je vazokonstrikční!), neboť shodně zvyšují metabolický obrát myokardu. A jak již bylo řečeno: v myokardiální cirkulaci, podobně jako v mozkové, místní regulační mechanismy dominují.

Zvláštním problémem, důležitým zejména z hlediska patofyziologie ischemické choroby srdeční, je otázka **kolaterální cirkulace** v srdci. Kolaterály jsou v myokardu primárně velmi málo vyvinuté a nejsou ani nijak četné, v případě zhoršeného průtoku koronárním řečištěm však mohou rozvinout poměrně mohutné kolaterální řečiště. Klinické zkušenosti ale bohužel ukazují, že jeho možnosti jsou z hlediska zásobení postiženého myokardu dosti omezené.

6.7.2.1 Energetické zajištění srdeční činnosti

Mechanická práce srdce musí být v rovnováze s jejím energetickým krytím. Nejdříve si tedy všimneme velikosti srdeční práce a potom způsobu, jak je tato práce energeticky zabezpečena.

6.7.2.1.1 Mechanická práce srdce

Práce je definována jako síla působící po určité dráze, jednotkou práce je 1 J (joule), jehož rozměr je N.m (newtonmetr). Tímto způsobem jde dobře vyjádřit např. práci kosterního svalu, který zvedá břemeno do určité výše. Srdeční sval vykonává práci také kontrakcí svých vláken, ale v tomto případě nejde o zvedání břemen, ale o přemístění určitého objemu krve proti určitému odporu, který můžeme vyjádřit tlakem nutným k jeho překonání. Taková (statická) **práce** se nazývá **tlakově-objemová** a je rovna součinu tlaku a přemístěného objemu (rozměr je pochopitelně stejný, neboť jednotkou tlaku je Pa, čili N/m^2 a jednotkou objemu je m^3 ; vynásobením obou jednotek dostaneme opět $\text{N} \cdot \text{m}$). Kromě toho uděluje srdce krvi i určitou kinetickou energii, na niž vynakládá práci, kterou můžeme vypočítat podle vzorce pro kinetickou energii ($1/2 \cdot m \cdot v^2$, kde m je hmotnost vypuzené krve a v je rychlost s jakou je vypuzena) a kterou nazýváme **práce akcelerační**.

Ve skutečnosti se ovšem jednotlivé veličiny, z nichž se mechanická práce srdce vypočítává, v průběhu srdeční akce mění. Pro přesný výpočet je nutné počítat s jejich integrálem; tlakově-objemovou práci si tak např. můžeme představit jako plochu pracovního diagramu komory (viz obr. 6.48).

6.7.2.1.2 Energetika srdeční práce

Bezprostředním zdrojem energie pro kontrakci je ATP, který je hydrolyzován ATPázou, uloženou v hlavici myozínu (viz kapitola 6.3.3.2). energii pro resyntézu ATP získává myokard výhradně aerobně, což potvrzuje i velký počet mitochondrií v buňkách srdečního svalu. Výhradně aerobní metabolismus umožňuje soudit na energetickou spotřebu ze spotřeby kyslíku. Ta se obvykle určuje měřením rozdílu obsahu kyslíku v tepenné a venózní koronární krvi a vynásobením tohoto rozdílu průtokem krve koronárním oběhem. Takto stanovená spotřeba kyslíku v srdci činí v klidu 0,08–0,1 ml O_2 na gram tkáně za minutu. V srdci o hmotnosti 300 g to znamená **24 až 30 ml O_2/min** . U dospělého člověka, kde hmotnost srdce činí pouze 0,5 % celkové tělesné hmotnosti, představuje tato hodnota **10 % celkové klidové spotřeby kyslíku**. Při těžké práci se kyslíková spotřeba srdce zvětšuje zhruba čtyřnásobně.

Spotřebu kyslíku v srdci určují hlavně tři faktory:

- práce izovolumické kontrakce,
- síla kontrakce,
- srdeční frekvence.

Daleko menší roli hraje práce srdce během relaxace a vypuzovací fáze, aktivace myokardu a jeho bazální metabolismus. Znamená to, že na spotřebě kyslíku se více podílí izovolumická kontrakce než „izotonická“ kontrakce v ejekční fázi systoly (mechanická práce).

Ve spotřebě živin srdcem je pozoruhodný vysoký podíl volných mastných kyselin a především schopnost metabolizovat kyselinu mléčnou. Význam této metabolické schopnosti srdce se projevuje zejména při těžké svalové práci, kdy kosterní svaly

přecházejí na anaerobní glykolýzu a uvolňují do krve kyselinu mléčnou. Tím vlastně poskytují srdci „palivo“ pro jeho zvyšující se činnost a srdce na druhou stranu zpracováním kyseliny mléčné přispívá k udržení pH krve.

Na začátku této kapitoly jsme uvedli, že spalování živin slouží tvorbě ATP, který je pak přímým zdrojem energie pro srdeční kontrakci. Myokard však obsahuje ještě jeden energeticky bohatý fosfát: **kreatinfosfát**. Ten je mimořádně citlivým indikátorem dostatečného zásobení srdce živinami a kyslíkem, neboť je bezprostředním zdrojem energie pro resyntézu ATP.

6.7.3 Mozková cirkulace

Dodávku krve do mozku zajišťují 4 tepny: 85% zásobení mozku krví zajišťují vnitřní karotické tepny (levá a pravá), zbylých 15% přitéká z vertebrálních tepen (levé a pravé).

Průtok krve mozkem je závislý na věku, u mladého jedince činí v klidu kolem 750 ml za minutu (tj. asi 15 % minutového objemu srdečního), po 50. roku věku poněkud klesá. Při intenzivní aktivitě neuronů stoupá až o 50 %, průtok se místně zvyšuje i v oblastech, které v daný okamžik vykazují aktivitu. Kromě toho je průtok v mozku velice nerovnoměrně rozložen: šedou hmotou protéká zhruba 4–5krát více krve než hmotou bílou.

Podobně jako v srdci, převažují i v **řízení** mozkové cirkulace místní humorální (**metabolické**) autoregulační mechanismy: výrazným vazodilatačním podnětem je hypoxie a především **hyperkapnie** a acidóza perivaskulárního prostoru, významně se uplatňuje při vazodilataci i NO; naopak vdechování čistého kyslíku vyvolá v mozkových cévách vazokonstrikci. Podobně působí i hypokapnie, která může být v důsledku zhoršené perfuze mozkové tkáně dokonce příčinou hyperventilační tetanie.

Průtok krve mozkem je stejně jako v jiných částech cirkulace určován tlakovým gradientem a periferním odporem; na rozdíl od ostatních oblastí je však díky účinnému **autoregulačnímu myogennímu mechanismu** průtok krve neměnný i při poměrně velkých změnách tlaku krve (průtok se prakticky nemění v rozsahu kolísání středního arteriálního tlaku 70 až 160 mmHg): při vzestupu tlaku dochází k reflexní vazokonstrikci a tedy zvýšení periferního odporu, při poklesu tlaku pak naopak nastává vazodilatace. V obojím případě je tedy průtok krve zachován, ten začíná váznout až při poklesu středního tlaku krve pod 70 mm Hg (9,3 kPa). Naopak při vzestupu středního tlaku nad 160 mmHg (21,3 kPa) začíná růst také průtok krve mozkovou cirkulací, což může vést až ke vzniku edému mozku.

Centrální řídicí mechanismy nemají za fyziologických podmínek velký význam, mohou se však uplatnit jako ochranné mechanismy např. při hypertenzní krizi, kdy aktivovaný sympatikus způsobí vazokonstrikci mozkových arteriol a tím chrání kapiláry mozku před vzestupem tlaku, který by mohl poškodit hematoencefalickou bariéru.

Kapiláry v mozku se od kapilár v jiných tkáních liší tím, že endotel nemá žádné fenestrace a bazální membrána je nápadně silnější. Kapiláry jsou od nervových buněk odděleny dále ještě astrocyty a gliovými buňkami. To vše způsobuje velmi obtížný prostup látek o větší molekulové hmotnosti, ale i některých jiných ve vodě rozpustných látek z krve do mozkové tkáně. Hovoříme o **hemato-encephalické bariéře**. Endotel mozkových kapilár má ovšem specifické transportní mechanismy pro ionty a některé důležité metabolické substráty. V mozku nejsou lymfatické cévy.

6.7.4 Oběh krve ledvinami

Za klidových podmínek protéká ledvinami zhruba 1200 ml/min, tedy asi 20 % minutového objemu. Typickým rysem krevního oběhu ledvin je existence **dvou kapilárních sítí** za sebou. Bezprostředně do glomerulů je krev přiváděna aferentními arterioly, které se větví do kapilární sítě glomerulu. Odtud je krev odváděna eferentními arterioly a znovu se větví do peritubulární kapilární pleteně. Díky tomu je tlak krve v kapilárách glomerulu poměrně vysoký (asi 60 mm Hg), což je výhodné pro filtraci, a v peritubulárních kapilárách nízký (asi 13 mm Hg), což je zase výhodné pro reabsorpci.

Zvláštní úsek ledvinné cirkulace je kolem Henleovy kličky juxtamedulárních nefronů. Uspořádání **vasa recta** i zmíněného úseku ledvinného tubulu do tvaru dvou **U** těsně vedle sebe umožňuje fungování protiproudového mechanismu, který je nutný pro vznik osmotického gradientu mezi krví v cévách a intersticiální tekutinou v dřeni ledvin. Aktivní transport iontů ven ze vzestupného raménka Henleovy kličky vyvolá zvýšenou osmolaritu intersticiální tekutiny. V důsledku toho přechází do hypertonické dřene voda ze sestupného raménka, které je pro vodu dobře prostupné, ale špatně prostupné pro ionty. Naproti tomu tenký segment vzestupného raménka je pro vodu nepropustný, ale dobře propustný pro soluty. Na^+ ionty a urea proto přecházejí ve směru svého koncentračního gradientu do intersticia a zvyšují jeho osmolaritu. Zvýšená osmolarita intersticia je udržována činností vasa recta: soluty (Na^+ a urea) difundují z intersticia do sestupného raménka vasa recta, zatímco voda přestupuje opačným směrem. Ze vzestupného raménka se soluty z vasa recta vracejí zase do intersticia a voda se vrací do krve ve vasa recta. Výsledkem je hypertonicita dřene ledvin, udržovaná recirkulací solutů, zatímco voda je průběžně odváděna krevními cévami.

V **řízení** oběhu dominuje myogenní autoregulace (viz kapitolu 6.2.1.1), která především udržuje průtok a tedy i vylučovací funkci ledvin konstantní, tedy relativně nezávislou na arteriálním tlaku krve. Z centrálních regulačních mechanismů má určitou důležitost sympatická inervace vas afferens i vas efferens. Zvýšený tonus sympatiku působí na obě cévy vazokonstrikčně, relativně však dominuje vazokonstrikce vas efferens a důsledkem je tedy zvýšení filtračního a tlaku a tím i vzestup glomerulární filtrace.

6.7.5 Oběh krve splachnikem

Splachnická cirkulace představuje oběh krve gastrointestinálním traktem, játry, slezinou a slinivkou břišní (tedy nepárovými orgány dutiny břišní). Nejvýraznějším rysem této části cirkulace je existence dvou velkých kapilárních sítí uspořádaných do série. První kapilární síť je v gastrointestinálním traktu, slezině a slinivce břišní. Z těchto kapilárních sítí se venózní krev sbírá do **portální žíly**, která se pak větví do kapilární sítě v játrech. Krev, která přichází touto cestou do jater je bohatá na látky, vstřebané do krve v zažívacím traktu. Úkolem jater je ukládat, metabolizovat případně detoxikovat řadu látek dříve, než se dostanou do ostatních částí krevního oběhu. V játrech se pak tento funkční oběh spojuje s oběhem nutričním, který přivádí do jater tepennou krev cestou hepatické arterie.

Průtok krve **zažívacím traktem** je řízen převážně nervově a to téměř výhradně sympatikem, který zde vyvolává vazokonstrikci. Místní řídicí mechanismy mají relativně malý význam, prakticky se uplatňuje jen metabolická autoregulace. Zvýšení průtoku krve gastrointestinálním traktem po příjmu potravy je zprostředkováno především gastrointestinálními hormony gastrinem a cholecystokininem (obr. 6.65).

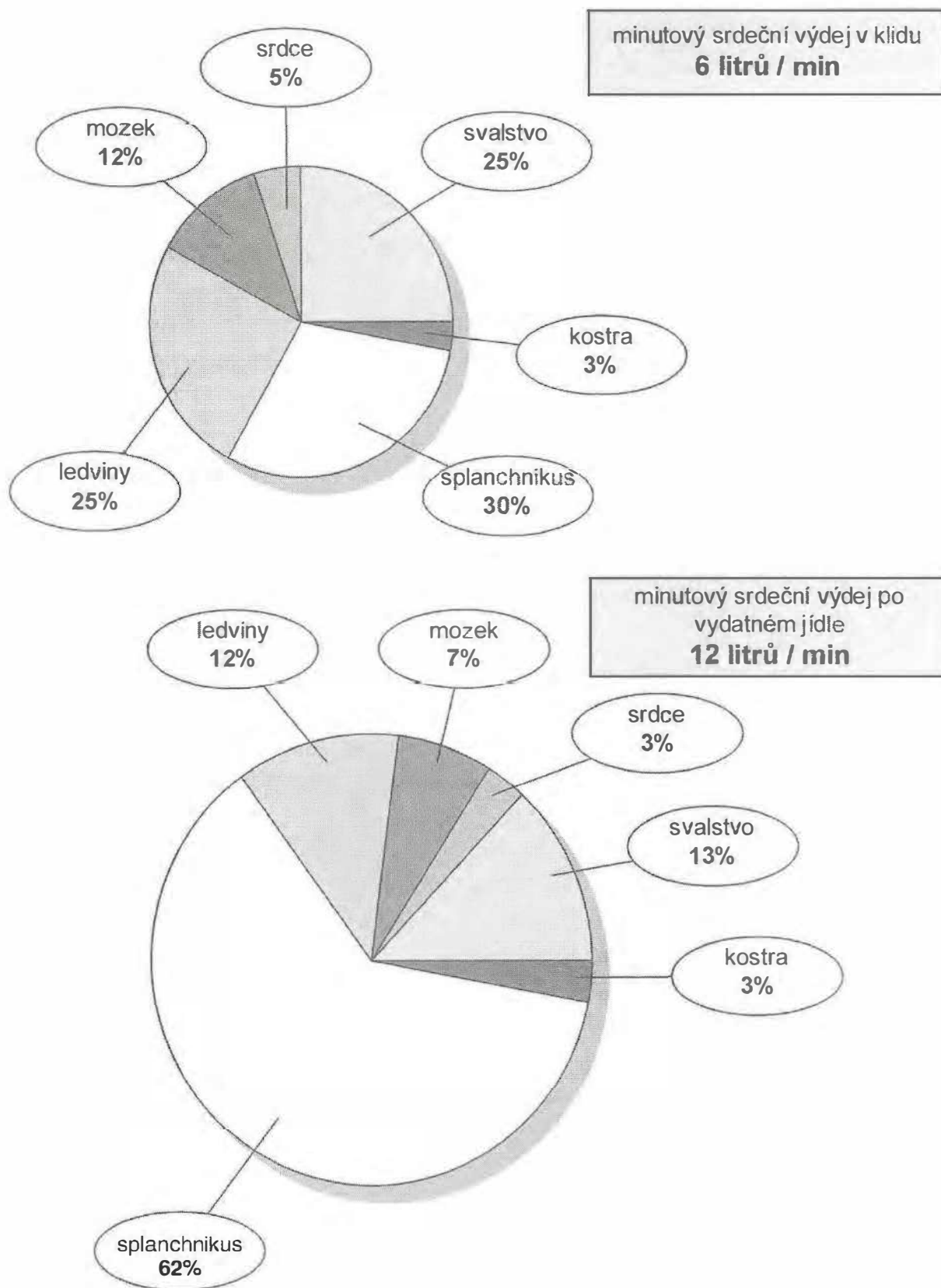
Průtok krve **játry** postrádá místní regulační mechanismy téměř úplně. Také zde se v řízení průtoku krve uplatňuje hlavně vazokonstrikční účinek sympatiku, který má význam především pro mobilizaci krve z kapacitních cév jater (játra v klidu totiž obsahují přibližně 15% celkového objemu krve).

Téměř výhradní závislost průtoku krve na centrálních mechanismech znamená značné změny ve velikosti průtoku splachnikem za různých situací, neboť tento průtok se musí přizpůsobovat zvýšeným nárokům jiných tkání (obr. 6.65 a obr. 6.66).

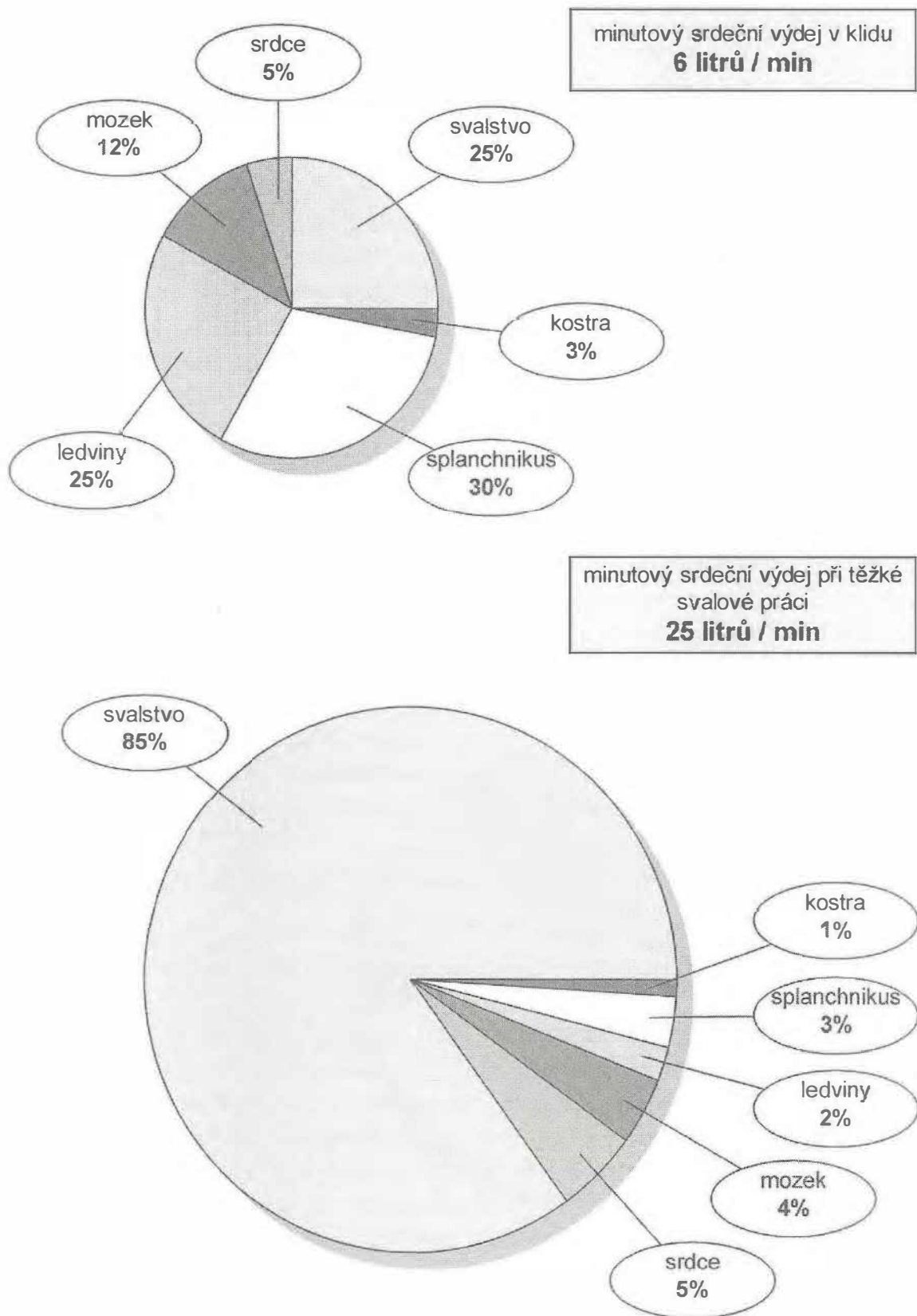
6.7.6 Oběh krve kosterním svalstvem

Průtok krve kosterním svalstvem je velice závislý na jeho aktivitě; zatímco v klidu činí 900–1200 ml/min, v průběhu maximální práce může i u netrénovaného jedince dosáhnout až 20–25 l/min (obr. 6.66).

Cévy kosterního svalstva jsou inervovány **sympatickými vlákny** jak vazokonstrikčními tak vazodilatačními. Vazodilatační mechanismus, ovládaný z motorické kůry v gyrus praecentralis, se uplatňuje při přípravě na svalovou činnost a v jejím bezprostředním počátku; vazokonstrikční mechanismus se pak podílí na udržování tlaku krve. Během svalového výkonu je však vazodilatace způsobena především lokálními regulačními mechanismy, především vlivem zvýšené koncentrace katabolitů – dominuje zde tedy **metabolická autoregulace**. Změny vyvolané v oběhu svalovou prací jsou popsány také v kapitole 6.2.4, souhrnně je kvantitativní přerozdělení minutového srdečního výdeje znázorněno na obrázku 6.66.



Obr. 6.65 Rozložení minutového srdečního výdeje v klidu a při maximálním zatížení zažívacího ústrojí



Obr. 6.66 Rozložení minutového srdečního výdeje v klidu a při maximálním zatížení kosterního svalstva

Průtok krve kosterním svalstvem je navíc velmi silně ovlivněn mechanickou kompresí cév pracujícím svalem; proto také člověk lépe snáší dynamickou práci, při které se střídá kontrakce s relaxací (kdy jsou cévy ve svalech střídavě stlačovány a uvolňovány), než déletrvající statickou práci (kdy jsou cévy trvale komprimovány).

6.7.7 Oběh krve kůží

Průtok krve kůží je určován velice málo potřebami její výživy, hlavní význam má v tomto směru její termoregulační úloha. Ovšem i v rozmezí teplot s minimálním nárokem na termoregulaci kolísá perfuze kůže v průměru od 150 do 500 ml/min. Anatomicky je pro kožní cirkulaci typický velký počet arteriovenózních zkratů, který je zodpovědný za možnost urychlení průtoku krve kůže „obejitím“ kapilárního řečiště. To má velký význam především pro rychlé změny prokrvení kůže při termoregulačních pochodech.

Řízení cirkulace krve kůží je převážně nervové, rozhodující význam mají adrenergní vazokonstrikční nervová vlákna. Spolu se splachnickou oblastí se oběh krve kůží významně podílí na udržování tlaku krve. Z místních regulačních mechanismů hraje významnou roli jen bradykinin, který se podílí na vazodilataci kůže v proximálních úsecích končetin a trupu.

Typickým příkladem řízení průtoku krve kůží je reakce oběhu na teplo a na chlad:

- **Při zvýšené teplotě** prostředí je nutné zvýšit výdej tepla, což se děje především radiací a evaporací. Pro obojí je klíčové zvýšení průtoku krve kůží. Při teplotě prostředí nad 30 °C stoupá minutový srdeční výdej a současně dochází k vazodilataci četných kožních arteriovenózních zkratů, rezistenčních arteriol i prekapilárních sfinkterů v důsledku reflexního snížení tonu sympatiku. Důsledkem současného zvýšení minutového výdeje a snížení periferní rezistence je, že střední tlak krve se prakticky nemění (obvykle stoupá tlak diastolický za souběžného poklesu tlaku diastolického). Při extrémně vysokém průtoku krve v kůži je udržení arteriálního tlaku krve zajištěno poklesem průtoku krve splachnikem a ledvinami.
- Reakce oběhu **při snížené teplotě** je prakticky opakem uvedené reakce na teplo. Zvýšený tonus sympatiku vede k masivní vazokonstrikci a tím i poklesu průtoku krve kůží. Tlak krve je udržen současnou vazodilatací ve splachnické cirkulaci a také ve svalech, které potřebují zvýšenou dodávku krve pro krytí energetických nároků na chladový svalový třes.

6.7.8 Průtok krve plodem

Funkční uspořádání srdce a cirkulace tak, jak bylo popsáno v předchozích kapitolách, se vytváří při narození jedince v důsledku zahájení respirace a následné expanze plic. V **srdci plodu** spolu předsíně navzájem komunikují otevřeným foramen ovale. Tím se větší část krve přitékající žilami ze systémového oběhu dostává z pravé předsíně

přímo do levé poloviny srdce a dále do tepen systémového oběhu. Zbylá část krve postupuje do pravé komory a – protože dosud nerozepjatými plicemi je průtok prakticky nemožný – dostává se zkratem zvaným ductus arteriosus z plicnice přímo do oblouku aorty. Předstěna a komory u plodu tedy pracují jako jediné čerpadlo, které přečerpává krev ze systémových žil do systémových tepen.

Uvedené uspořádání má navíc další význam: okysličená krev přitéká z placenty přes vena umbilicalis do dolní duté žíly, kde se mísí s žilní krví z dolní poloviny těla. Vzniklá směs má asi 60–65 % saturaci O_2 a téměř všechna prochází skrze foramen ovale do levé síně, levé komory a dále do aorty. Krev z horní duté žíly, neobohacená o kyslík, prochází díky anatomickým poměrům převážně cestou pravé komory a ductus arteriosus do aorty. Protože ductus arteriosus ústí do aorty až za odstupem tepen zásobujících hlavu a horní končetiny, dostávají tyto oblasti krev s větším obsahem kyslíku z levé komory. Naopak do dolní poloviny těla jde krev, která převážně přitekla přes pravou komoru a je výrazně chudší na kyslík. Z aa. iliacae se pak pupečnickovými žilami část této krve dostává opět do placenty, kde se saturuje kyslíkem.

Při porodu se plíce rozepnou a odpor v plicním oběhu klesá, tlak v levé předstěně převyšuje tlak v předstěně pravé a uzavírá se komunikace mezi oběma předstěnami (foramen ovale). Současně v důsledku vyššího obsahu kyslíku v krvi dochází k rychlému uzávěru ductus arteriosus. Paralelní uspořádání obou polovin srdce, jaké bylo u plodu, se mění v uspořádání sériové, které pak už zůstává po celý život. Celkový odpor, který krevnímu toku klade plicní řečiště je po této změně uspořádání cirkulace zhruba osmkrát menší než v systémovém řečišti. Pracovní zátěž levé komory je proto výrazně větší než komory pravé a její svalovina se pak vyvíjí rychleji a dosahuje nakonec přibližně trojnásobné mohutnosti oproti svalovině pravé komory.

6.8 Zevní projevy srdeční činnosti

Abychom získali lékařsky závažné informace o funkci srdce, musíme se spolehnout na různé pozorovatelné jevy, které jsou s činností srdce spojeny. Příkladem již probraným je elektrokardiografie, která nás informuje o elektrické aktivitě srdce. Na správnou funkci mechanické činnosti srdce pak můžeme usuzovat ze srdečních ozev, z arteriálního a venózního pulzu případně z úderu srdečního hrotu. Kromě toho máme dnes k dispozici, díky rozvoji přístrojové a výpočetní techniky, celou škálu metod, které využívají ke sledování srdeční činnosti: ultrazvuk, indukované magnetické pole nebo různě modifikované rentgenové vyšetření. Podle toho, zda při vyšetření monitorujeme biosignály z povrchu těla, nebo musíme pro jejich získání proniknout různými katetry intravaskulárně a intrakardiálně, rozdělujeme tato vyšetření na neinvazivní a invazivní.

6.8.1 Srdeční ozvy

Při srdeční činnosti, střídavém zrychlování a zastavování proudu krve, naráží krev na struktury chlopňového ústrojí; chlopně se náhle uzavírají a otevírají, šlašinky se napínají při kontrakci papilárních svalů a to vše dohromady vytváří kmity o kmitočtu 30–500 Hz, které se přenášejí na hrudní stěnu, kde je lze slyšet a registrovat. Při auskultaci je obvykle bez obtíží možno zaznamenat dvě ozvy, jednu na začátku systoly a druhou na začátku diastoly. Jejich záznam pomocí citlivého mikrofonu se nazývá **fonokardiogram** a pomáhá rozlišit jednotlivé akustické vlny, z nichž se ozvy skládají (obr. 6.67).



Obr. 6.67 *Fonokardiogram*

První ozva je delší z obou a vzniká při kontrakci komorového myokardu kolem nestlačitelné krve a s tím souvisejícím uzávěrem cípatých chlopní asi 50–70 ms po začátku komplexu QRS. Výsledné vibrace stěn komor a cípatých chlopní pak vytvářejí tři komponenty první ozvy:

- na začátku ozvy se objevuje pomalá vlna o nízké amplitudě, která časově koinciduje s deformací levé komory na začátku izovolumické kontrakce.

- za ní následuje několik vln vyšší amplitudy, které doprovázejí prudký vzestup nitrokomorového tlaku ve fázi izovolumické kontrakce.
- závěrečné vlny mají opět nižší amplitudu a souvisejí se začátkem vypuzovací fáze.

První ozva je nejlépe slyšitelná přímo nad srdečními komorami: v pátém mezižebří medioklavikulárně vlevo (mitrální chlopeň) a ve čtvrtém mezižebří parasternálně vpravo (trikuspidální chlopeň).

Kratší a ostřejší **druhá ozva** vzniká při uzávěru poloměsíčitých chlopní aorty a plicnice, nejspíš vlněním chlopní při vlastním uzávěru spolu s náhlým zpomalením a vibracemi proudu krve. Začátek druhé srdeční ozvy odpovídá obvykle konci vlny T na elektrokardiogramu a označuje vlastně konec vypuzovací fáze. Druhá ozva má dvě hlavní komponenty, které obvykle splývají; někdy však mohou být rozlišitelné zejména u dětí a mladých osob v inspiriu. První komponenta ozvy (uzávěr aortální chlopně) v takovém případě předchází druhou komponentu (uzávěr plicnicové chlopně) o více než 30 ms. Zpoždění plicnicové složky druhé ozvy při inspiriu je způsobeno prodloužením ejekční doby pravé komory pro větší tepový objem a současným snížením odporu v plicním řečišti. Vzestup odporu plicního řečiště s věkem způsobuje, že oddělení obou složek nacházíme jen u mladých osob.

Protože vznik ozvy souvisí s náhlým zpomalením proudu krve v aortě a plicnici, je druhá ozva nejlépe slyšitelná ve směrech těchto proudů, kam se vibrace odpovědné za vznik ozvy přenášejí. Auskultačním místem pro aortální chlopeň je proto druhé mezižebří parasterálně vpravo, pro pulmonální chlopeň druhé mezižebří parasterálně vlevo.

Na začátku plnicí fáze může rychlý přítok krve rozkmitat stěnu komor a vyvolat tzv. **třetí ozvu**, která je však slyšitelná pouze u dětí. Objevuje se na fonokardiogramu asi 0,10–0,12 s po skončení vlny T na EKG záznamu.

Konečně systola předsíní může vyvolat čtvrtou ozvu, která není slyšitelná při auskulačním vyšetření, můžeme ji však občas nalézt na fonokardiogramu, kde se objevuje na konci vlny P na EKG záznamu.

6.8.2 Arteriální pulz a venózní pulz

Současně s vypuzením krve z levé komory se začíná po tepnách šířit tlaková vlna, kterou můžeme detekovat na velkých tepnách. Podrobněji jsou její vlastnosti rozebrány v kapitole 6.4.1.

Velké žíly v blízkosti srdce mění svoji náplň v závislosti na fázích srdečního cyklu. Tato objemová pulzace může být viditelná např. na zevních jugulárních žilách, její záznam se nazývá **jugulární flebogram** a podává informace o funkci pravé poloviny srdce (podrobněji viz kap. 6.6.2).

6.8.3 Úder srdečního hrotu

Levá komora naléhá na hrudní stěnu jenom v nevelké oblasti srdečního hrotu. Tato oblast se nachází v pátém mezižebří medioklavikulárně vlevo. Tzv. úder srdečního hrotu, který můžeme palpačně hodnotit, je výsledkem složitých změn v orientaci, tvaru a objemu komor při systole. Grafický záznam úderu srdečního hrotu se nazývá **apexkardiogram** a má při vyšetření srdce jen pomocný význam.

6.8.4 Echokardiografie

Echokardiografie je neinvazivní diagnostická metoda, která umožňuje určit polohu a pohyb srdečních struktur pomocí pulzních ultrazvukových vln odražených od akustických rozhraní. Frekvence, které se při tomto vyšetření používají jsou vyšší než 2 MHz (tedy téměř o 3 řády vyšší než je zvuk pro lidské ucho slyšitelný). Odražené ultrazvukové vlny je možné registrovat ve třech různých formách.

Nejstarší je **M-způsob** (jednorozměrná echokardiografie), který zaznamenává křivky pohybu jednotlivých srdečních struktur v čase. Poskytuje cenné informace o rozměrech jednotlivých srdečních oddílů a pohybu chlopní. Záznam ale nemá možnost prostorové orientace a je limitován malou šíří ultrazvukového paprsku. Na druhou stranu má dobrou rozlišovací schopnost a umožňuje tak přesná morfologická měření (např. zúžení chlopně) a časovou analýzu dějů během srdeční revoluce (např. rychlost uzávěru chlopně).

Později byla vyvinuta **dvourozměrná echokardiografie**, ukazující srdce v anatomických řezech v reálném čase, což přináší především možnost zobrazení dynamiky srdečních struktur v plošné projekci. Tato metoda poskytuje dobrou prostorovou orientaci, a to i v těch částech srdce, které jsou M-způsobem nepřístupné, a dovoluje přesněji lokalizovat patologické procesy v srdci. Navíc umožňuje určit i některé parametry čerpací práce srdce (zejména ejekční frakci – viz kapitola 6.3.3.5.2).

A konečně pulzní **dopplerovská echokardiografie** využívá tzv. Dopplerova efektu (proudění krve se navenek projevuje mimo jiné vznikem vlnění v oblasti ultrazvukových frekvencí, přičemž konkrétní hodnota frekvence je závislá na rychlosti proudu). To umožňuje určit charakter, směr a rychlost krevního proudu v srdci a ve velkých cévách.

6.8.5 Elektrokardiogram

Elektrická aktivita srdce se projeví změnami elektrického napětí i na povrchu těla. Tyto změny vznikají sumací elektrických projevů všech srdečních buněk. Protože jednotlivé buňky nemají v daném okamžiku stejnou hodnotu akčního potenciálu a nepracují zcela synchronně, tečou po povrchu membrán a všude kolem srdce elektrické proudy. A protože jsou tkáně lidského těla díky obsahu velkého množství

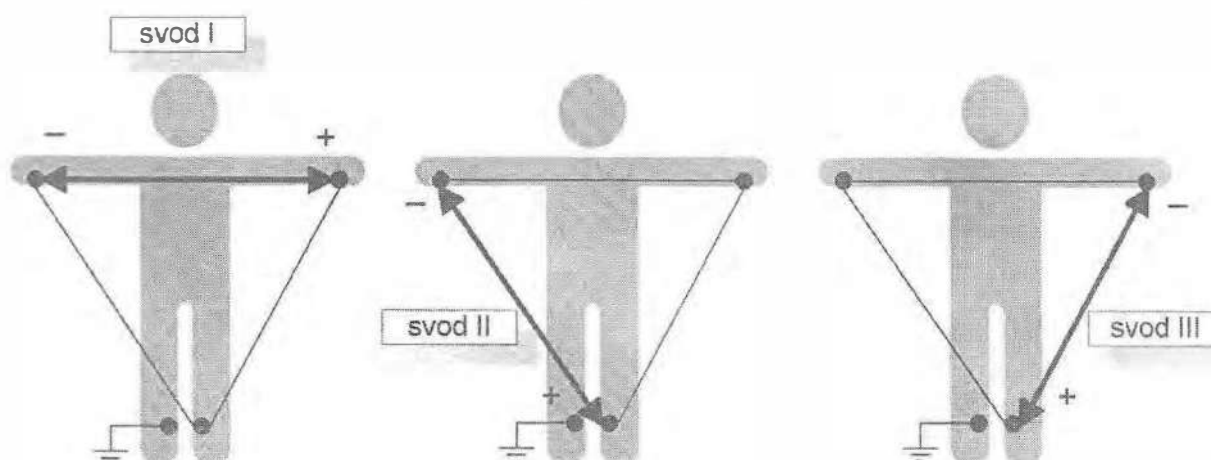
elektricky nabitých iontů vodivé, vznikají mezi různými místy povrchu těla napětí, jejichž průběh v čase zaznamenává elektrokardiografie.

6.8.5.1 Elektrokardiografické svody

Místa snímání elektrického signálu z povrchu těla a jejich značení se v elektrokardiografii pevně ustálily. Běžný elektrokardiografický záznam se dnes skládá z **12 svodů**, které rozdělujeme do 3 skupin:

1. Bipolární končetinové svody podle Einthovena (někdy se také označují jako standardní svody):

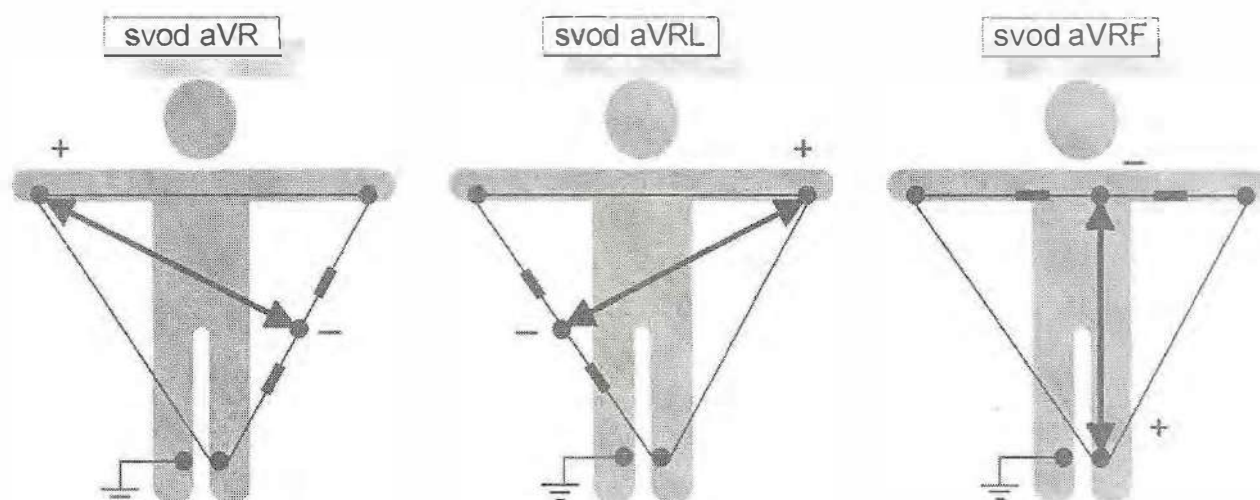
při bipolárním zapojení se měří rozdíl potenciálů mezi dvěma aktivními elektrodami. Protože při standardním uspořádání jsou elektrody umístěny na obou horních a levé dolní končetině, tedy v místech přibližných vrcholů rovnoramenného trojúhelníku, tvoří tři standardní svody tzv. **Einthovenův trojúhelník**. Svody se označují římskými číslicemi I, II a III; rozmístění elektrod ve svodech je vyznačeno v obr. 6.68 (rozdělení elektrod na + a - sleduje jednoduchou zákonitost: + elektroda registruje kladnou hodnotu, je-li rozdíl potenciálů kladný, - elektroda v takovém případě registruje zápornou hodnotu).



Obr. 6.68 Bipolární končetinové svody

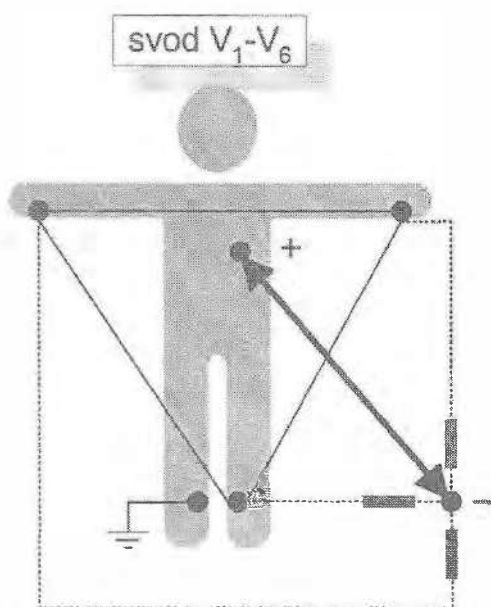
2. Unipolární zvětšené končetinové svody podle Goldbergera:

původně měly tyto unipolární končetinové svody indiferentní nulovou elektrodu vytvořenou spojením všech tří končetinových elektrod přes odpor 5 k do centrální svorky (tedy stejně jako prekordiální svody podle Wilsona – viz dále) s aktivní elektrodou umístěnou vždy na příslušné končetině. Toto zapojení modifikoval později Goldberger tak, že od centrální svorky odpojil vždy končetinu zapojenou současně na měřicí (aktivní) elektrodu. Centrální svorka již nemá nulový potenciál a amplituda záznamu je zvýšena. Svody se označují aVR, aVL, aVF (písmeno a znamená augmentovaný = zesílený), jejich uspořádání je na obr. 6.69.



Obr. 6.69 Unipolární končetinové svody

3. **Unipolární hrudní svody** podle Wilsona (někdy se též označují jako prekordiální): zatímco končetinové svody zobrazují elektrickou aktivitu srdce do frontální projekce, unipolární hrudní svody sledují elektrickou aktivitu srdce v horizontální rovině. Dohromady tedy umožňují určitou prostorovou představu o elektrickém poli srdečním. Referenční elektroda je vytvořena spojením tří končetinových elektrod přes odpor 5 k a aktivní snímací elektroda je umístěna na jednom ze šesti specifických míst na hrudníku (obr. 6.70). Svody se označují V_1-V_6 a aktivní elektrody jednotlivých svodů jsou umístěny následovně (tab.6.7).



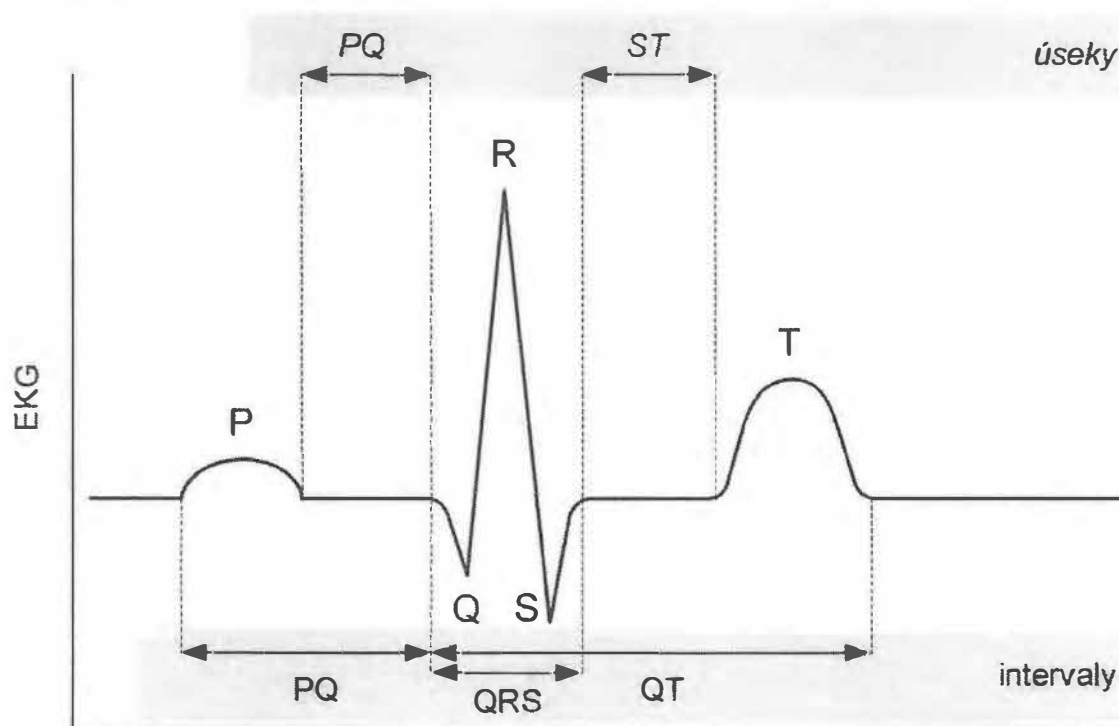
Obr. 6.70 Uspořádání unipolárního hrudního svodu

Tab. 6.7 Umístění elektrod hrudních svodů

svod	aktivní elektroda	referenční elektroda
V ₁	4. mezižebří parasternálně vpravo	Wilsonova svorka
V ₂	4. mezižebří parasternálně vlevo	
V ₃	mezi V ₂ a V ₄	
V ₄	5. mezižebří medioklavikulárně vlevo	
V ₅	mezi V ₄ a V ₆	
V ₆	5. mezižebří ve střední axil. čáře vlevo	

6.8.5.2 Elektrokardiografická křivka

Ve II. končetinovém bipolárním svodu obdržíme na normálním elektrokardiogramu křivku zobrazenou na obr. 6.71. Na křivce rozeznáváme **vlny** P, T, případně U (vlny představují zaoblené výchylky s nižší amplitudou) a **kmity** Q, R a S (úzké a hrotnaté výchylky). Vzdálenosti mezi vlnami a kmity se nazývají **úseky** (např. PQ úsek od konce vlny P do začátku komplexu QRS), úseky spolu s vlnami tvoří **intervaly** (např. PQ interval od začátku vlny P do začátku komplexu QRS).



čas

Obr. 6.71 Elektrokardiografická křivka

Při popisu iniciálního komorového komplexu **QRS** označujeme první negativní výchylku písmenem **Q**, první pozitivní výchylku písmenem **R**. Negativní výchylka následující po kmitu R se označuje písmenem **S**. Všechny další případné výchylky se apostrofují, tj. pozitivní se označují symboly **R'**, **R''** atd., negativní pak symboly **S'**, **S''** atd. Výchylky vyšší než 0.5 mV se značí velkými písmeny, výchylky menší se značí malými písmeny.

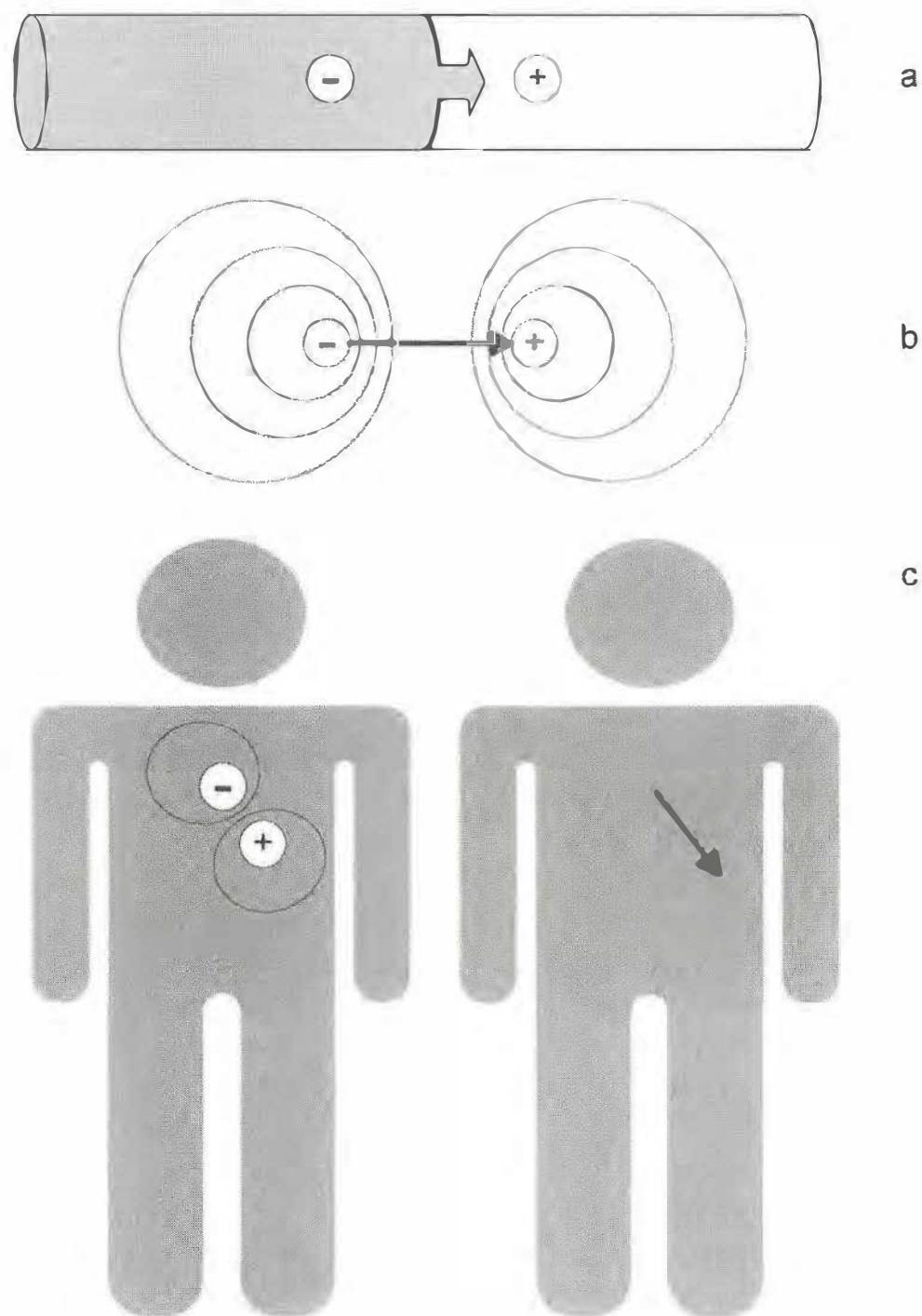
6.8.5.3 Původ elektrokardiografické křivky

Principy vzniku elektrokardiografické křivky můžeme shrnout do 4 základních bodů:

- elektrické pole srdeční je vytvořeno sumací mnoha **elementárních elektrických polí** vzniklých v jednotlivých myokardiálních buňkách v průběhu akčního potenciálu tak, že část buňky je již depolarizována a část ještě ne (obr. 6.72a);
- každá myokardiální buňka působí v důsledku toho při takovéto situaci jako dipól a určuje orientaci a velikost elementárního elektrického pole, které kolem dipólu vzniká (obr. 6.72b);
- velké množství takovýchto elementárních elektrických polí se sčítá v každém okamžiku do výsledného elektrického pole, které pak můžeme sumárně charakterizovat okamžitým vektorem elektrického pole srdečního – obr. 6.72c;
- amplituda výchylky, která je naměřena v určitém elektrokardiografickém svodu, závisí pak jednak na velikosti okamžitého vektoru a jednak na jeho orientaci vůči tomuto svodu, obr. 6.73.

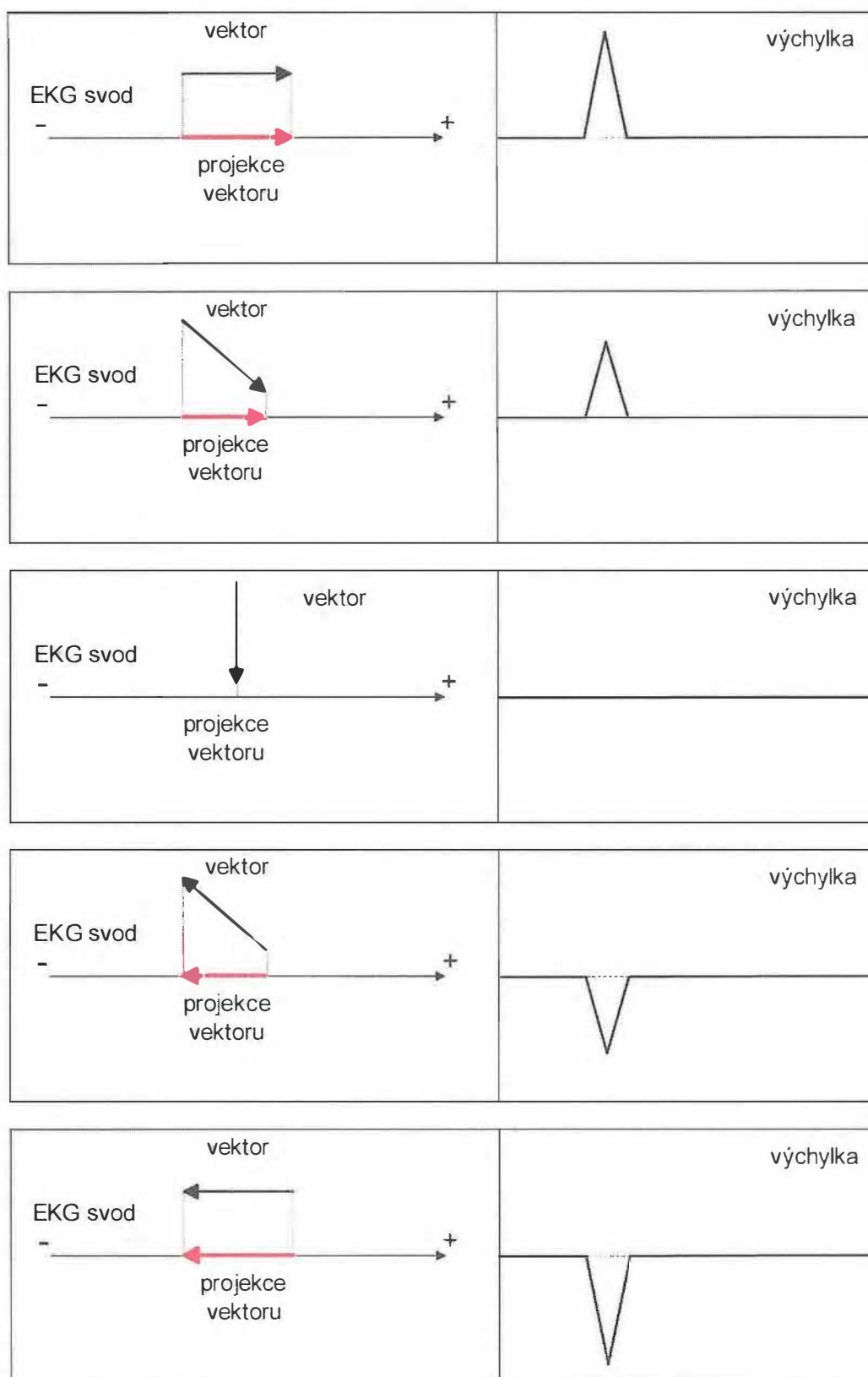
U unipolárních svodů platí jednoduché pravidlo – směřuje-li vlna **depolarizace** směrem **k elektrodě**, registruje se na ní **kladná výchylka**, směřuje-li vlna depolarizace **od elektrody**, zaznamenává se na ní **záporná** výchylka. Pro repolarizaci platí toto pravidlo obráceně, to znamená, že kladná výchylka se na elektrodě zaznamenává tehdy, když vlna repolarizace směřuje od elektrody, a záporná, když směřuje k elektrodě. Pro bipolární svody existují analogická pravidla: Směřuje-li průmět depolarizačního vektoru ke kladnému pólu svodu, píše se ve svodu kladná výchylka a naopak. Směřuje-li průmět repolarizačního vektoru ke kladnému pólu svodu, píše se ve svodu záporná výchylka a naopak.

Časový průběh změn polohy a délky okamžitého vektoru během srdečního cyklu nám nyní pomůže pochopit celou konfiguraci elektrokardiografické křivky.



Obr. 6.72 *Vznik elektrického pole srdečního*

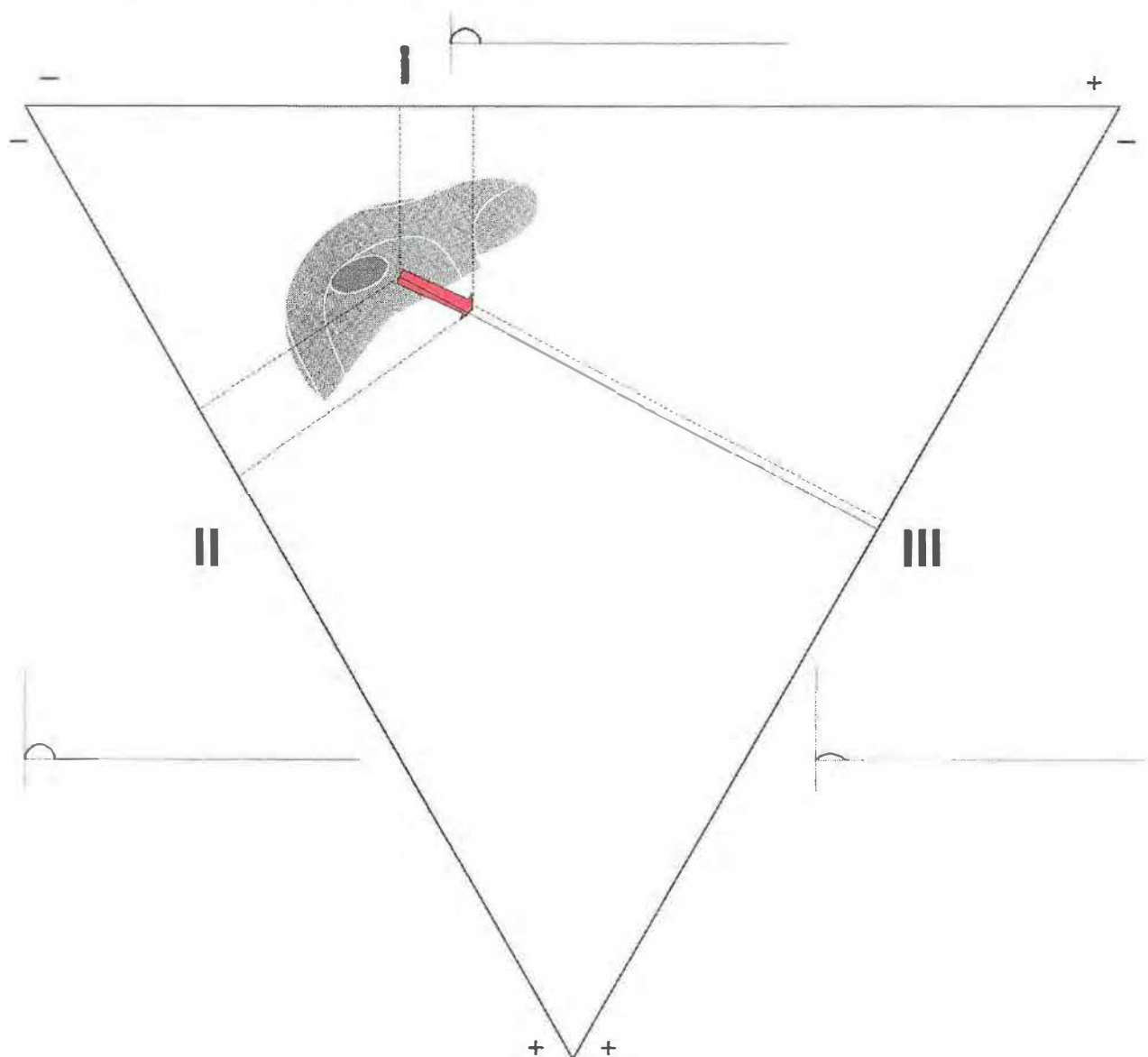
Postupem vlny depolarizace vznikají z kardiomyocytů dipóly (a), kolem kterých vzniká elektrické pole, které lze charakterizovat vektorem (b). Sumací mnoha elementárních elektrických polí vzniká elektrické pole srdeční, které lze v každém okamžiku rovněž charakterizovat vektorem (c).



Obr. 6.73 Vztah projekce vektoru elektrického pole srdečního na osu svodu k amplitudě a orientaci výchylky křivky zaznamenané tímto svodem

6.8.5.3.1 Vlna P

Vzruch vychází ze sinoatriálního uzlu a vlna **depolarizace** se rozšíří svalovinou **předsíní**. Výsledný směr okamžitého vektoru je dolů a doleva, amplituda vektoru je relativně malá, neboť tenká stěna předsíní obsahuje poměrně málo svalové hmoty. Na EKG záznamu se píše vlna P, která je při normální poloze srdce vzhledem k orientaci vektoru největší ve svodu II – obr. 6.74.

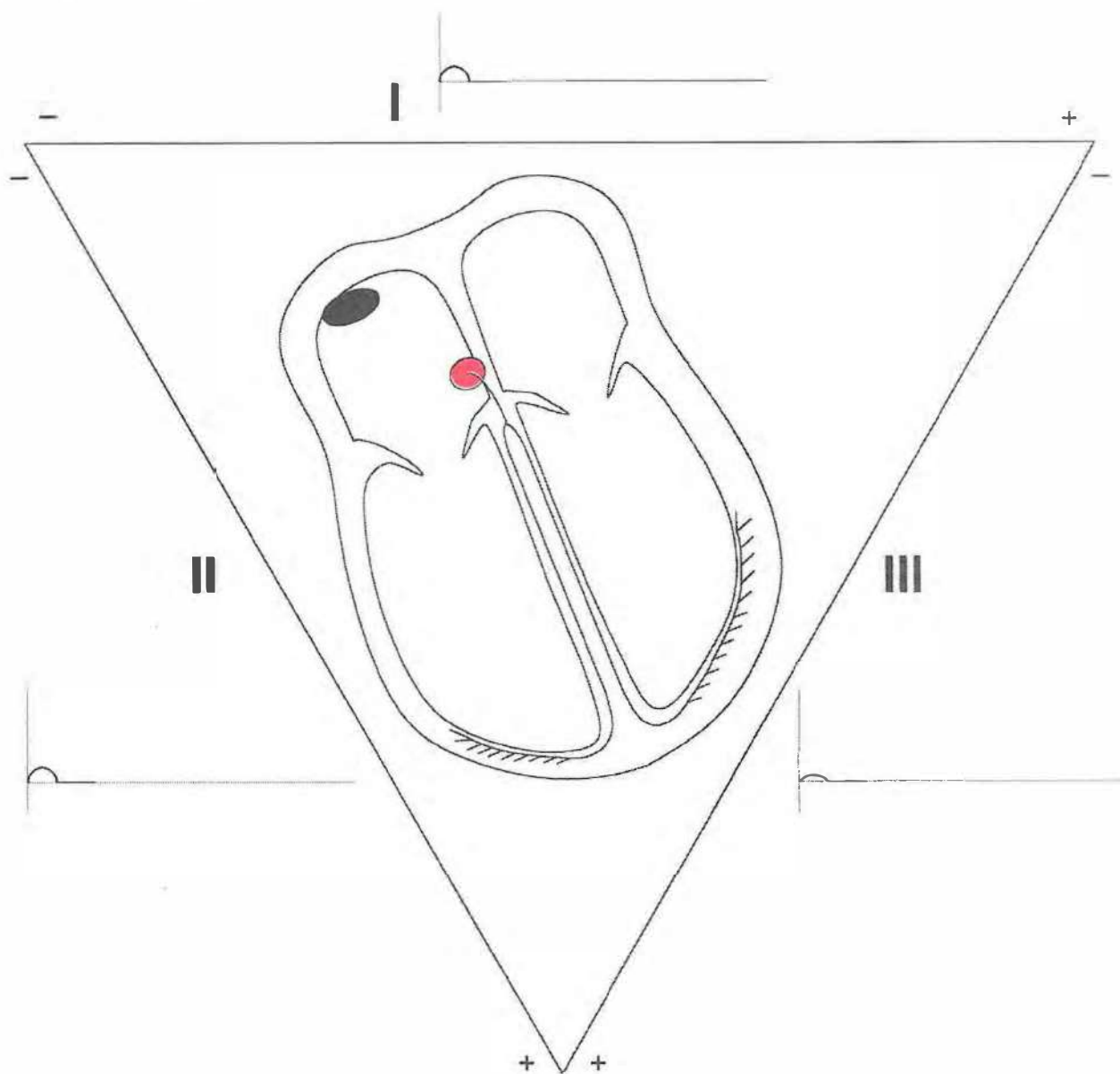


Obr. 6.74 Vznik vlny P

6.8.5.3.2 Úsek PQ

Když dospěje vlna **depolarizace** do **atrioventrikulárního uzlu**, dojde ke zbrzdění jejího dalšího postupu. Pomalý přesun podráždění z předsíní na komory je dán strukturou atrioventrikulárního uzlu, který vede vzruch nejpomaleji z celého myo-

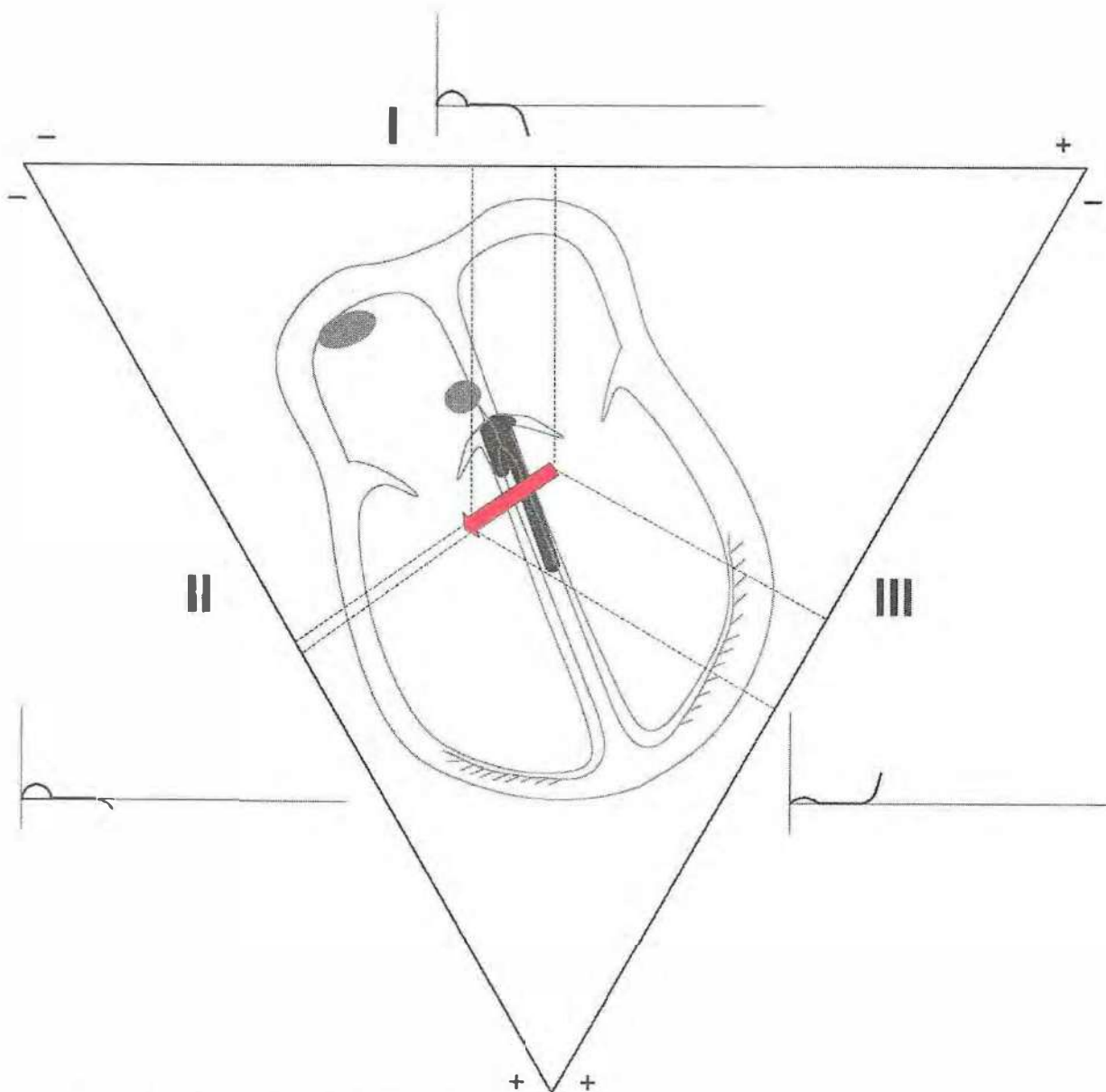
kardu (viz kapitola 6.3.2.8). Toto zpomalení přenosu vzruchu z předsíní na komory má význam pro oddělení systoly předsíní od systoly komor (tak, aby byla systola síní dokončena do začátku systoly komor). Na EKG se v této fázi píše izoelektrická linie úseku PQ – obr. 6.75.



Obr. 6.75 *Vznik úseku PQ*

6.8.5.3 Komplex QRS

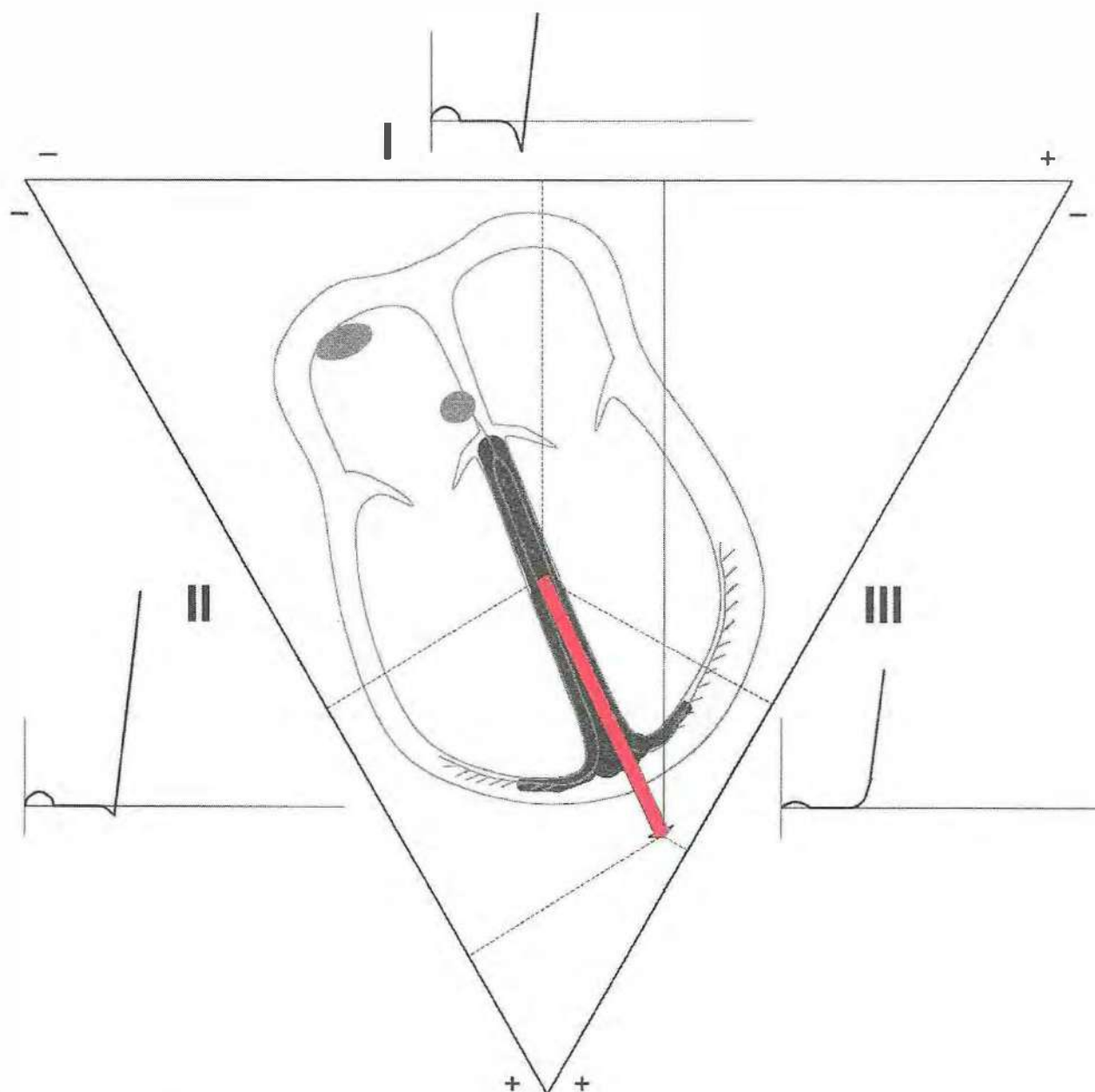
Po zdržení v atrioventrikulárním uzlu přejde vzruch Hisovým svazkem a Tawarovými raménky na myokard **mezikomorového septa** a vyvolá jeho depolarizaci ve směru od levé komory k pravé. Okamžitý vektor míří doprava a dolů (v I. a II. svodu se tedy píše negativní Q kmit, ve III. svodu pak pozitivní R kmit – obr. 6.76).



Obr. 6.76 Vznik počáteční části komplexu QRS

Vzruch pak postupuje dále po převodním systému a vyvolává depolarizaci myokardu v oblasti **srdečního hrotu**, okamžitý vektor se otáčí dolů a doleva. Ve všech třech bipolárních svodech se píše pozitivní kmit R – obr. 6.77.

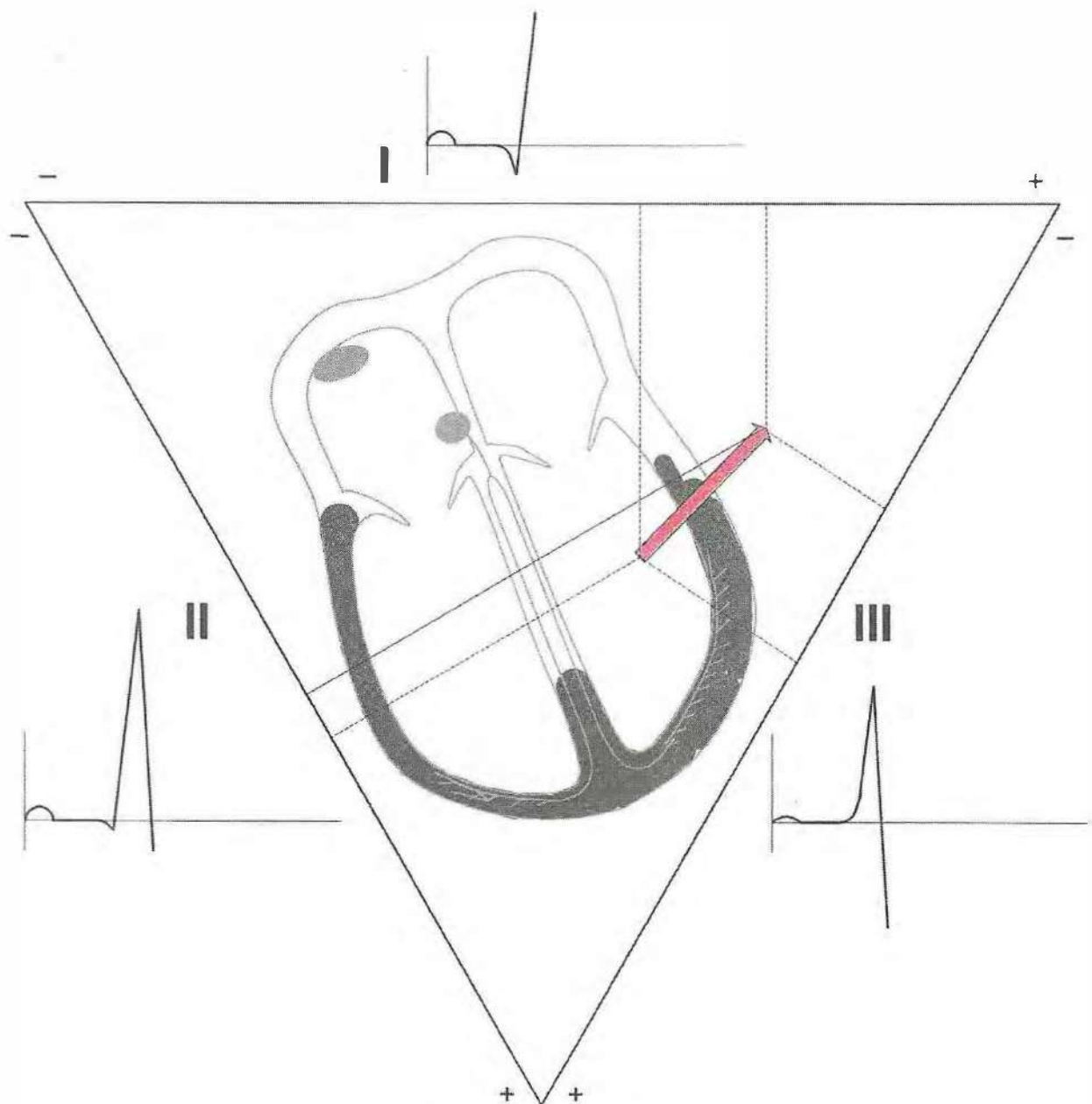
Vzruch se následně šíří po **pracovní svalovině obou komor**, a to od endokardu (kde končí Purkyňova vlákna) k epikardu, přičemž směr okamžitého vektoru je dán především depolarizací myokardu mohutnější levé komory a míří tedy doleva a v závěru depolarizace komor dokonce doleva nahoru (depolarizace bazálních částí levé komory, které se depolarizují jako poslední – obr. 6.78).



Obr. 6.77 Vznik střední části komplexu QRS

6.8.5.3.4 Úsek ST

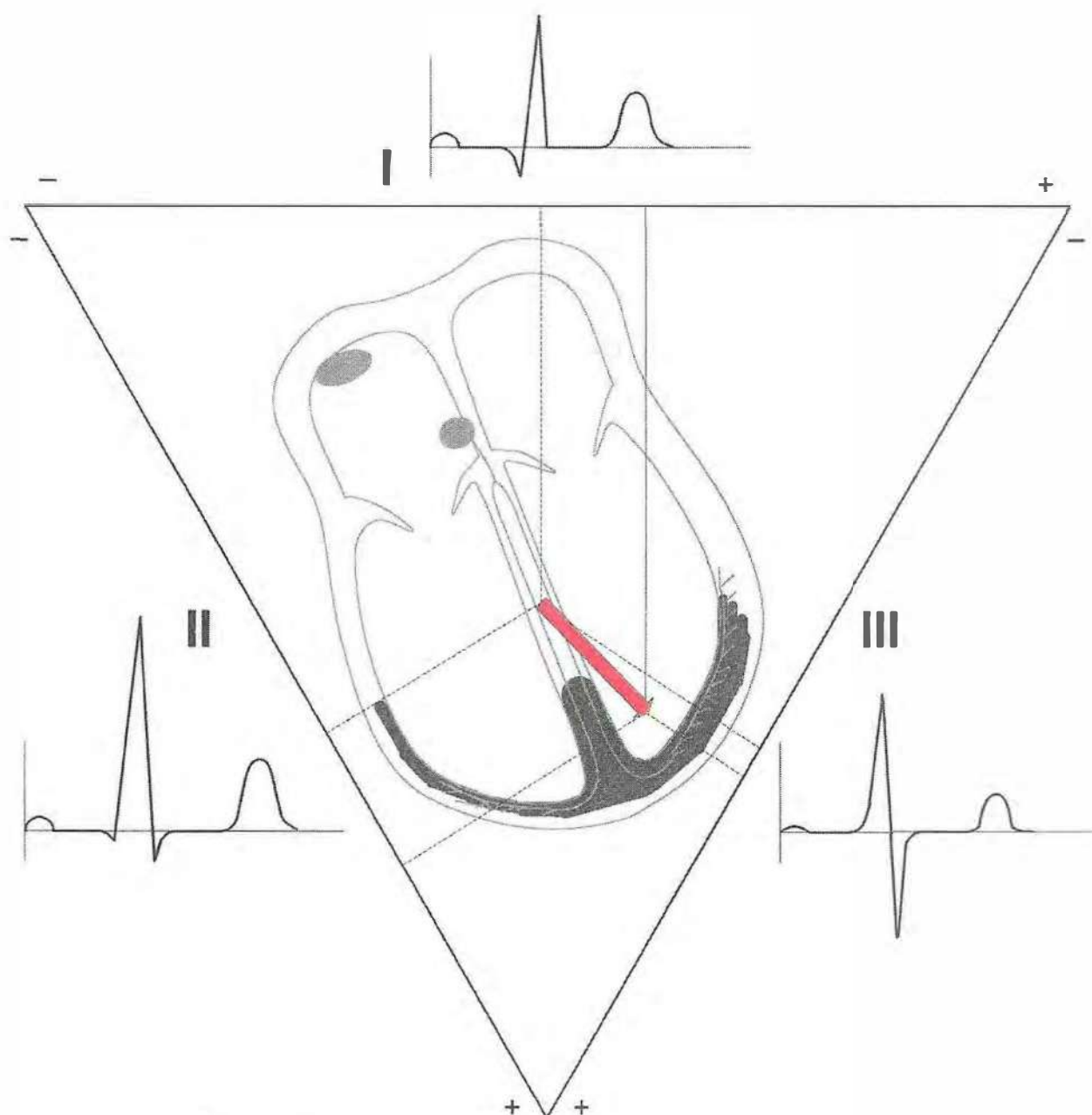
Když se rozšíří depolarizace po celé svalovině komor, je po krátkou dobu elektrická aktivita srdce nulová (srdeční **vlákna komor** jsou ve fázi **plató**, mají tedy stejný elektrický náboj a nikde netečou žádné elektrické proudy). Na EKG záznamu se píše izoelektrický úsek ST.



Obr. 6.78 *Vznik terminální části komplexu QRS*

6.8.5.3.5 Vlna T (a vlna U)

Na fázi plató navazuje **repolarizace komorového myokardu**, která na rozdíl od depolarizace probíhá od epikardu k endokardu. Protože však je repolarizace děj elektricky opačný oproti depolarizaci, má sumační vektor směr od endokardu k epikardu stejně jako při depolarizaci. Na EKG záznamu se během repolarizace komor píše vlna T – obr. 6.79.



Obr. 6.79 *Vznik vlny T*

Za vlnou T následuje někdy tzv. **vlna U**, což je plochá vlna ne zcela jasného původu. Nejspíše je způsobena repolarizací Purkyňových vláken, která mají nápadně delší fázi plató ve srovnání s okolním myokardem. Význam délky akčního potenciálu Purkyňových vláken spočívá v prodloužení jejich refrakterní fáze: Purkyňova vlákna tak fungují jako „jednocestný filtr“, který pustí vzruch jen jedním směrem (z převodní soustavy na pracovní myokard), ale ne zpět.

Obdobným způsobem můžeme odvodit konfiguraci EKG křivky v kterémkoli svodu. Následující tabulka 6.8 shrnuje původ jednotlivých vln a kmitů včetně délky jejich trvání.

Tab. 6.8 Vlny a kmity elektrokardiogramu

část křivky	původ	trvání (s)
vlna P	depolarizace síní	0,08–0,10
komplex QRS	depolarizace komor	0,06–0,10
vlna T	repolarizace komor	0,20 (při srdeční frekvenci 70 tepů/min)

6.8.5.4 Úseky a intervaly

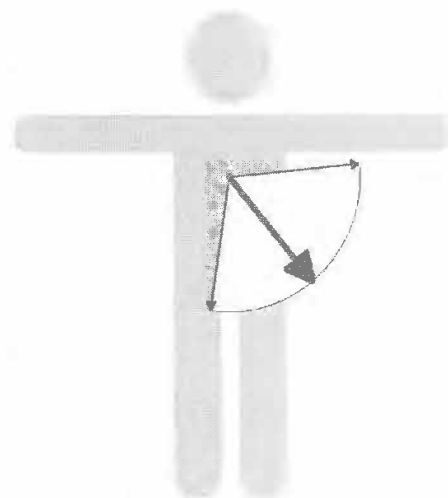
Z úseků a intervalů mají pro praxi největší význam:

Interval PQ (od začátku vlny P do začátku komorového komplexu), který je ukazatelem síňokomorového převodu a trvá 0,12–0,20 s, dále pak interval komorového **komplexu QRS**, který vystihuje rozvedení vzruchu po komorách (normálně 0,08–0,1 s), a konečně **interval QT** (od začátku komorového komplexu do konce vlny T) odpovídající trvání aktivace komor – tedy doby od chvíle, kdy se první myokardiální buňka v komorách začala depolarizovat do konce repolarizace poslední komorové buňky. Jeho délka závisí na srdeční frekvenci (při frekvenci 70 tepů/min je asi 0,4 s, na každých 10 tepů navíc se zkracuje o 0,02 s, na každých 10 tepů méně než 70 se prodlužuje o 0,03 s).

6.8.5.5 Elektrická osa srdeční

Jak již bylo řečeno, sčítá se v každém okamžiku srdeční akce velké množství elementárních elektrických vektorů do výsledného vektoru, který charakterizuje okamžitý stav elektrického pole srdečního. Změny se v tomto poli odehrávají během depolarizace a repolarizace jednotlivých částí srdce, tedy na elektrokardiogramu během vlny P, komorového komplexu QRS a vlny T. Směr nejdelšího sumačního vektoru v každé z těchto tří částí EKG záznamu je, byť ne příliš přesně, nazýván její elektrickou osou. Z nich nejdůležitější je elektrická **osa komplexu QRS** a hovoří-li se obecně o elektrické ose srdeční, jedná se o tento vektor. Je-li postup depolarizace komor normální, je směr elektrické osy srdeční ve frontální rovině prakticky totožný s podélnou osou srdce. Její normální sklon je vzhledem k horizontální ose -30° - $+105^\circ$ (obr. 6.80).

Při hodnotě sklonu osy vyšším než 105° hovoříme o posunu elektrické osy doprava, nebo též o vertikální poloze osy (srdce). Při hodnotě pod -30° pak hovoříme naopak o posunu doleva, resp. o horizontální poloze osy (srdce). Postup stanovení elektrické osy srdeční je uveden v textech pro praktická cvičení.

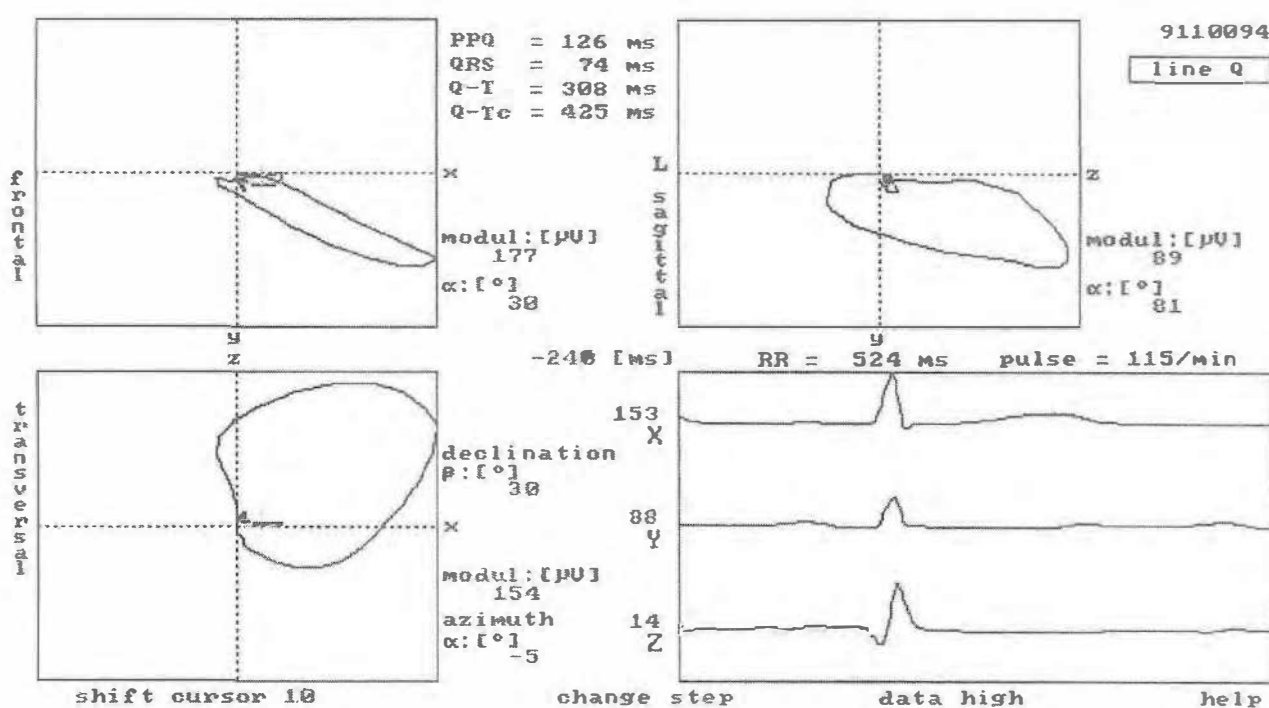


Obr. 6.80 Normální rozsah elektrické osy srdeční

6.8.5.6 Vektorkardiogram

Jinou formou záznamu elektrických projevů srdce z povrchu těla je **vektorkardiografie**. Z hlediska fyzikálního je tato forma logičtější, neboť svodový systém je pravoúhlý a tudíž lépe odpovídá zobrazení elektrického pole srdečního v trojrozměrném prostoru a proto je pro výzkumnou analýzu elektrických projevů srdce často přínosnější. Na druhou stranu neumožňuje analýzu poruch srdečního rytmu a i to je jeden z důvodů, proč se v praktické elektrokardiologii nikdy nerozšířila.

Sledujeme-li pohyb okamžitého elektrického sumačního vektoru v prostoru a čase, dostaneme trojici smyček, odpovídajících vlně P, komplexu QRS a vlně T. Takovéto zobrazení elektrického pole srdečního se označuje jako vektorkardiogram (obr. 6.81).



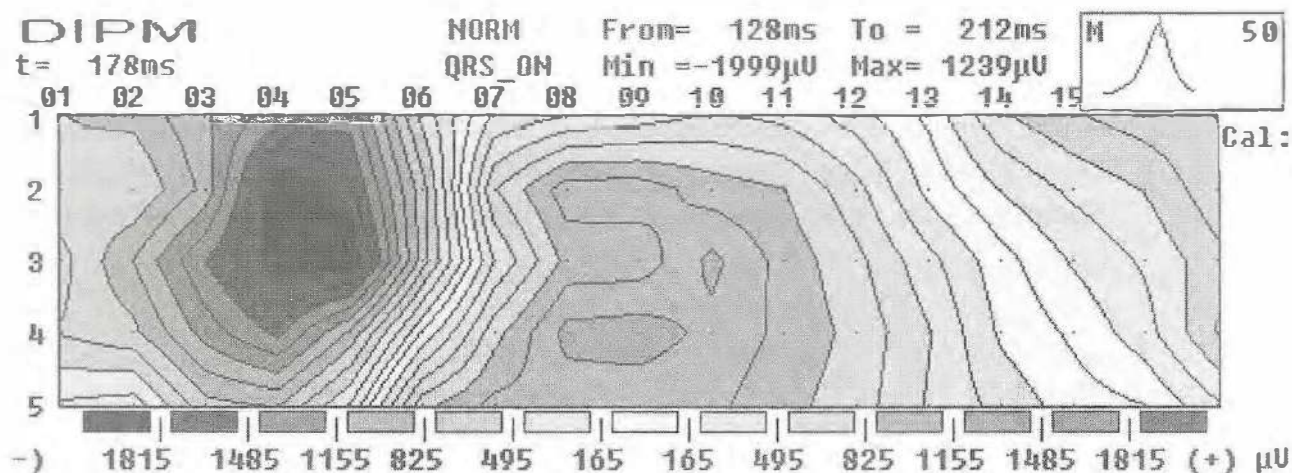
Obr. 6.81 Vektorkardiogram

Abychom získali úplnou prostorovou představu o elektrickém poli srdečním, musíme vektorkardiogram vyhodnotit ve třech na sebe kolmých rovinách – frontální, transverzální a sagitální. Elektrody pro toto vyšetření jsou bipolární a tvoří tři na sebe kolmé svody:

- vertikální (jedna elektroda na krku, druhá na levé noze),
- horizontální příčná (jedna elektroda ve střední klavikulární čáře vpravo ve 4. mezižebří a druhá ve stejné výši ve střední klavikulární čáře vlevo),
- předozadní (jedna elektroda nad sternem ve 4. mezižebří a druhá ve stejné výši nad páteří).

6.8.5.7 Povrchové mapy elektrického pole srdečního

Snímáme-li z povrchu hrudníku současně několik desítek unipolárních svodů, obdržíme časový sled distribuce elektrického potenciálu na hrudníku v průběhu srdeční akce v podobě časové řady map (obr. 6.82).



Obr. 6.82 Izopotenciálová mapa z povrchu hrudníku v okamžiku vrcholu kmitu R

Tato metoda je rozšířením konvenční elektrokardiografie a poskytuje velmi podrobnou prostorovou informaci o elektrických dějích v srdci. To má dnes význam hlavně při diagnostice některých poruch převodu vzruchu z předsíní na komory, nebo při identifikaci ložiska, které je zdrojem komorových arytmií.

7 Fyziologie dýchání

Živé organismy potřebují energii k zajišťování aktivního transportu látek přes membrány, k pohybu, pro syntézu vlastních látek a k produkci tepla. Tuto energii většinou získávají oxidací cukrů, tuků a aminokyselin, ve kterých je konzervována sluneční energie. Chemická energie se z těchto živin uvolňuje sériemi reakcí, při kterých se spotřebovává kyslík a vzniká oxid uhličitý. Kyslík je přijímán z okolí a oxid uhličitý se do okolí uvolňuje.

U jednobuněčných a nejmenších vícebuněčných organismů mohou kyslík a oxid uhličitý snadno difundovat ve směru koncentračních gradientů přes povrch těla z a do okolí. U větších organismů jsou difuzní vzdálenosti příliš velké a přímá difuze dýchacích plynů mezi buňkami a povrchem těla nemůže probíhat dostatečně rychle. Pro zajištění náležitého přísunu kyslíku a odvodu oxidu uhličitého se u těchto organismů musely vyvinout transportní systémy, které umožňují přenos dýchacích plynů mezi okolní atmosférou a buňkami jednotlivých tkání.

U člověka zajišťují transport dýchacích plynů dýchací a oběhový systém. Z okolní atmosféry přenáší kyslík k buňkám. V nich se kyslík využívá k oxidaci živin a uvolnění energie. Vzniklý oxid uhličitý se z tkání do ovzduší opět odvádí oběhovým a dýchacím systémem.

Tato kapitola popisuje mechanismy výměny plynů mezi okolní atmosférou a plíci (**ventilace**), výměnu plynů mezi alveolárním vzduchem a krví (**difuze**) i transport dýchacích plynů mezi plíci a tkáněmi (**transport O₂ a CO₂**) a mechanismy řízení hladiny kyslíku a oxidu uhličitého v krvi a přizpůsobení dýchání potřebám organismu (regulace).

7.1 Ventilace plic

Ventilace plic zajišťuje výměnu vzduchu mezi okolní atmosférou a alveoly. Tuto výměnu umožňuje proudění vzduchu v dýchacích cestách ve směru tlakových gradientů. Od terminálních bronchiolů k alveolům se stává významnou také difuze a dýchací plyny difundují k a od alveolární membrány ve směru koncentračních gradientů.

Složení vzduchu, parciální tlaky

Suchý atmosférický vzduch se skládá z:

- 20,98 % O₂,
- 0,04 % CO₂,
- 78,06 % N₂,
- 0,92 % vzácných plynů.

Normální barometrický tlak vzduchu je při mořské hladině 760 mmHg. Pro ideální plyn platí pro vztah mezi objemem V , teplotou T a tlakem P :

$$nR = PV/T$$

n – počet molů plynu a R – plynová konstanta

Ve směsi plynů je celkový tlak roven součtu tlaků, které by měly jednotlivé složky této směsi v daném prostoru samostatně.

Každý jednotlivý tlak plynu ve směsi se nazývá parciální tlak a jejich součtem je celkový tlak ve směsi plynů.

V suchém atmosférickém vzduchu při barometrickém tlaku 760 mmHg jsou parciální tlaky pro jednotlivé složky přibližně:

- 160 mmHg pro O_2 ,
- 0,3 mmHg pro CO_2 ,
- 600 mmHg pro N_2 a vzácné plyny.

Ve vlhkém vzduchu se na celkovém tlaku podílí také parciální tlak vodních par, který při tělesné teplotě činí asi 47 mmHg.

Ve vlhkém atmosférickém vzduchu nasyceném vodní párou při tělesné teplotě a při barometrickém tlaku 760 mmHg (například pro vdechovaný vzduch v dýchacích cestách) jsou potom parciální tlaky pro jednotlivé složky přibližně:

- 150 mmHg pro O_2 ,
- 0,3 mmHg pro CO_2 ,
- 563 mmHg pro N_2 a vzácné plyny,
- 47 mmHg pro H_2O .

Poté, co se vdechovaný vzduch smísí s alveolárním vzduchem, budou parciální tlaky:

- 102 mmHg pro O_2 ,
- 40 mmHg pro CO_2 ,
- 571 mmHg pro N_2 a vzácné plyny,
- 47 mmHg pro H_2O .

Vydechovaný alveolární vzduch se mísí s vlhkým vzduchem z mrtvého prostoru a složení vydechovaného vzduchu nasyceného vodní párou bude:

- 116 mmHg pro O_2 ,
- 28 mmHg pro CO_2 ,
- 569 mmHg pro N_2 a vzácné plyny,
- 47 mmHg pro H_2O .

Budeme-li však analyzovat složení vydechovaného vzduchu zbaveného vodní páry parciální tlaky budou:

- 124 mmHg pro O_2 ,
- 30 mmHg pro CO_2 ,
- 606 mmHg pro N_2 a vzácné plyny,
- 0 mmHg pro H_2O .

Vyšší parciální tlak dusíku a vzácných plynů v suchém vydechovaném vzduchu však není způsoben vylučováním dusíku dýcháním, ale pouze tím, že při průměrném respiračním koeficientu přibližně 0,8 (spotřeba kyslíku 250 ml/min, výdej CO₂ 200 ml/min) je objem vydechovaného vzduchu menší než objem vdechovaného vzduchu a v tomto menším objemu pak má stejné množství dusíku vyšší koncentraci, než stejné množství dusíku ve větším objemu vdechovaného plynu.

Je-li směs plynů v kontaktu s kapalinou, rozpouští se jednotlivé plyny v kapalině úměrně jejich rozpustnosti v kapalině a jejich parciálním tlakům v plynné fázi. Trvá-li kontakt dostatečně dlouho, ustaví se rovnováha a jednotlivé plyny mají v kapalině stejné parciální tlaky jako v plynné fázi.

V systémové arteriální krvi jsou parciální tlaky:

- 100 mmHg pro O₂,
- 40 mmHg pro CO₂,
- 571 mmHg pro N₂ a vzácné plyny.

Ve smíšené venózní krvi jsou parciální tlaky průměrně:

- 40 mmHg pro O₂,
- 46 mmHg pro CO₂,
- 571 mmHg pro N₂ a vzácné plyny.

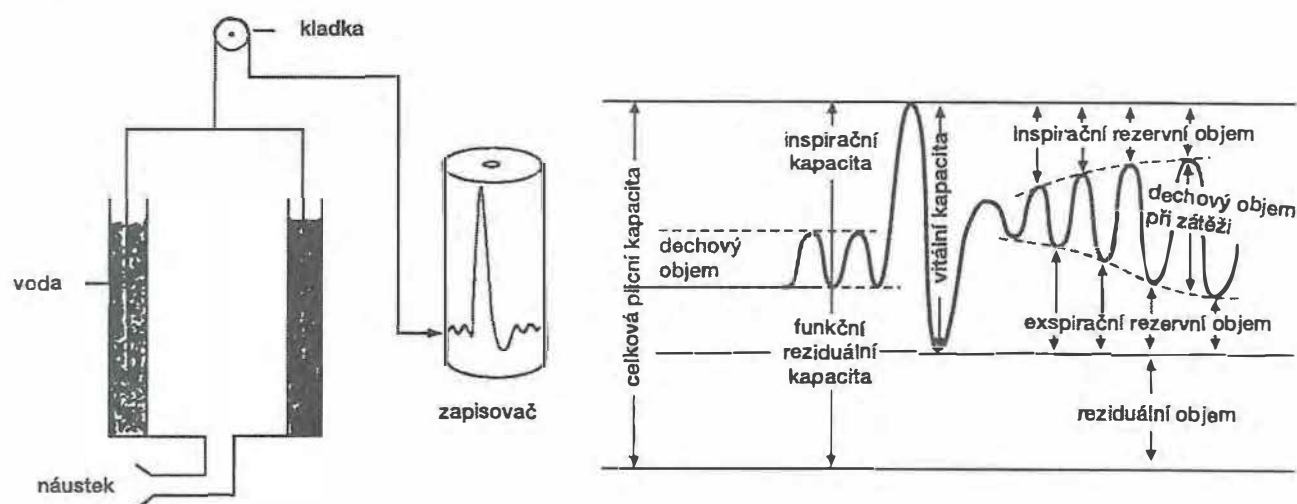
Do dýchacích cest vstupuje vzduch nosem nebo ústy. Dále pokračuje faryngem, kde se kříží dýchací a trávicí cesty, do laryngu, trachey, bronchů a přes bronchioly až do alveolů. Kromě toho, že dýchací cesty přivádějí a odvádějí vzduch k alveolům a od alveolů, plní ještě další důležité funkce:

1. Vzduch se v dýchacích cestách zbavuje většiny mechanických nečistot zachytáváním ve vrstvičce hlenu, kterým je epitel dýchacích cest povlečen. Řasinky epitelu dýchacích cest svým kmitáním hlen i se zachycenými nečistotami neustále posouvají do faryngu, kde je i s nečistotami polykán nebo vykašláván.
2. Lymfatická tkáň v dýchacích cestách vytváří bariéru proti vniknutí infekce do organismu.
3. Teplota vdechovaného vzduchu se zde upravuje na tělesnou teplotu a vzduch se zvlhčuje.
4. Aktivita hladké svaloviny v dýchacích cestách, řízená autonomním nervstvem i humorálně, ovlivňuje **distribuci** plicní ventilace.
5. Hlasové vazy, které jsou rozechvívány proudem vydechovaného vzduchu, vytvářejí základní tón, který je nutný pro tvorbu normálního hlasu.

7.1.1 Statické objemy plic

Při klidném dýchání se v plicích vymění jedním dechem asi 0,5 l vzduchu, tzv. **dechový objem** (V_T). Součástí dechového objemu je mrtvý prostor. Je to objem vzduchu obsažený v dýchacích cestách až po terminální bronchioly, který se na vý-

měně dýchacích plynů přímo nepodílí. Tento objem se označuje jako **anatomický mrtvý dýchací prostor** a činí u průměrného mladého dospělého muže asi 150 až 200 ml. Znamená to, že z každého vdechnutého 0,5 l se pouze asi 350 ml vzduchu dostává do alveolů, zbytek zůstává v dýchacích cestách. Velikost mrtvého prostoru může být zvýšena o objem vzduchu v alveolech, ve kterých vážne výměna dýchacích plynů, např. pro poruchu perfuze nebo pro nedostatečnou difuzi přes alveolo-kapilární membránu. Pak hovoříme o **celkovém** neboli **funkčním (fyziologickém) mrtvém dýchacím prostoru**. Po ukončení klidného výdechu je možno ve výdechu (expiraci) pokračovat a vydechnout ještě asi 1,1 l vzduchu, tzv. **rezervní expirační objem (ERV)**. Po ukončení klidného vdechu (**inspiria**) je možné vdechnout ještě další asi 3 l vzduchu – **rezervní inspirační objem (IRV)**. Ani po maximální expiraci však plicce nejsou prázdné, ale obsahují ještě asi 1,2 l vzduchu – **reziduální objem (RV)** (obr. 7.1).



Obr. 7.1 Plicní objemy a kapacity

Hodnoty reziduálního objemu jsou důležité pro posouzení plicních funkcí a proto jsou často měřeny při standardním vyšetřování plicních funkcí. Pro stanovení reziduálního objemu plic se běžně užívá heliová diluční metoda. Po maximálním výdechu nadechne vyšetřovaný ze spirometru s uzavřeným okruhem vzduch, který obsahuje asi 5 až 10 % helia a dýchá v tomto systému asi 10 minut, dokud se nevyrovná koncentrace helia v plicích a spirometru. Během této doby se do systému doplňuje spotřebovávaný kyslík a pohlcuje se vznikající oxid uhličitý, aby se neměnil celkový objem vzduchu ve spirometru. Množství helia ve spirometru zůstává konstantní, protože helium je pouze velmi málo rozpustné v tělesných tekutinách.

$$(RV \cdot C_1) + (V_{SP} \cdot C_2) = [(RV + V_{SP}) \cdot C_3]$$

kde: V_{SP} – objem spirometru

C_1 – koncentrace helia v alveolech před vyšetřením

C_2 – koncentrace helia ve spirometru před vyšetřením

C_3 – koncentrace helia ve spirometru a v plicích po vyrovnání koncentrace

Koncentrace helia v atmosférickém vzduchu je téměř nulová a proto součin: $RV \cdot C_1$ můžeme zanedbat.

$$(V_{SP} \cdot C_2) = [(RV + V_{SP}) \cdot C_3]$$

$$(V_{SP} \cdot C_2 / C_3) = RV + V_{SP}$$

Známe-li objem spirometru, můžeme již snadno dopočítat reziduální objem RV .

7.1.2 Statické plicní kapacity

Z výše uvedených primárních plicních objemů se dále skládají plicní kapacity:

- **Vitální kapacita (VC)** je součet dechového objemu a inspiračního a expiračního rezervního objemu ($VC = V_T + IRV + ERV$), tedy množství vzduchu, které můžeme s maximálním úsilím vydechnout po maximálním nádechu.
- **Celková plicní kapacita (TLC)** je součtem vitální kapacity a reziduálního objemu ($TLC = VC + RV = IRV + V_T + ERV + RV$).
- **Funkční reziduální kapacita (FRC)** je množství vzduchu, které zůstane v plicích po skončení klidného expira ($FRC = ERV + RV$).

7.1.3 Dynamické plicní objemy

Pro výměnu plynů mezi organismem a okolím nejsou důležité pouze statické objemy, ale také objemy vzduchu, kterými jsou plíce ventilovány za časovou jednotku.

Minutová ventilace plic (V_E) je množství vzduchu vydechnuté z plic za minutu $V_E = V_T \cdot f$ (f = počet dechů za minutu). Minutová ventilace je v klidu asi 8 l/min. Pro výměnu dýchacích plynů je důležitá alveolární ventilace V_A (minutová ventilace plic – minutová ventilace mrtvého prostoru). **Maximální minutová ventilace (MMV, V_{max})** je největší množství vzduchu, které může být v plicích vyměněno (z plic vydýcháno) za minutu. Normální hodnota MMV je asi 125–170 l/min.

Jednovteřinová vitální kapacita (FEV_1) je maximální množství vzduchu vydechnuté za 1 vteřinu. **Podíl jednovteřinové vitální kapacity a vitální kapacity FEV_1/VC je Tiffeneauv index.**

Všechny uvedené údaje jsou pouze průměrem, konkrétní hodnoty u jednotlivých osob závisí na výšce, hmotnosti, stáří, trénovanosti, pohlaví a zdravotním stavu!

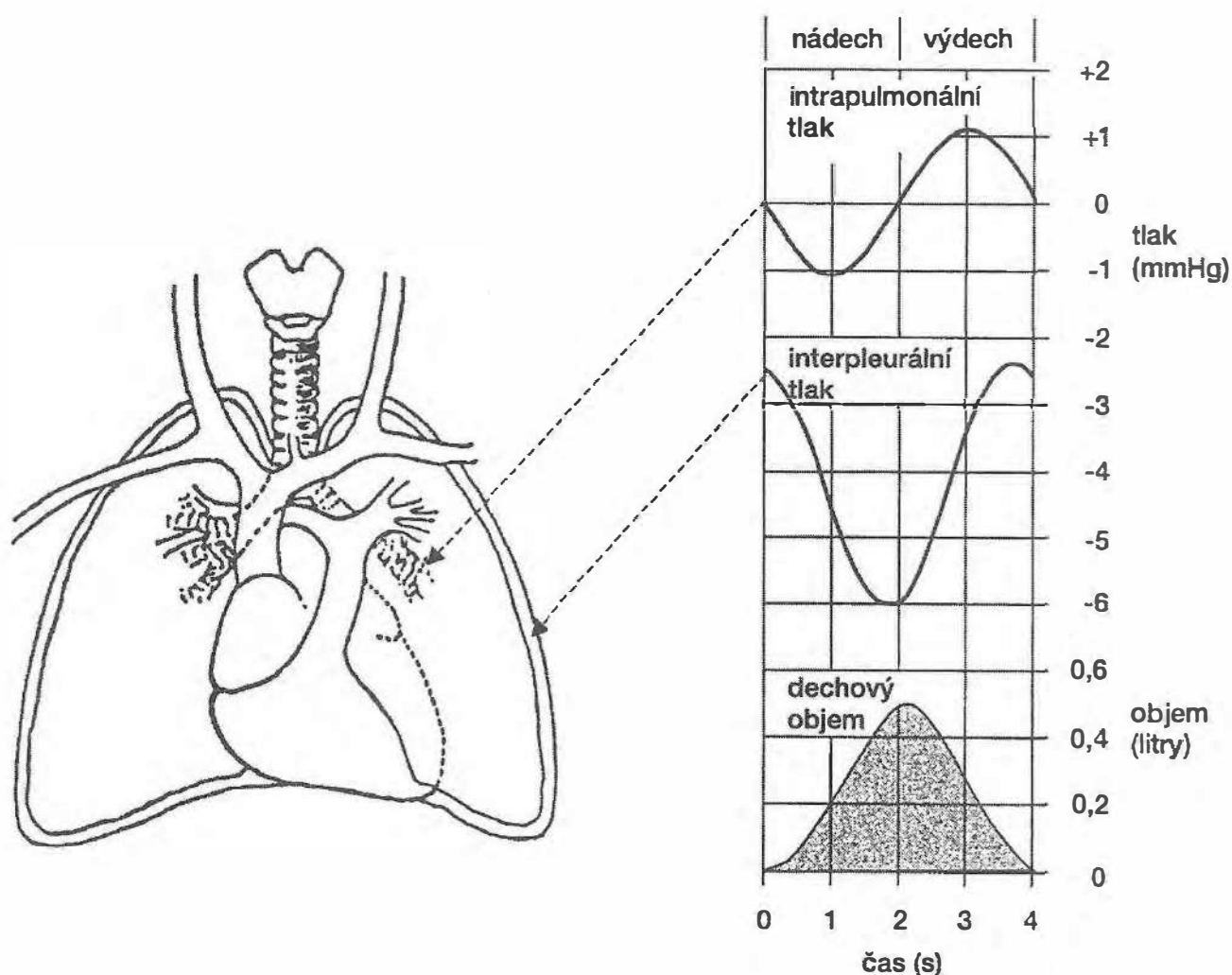
7.1.4 Mechanismus ventilace plic

Při proražení (protržení, proděravění) hrudní stěny plíce kolabuje. Vypudí se z ní většina vzduchu včetně téměř celého reziduálního objemu a současně se rozšiřuje dutina hrudní – vzniká pneumotorax. **Kolaps plic je dán** vlivem elastického napětí

v plicní tkáni a **povrchovým napětím** na rozhraní mezi vnitřním povrchem alveolů a alveolárním vzduchem, které společně vytvářejí **retrakční sílu plic** směřující k hilu. Při neporušené hrudní stěně je tato síla kompenzována silou, která je způsobena pružností hrudníku a směřuje na opačnou stranu. Tak vzniká mezi plicí a hrudní stěnou, v **interpleurální štěrbině** (mezi parietální a viscerální pleurou), proti atmosférickému tlaku podtlak – negativní tlak. Tento **interpleurální tlak (Ppl)** je po klidném výdechu asi o 4 mmHg nižší než atmosférický tlak. Rovnováha mezi retrakční silou a pružností hrudní stěny se bez aktivní účasti dýchacích svalů ustaví v **klidové expirační poloze**, kdy se v plicích nachází objem vzduchu odpovídající **funkční reziduální kapacitě**. Činností inspiračních svalů, při klidném dýchání zejména bránice (60 %) a zevních mezižebních svalů, při usilovném dýchání pak i pomocných inspiračních svalů, se zvětšují síly, které vedou k rozšiřování dutiny hrudní. Interpleurální tlak se tak stává více negativní, než by odpovídalo rovnovážnému stavu mezi silami rozpínajícími hrudník a retrakční silou plic pro tento objem. Tento rozdíl vytváří v plicích proti atmosférickému tlaku negativní tlak. Protože plíce komunikují přes dýchací cesty s okolní atmosférou a mají elastickou stěnu, je vzduch nasáván ve směru tlakového gradientu z okolní atmosféry do plic. Proudění vzduchu trvá, dokud se neustaví nová rovnováha mezi retrakční silou plic a silami rozpínajícími hrudník a tím se nevyrovná tlak v plicích s atmosférickým tlakem. Tak dochází k **inspiraci**, která je vždy aktivním dějem.

Po ochabnutí napětí inspiračních svalů se rovnováha opět poruší, retrakční síla plic je nyní větší než síly rozpínající hrudník. Vzniklý rozdíl vytváří v plicích tlak, který je vyšší než tlak atmosférický. Vzduch proto proudí ve směru tlakového gradientu dýchacími cestami do okolní atmosféry a dochází k **expiraci** (při klidném výdechu pasivní děj). Rovnováha se opět ustaví v klidové expirační poloze.

Takto se střídá inspirace s expirací a celý **dechový cyklus** se opakuje s klidovou frekvencí kolem asi 15 dechů za minutu, **tato frekvence však může být v rozsahu 8–28 cyklů za minutu**. Při klidném dýchání je výdech pasivní, bez aktivace expiračních svalů, a v plicích se vymění asi 0,5 l vzduchu. Interpleurální tlak kolísá v rozmezí asi -4 až -6 mmHg (obr. 7.2). Nestačí-li klidová ventilace k zajištění náležitého odvodu oxidu uhličitého a přísunu kyslíku do alveolů, zvyšuje se napětí inspiračních svalů během inspira, a tak dochází k většímu poklesu interpleurálního i intrapulmonálního tlaku a tím i k mohutnější inspiraci. Současně může dojít také k aktivaci expiračních svalů během expira a k aktivní expiraci. Dechový objem se tak může zvětšit z klidových hodnot až na hodnoty vitální kapacity. **Současně se zvětšujícím se dechovým objemem stoupá při zvětšující se minutové ventilaci také dechová frekvence**. Během maximální ventilace mohou intrapulmonální tlaky kolísat až v rozsahu od -20 do +30 mmHg a při pokusu o usilovnou inspiraci a expiraci **při zavřené hlasové štěrbině**, tj. proti maximálnímu odporu (Müllerův a Valsalvův pokus) až v rozsahu od -90 do +110 mmHg.



Obr. 7.2 Změny tlaků v interpleurální šterbině a v plicích při klidném dýchání

7.1.5 Vztah mezi změnami tlaku, průtoku a objemy plic

Změny objemu plic jsou závislé na průtoku plynu z a do plic po směru tlakových gradientů mezi plicemi a okolní atmosférou. Změny tlakových gradientů jsou vyvolány změnami napětí inspiračních a expiračních svalů. Vztah mezi silami vyvinutými dýchacími svaly a objemovými změnami plic závisí zejména na poddajnosti plic a hrudníku a na odporu plic. Elasticita plic určuje hodnotu plicní poddajnosti – **compliance (C)**. Compliance udává velikost objemové změny plic v závislosti na změně tlaku:

$$C = \Delta V / \Delta P.$$

Je-li objem plic a rozdíl mezi pleurálním a plicním tlakem:

2,5 l	5 cmH ₂ O,
3,0 l	7,5 cmH ₂ O,
3,5 l	10 cmH ₂ O,

zvětší se objem plic z 2,5 l na 3,5 l, tedy o 1 l změnou tlaku přes plicní stěnu z 5 cmH₂O na 10 cmH₂O, tedy o 5 cmH₂O, je compliance plic:

$$C = \Delta V / \Delta P = 3,5 - 2,5 / 10 - 5 = 0,2 \text{ l/cmH}_2\text{O}$$

Hodnota plicní poddajnosti závisí na objemu plic. Je nejvyšší při objemu odpovídajícímu funkční reziduální kapacitě. Plíce mají neustále tendenci vlivem retrakčních sil kolabovat (stáhnout se) směrem k hilu. Nebrání-li této tendenci rozpínání uzavřeného hrudníku (nitrohrudního prostoru) na opačnou stranu a tím vznikající negativní intratorakální tlak, plíce kolabují na objem, který je nižší než reziduální a zůstane v nich pouze tzv. **minimální objem** vzduchu.

Rovnovážná poloha elasticity hrudní stěny je při objemu kolem 60 % celkové plicní kapacity. Při nižších objemech, tedy i po ukončení klidného expira nebo inspira, má hrudní stěna tendenci pasivně zvětšovat objem hrudníku. Při objemech větších než 60 % TLC bez aktivní účasti svaloviny, má hrudní stěna tendenci pasivně zmenšovat objem hrudníku. Rovnovážný stav mezi elasticitou plic a pasivní polohou hrudních stěn se ustaví na objemu odpovídajícímu FRC. V tomto stavu je v rovnováze tlak, který by v plíci vznikl retrakční silou plic ($E_{r\text{lung}}$) s interpleurálním tlakem. V plicích je tlak vzduchu rovný atmosférickému tlaku a ani při otevřených dýchacích cestách nedochází k proudění vzduchu z plic a do plic.

Aby mohl vzduch proudit mezi okolní atmosférou a plícemi, musí vzniknout tlakový gradient mezi nosem (ústy) a alveoly. Při inspiraci musí v alveolech vzniknout negativní (subatmosférický) tlak a při expiraci pozitivní tlak.

Negativní alveolární tlak vzniká zvětšováním objemu dutiny hrudní. Při klidném dýchání se uplatňuje zejména bránice, která se oplošťuje a posouvá k dutině břišní a zvětšuje objem hrudníku. Tím **se sníží interpleurální tlak**, který je nyní více negativní než na konci expira.

Na konci pasivního expira platí

$$\begin{aligned} E_{r\text{lung}} &= P_A - P_{pl} \\ 5 \text{ cmH}_2\text{O} &= 0 - (-5 \text{ cmH}_2\text{O}) \end{aligned}$$

Sníží-li se interpleurální tlak z -5 cmH₂O na -10 cmH₂O potom

$$\begin{aligned} E_{r\text{lung}} &= P_A - P_{pl} \\ 5 \text{ cmH}_2\text{O} &= P_A - (-10 \text{ cmH}_2\text{O}) \\ P_A &= 0 \end{aligned}$$

Tak vznikne subatmosférický tlak v alveolech a jsou-li průchodné dýchací cesty, začne se nasávat vzduch z okolí do plic. Se stoupajícím objemem plic roste také retrakční síla a ustaví se nová rovnováha mezi retrakční silou a napětím hrudníku. Tlak v alveolech se vyrovná s atmosférickým tlakem a vzduch se přestane nasávat do plic.

$$E_{r\text{lung}} = P_A - P_{pl}$$

$$10 \text{ cmH}_2\text{O} = P_A - (-10 \text{ cmH}_2\text{O})$$

$$P_A = 0$$

Průběh inspirace je tedy následující:

- Hrudní koš se rozpíná a vytváří „prostor“ pro rozpínající se plíce.
- Rozpětí hrudníku způsobí pokles interpleurálního tlaku.
- Tento pokles tlaku se přenáší přes plicní stěnu a alveolární tlak se stává subatmosférickým.
- Vzduch začne proudit do plic.
- Objem plic se zvětšuje a stoupá retrakční síla.
- Retrakční síla se vyrovná s napětím hrudní stěny, tlak v alveolech se vyrovná s atmosférickým tlakem a proud vzduchu do plic ustane.

Při klidném dýchání se inspirační svaly kontrahují postupně při současném plnění plic vzduchem a proto alveolární tlak klesá pouze o několik mmHg.

Postup expirace je opačný. Napětí inspiračních svalů povolí, hrudník **poklesne a tím se jeho vnitřní prostor zmenší**. Interpleurální a alveolární tlak stoupají, vzduch začne proudit z plic. Retrakční síla plic klesá a poté, co se opět ustaví rovnováha mezi retrakční silou plic a napětím hrudní stěny, expirace končí.

Při expiraci i inspiraci způsobují tlakové gradienty proudění vzduchu. Rychlost tohoto proudění je přímo úměrná velikosti tlakového gradientu a nepřímo úměrná **odporu plic – RL**. Ten se skládá převážně z **odporu dýchacích cest – R_{aw}**, pouze malá část připadá na tření tkání plic a hrudníku při dýchání.

$$V = P/R$$

$$V = \text{rychlost proudu v l/s}$$

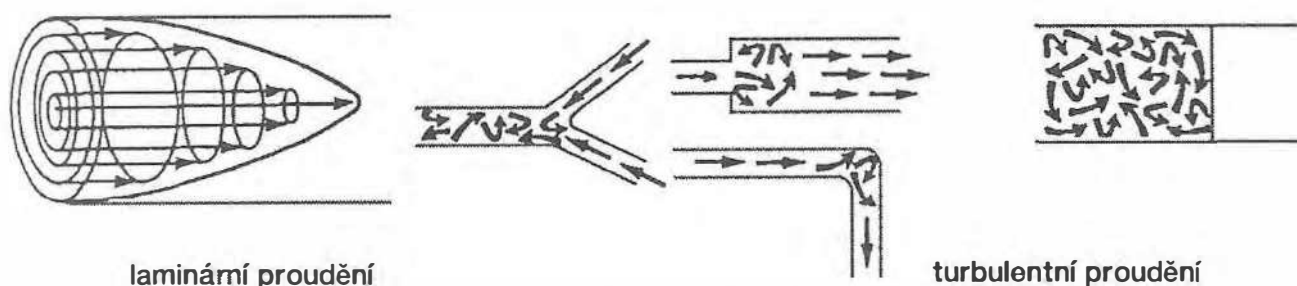
$$P = (P_A - P_{\text{atm}}) \text{ v cmH}_2\text{O}$$

$$R = \text{odpor plic v cmH}_2\text{O/l/s}$$

Při klidném dýchání má odpor dýchacích cest hodnoty 0,5 až 2 cmH₂O. Proudění vzduchu v dýchacích cestách má charakter jak laminárního, tak i turbulentního proudění (obr. 7.3). Rychlost laminárního proudění je lineárně úměrná tlakovému gradientu a odpor závisí na viskozitě plynu a nezávisí na jeho hustotě a rychlosti proudění. U turbulentního proudění není rychlost proudění lineárně úměrná tlakovému gradientu, odpor závisí na rychlosti proudění a také na hustotě plynu. Proto odpor dýchacích cest není konstantní a závisí na rychlosti proudění a na hustotě i viskozitě vdechovaného plynu.

7.1.6 Elastické vlastnosti plic

Pro elastické vlastnosti plic není významná pouze elasticita tkáně, ale také povrchové napětí. Alveoly si můžeme představit jako vzduchem naplněné bublinky obalené vrstvičkou tekutiny. Na rozhraní vzduch-tekutina vzniká povrchové napětí, které



Obr. 7.3 Grafické vyjádření laminárního a turbulentního proudění (šipky znázorňují proudnice)

zvyšuje podle Laplaceova zákona tlak v alveolech tím více, čím je menší jejich poloměr. Na rozhraní vzduch-tekutina by toto povrchové napětí bylo velmi vysoké a plíce by bylo obtížné rozepnout.

Proto je velmi významné, že pneumocyty typu II produkují na vnitřní povrch alveolů fosfolipidy nazývané plicní **surfaktant**, který značně snižuje vazebné síly mezi molekulami vody na rozhraní vzduch-tekutina, a tak významně snižuje povrchové napětí a zvyšuje plicní **poddajnost**.

U předčasně narozených dětí, které nemají ještě funkčně dozrálé pneumocyty produkující surfaktant, může vzniknout porucha zvaná „respiratory distress syndrom“ – RDS (RDS může vzniknout i z jiných příčin). Postižení novorozenci mohou inspirovat pouze s maximálním úsilím, které u neléčených může vést až k úplnému vyčerpání, neschopnosti dýchat, kolapsu plic a ke smrti.

Vztah mezi tlakovými a objemovými změnami závisí zejména na **elastických vlastnostech plic a na elasticitě hrudníku**. Na poměru mezi elasticitou plic a elasticitou hrudníku závisí i velikost funkční reziduální kapacity plic.

7.2 Difuze

Poté, co se atmosférický vzduch dostal prouděním ve směru tlakových gradientů až k alveolárním duktům, pokračuje dále kyslík na cestě k alveolo-kapilární membráně difuzí a opět difuzí pokračuje přes tuto alveolo-kapilární bariéru do krve. Oxid uhličitý difunduje a proudí opačným směrem. Přestože vzduch proudí do alveolů pouze během inspira, je složení alveolárního vzduchu relativně velmi stabilní. Po skončení klidného expira zůstává v plicích ještě asi 2500 ml vzduchu a 350 ml atmosférického vzduchu nezpůsobí velkou změnu složení alveolárního vzduchu. Při normálním barometrickém tlaku 760 mmHg je při klidném dýchání v alveolárním vzduchu $pO_2 = 100$ mmHg a $pCO_2 = 40$ mmHg.

Složení alveolárního vzduchu při dýchání normálního atmosférického vzduchu za normálního tlaku závisí na velikosti alveolární ventilace na jedné straně a spotřebě kyslíku a produkci oxidu uhličitého v organismu na druhé straně. Změní-li se poměr

mezi alveolární ventilací a metabolickou spotřebou kyslíku a produkcí oxidu uhličitého tak, že ventilace stoupá více než spotřeba O_2 a produkce CO_2 , například při hluboké a zrychlené ventilaci v klidu, stoupá pO_2 a klesá pCO_2 . Tento stav se nazývá **hyperventilace**; opačná situace je **hypoventilace**. Klidné normální dýchání se nazývá **eupnoe**, zástava dechu **apnoe**, prohloubení dechu **hyperpnoe**, zrychlení dechu **poly-pnoe**, povrchní zrychlení dechu **tachypnoe**. Zpomalení dechu **oligopnoe** nebo **bradypnoe** a dušnost (subjektivní pocit dechové nedostatečnosti) se nazývá **dyspnoe**. Těžkou dušnost, kdy pacient nemůže dýchat vleže, ale musí sedět nebo stát, označujeme jako **ortopnoi**. Pokles alveolárního pO_2 může způsobit také dýchání vzduchu s nižším pO_2 , například ve velkých nadmořských výškách.

7.2.1 Výměna dýchacích plynů mezi alveolárním vzduchem a krví

K výměně dýchacích plynů mezi alveolárním vzduchem a krví dochází přes alveolo-kapilární bariéru v závislosti na její ploše a síle, rozdílu parciálních tlaků a na difuzních koeficientech plynů.

Krev v plicních kapilárách, která je čerpána ze systémových žil přes srdce a pulmonální arterie, má nízký parciální tlak kyslíku (cca 40 mmHg) a vysoký parciální tlak oxidu uhličitého (cca 46 mmHg). Přes alveolo-kapilární bariéru, silnou kolem jednoho mikrometru, **probíhá difuze kyslíku a oxidu uhličitého na ploše asi 100 m²**. Tato difuze **se uskutečňuje** oběma směry, ale rychlost ve směru tlakových gradientů je vyšší. Rozdíl mezi rychlostí difuze po a proti směru tlakového gradientu je tzv. **čistá difuze** a probíhá ve směru tlakového gradientu. Proto kyslík difunduje z alveolů do krve plicních kapilár až do vyrovnání parciálních tlaků na obou stranách bariéry a oxid uhličitý difunduje opačně. Za normálních podmínek je difuze tak rychlá a průtok v plicních kapilárách tak pomalý, že se ve většině kapilár a alveolů ustaví rovnováha parciálních tlaků ještě před koncem kapilár a krev v plicních žilách má prakticky stejný parciální tlak O_2 a CO_2 jako alveolární vzduch.

Parciální tlaky plynů v alveolárním vzduchu určují tedy parciální tlaky plynů v systémových arteriích. Důležitým faktorem ovlivňujícím rychlost difuze je velikost plochy, na které difuze probíhá. Většina pulmonálních kapilár je v klidu uzavřena, otvírají se a protéká jimi krev až po stoupnutí tlaku při zvýšení srdečního výdeje během zátěže. Za patologických stavů klesá difuzní kapacita plic např. při emfyzému (rozedmě), kdy **destrukcí alveolárních sept se objem alveolů zvětšuje**. Celkový počet alveolů se snižuje, a tak klesá difuzní plocha. Difuzní kapacita plic může klesat i při normální difuzní ploše, a to za patologických stavů, při zesílení a snížení permeability alveolo-kapilární membrány.

Nejčastější příčinou poruch výměny dýchacích plynů je však nepoměr mezi ventilací alveolů a perfuzí jejich kapilár. Ventilace a perfuze nejsou v plicích rozděleny rovnoměrně ani za fyziologických stavů a při patologických stavech je tento

nepoměr mezi ventilací a perfuzí nejčastější příčinou arteriální hypoxemie. Při klidném dýchání je poměr mezi alveolární ventilací a perfuzí asi 0,85, při tělesné zátěži tento poměr stoupá na hodnoty 1,7 i více. Tyto průměrné hodnoty jsou závislé na centrálním řízení ventilace. Dále se uplatňují také velmi důležité lokální regulační vlivy. Při zvýšení průtoku krve plicním řečištěm stoupá tlak v plicním řečišti pouze velmi málo a zvýšení průtoku závisí zejména na pasivní dilataci cév. To však nestačí k zajištění souladu mezi ventilací a perfuzí, a proto jsou důležité také mechanismy které mohou aktivně ovlivnit průtok jednotlivými částmi plicního řečiště. Nejvýznamnějším faktorem, který aktivně ovlivňuje průtok krve v plicním řečišti, je parciální tlak kyslíku v alveolárním vzduchu. V plicním řečišti má však parciální tlak kyslíku v alveolárním vzduchu opačný efekt na tonus hladké svaloviny v cévní stěně než vliv parciálního tlaku kyslíku v tkáních v systémové cirkulaci. V plicním oběhu pokles parciálního tlaku kyslíku v alveolárním vzduchu tonus hladké svaloviny v cévní stěně zvyšuje a omezuje tak průtok krve kolem hůře perfundovaných alveolů, v systémové cirkulaci naopak při poklesu parciálního tlaku kyslíku ve tkáních tonus hladké svaloviny klesá a průtok krve se tak zvyšuje. Při vzestupu poměru ventilace-perfuze klesá lokálně parciální tlak oxidu uhličitého a stoupá pH. Vzestup pH vede k vzestupu napětí hladké svaloviny dýchacích cest a přesměrování ventilace do oblastí s nižším poměrem ventilace-perfuze.

7.3 Transport dýchacích plynů

Dospělý člověk v klidu spotřebuje průměrně asi 0,25 l kyslíku a vytvoří asi 0,2 l oxidu uhličitého za minutu. Při maximální zátěži se tyto objemy mohou více než patnáctinásobně zvětšit. Tato množství plynů musí krev transportovat mezi tkáněmi a plícemi. Při tělesné teplotě a parciálním tlaku 100 mmHg se v jednom litru vody rozpustí pouze asi 3 ml kyslíku. Kdyby krev transportovala pouze fyzikálně rozpuštěný kyslík, muselo by srdce v klidu přečerpávat více než 80 litrů krve za minutu a při maximální zátěži více než 1500 litrů krve, aby mohl být tento kyslík dopraven do tkání. Avšak při tělesném klidu přečerpává srdce pouze asi 5 litrů a při maximální zátěži 40 litrů krve za minutu, proto musí být transportní kapacita krve pro dýchací plyny zvýšena dalším mechanismem.

7.3.1 Transport kyslíku krví

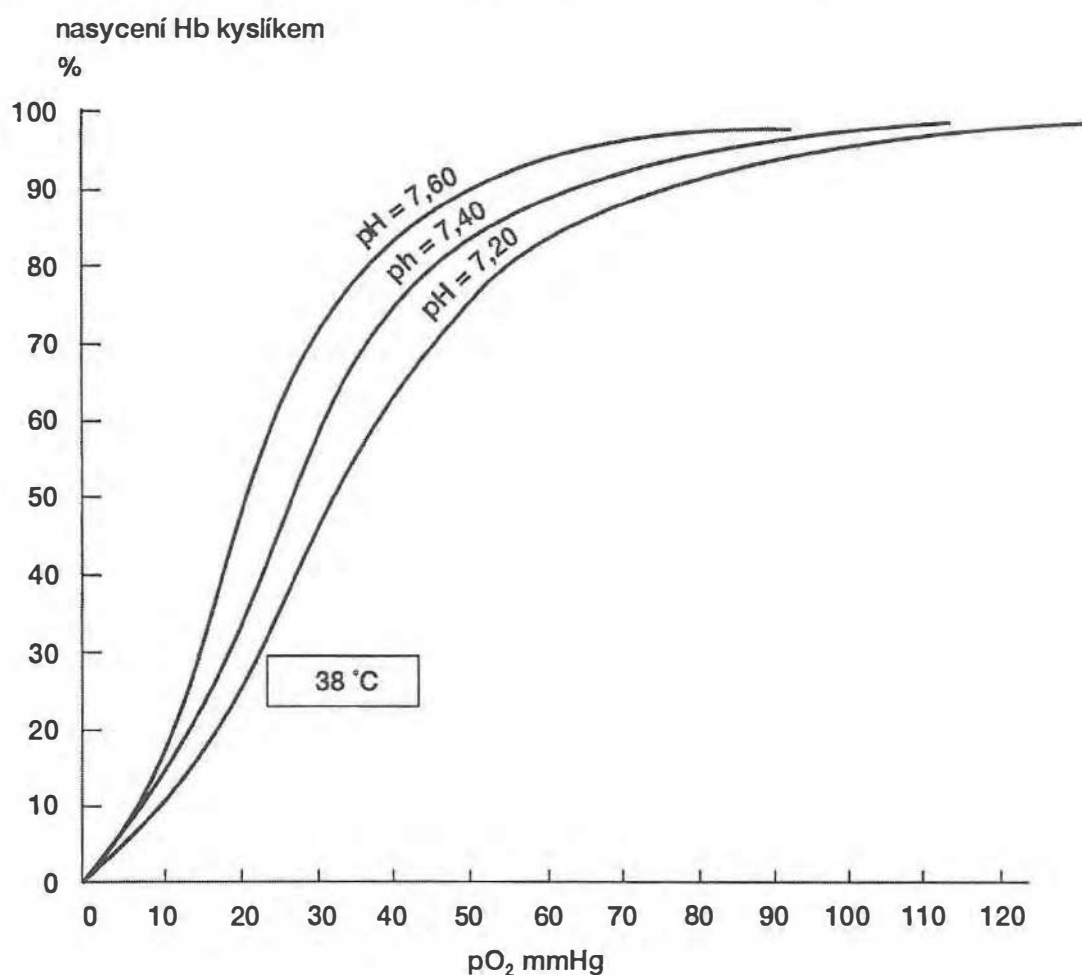
Transportní kapacita krve pro kyslík je zvýšena hemoglobinem (**Hb**) červených krvinek. Jeden gram hemoglobinu může *in vivo* vázat 1,34 ml kyslíku. Při 150 g-mech hemoglobinu na litr krve tak stoupá transportní kapacita krve pro kyslík na 200 ml kyslíku na 1 l krve. Jeden litr arteriální krve obsahuje podle koncentrace hemoglobinu asi:

- 3 ml O₂ fyzikálně rozpuštěného,
- 197 ml O₂ vázaného na hemoglobin,
- 200 ml O₂ celkem.

Je-li srdeční výdej 5 l/min, nabízí se tkáním $5 \cdot 200 = 1000$ ml O₂ za minutu.

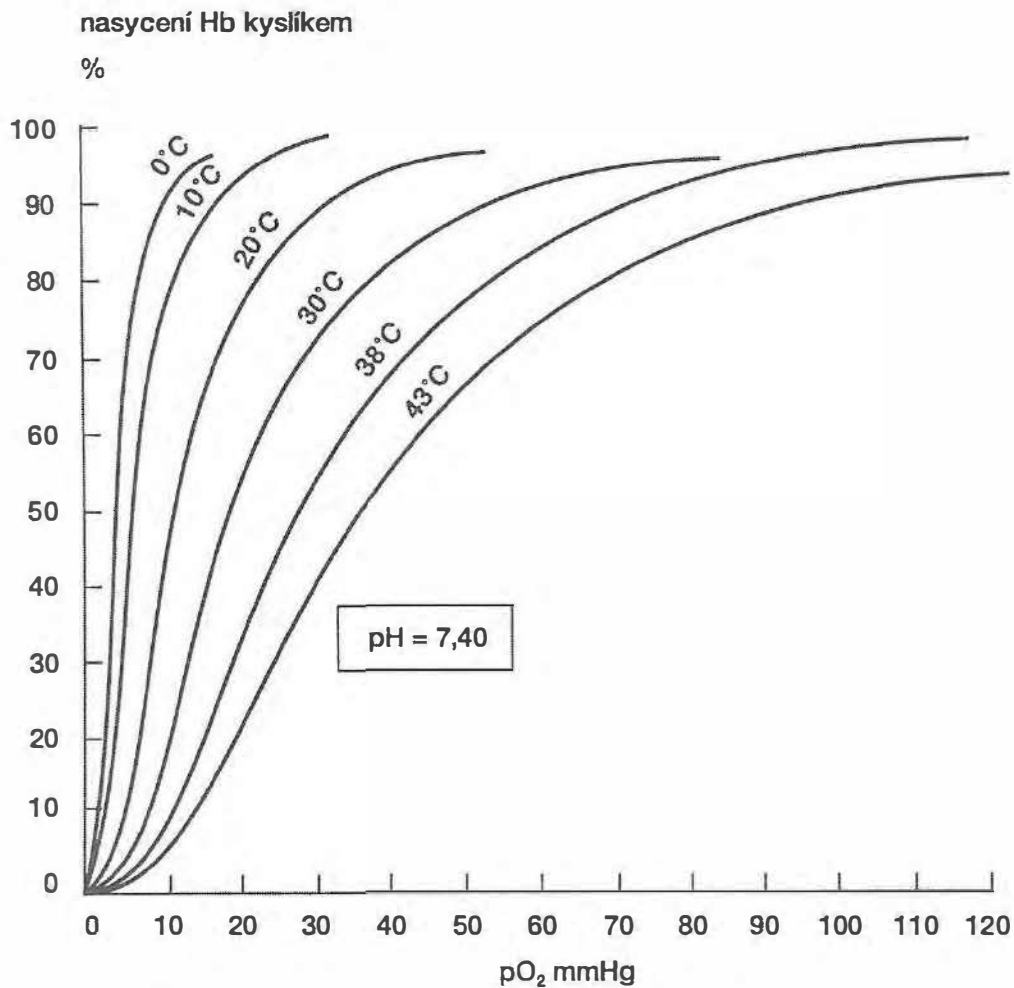
Množství O₂ fyzikálně rozpuštěného v arteriální krvi je úměrné parciálnímu tlaku O₂ v alveolech. Proto se podíl rozpuštěného kyslíku může zvýšit dýcháním 100% O₂ nebo ještě více dýcháním O₂ pod vyšším tlakem.

Množství transportovaného O₂ vázaného na hemoglobin nezávisí pouze na pO₂, ale závisí také na koncentraci hemoglobinu v krvi. Pro transport kyslíku do tkání je velmi významná **vazebná (disociační) křivka hemoglobinu pro kyslík** (obr. 7.4, 7.5).



Obr. 7.4 Vliv pH na vazebnou křivku hemoglobinu pro kyslík

Množství O₂ navázaného na hemoglobin není lineárně závislé na jeho parciálním tlaku v roztoku a křivka má esovitý tvar. Molekula hemoglobinu se skládá ze 4 podjednotek a každá tato podjednotka obsahuje jednu hemovou skupinu s vazebným místem pro navázání jedné molekuly kyslíku. Deoxyhemoglobin (hemoglobin bez navázaného kyslíku) má nejnižší afinitu ke kyslíku a s každou navázanou molekulou



Obr. 7.5 Vliv teploty na vazebnou křivku hemoglobinu pro kyslík

kyslíku afinita hemoglobinu ke kyslíku stoupá. Tak je usnadněna vazba kyslíku na Hb v plicních kapilárách. Při pobytu ve vysokých nadmořských výškách nebo při některých plicních onemocněních klesá pO₂ v alveolárním vzduchu. Klesne-li parciální tlak kyslíku z normálních 100 na 60 mmHg, klesne celkové množství kyslíku navázaného na hemoglobin pouze asi o 10 %. Plató v horní části saturační křivky hemoglobinu tedy tvoří významný bezpečnostní faktor pro zajištění dodávky kyslíku pro tkáň. Snížení afinity hemoglobinu pro kyslík při nízkém sycení hemoglobinu kyslíkem usnadňuje uvolnění kyslíku z hemoglobinu v periferních kapilárách. Na konci periferních kapilár obsahuje hemoglobin za klidových podmínek v průměru ještě asi 75 % navázaného kyslíku. Stoupne-li spotřeba kyslíku ve tkáních, může se s klesající afinitou z hemoglobinu uvolnit zbylý kyslík.

7.3.1.1 Faktory ovlivňující vazebnou křivku hemoglobinu pro O₂

Vliv pH (Bohrův efekt)

Koncentrace H⁺ v krvi má podstatný vliv na tvar vazebné křivky hemoglobinu. Pokles pH snižuje afinitu hemoglobinu ke kyslíku a disociační křivka Hb pro kyslík se stává

plošší. Koncentrace H^+ je ovlivněna také pCO_2 . Vzestup pCO_2 vede k poklesu pH a tím klesá afinita hemoglobinu ke kyslíku (viz obr. 7.4). Tento pokles afinity je však větší, než by odpovídalo poklesu pH, protože se uplatňuje ještě další „specifický“ vliv CO_2 .

Vliv teploty

Afinitu hemoglobinu ke kyslíku snižuje také stoupající teplota (viz obr. 7.5). Bohrův efekt a vliv teploty má význam jak pro vazbu kyslíku v plicích, tak pro jeho uvolňování ve tkáních. V plicích, kde klesá pCO_2 a teplota a stoupá pH, zvýšená afinita usnadňuje vazbu kyslíku. Ve tkáních, kde naopak pCO_2 a teplota stoupají a pH klesá, snížená afinita usnadňuje uvolnění kyslíku.

Vliv 2,3-BPG

2,3-bisfosfoglycerát je produkt anaerobního metabolismu erytrocytů, který snižuje afinitu hemoglobinu ke kyslíku.

Fetální hemoglobin

Fetální hemoglobin se liší od dospělého typu hemoglobinu dvěma polypeptidovými řetězci, což zvyšuje jeho afinitu ke kyslíku. Proto se může fetální krev sytit kyslíkem při nižších pO_2 .

Oxid uhelnatý

Afinita hemoglobinu k oxidu uhelnatému je až asi 300krát vyšší než afinita Hb ke kyslíku a disociace HbCO je mnohem pomalejší než disociace HbO₂. Proto je již při nízkých koncentracích CO ve vdechovaném vzduchu blokována značná část hemoglobinu a klesá transportní schopnost krve pro kyslík.

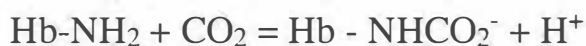
7.3.2 Transport CO₂ krví

Při oxidativním metabolismu produkují buňky ve tkáních oxid uhličitý a ten je krví odváděn do plic a z plic do okolní atmosféry. Krví se oxid uhličitý transportuje fyzikálně rozpuštěný, navázaný na bílkoviny a hlavně jako HCO_3^- . Arteriální krev, přitékající do tkáňových kapilár, má parciální tlak CO_2 40 mmHg. V buňkách okolních tkání je parciální tlak CO_2 vyšší, a proto fyzikálně rozpuštěný CO_2 difunduje po tlakovém gradientu do kapilár. Podíl oxidu uhličitého, který se transportuje fyzikálně rozpuštěný, je malý. Pro další transport CO_2 je významná jeho reakce s vodou a vznik kyseliny uhličitě a její disociace na HCO_3^- a H^+ .



Reakce oxidu uhličitého s vodou je v plazmě pomalá, v erytrocytech však probíhá asi 10 000krát rychleji. Toto urychlení reakce v erytrocytech zajišťuje enzym karboanhydráza. Disociací H_2CO_3 vzniká v erytrocytech HCO_3^- a tvoří se gradient mezi koncentrací HCO_3^- v erytrocytech a plazmě. Erytrocytární membrána je propustná

pro HCO_3^- , a proto ve venózní krvi difunduje HCO_3^- ve směru koncentračního gradientu z erytrocytů do plazmy. Protože je erytrocytární membrána málo propustná pro kationty, vedla by samotná difuze aniontu jedním směrem ke vzniku opačně orientovaného elektrického gradientu a tok HCO_3^- by se zastavil. Membrána je však dobře propustná pro některé anionty a tak dochází k výměně iontů HCO_3^- opouštějících erytrocyty za Cl^- plazmy. Tato výměna se nazývá Hamburgerův shift nebo **chloridový posun**. Tím se zvyšuje počet osmoticky aktivních částic v erytrocytech, je do nich nasávána voda a ty poněkud zvětšují svůj objem. Hematokrit venózní krve je proto vyšší než hematokrit arteriální. Část CO_2 se reverzibilně váže na aminoskupiny bílkovin, zejména hemoglobinu:



Produkt této reakce se nazývá **karbaminohemoglobin**.

Arteriální krev přitékající do tkáňových kapilár má parciální tlak CO_2 asi 40 mmHg a ve tkáních se nasatí v průměru asi na 46 mmHg. Jeden litr krve při průchodu tkáňovými kapilárami akumuluje asi 1,8 mmol CO_2 . Z tohoto množství je asi 12 % transportováno jako fyzikálně rozpuštěný CO_2 a nedisociovaná H_2CO_3 , 11 % jako karbaminohemoglobin, 27 % jako bikarbonát v erytrocytech a zbylých asi 50 % jako plazmatický bikarbonát.

7.4 Vnitřní dýchání

Vnitřní dýchání představuje oxidoredukční procesy v mitochondriích, které vedou k přeměně energie. Pro aerobní metabolismus je nezbytná přítomnost kyslíku ve tkáních zajištěna činností dýchacího a oběhového systému. Spotřeba kyslíku ve tkáních je ukazatelem jejich metabolické aktivity.

7.5 Regulace dýchání

Základní funkcí regulačních mechanismů řídících dýchání je zajistit soulad mezi metabolickými potřebami organismu a ventilací plic (dodávkou kyslíku a odvodem oxidu uhličitého s ohledem na potřeby oxidativního metabolismu a udržování pH). Dýchání je však také ovlivněno dalšími volnými a mimovolními aktivitami, např. při fonaci a obranných reakcích, jako je kašel a kýchání.

Aktivita dýchacích svalů, které zajišťují dýchací pohyby hrudníku, je závislá na rytmické aktivitě specializovaných oblastí neuronů v CNS. Tyto neurony jsou spontánně rytmicky aktivní, ale pro zajištění souladu mezi ventilací a momentálními metabolickými požadavky organismu je nutná neustálá účast regulačních mechanismů, které tento spontánní rytmus přizpůsobují aktuálním potřebám organismu.

7.5.1 Centrální rytmogeneze dýchání

Řízení dýchání bylo připisováno centru (noeud vital) v prodloužené míše. Existence jediného centra se však nepotvrdila. Další výzkum prokázal, že rytmická střídání inspirace a expirace závisí na souhře několika skupin buněk v mozkovém kmene. Pokusy na zvířatech ukázaly, že po příčném protěti mozkového kmene nad pontem spontánní dýchání přetrvává, zatímco příčný řez těsně pod prodlouženou míchou způsobí zástavu dýchání. Léze mezi těmito místy v některých oblastech pontu a prodloužené míchy způsobují poruchy dýchání. Tak vzniká například **apneusis**, při které je přetrvávající křečovitá inspirace přerušována krátkými výdechy, nebo **gaspig**, kdy při přetrvávající expiraci dochází občas k lapavým krátkým nádechům. V dalších experimentech sledujících centrální rytmogenezu byly současně zaznamenávány dýchací pohyby a pomocí intra- nebo extracelulárních elektrod aktivity jednotlivých neuronů mozkového kmene. Postupně byly lokalizovány dvě skupiny nervových buněk, které jsou aktivní v průběhu respiračního cyklu. V jedné skupině jsou respirační neurony aktivní zejména během inspirace – **inspirační neurony** a v další respirační neurony aktivní během expirace – **expirační neurony**. V detailnějších experimentech byly tyto neurony rozděleny do 6 i více skupin.

Rytmická aktivita dýchacích svalů je závislá na komplexní interakci těchto skupin neuronů a na jejich ovlivnění vstupy z periferie a z vyšších oddílů CNS. Obecně platí, že při zvýšených nárocích na ventilaci se dech prohlubuje a zvyšuje se dechová frekvence.

7.5.2 Mechanické vlivy na řízení dýchání

Centrálně generovaný dechový rytmus je ovlivňován signály z periferie. Při rozpětí plic je reflexně inhibována inspirace a zahájena expirace. Naopak velký pokles objemu plic stimuluje hlubokou inspiraci. Z toho vyplývá, že informace o napětí plic je přenášena k dýchacím centrům a stimuluje příslušnou protiakci. Reakce na rozpětí plic se po svých objevitelích nazývá **Heringův-Breuerův inflační reflex**. Reflexní oblouk začíná u plicních mechanoreceptorů v trachee, bronších a bronchiolech. Některé z těchto receptorů vysílají impulzy s velmi malou adaptací, jiné pouze při změnách napětí. Takto je tedy trvale monitorován stav napětí plic a jeho změny. Aferentní dráha běží nervem vagem a proto bilaterální přerušování n. vagu vyřadí Heringův-Breuerův reflex a dýchání je pomalejší s hlubšími inspiracemi.

Heringův-Breuerův reflex fyziologicky omezuje rozsah dýchacích pohybů a podílí se na dosažení situace, kdy je dechová práce pro danou úroveň ventilace minimální a zároveň brání nadměrnému rozepětí plic. Do regulace dýchání zasahují i informace ze svalových vřetének dýchacích a dalších svalů, popř. i dalších mechanoreceptorů a kožních receptorů. Dechová centra mohou s použitím těchto informací zajistit rytmickou ventilaci a základní přizpůsobení fyzické aktivitě organismu. Nezajistí

však soulad mezi potřebou dodávky kyslíku, odvodu oxidu uhličitého, regulací pH a metabolickou situací organismu. K tomu je nutné chemické řízení dýchání.

7.5.3 Chemické řízení dýchání

Pro zajištění vhodné koncentrace kyslíku, oxidu uhličitého a vodíkových iontů v krvi a ve tkáních se musí dýchání regulovat v závislosti na koncentracích těchto látek. Vzestup koncentrací oxidu uhličitého a vodíkových iontů stimuluje převážně přímo nervové buňky v mozковém kmeni (centrální chemoreceptory). Změny parciálního tlaku kyslíku nepůsobí na neurony respiračních center přímo, ale prostřednictvím periferních chemoreceptorů lokalizovaných v aortálních a karotických těliscích.

7.5.3.1 Vliv oxidu uhličitého a pH na dýchání

Vzestup parciálního tlaku oxidu uhličitého v arteriální krvi (**hyperkapnie**) způsobuje vzestup minutové ventilace plic. Toto zvýšení ventilace je způsobeno současným vzestupem dechového objemu i dechové frekvence. Při akutním vzestupu koncentrace CO_2 ve vdechovaném vzduchu se zvyšuje ventilace drážděním jak periferních, tak i centrálních chemoreceptorů. U zdravých dospělých je tato odpověď ve značném rozsahu koncentrací lineární a minutová ventilace se zvyšuje asi o 2 až 4 litry při zvýšení parciálního tlaku CO_2 ve vdechovaném vzduchu o 1 mmHg. Velikost této odpovědi však také závisí na parciálním tlaku kyslíku v arteriální krvi a na dalších podmínkách. Ve **spánku**, nebo po podání tlumivých látek a anestetik, a také se stoupajícím věkem, ventilační odpověď klesá. **Noradrenalin**, **progesteron** a salicyláty ventilační odpověď na změny parciálního tlaku CO_2 zvyšují.

Vzestup parciálního tlaku oxidu uhličitého v arteriální krvi ze 40 na 60 mmHg vyvolává téměř desetinásobný vzestup ventilace. Vzestup parciálního tlaku oxidu uhličitého, například vdechováním vzduchu s vysokým parciálním tlakem CO_2 , je doprovázen pocitem dechové nedostatečnosti (**dyspnoe**). Další akumulace a zvyšování koncentrace oxidu uhličitého v arteriální krvi, může ventilaci zvýšit až asi na 120 l/min. Překročí-li arteriální parciální tlak CO_2 70 mmHg, ventilace poklesne, protože takto vysoké koncentrace oxidu uhličitého inhibují dechová centra. Po delší intenzivní volní hyperventilaci klesá parciální tlak oxidu uhličitého v arteriální krvi (**hypokapnie**) a u některých jedinců způsobí až krátkodobou zástavu dýchání (**apnoe**). Hladina parciálního tlaku CO_2 , při které ustává rytmická ventilace, se nazývá **apnoický práh** a jeho hodnota závisí také na stavu vědomí.

Buňky citlivé na vzestup parciálního tlaku oxidu uhličitého (a tím způsobené změny pH) se nacházejí v **chemosenzitivní oblasti** bilaterálně na ventrolaterální ploše prodloužené míchy, těsně pod jejím povrchem. Oxid uhličitý tyto chemorecepční buňky přímo téměř nedráždí. Změny parciálního tlaku oxidu uhličitého však způsobují změny pH, a na tyto změny jsou chemorecepční buňky velmi citlivé. Hematoencefalická bariéra však není pro vodíkové ionty volně propustná, a tak se vliv změn

pH v krvi uplatní méně než změny pH ve tkáních, způsobené změnou parciálního tlaku oxidu uhličitého, pro který je hematoencefalická bariéra volně propustná.

Vliv oxidu uhličitého na ventilaci je značný a projevuje se velmi rychle. Již po jednom až dvou dnech se ale tento vliv snižuje až na jednu pětinu původních hodnot. Tento pokles se dá částečně vysvětlit účastí ledvin na udržování acidobazické rovnováhy. Ledviny kompenzují respirační acidózu tak, že zvýší hladinu bikarbonátu v krvi a ten pak pomalu difunduje ve směru koncentračního gradientu přes hematoencefalickou bariéru a snižuje koncentraci vodíkových iontů v okolí centrálních chemoreceptorů. Proto mají změny parciálního tlaku CO_2 velmi značný akutní vliv na ventilaci, ale dlouhodobý účinek po adaptaci je malý.

7.5.3.2 Vliv kyslíku na dýchání

Při poklesu parciálního tlaku kyslíku v arteriální krvi se ventilace zvyšuje. Tato odpověď je nižší než při stoupání parciálního tlaku CO_2 a vzniká až při větším poklesu parciálního tlaku kyslíku. Tento rozdíl popsali již v roce 1892 Haldane a Smith, kteří zjistili, že dýchá-li člověk pouze z uzavřeného prostoru, kde se hromadí CO_2 a klesá parciální tlak kyslíku, ventilace značně stoupá (hyperpnoe). Je-li však v tomto uzavřeném prostoru CO_2 pohlcován nátronovým vápnem, dýchání se dlouho téměř nemění. Dokud nepoklesne ve vdechovaném vzduchu koncentrace kyslíku pod asi 15,5 %, jsou centrální chemoreceptory na změny parciálního tlaku kyslíku téměř necitlivé. Na změny parciálního tlaku kyslíku reagují periferní chemoreceptory.

7.5.3.3 Periferní chemoreceptory

Periferní chemoreceptory se nacházejí v karotických a aortálních tělíscích.

Karotická tělíška jsou tenké uzlíky asi 5 mm dlouhé, uložené při bifurkaci společné karotidy blízko karotického sinu. Podobná tkáň se nachází na několika místech v oblasti oblouku aorty a u a. subclavia. Jsou velmi bohatě prokrveny a inervovány. Dostředivá vlákna z karotických tělísek vede n. glossopharyngeus a z aortálních tělísek n. vagus. Průtok krve tělísky je značně vysoký a odpovídá asi 2000 ml/100 g/min.

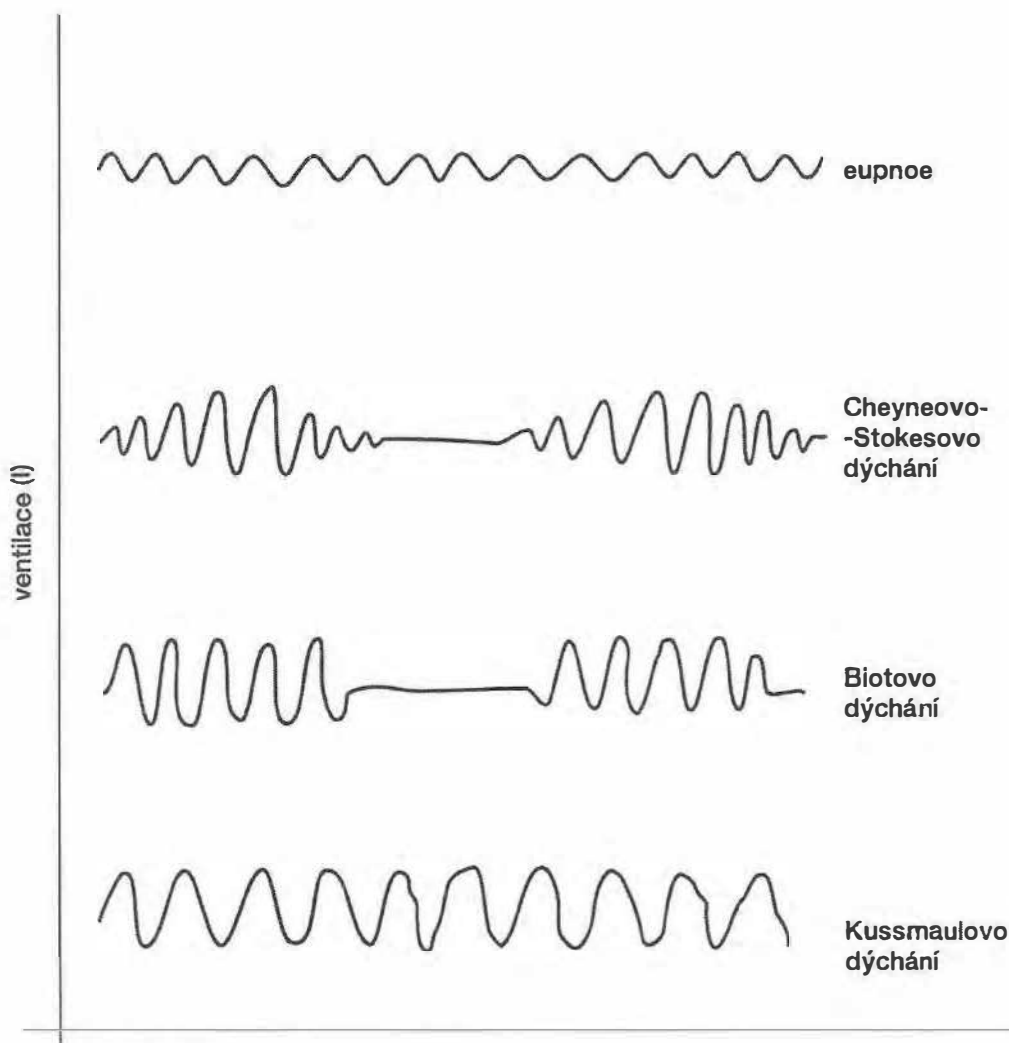
Spotřeba kyslíku buňkami tělíška je asi 9 ml/100 g/min, a i když je mnohem vyšší než spotřeba kyslíku v průměrných tkáních, je ve srovnání s průtokem krve relativně velmi malá.

Periferní chemoreceptory reagují na pokles parciálního tlaku kyslíku, vzestup parciálního tlaku CO_2 a pokles pH. Protože arterio-venózní diference je v karotických tělíscích téměř nulová, registrují prakticky změny parciálního tlaku O_2 v arteriální krvi. Při perfuzi karotických tělísek náhradním roztokem bez hemoglobinu s parciálním tlakem O_2 a CO_2 odpovídajícím normální arteriální krvi, ventilační odpověď se nemění, přestože obsah kyslíku je v takovémto roztoku velmi malý. Podobně, je-li 70 % hemoglobinu blokováno oxidem uhelnatým, aktivita karotických tělísek se nemění.

Akutní hypoxie stimuluje ventilaci prakticky pouze prostřednictvím periferních chemoreceptorů, hlavně karotických tělísek. Po denervaci karotických tělísek akutní hypoxie ventilaci nezvyšuje, ale může dokonce způsobit pokles ventilace. U člověka v klidu se ventilace zvyšuje až při poklesu parciálního tlaku kyslíku ve vdechovaném vzduchu pod asi 50 až 60 mmHg.

Periodické dýchání

Normální klidné dýchání je pravidelné, rovnoměrné a rytmické, ale při některých poruchách centrálního nervového nebo oběhového systému dochází k nepravidelnostem (obr. 7.6). **Cheynevo-Stokesovo dýchání** charakterizuje periodický vzestup a pokles dechového objemu. Po poklesu dechového objemu až k nulovým hodnotám jsou tyto periody prokládány úseky, kdy se dýchání na čas zastaví. U **Biotova dýchání** je normální dýchání přerušováno periodami apnoe. Pacienti s metabolickou acidózou mají hyperventilaci s poklesem parciálního tlaku oxidu uhličitého v krvi – **Kussmaulovo dýchání**.



Obr. 7.6 Periodické dýchání

Syndrom spánkové apnoe je pravděpodobně dán sníženým tonem svalů, vedoucím k zapadávání jazyka a uzavírání dýchací trubice během spánku. Zpočátku se projevuje zvýšenou únavou, bolestmi hlavy, při častém opakování hypoxemií, hyperkapnií a zvýšeným počtem erytrocytů. Vážnou komplikací respiračního selhání je i postižení oběhového systému. Přesto má periody apnoe i třetina zdravé populace.

7.5.3.4 Vliv tělesné zátěže na dýchání

Při zátěži se spotřeba kyslíku a produkce oxidu uhličitého proti klidovým podmínkám zvyšuje až 20krát. Tomu úměrně se zvyšuje i ventilace a arteriální parciální tlaky kyslíku a oxidu uhličitého, a i pH zůstává proti klidovým hodnotám téměř nezměněno. Proto hlavní příčinou zvýšené ventilace při zátěži nemohou tedy být ani změny parciálních tlaků kyslíku a oxidu uhličitého, ani změny pH. Počáteční ventilační odpověď na zátěž je velmi rychlá na to, aby se mohly uplatnit humorální faktory. Odpověď se projeví i tehdy, brání-li např. zaškrcení návratu venózní krve ze cvičících končetin.

Na ventilační odpovědi na zátěž se pravděpodobně podílejí přímo impulzy z mozkové kůry a hypotalamu do center v mozkovém kmeni. Dále se pravděpodobně také uplatní i vstupy z proprioreceptorů, protože i pasivní pohyby končetin mohou vést k několikanásobnému vzestupu ventilace.

7.5.3.5 Obranné reflexy dýchací

Obranné reflexy dýchací (Kratschmerův apnoický reflex, kašel, kýchání) chrání dýchací systém před poškozením vyvolaným vdechnutím silně dráždivých či toxic- kých látek, a podílejí se také na udržování volně průchodných dýchacích cest.

Apnoický reflex – zástava dechu nastává při čichovém podráždění vyvolaném silně dráždivými látkami. Reflexní apnoe při polykání brání aspiraci potravy.

Kýchání – reflex vyvolaný drážděním receptorů nosní sliznice, udržuje průchodnou nosní dutinu. Nahromadění hlenu či cizí předmět podráždí receptory a po mohutném nádechu se silným výdechem nosní dutina zpravidla uvolní.

Kašel – reflex napomáhající udržovat volně průchodné dýchací cesty. Podnět (mechanický – vdechnutí cizí částice, nahromadění hlenu) dráždí receptory hlavně tusigenních zón (např. oblast laryngu, bifurkace trachey). Po mohutném nádechu při uzavřené hlasivkové štěrbině stoupne intratorakální tlak až na pozitivní hodnoty a po náhlém uvolnění hlasivkové štěrbině vyrazí proud vzduchu spolu s dráždivou látkou ústní dutinou.

Škytavka, záchvaty křečovitých stahů bránice, je vyvolaná buď reflexně drážděním bránice, nebo látkově přímým drážděním dýchacího centra. Typický zvuk při škytavce vzniká prudkým nasáváním vzduchu do plic, který rázně uzavírá záklopku hrtanu.

Zívání zpravidla nastává při klesání tlaku krve a je charakterizováno hlubokým a prodlouženým vdechem otevřenými ústy, následovaným krátkým výdechem.

7.5.3.6 Vliv nízkého a vysokého atmosférického tlaku

Zásobení tkání kyslíkem je v organismu velmi citlivě řízeno. Stav, kdy je přísun kyslíku do tkání nižší, než je aktuální potřeba buněk, znamenají nedostatek kyslíku ve tkáních (**hypoxidóza**). Příčiny nedostatku kyslíku, tj. *hypoxie*, jsou v podstatě čtyři:

1. **hypoxie hypoxická:** nízký parciální tlak O₂ v atmosférickém vzduchu nebo při hypoventilaci, snížené difuzní kapacitě plic, při míšení krve patologickými arteriovenózními zkraty.
2. **hypoxie stagnační:** při poruchách krevního zásobení, a to jak na místní úrovni (fokální, lokalizovaná hypoxie), tak i na úrovni celého organismu (globální, generalizovaná hypoxie). Snížení průtoku krve označujeme jako oligemii, zástavu krevního zásobení jako ischemii.
3. **hypoxie anemická:** při snížené transportní kapacitě krve způsobené anémií, nižší saturací hemoglobinu, otravou CO nebo při methemoglobinemii.
4. **hypoxie histotoxická:** z nedostatečné utilizace kyslíku poškozením enzymatických systémů buněčné oxidace např. při některých otravách (kyanidy).

Jako **hypoxemii** označujeme nedostatek kyslíku v arteriální krvi, popř. jako nižší parciální tlak (pod cca 100 mmHg). **Histohypoxie** je nízká koncentrace volného O₂ v tkáních. Při **asfyxii** je nejenom hypoventilační hypoxie (uzávěrem dýchacích cest), ale i hyperkapnie.

Akutní důsledky nízkého atmosférického tlaku (výšková hypoxie)

Při poklesu atmosférického tlaku klesá i parciální tlak O₂ (160 mmHg na hladině moře, pouze 18 mmHg v 15 250 m). Ve výškách kolem 3–4000 m se u neaklimatizovaných osob mohou objevovat příznaky **výškové nemoci**, nejprve nadměrná **euforie**, později ospalost, duševní i tělesná únava, bolest hlavy, **nauzea**. Při dalším výstupu se stav může zhoršovat, od 5500 m se objevují křeče a později i **bezvědomí** a **kóma**. Dýchání vzduchu s uměle zvýšeným obsahem kyslíku tento stav velmi rychle upraví.

Obdobné zkušenosti přinesl i vývoj letectví. Výška 7000 m zpravidla představovala maximum pro piloty nevybavené kyslíkovou maskou (saturace hemoglobinu se u nich snížila pod 50 %). Dostup letadel vybavených možností dýchat vzduch obohacený kyslíkem se zvýšil až na 14 500 m. Přetlaková kabina pak přinesla další zvýšení dostupu.

Možnosti adaptace na snížení atmosférického tlaku (výšková aklimatizace):

1. **Zvýšená pulmonální ventilace.** Pokles pO₂ stimuluje chemoreceptory dýchacího systému a aktivací dýchacích center indukuje hyperventilaci. Tím se dočasně zvyšuje výdej CO₂ a jeho obsah v krvi klesá. Pokles pCO₂, spolu s nastupující alkalózou (**respirační alkalóza**), snižuje stimulaci centrálních chemoreceptorů a počáteční hyperventilace se snižuje. Během následujících 2–5 dnů se alkalóza kompenzuje zvýšenou exkrecí bikarbonátu ledvinami a ventilační úsilí se opět zvyšuje.

2. **Zvýšení obsahu hemoglobinu v krvi.** Hypoxie stimuluje výdej erytropoetinu v ledvinách. Tím se zvýší tvorba červených krvinek, zvyšuje se hodnota hematokritu (ze 40–50 až na 60–65) a vzniká polycytemie. Současně stoupá i koncentrace hemoglobinu (ze 150 g/l na 220 g/l). Zvyšuje se i objem cirkulující krve (o 20 až 30 %). Výsledkem je zvýšení množství cirkulujícího hemoglobinu o 50 až 90 %. Obsah hemoglobinu v krvi se začíná zvyšovat po 2 až 3 týdnech adaptace a maximálních hodnot může dosahovat až po několika měsících.
3. **Zvýšení difuzní kapacity plic** je výsledkem výrazně zvýšeného pulmonálního kapilárního tlaku a průtoku krve a následné expanze kapilár (až 3krát). Do jisté míry se zvětšuje i povrch alveolů.
4. **Zvýšení srdečního výdeje** je v časných fázích adaptace výraznější (až asi o 30 %). Později poněkud klesá, zůstává však i nadále vyšší.
5. **Zvýšení kapilární denzity** v aktivních tkáních je sice nejvýraznější u dětí, může však být prvkem adaptace i u dospělých. Je spojeno s nižšími hodnotami krevního tlaku v systémové části oběhu.
6. **Buněčná adaptace** spočívá ve zvýšení četnosti mitochondrií a vyšší aktivitě jejich enzymů.

Adaptace na velkou nadmořskou výšku je dobře popsána u obyvatel Peru a Nepálu, žijících od narození ve výškách 5000–5500 m. Spočívá v relativním zvýšení objemu hrudníku při celkově menší tělesné výšce. V důsledku vyšší kapilární denzity ve svalch a dalších tkáních je jejich krevní tlak nižší, hodnoty tlaku v plicním řečišti jsou však vyšší. Je zvětšeno srdce, zvláště pravé a vyšší jsou i hodnoty srdečního výdeje. Je popsána i vyšší afinita hemoglobinu ke kyslíku (odlišný tvar vazebné křivky hemoglobinu) v důsledku přetrvávání určitého množství fetálního hemoglobinu i u dospělých.

Akutní důsledky vysokého atmosférického tlaku

Nejčastější situací, při které je člověk vystaven účinkům vyššího atmosférického tlaku je potápění. Při sestupu pod hladinu je nutné vyrovnávat tlak okolní vody na hrudník zvyšováním tlaku dýchacího vzduchu. Tím se zvyšuje parciální tlak jednotlivých složek vzduchu a roste i jejich množství rozpuštěné v tělesných tekutinách. Mohou se pak objevit jejich nežádoucí účinky.

1. **Dusíková intoxikace** může vznikat v hloubkách od 35 m. Projevuje se zpočátku jako ospalost, bezstarostnost a euforie. V hloubkách kolem 60–75 m způsobuje pocit velké únavy a příznaky podobné alkoholové intoxikaci. Při delším pobytu nebo ještě větších hloubkách může přejít ve ztrátu vědomí. Mechanismus účinku dusíku při vysokém tlaku je vysvětlován jeho snadnou rozpustností v tucích včetně buněčných membrán. V nervovém systému tak může ovlivňovat vedení vzruchů, výdej mediátorů a výsledně úroveň excitace a inhibice.

2. **Toxicita kyslíku** se začíná projevovat rovněž v hloubkách kolem 30 m. Rostoucí pO_2 nemění množství kyslíku vázaného na hemoglobin (již při $pO_2 = 100$ mmHg je hemoglobin skoro úplně nasycen), zvyšuje se pouze množství rozpuštěného kyslíku (**hyperoxie**). V hloubce 30 m je pO_2 asi 3000 mmHg. Přestože je spotřeba kyslíku při tělesné činnosti spojené s potápěním zpravidla výrazně zvýšena, zůstává obsah kyslíku ve venózní krvi vysoký a hemoglobin je stále plně kyslíkem saturován. Zvyšuje se tak i tkáňový pO_2 až případně přesáhne bezpečnou hranici 20–60 mmHg. Jsou-li tkáně vystaveny pO_2 2300 mmHg objevuje se nauzea, záškuby svalů, poruchy vidění, dezorientace a posléze křeče a kóma. Toxicita kyslíku spočívá v tvorbě volných kyslíkových radikálů. Při normálním atmosférickém tlaku jsou tyto radikály rychle inaktivovány četnými buněčnými enzymy (peroxidázy, katalázy, superoxiddismutázy). V podmínkách vysokého tkáňového pO_2 mohou v hojném počtu vznikající kyslíkové radikály přesáhnout kapacitu těchto enzymů a začít poškozovat některé buněčné systémy, např. oxidovat nenasycené vazby mastných kyselin buněčných membrán, inaktivovat enzymy apod. I při normálním atmosférickém tlaku může expozice 100% kyslíku vést ke chronické otravě. Již po 12 hodinách se vyvíjí plicní edém. Při delší expozici vznikají zánětlivé změny na rohovce (např. u předčasně narozených dětí v inkubátorech).
3. **Toxicita oxidu uhličitého** se u moderních dýchacích přístrojů zpravidla neprojevuje. Mohla by nastat pouze u přístrojů, které zvětšují mrtvý dýchací prostor. Stoupne-li pCO_2 nad 80 mmHg, dýchací centra mohou být místo dráždění tlumena a potápěč může přestat dýchat.

Poruchy z dekomprese (kesonová nemoc)

Velmi rychlý pokles tlaku vzduchu (výstup potápěče k hladině, poškození přetlakové kabiny letadla) může způsobit bolest, popř. poškození orgánů plyny zachycenými v některých tělních dutinách (středoušní dutiny, paranasální siny, střeva). Současně se snižuje rozpustnost plynů rozpuštěných v tělních tekutinách. Protože kyslík rychle difunduje a může být v místě uvolnění spotřebováván, projevuje se hlavně vliv uvolňovaného dusíku. Ten je navíc rozpuštěn i v lipidech (při tlaku na úrovni mořské hladiny je v těle rozpuštěn asi 1 l dusíku, v hloubce 30 m pak již 4 l N_2). Při rychlém poklesu atmosférického tlaku vytváří dusík drobné bublinky, které mohou blokovat cévy. Jejich vznik podporuje obdobné uvolňování oxidu uhličitého, a proto se bublinky vytvářejí především ve venózní krvi. Drobné bublinky dusíku mohou vznikat i v tukové tkáni, kůře nadledvin a bílé hmotě CNS. Rychlá dekomprese způsobuje bolesti kloubů a svalů, svalové obrny a bezvědomí. Nebezpečí trvalých poruch u potápěčů po nuceném rychlém výstupu může zabránit rychlé převedení do podmínek vyššího atmosférického tlaku (přetlaková komora) a postupná dekomprese. Při explozivní dekompresi ve velkých výškách se v podobě bublinek může uvolňovat nejen dusík, ale i ostatní plyny rozpuštěné v tělních tekutinách.

Hyperbarická terapie kyslíkem

Ve speciálních hyperbarických komorách může být pacient vystaven směsi plynů s vyšším obsahem kyslíku. Může být takto zvýšeno množství O_2 rozpuštěného v tělních tekutinách a tedy i množství kyslíku, které mají buňky k dispozici. Byly činěny pokusy léčit takto záněty způsobené anaerobními mikroby, otravy oxidem uhelnatým, infarkty myokardu nebo vést porod, při kterém vzniklo nebezpečí hypoxie plodu.

8 Fyziologie trávení a vstřebávání

Příjem potravy ze zevního prostředí je nezbytný pro udržení životních funkcí. Zevní prostředí je zdrojem minerálních látek, živin a dalších látek a také místem, kam jsou odstraňovány produkty metabolismu. Orgány, které se podílejí na přípravě potravy k přenesení (vstřebání) do krve a lymfy a na vlastním vstřebávání jsou sdruženy ve trávicím ústrojí. Trávicí systém je ve velmi zjednodušené představě trubicí procházející tělem, tedy traktem. Je rozdělen na určité prostory jimiž musí potrava projít a zbytky jsou vyloučeny mimo tělo. Tyto prostory lze pro zjednodušení dělit na tři části:

1. horní (ústa, jícn žaludek) gastrointestinální trakt (GIT),
2. střední (tenké střevo) GIT,
3. dolní (kolon) GIT.
4. Jako čtvrtá část jsou uváděny akcesorní orgány podílející se na funkci GIT, ale ležící mimo vlastní trávicí trubici – slinné žlázy, játra a pankreas.

GIT má tyto hlavní úkoly:

1. mechanické a chemické zpracování potravy – **trávení**,
2. přestup selektovaných látek stěnou GIT – **vstřebávání**,
3. vyrovnávání nárazovitého příjmu potravy – **skladování**,
4. vlastní imunitní systém a trávení likvidují mikroorganismy a rozrušuje se i antigenní struktura látek – **ochrana**,
5. při zpracování a vstřebávání potravy uvolňuje **endokrinně** aktivní látky.

Při trávení je potrava vystavena fyzikálním a chemickým vlivům. Mění se postupně na **tráveninu – chymus**, z níž se vstřebávají pro život nezbytné látky a zbytek odchází jako **stolice (faeces)**. V horních částech GIT (ústa a žaludek) se potrava mechanicky rozmělnuje a rozpouštějí se zde některé její součásti. Enzymatické štěpení potravy by mohlo začínat již v ústech, sousta jsou však v nich obvykle jen velmi krátce a proto největší část chemického štěpení škrobů α -amylázou slin proběhne až v žaludku. Po promísení se žaludečním obsahem zde působí silná kyselina chlorovodíková, která ukončí štěpení škrobů (pH až okolo 1) a rozbíhá se intenzivní enzymatický rozklad bílkovin, pokračující v tenkém střevě společně s rozkladem tuků, sacharidů a dalších organických látek. V tenkém střevě je z tráveniny resorbována převážná většina látek potřebných pro organismus. V tlustém střevě se trávenina zahušťuje, působí na ni mikroorganismy a mění se postupně ve stolici. Ta je vypuzována po vybavení defekačního reflexu. VGIT probíhají velké přesuny tekutin ve smyslu exkrece i resorpce.

Činnost GIT je **řízena nervově** (vlastní nervové pleteně ovlivňované převážně parasympatikem), **humorálně** (hlavně hormony produkovanými přímo v trávicím traktu) a **přímým mechanickým a chemickým působením obsahu**. Projevuje se zde vysoký stupeň autonomie všech funkcí. Většina funkcí GIT je z převážné části ovlá-

dána **vlastním nervovým a hormonálním systémem** a autonomní nervový systém společně se systémově působícími hormony je jen moduluje.

8.1 Trávení v ústech

Ústa jsou místem, kde se potrava dostává do prvního kontaktu s trávícím traktem. Probíhá zde její hrubé mechanické zpracování (**žvýkání**) a zároveň je **chutí, čichem a dotykem** získávána informace o jejích kvalitách. Tato informace na jedné straně slouží pro přípravu dalších částí trávícího systému na příjem a další zpracování přijatých látek a na straně druhé může zabránit polknutí a spustit i **ochranné mechanismy** včetně zvracení. Mechanická příprava potravy spočívá v jejím rozmělnění pomocí zubů a jazyka a tvorbě **soust (bolus)**, která jsou obalována do ochranné vrstvy **mucinu**. Potrava se zde také částečně rozpouští ve **slinách** a začíná vyrovnávání její teploty s teplotou těla.

Pohyby ústní dutiny zajišťuje kosterní svalstvo. Z hlediska funkce se uplatňuje:

- a) část obličejového svalstva (pohyby rtů, uzavření dutiny ústní, sání, artikulace),
- b) žvýkací svaly (pohyb dolní čelisti spojený se žvýkáním a artikulací),
- c) svaly jazyka (rozmělnění potravy, tvorba soust, posouvání potravy, polykání, artikulace),
- d) svaly oblasti hltanu (polykání).

Většina těchto svalů se podílí i na druhotně vzniklé artikulaci.

V ústech běžně neprobíhá významné trávení a ani vstřebávání, i když sliny obsahují enzymy a resorpční schopnosti ústní sliznice se využívá při aplikaci některých léků.

8.1.1 Žvýkání

Žvýkání (**masticatio**) je svalová činnost, kdy je za pomoci jazyka přijatá potrava zuby řezána, trhána a drcena na menší části a zároveň promíchávána se slinami. Žvýkání usnadňuje a urychluje trávení. Jsou to stereotypně se opakující pohyby, které patří mezi tzv. **rytmické automatismy**. Existují i důvody považovat žvýkání za reflexní děj a proto se někdy mluví o **žvýkacím reflexu**. Nervové centrum řídící žvýkání je v mozgovém kmeni a je ovlivňováno z frontálních a temporálních oblastí neopalia.

Představa reflexního děje (mimovolního) je následující: spouštěcím momentem je podráždění dutiny ústní tuhým soustem, to vyvolá reflexní pokles tonu žvýkacího svalstva s následným prudkým poklesem dolní čelisti. Pokles čelisti je provázen prudkým protažením žvýkacích svalů, což monosynapticky vyvolá jejich kontrakci (podobně jako masseterový reflex – myotatický reflex vyvolaný poklesem na stoličky). Kontrakce vede k novému přitlačení sousta na povrch dutiny ústní a k opakování

celého reflexního děje s frekvencí 1,2–1,4 Hz. Existuje i zmíněná představa oscilací přímo v nervovém centru, které jsou méně ovlivňovány signály z úst.

Žvýkací svaly jsou schopny vyvinout velkou sílu (oblast řezáků až 100 N, stoliček až 900 N – max. do 1500 N), měrný tlak může být i mnohonásobně vyšší.

8.1.2 Sliny

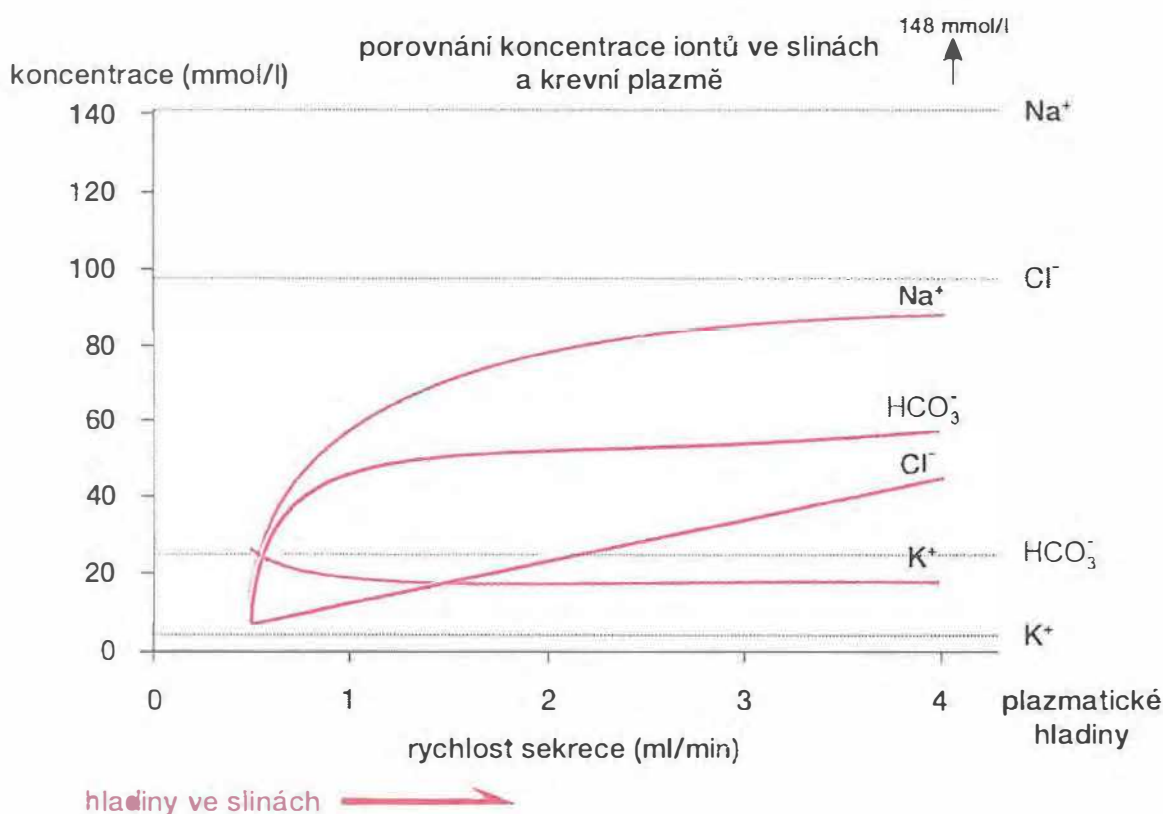
Sliny jsou sekretem tří párů velkých slinných žláz, které popsal ve 2. století Galen (tvorba slin jim byla připsána až v 17. století), a množství drobných žlázek rozestých po celých ústech. Jsou významné pro správnou funkci dutiny ústní, jícnu a žaludku. Jejich sekrece je stálá (**bazální sekrece**: cca 0,5 ml/min); může však výrazně stoupnout (**vyvolaná sekrece**: maximálně 4–7 ml/min). Nárůst tvorby závisí na typu vyvolávajícího podnětu a úrovni hydratace organismu. Při nedostatku vody tvorba slin klesá a vysychají ústa a hltan. To přispívá k pocitu žízně. Žízeň je důležitým signálem, který spouští chování zajišťující rovnovážnou bilanci tekutin v těle – pití.

Průměrně se tvoří do 2 l slin za den. Jejich pH je přibližně neutrální. V porovnání s plazmou mají sliny nižší osmotický tlak – jsou hypotonické. Obsahují cca 99,4 % vody, organické (mucin, α -amylázu, lysozym, imunoglobulin A) a anorganické látky (H_2O , HCO_3^- , I^- , K^+ , Cl^- , Na^+ , Ca^{2+} , fosfáty, malá množství dalších látek). Sliny vylučované při bazální sekreci mají větší obsah draslíku a fosforu a jsou vůči plazmě hypotonické. Při zvyšování sekrece se projevují dva mechanismy zajišťující **zvýšení tvorby** (obr. 8.1). Jsou to:

- a) **mechanismus sekreční**, který je unavitelný (podnět delší než 20–40 min. vede ke snižování obsahu bílkovin, později fosforu a nakonec i draslíku a složení slin se pak blíží složení plazmy);
- b) **mechanismus filtrační** – není unavitelný, využívá zvýšení prokrvení žláz.

Slinné žlázy patří mezi tuboalveolární žlázy. Jsou tvořeny aciny, na které navazují vsunuté vývody, které ústí do vývodu žíhaného. Stěny acinů a vývodů jsou tvořeny jednovrstevným epitelem, jehož buňky jsou navzájem spojeny pomocí tight junctions. Tyto spoje se nacházejí blízko lumenálních částí buněk. Vlastnosti bazolaterální membrány se liší od membrány lumenální. Hlavně v buňkách acinů se nacházejí sekreční váčky. Do stromatu žláz vstupují nervová vlákna sympatiku i parasympatiku. Tkáň má poměrně bohaté cévní zásobení.

Glandula sublingualis a drobné žlázy v dutině ústní secernují sliny kontinuálně. Žlázy podjazykové vyměšují slinu vazkou, bohatou na mucin a jsou tedy označovány jako **žlázy mucinózní**. V příušních žlázách se tvoří sliny řídké – **serózní** s větším obsahem enzymu α -amylázy, který štěpí škroby dokud není kyselým žaludečním obsahem inaktivován. Podčelistní jsou smíšené – **seromucinózní**. Sekret malých žlázek obsahuje hlavně mucin.



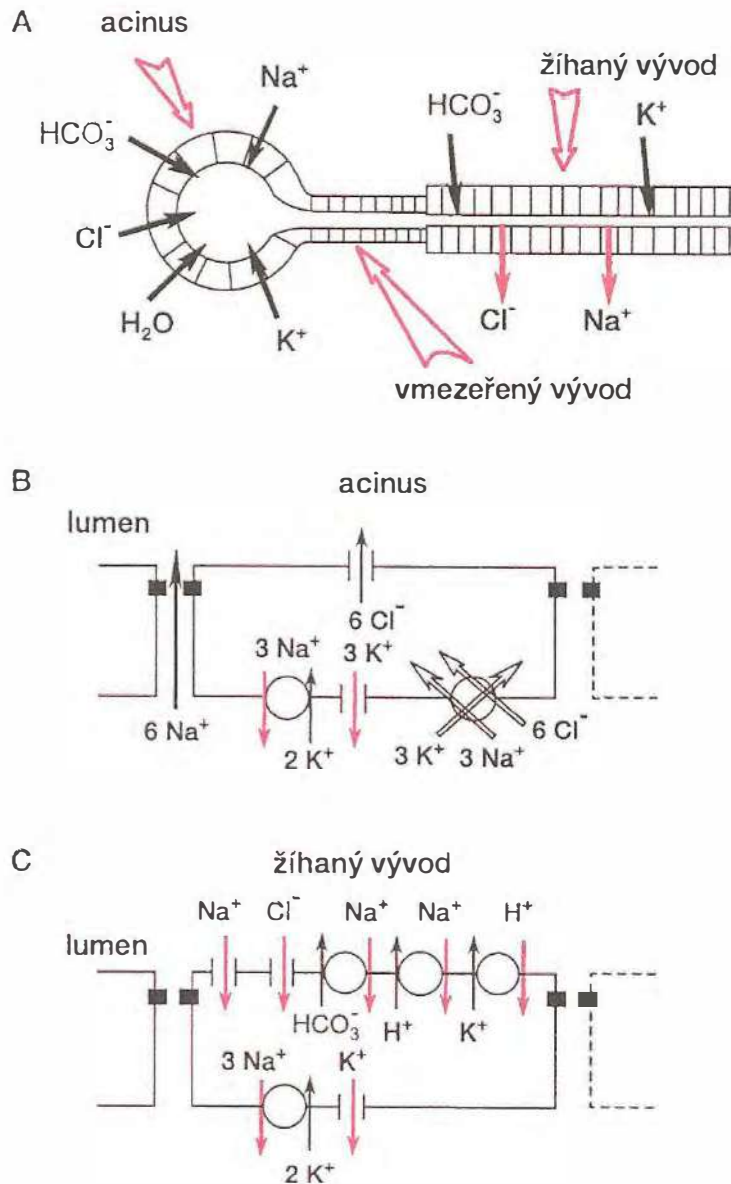
Obr. 8.1 Iontové složení slin při změnách rychlosti sekrece

8.1.2.1 Sekrece slin a její řízení

Nejvíce slin (25–70 % celkového množství) je tvořeno velkými párovými žlázami. Změny jejich sekrece jsou řízeny převážně reflexně. Podněty pro sekreci slin mohou přicházet zvenčí (čichové, zrakové i abstraktní – např. hovor o jídle), nebo z dutiny ústní, kam patří i podněty mechanické a samozřejmě chuťové. Vlastní aktivace slinných žláz má společné mechanismy. Aktivace pomocí **cholinergních a peptidergických** (substance P) **podnětů** je příčinou tvorby řídké, vodnaté sliny a jen lehkého zvýšení sekrece α -amylázy. Cholinergní podněty (aktivace muskarinových receptorů) spoutějí ve slinných žlázách mimo jiné uvolňování enzymů (**kallikreinů**), které z plazmakininogenů uvolňují **bradykinin** a ten silně rozšiřuje cévy. VIP zde pravděpodobně působí jako kotransmitter s ACh. Pro funkci žláz je intenzivní vazodilatace nezbytná, protože maximální tok slin je vyšší než je jejich klidové prokrvení. Cholinergní stimulace nevede k významnému snížení množství sekrečních váčků v acinech.

Na úrovni buněk jsou pro aktivaci sekrece tekutiny i exocytózu sekrečních váčků důležité **vápenaté ionty**. Vápník se do intracelulárního prostoru dostává z extracelulární tekutiny a jen v malém množství pochází z intracelulárních zásob. Pro **sekreci váčků** přichází kalciové ionty z jiných intracelulárních zásobáren než z endoplazmatického retikula. **α -adrenergní aktivace** slinných žláz vede (přes cAMP) k tvorbě vysoce viskózní, na **enzymy** a **mucin** bohaté sliny.

Přesuny iontů jsou při tvorbě slin komplikované (obr. 8.2) a v podrobnostech ještě ne zcela popsané. Aktivací **buněk acinu** stoupá prostupnost bazolaterální membrány pro K^+ a apikální (luminální) pro Cl^- . Bazolaterální membrána je bohatá i na Na^+-K^+-ATP -Pázu a probíhá na ní také symport $Na^+/K^+/2Cl^-$. Pohyby iontů primárně nebo sekundárně závisí na aktivitě Na^+-K^+-ATP ázy. Všechny přesuny iontů mezi ICT a ECT jsou výsledně elektroneutrální.



Obr. 8.2

A – Schéma slinné žlázy a přesunu iontů v jejích částech.

B – Model trans- a paracelulárních přesunů iontů v oblasti acinu slinné žlázy.

C – Model trans- a paracelulárních přesunů iontů v oblasti žíhaného vývodu slinné žlázy.

Podrobnosti viz text.

Rovnováha mezi tekutinou v lumen žlázy a tekutinou mezibuněčnou je udržována paracelulárním přesunem sodíku. Chloridy obtížně přestupují přes bazolaterální membránu buněk. Výsledkem těchto dějů je zvýšení množství intracelulárních chloridových iontů nad úroveň předpokládanou Nernstovou rovnicí. Vzestup permeability pro Cl^- na luminální straně buněk umožňuje těmto iontům difundovat do lumen. Tekutina se tam proto stává elektronegativnější než intersticiální tekutina, což je vyrovnáváno paracelulárním proudem Na^+ přes tight junctions. Zároveň se tak zvyšuje intraluminální osmotický tlak a do lumen je nasávána voda. Zvýšená hladina Ca^{2+} po cholinergní stimulaci (metabotropní receptory – otevření intracelulárních zásob via G-proteiny, fosfolipázu C a inositoltrisfosfát) způsobí otevření chloridových kanálů v luminální membráně a draslíkových v bazolaterální.

Sekrece roztoků obsahujících HCO_3^- probíhá prakticky ve všech tuboalveolárních žlázách GIT stejně. Po „**primární**“ sekreci v acinu prochází tekutina **kanálkem** tvořeným buňkami, které modifikují její složení. Pro transport látek zde má význam zřasení membrány a vysoký počet mitochondrií (žíhání tzv. žíhaných vývodů) na jejich bazální straně. Na intenzivní sekreci HCO_3^- do slin má hlavní podíl Na^+ - K^+ -ATPáza a na jeho tvorbě i karbonátdehydrogenáza. Vysoký obsah HCO_3^- alkalizuje a pufruje sliny až na pH 7–8. Na^+ a Cl^- jsou v kanálcích resorbovány a K^+ a I^- spolu s dalšími ionty secernovány.

Reabsorpce NaCl v kanálcích vede až ke vzniku hypotonické tekutiny. Na^+ se dostává do buňky Na^+ kanály nebo Na^+/H^+ antiportem, Cl^- jednak příslušným kanálem a jednak antiportem s HCO_3^- . Hnací silou pro vstup Na^+ z lumen je činnost Na^+ - K^+ -ATPázy na bazolaterální membráně, která v ICT udržuje jeho nízkou koncentraci a vysokou koncentraci K^+ . Chloridy opouštějí buňku specifickými kanály na bazolaterální straně. K^+ ji může opustit kanály na téže straně nebo na apikální straně K^+/H^+ antiportem. Při nízké koncentraci Na^+ v lumen kanálu je K^+/H^+ antiport jasně aktivnější než antiport Na^+/H^+ . To vede k sekreci K^+ do lumen a jeho následování anionty HCO_3^- . K tomu přispívá i Na^+/H^+ antiport na bazolaterální membráně, který umožňuje akumulaci HCO_3^- v cytosolu. Parasymptická i α -adrenergní stimulace zde inhibují některé typy transportu Na^+ přes buněčnou membránu a tím snižuje jeho celkovou reabsorpci.

Centrální řízení sekrece slin je výlučně nervové. Probíhá na podkladě nepodmíněných a podmíněných reflexů. Mechano- a chemoreceptory sliznice úst reagují na suchost sliznice, žvýkání, součásti (jako chemické látky) a konzistenci potravy. Salivační centrum je v prodloužené míše v blízkosti center regulujících dýchání a zvracení. Centrum dostává informace i z kůry, amygdaly a hypotalamu. Dostředivými drahami jsou V. a IX. hlavový nerv a odstředivými vegetativní vlákna VII., V. a IX. nervu.

8.1.2.2 Významy slin

Muciny uhlazují povrch sousta a tím **usnadňují** jeho zpracování v ústech i jeho polykání a současně **chrání** sliznici dutiny ústní; **ulehčují také pohyby** při žvýkání a artikulaci. Potrava se ve slinách zčásti **rozpuští** a to umožňuje začít **trávení** škrobů v ústech, pokud je tam potrava dostatečně dlouho, pomocí slinné α -amylázy (ptyalinu). Zároveň rozpuštěné látky rozhodují o účinnosti **stimulace chuťových pohárků**. **K ochraně před infekcí** slouží imunoglobulin A, lyzosym a zčásti snad i rhodanidové

ionty. Stálá tvorba slin také pomáhá **čištění** dutiny ústní a jícnu od zbytků potravy. Obsah vápenatých iontů **chrání zubní sklovinu** před odvápnováním. Slinné žlázy mohou mít i **endokrinní aktivitu**, zatím je u hlodavců prokázáno, že submandibulární žláza produkuje peptid, který je schopen omezit závažnost hypotenze vyvolané endotoxinem a dokonce moduluje horečku při zánětlivé reakci. O podobných látkách se hovoří v souvislosti se zvládnutím anafylaktického a septického šoku.

8.2 Hltan a jícen

Z funkčního hlediska je hltan místem, kde dochází k definitivnímu oddělení vstupu do gastrointestinálního traktu a do dýchacích cest. Správně směřovat proud vzduchu i potravu umožňuje systém uzavírání a otevírání vstupů do hltanu (**dutina ústní**: rty, čelisti, jazyk a zčásti patrové oblouky; **dutina nosní**: měkké patro) a výstupů z něj (**trachea**: epiglotis a vazy hlasové; **jícen**: horní jícnový svěrač).

Jícen je součástí GIT, která dokončuje polykací akt. Jeho stavba již má základní principy uspořádání vrstev v další části trávicí trubice. Pouze svalovina je v horní části příčně pruhovaná, ve střední části smíšená a teprve v dolní hladká, jak je tomu i v žaludku a střevech. Stejně tak nervové plexy jsou výrazné až od střední třetiny jícnu. Při manometrickém měření tlaku v jednotlivých částech jícnu v klidu, bylo zjištěno, že na jeho počátku a konci je vyšší tlak než ve zbývajících částech, kde se blíží k nule. Místa vyššího tlaku odpovídají anatomické lokalizaci **horního esofageálního svěrače (HES)** a **dolního esofageálního svěrače (DES)**. HES je tvořen převážně zesílením příčně pruhované svaloviny (za hlavní součást dolního svěrače faryngu a horního svěrače jícnu bývá označován *m. cricopharyngicus*) a DES je tvořen hladkou svalovinou a není anatomicky lokalizovatelný.

8.2.1 Polykání

Polykání vyžaduje přesnou koordinaci mnoha svalů úst, nosohltanu, hrtanu, jícnu, žaludku a svalů dýchacích. Tyto děje jsou řízeny z polykacího centra blízko jader IX. a X. hlavového nervu na spodině čtvrté komory. Polykání bývá někdy rozdělováno podle místa, kde se v tu dobu nachází sousto, na **fázi ústní** (ovlivnitelná vůlí), **hltanovou** a **jícnovou**.

Průběh polykání: žvýkání rozmělní potravu a spolu s pohyby jazyka ji promíchává se slinami. Vytvořené sousto (bolus) je vtlačeno dozadu do dutiny ústní a hltanu. Tam vyvolá **polykací reflex** tím, že dotykem podráždí kořen jazyka, patrové oblouky a hltan. Při polykání jsou ústa uzavřena stiskem čelistí, jazyk se zvedne a zatlačí proti tvrdému patru, současně se zvedá i měkké patro, které oddělí dutinu nosní od hltanu. Tyto tři děje mohou být řízeny vůlí. Další důležitou fází je nástup vůlí říditelných i neříditelných sekvencí stahů svalstva faryngu rychle postupujících k jícnu. Svaly

krku přitáhnou vstup do jícnu nahoru k soustu. Zároveň relaxuje HES. Sousto je vtlačeno do jícnu a při svém postupu ohne zpět epiglotis, která je již přivřena zvednutím hrtanu a jazylky, a tím od sebe oddělí hrtan a hltan. Současně je jako další ochrana dýchacích cest zastavena ventilace a uzavřeny vazy hlasové. Po chvíli (« 1 s) se krátce a intenzivně stáhne svalovina HES. Následuje kontrakce hladké svaloviny těla jícnu – **(primární) peristaltická vlna**. Za soustem se vytvoří vlna kontrakce, které předchází relaxace v oblasti sousta a před ním. Kontrakce tlačí sousto k žaludku a relaxace mu uvolňuje cestu. Jestliže se sousto zastaví (obvykle v anatomických zúženích jícnu), je z tohoto místa vyvolána **sekundární peristaltická vlna** provázená bolestí.

U kojenců je důležitý **sací reflex**, který se z nepodmíněného mění na podmíněný. Pokud se sací reflex objeví později, pak je známkou hrubé patologie CNS.

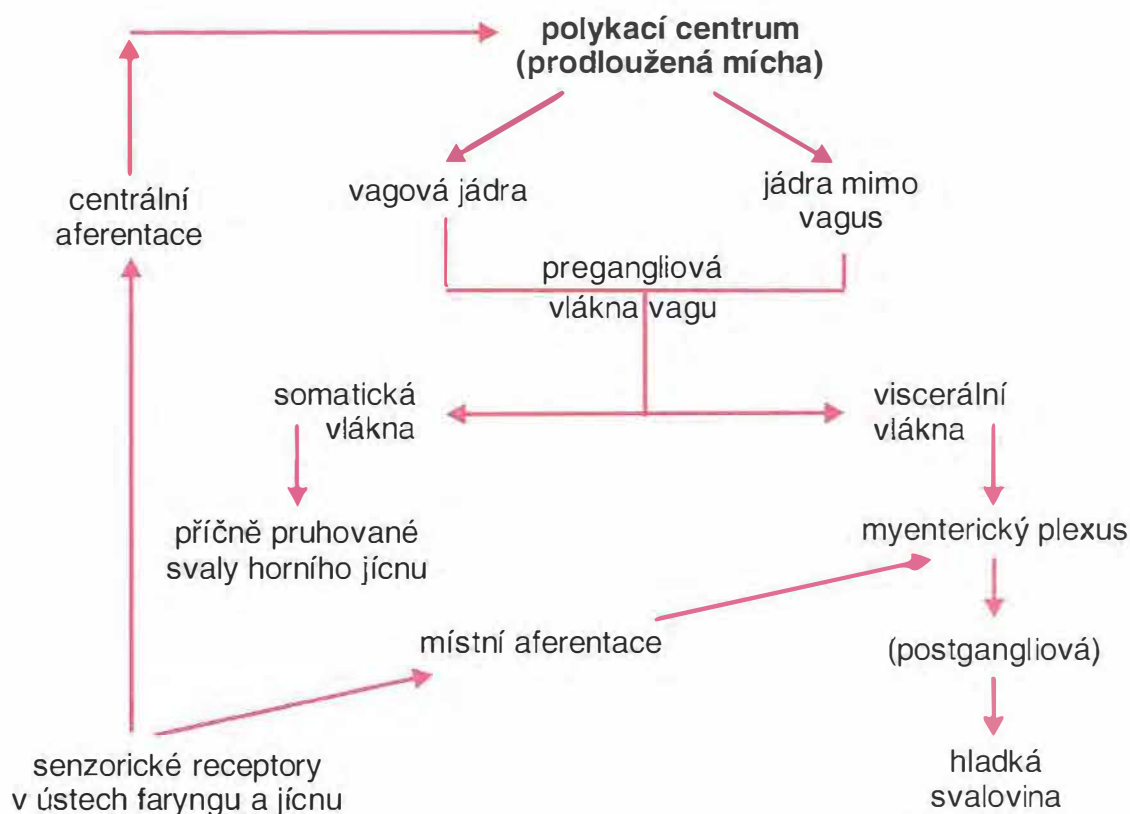
Příčně pruhovanou svalovinou jícnu ovládá prodloužená mícha (cestou *n. vagus*). Peristaltika hladké svaloviny je řízena jejími vlastními ganglii. Příčně pruhovaná a hladká svalovina jsou ovládány jako celek. Sousto přechází mezi oběma svalovými systémy bez zdržení. Není jasný mechanismus integrace obou systémů.

Na svalových vláknech hltanu jsou normální motorické nervosvalové ploténky tvořené vlákny IX. nervu. Ploténky tvoří také motorická vlákna vagu na příčně pruhovaných vláknech horního svěrače jícnu i jeho dalších partií. Až sem je polykání řízeno z CNS. **Myenterický plexus**, typický pro GIT, začíná těsně pod horním svěračem jícnu. Pouze v jícnu se v gangliích této pleteně objevují tzv. intraganglionární laminární zakončení. Jsou to pravděpodobně mechanoreceptory sensitivních vláken (mizí po zničení *ganglion nodosum*). V cirkulární svalovině se axony neuronů dostávají do těsné blízkosti **intersticiálních Cajalových buněk**, které samy vytvářejí „gap junctions“ s vlákny hladké svaloviny. Předpokládá se, že peristaltika hladké svaloviny je řízena následujícím způsobem: nejdříve je excitována **noncholinergní, nonadrenergní inhibiční inervace** cirkulární svaloviny. To nevyvolá žádnou viditelnou změnu, protože svalovina jícnu téměř nemá základní tonus. Po rychlém ukončení této fáze se objevuje tzv. „off – odpověď“ (rebound fenomen) spojená s **postupující kontrakcí svaloviny**, která před sebou tlačí sousto (bolus). Na obrázku 8.3 je schéma řízení činnosti jícnu.

8.2.2 Funkce dolního jícnového svěrače

Pro správné ukončení polykacího aktu je významná činnost DES, která spočívá hlavně v jeho relaxaci těsně před příchodem sousta a v opětovném uzavření. Do DES přechází šikmá vlákna žaludeční svaloviny a na jeho funkci se podílejí zkroucení svaloviny jícnu, tlak v dutině břišní a venózní polštář. Klidový tlak je zde okolo 30 mm Hg. **V klidu jsou horní a dolní svěrač jícnu silně kontrahovány, zatímco zbytek svaloviny nemá téměř žádný tonus.** Tonický stah dolního svěrače je udržován převážně vagem a má i myogenní složku. Dráždění sympatiku také zvýší stah (α -receptory). Relaxace je neurogenní i humorální. Vagová inhibiční vlákna při polykání relaxují kruhovou svalovinu (mediátor VIP nebo NO). Uvolnění způsobí

i snížení počtu excitačních podnětů. Pro správnou funkci DES je významná i fyziologická funkce bránice a tím i **bráničního hiatu**. Kontrakce DES, správná funkce bránice a normální funkce žaludku brání poškození jícnu žaludečním obsahem – vytváří **refluxní bariéru**.



Obr. 8.3 Schéma kontroly motoriky jícnu

Nezávisle na polykacím aktu se i za fyziologického stavu objevují spontánní **přechodné relaxace DES**. Jsou projevem současné relaxace DES a bráničního hiatu (trvají 10–60 s). Vyskytují se také např. při říhání. Během těchto relaxací dochází i u zdravých lidí ke gastroezofageálnímu refluxu. U zdravých jedinců doprovází **gastroezofageální reflux** 40–50 % přechodných relaxací DES.

Poškození jícnu potravou i refluátem brání jeho **samočisticí schopnost** (clearance). Hlavními faktory, které k tomu přispívají, jsou **gravitace, peristaltika, sekrece slin (hlavně bazální) a sekrece bikarbonátů**. Dále je to **kontrakce DES**, která vytlačí obsah zpět do žaludku. Součástí refluátu, která může nejvíce poškodit sliznici jícnu jsou vodíkové ionty. Proto je pro úpravu pH neutralizací nejdůležitější produkce slin. Ty obsahují kromě bikarbonátů i mnoho organických složek chránících sliznici a přispívajících k integritě slizniční bariéry jícnu.

Poruchy polykání (subjektivně – **dysfagie**) spočívají hlavně:

1. v problémech s předáním sousta nebo tekutiny z úst do jícnu v důsledku poruchy nervosvalové koordinace,

2. v poruchách transportu tělem jícnu, kdy příčinou je změněná peristaltika (a/nebo morfologie) jícnu,
3. v problémech při přestupu sousta z jícnu do žaludku na základě dysfunkce DES.

8.3 Žaludek

Žaludek je vakovitý orgán, kde je potrava skladována, mechanicky zpracována a trávena; vstřebávání je minimální. Vstup do žaludku je ovládán DES a také anatomickým uspořádáním jeho kardiální oblasti. Výstup je umožněn relaxací *m. sphincter pylori*. Funkčně lze žaludek dělit na část proximální (tělo – *pars cardiaca, fundus* a snad i část *vestibulum pylori*) a distální – pylorickou (*antrum*). Fundus a tělo představují 3/4 žaludku. Stěna proximální oblasti žaludku je vzhledem ke své převážně **skladovací funkci** podstatně slabší než v části pylorické. Z vnitřní strany je kryta poměrně vysokou sliznicí (zvláště v distální části), která se v prázdném žaludku skládá v řasy.

Sliznice je kryta cylindrickým epitelem s četnými charakteristickými buňkami produkujícími mucin. Epitel je ostře oddělen od epitelu jícnu. Sliznice převažující části proximální oblasti žaludku obsahuje lehce stočené tubulární žlázy, které se podle lokalizace liší svou funkcí i vzhledem. Žlázy ústí společně (3–5) ve vpadlinách (*foveolae*) na *areae gastricae*. V místech, kde jsou *foveolae* napojeny na vývod jednotlivých **žláz těla a fundu** se povrchový epitel sliznice mění na tzv. **buňky krčku** s menším obsahem mucinu (secernují směs mukoproteinů, HCO_3^- a jeden typ pepsinogenů). Tyto buňky jsou považovány za progenitorní jak pro povrchový epitel, tak pro žlázu. Ve žlázách jsou **buňky parietální** (eozinofilní; četné mitochondrie u baze, zanořené kanálky komunikující s lumen žlázy; produkce HCl) a **hlavní** (velká apikálně umístěná bazofilní zymogenní granula; produkují pepsinogeny). Svalovina žaludku má oproti ostatním částem GIT navíc vrstvu šikmé svaloviny pod submukózou.

V poměrně malé kardiální oblasti jsou bohatě větvené tubulární žlázy. Pylorická oblast (15–20 % žaludku) obsahuje jednoduché tubulární žlázy tvořící hlavně hlen. Žlázy v obou oblastech obsahují buňky podobné buňkám krčků a jejich sekret je zásaditý. Ve sliznici jsou i buňky s endokrinními funkcemi.

8.3.1 Motilita žaludku

Motorické funkce žaludku zajišťují jeho funkci jako zásobníku (především zvyšování a snižování tonu), mísení jeho obsahu se žaludeční šťávou, hnětení a drcení pevných částí potravy. Neméně důležitou funkcí je regulace vyprazdňování. Hybnost žaludku je kontrolována jednak centrálně a jednak pomocí lokálních neurohumorálních mechanismů. Na nervové kontrole se podílejí nervové plexy ve stěně žaludku a z vnějšku postgangliová vlákna sympatiku z *plexus coeliacus* a pregangliová parasympatiková vlákna vagu. Vagovými vlákny přicházejí podněty jak pro excitaci, tak relaxaci; z hle-

diska transmitterů se jedná o non-cholinergní non-adrenergní vlákna. Intenzita stahů je podporována hormony gastrinem a motilinem. Sympatikus se podílí hlavně na kontrakci pylorického svěrače.

Objem žaludku je v klidu a nalačno jen asi 50 ml, může se však zvětšit až na 1,5 l. To umožňují dva mechanismy. Příchod sousta jícnem vyvolá krátkou **receptivní relaxaci** (synonymní název je akomodační reflex) – ochabnutí stěny proximálního žaludku, které usnadní vstup sousta do žaludku. Při postupném plnění se s nárůstem objemu žaludku snižuje svalový tonus a díky této tzv. **adaptivní relaxaci** se výrazněji nezvyšuje tlak. Je to z převážně reakce na aktivaci tahových receptorů ve stěně proximálního žaludku. Oba typy relaxace řídí vagus, kdy přímo působí mediátory: vazoaktivní intestinální peptid (VIP) a oxid dusnatý (NO). Tyto reakce do jisté míry tlumí i vlastní rytmickou aktivitu v distální části žaludku.

Po ukončení příjmu potravy se v proximální části žaludku lehce zvýší tonus – **žaludeční peristola**. Žaludeční peristaltika začíná až po fázi, kdy je žaludek v klidu (do 1 hodiny). V tomto období protékají tekutiny po stěnách kolem pevnějších složek a dostávají se tak do duodenarychleji. Tučky se zatím shromažďují jako olejovitá vrstva na vrcholu žaludečního obsahu a proto opouští žaludek jako poslední.

Proximální žaludek slouží především jako „zásobárna“. Díky trvalé (tonické) kontrakci je jeho obsah pomalu posouván ke zpracování do distálního žaludku. Intenzita stahů v pylorické části (distální žaludek) se zvyšuje směrem k pyloru a s časem uplynulým od příjmu potravy.

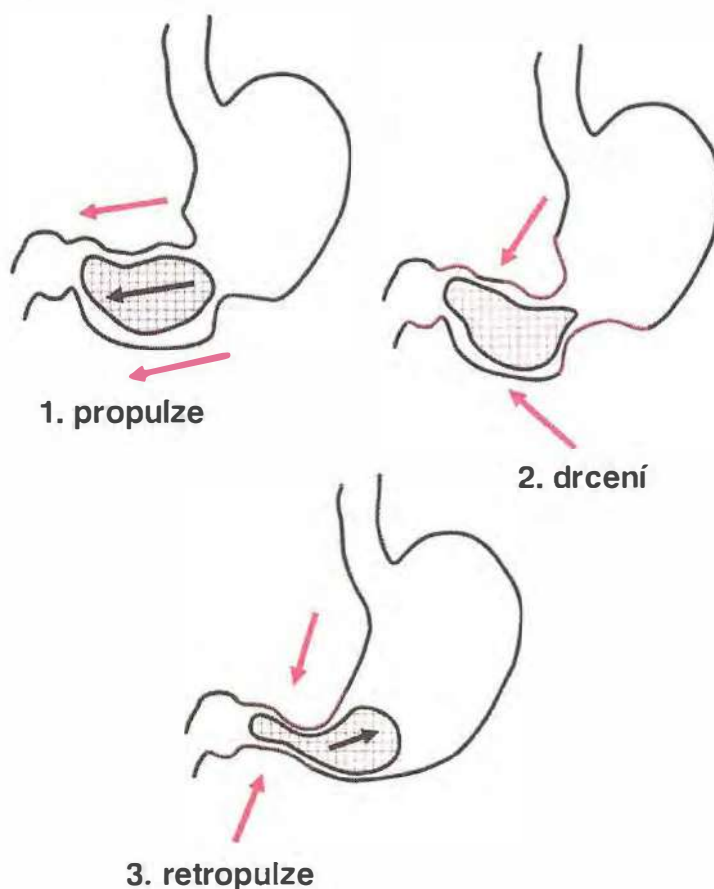
Peristaltika vychází ze spontánně vznikajících depolarizačních vln **bazálního elektrického rytmu (BER)** hladké svaloviny, který za určitých podmínek spouští kontrakce vláken hladké svaloviny. BER je podkladem pro pohyby i v dalších částech GIT. Na rozhraní mezi proximálním a distálním žaludkem je **pacemakerová oblast**, kde vlny BER (velikost 5–15 mV) vznikají s největší frekvencí (3–4/min) a odkud se také šíří a tím vnucují vlastní frekvenci ostatní svalovině. Kromě spontánního rytmu pohybů reaguje žaludek kontrakcí také na rychlejší roztažení stěn, což zajišťují vlastnosti samotných vláken hladké svaloviny a vlastní nervový systém stěny GIT v interakci s vagovými aferentacemi.

Při vlně kontrakce (peristaltická vlna) probíhající **distální částí žaludku** se velmi časně uzavírá pylorus (díky svému malému průřezu a silné svalovině) a obsah, který je k němu tlačěn (**propulze**) a v pylorickém kanálu drcen, obrací svůj tok zpět (**retropulze**, viz obr. 8.4). To zajišťuje dokonalé promísení a rozmělnění potravy a její přeměnu na **chymus – tráveninu** s částicemi menšími než 1 mm.

Na dvě kruhovitá zesílení žaludeční svaloviny v pyloru navazuje vazivová destička která odděluje (podobně jako v srdci anulus fibrosus) pylorus od duodena. Přes ni prochází jen několik málo vláken podélné svaloviny a nervová vlákna myenterického plexu. Intenzita kontrakce pylorického svěrače je ovlivňována excitačními a inhibičními (mediátor pravděpodobně VIP) vlákny parasympatiku (vagus). Sympatikus

(i cholecystokin, gastrin, sekretin aj.) zvyšuje intenzitu stahů pyloru. Základní funkcí pylorického svěrače je:

- přesně řídit vyprazdňování žaludku tak, aby jednotlivé dávky chymu mohly být v duodenu zpracovány a nebyla poškozena sliznice citlivá na nízké pH,
- zabránit refluxu obsahu duodena zpět do žaludku, protože žaludeční sliznice může být velmi snadno poškozena žlučí.

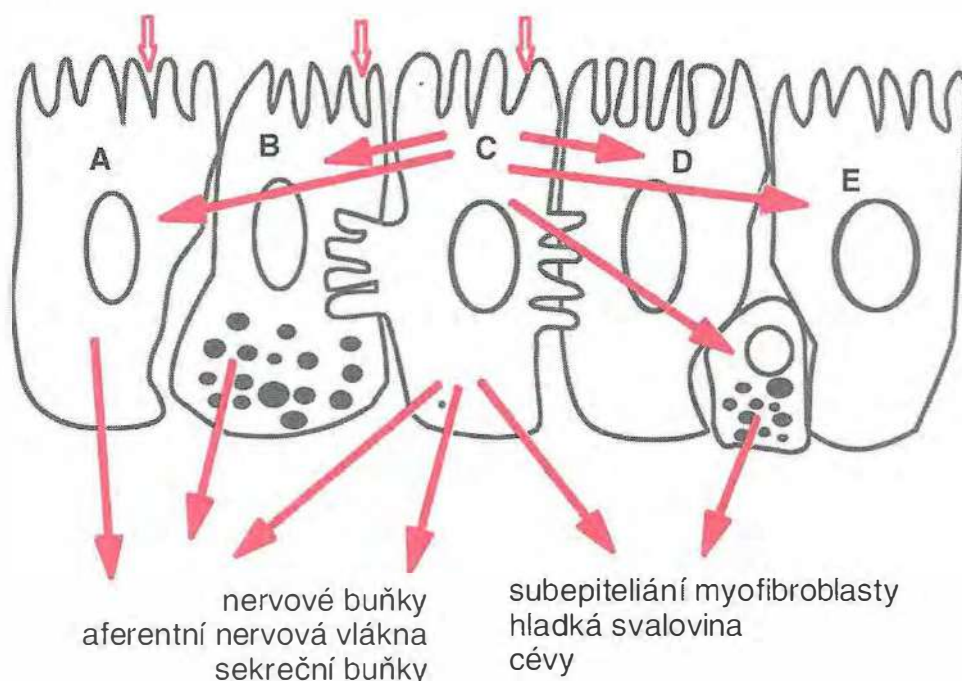


Obr. 8.4 Pylorická pumpa. Mechanické rozmělnění potravy

8.3.1.1 Řízení vyprazdňování žaludku

Při vyprazdňování žaludku působí duodenum, antrum a pylorický svěrač jako jeden úzce provázaný zpětnovazebný funkční systém. Schopnost GIT rozpoznávat látky v lumen je nesmírně důležitá jak z důvodů jeho ochrany, tak i přizpůsobení velmi proměnlivým nárokům trávení a vstřebávání. Poměrně dlouho byl hledán sensorický systém, který takové vnímání umožní. Předpokládalo se přímé působení látek z lumen na nervová vlákna, nebo endokrinní buňky GIT. **Enteroendokrinní buňky** jsou na základě své lokalizace označovány jednak jako **otevřené** – jejich apikální část je v přímém kontaktu s obsahem lumen a jako **uzavřené** jsou popisovány ty, které se nacházejí pod vrstvou epitelu. Přes lákavou možnost přímého působení látek na sekreci z otevřených buněk se množí spíše důkazy, že oba typy enteroendokrinních

buněk jsou aktivovány zprostředkovaně a nikoliv přímo obsahem střeva. Je prakticky prokázáno, že senzoryckými buňkami střeva jsou **charakteristické kartáčové buňky** (vyskytují se i ve vývodech pankreatu) vystavující do lumen střeva chomáč mikrokvlků a **enterocyty** (jasné a pohárkové buňky střeva tak nefungují). Senzorické buňky střeva pravděpodobně produkují NO, který působí na okolní para- a endokrinní, sekreční, svalové i nervové buňky (obr. 8.5). Při přenosu informace na nervové buňky se uvažuje o spoluúčasti Cajalových a juxtaparenchymálních buněk. Předpokládá se, že vlastní mechanismus aktivace těchto buněk molekulami z lumen je podobný jako vnímání chuti receptorovými buňkami jazyka. Pokud je zatím známo uplatňují se zde dva typy **G-proteinů**: α -gustducin a α -transducin. Některé podobné mechanismy se mohou uplatňovat i v žaludku.



Obr. 8.5 Senzorické systémy sliznice GIT

A – enterocyt s kartáčovým lemem, který je schopen reagovat na podněty z lumen (prázdné šipky) a informovat o tom okolí (červené šipky).

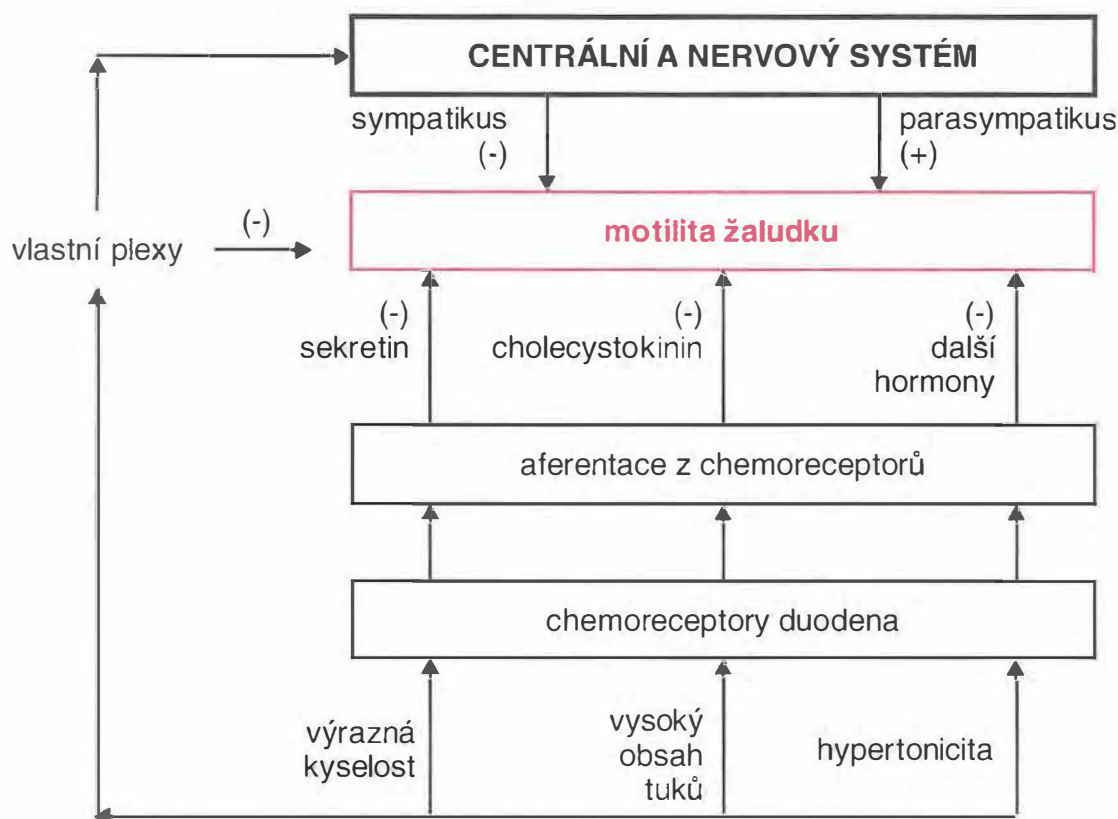
B – otevřená enteroendokrinní buňka – reakce na podněty z lumen byla předpokládána, nyní se objevují zpochybnění její senzorycké funkce.

C – kartáčová senzorycká buňka.

D a E – enterocyty bez senzorycké aktivity

Pro přesné řízení výdeje chymu musí být tenké střevo a zvláště počátek **duodena** schopny registrovat informace o rozhodujících **charakteristikách** svého **obsahu**. Jsou to (v závorce změna, která zpomalí vyprazdňování žaludku): *objem* (\uparrow), *pH* ($< 3,5$), *osmotický tlak* (hyper- i hypoosmolarita), *množství tuků* (\uparrow), *mastných kyselin* (\uparrow), *mono- a diacylglycerolů* (\uparrow), *aminokyselin* (\uparrow) a *peptidů* (\uparrow).

Pokles intenzity stahů žaludku a eventuální zvýšení tonu pyloru jsou zprostředkovány humorálně a/nebo nervově (obr. 8.6). Mezi oběma typy řízení existují velmi úzké vzájemné vztahy, které ještě nejsou zcela vysvětleny. Hormony **cholecystokinin** (CCK), **motilin** a zvláště **gastrin** zvyšují pohyby žaludku a sekretin, glukagon, „gastric inhibitory peptide“ (GIP), VIP a somatostatin je tlumí.



Obr. 8.6 Schéma řízení motility žaludku

Zpětná vazba mezi duodenem a žaludkem zajišťuje, že:

- tuky se nedostávají do duodena rychleji než mohou být emulgovány žlučí,
- kyselý chymus nepřitéká rychleji než může být neutralizován zásaditou pankreatickou a duodenální šťávou,
- živiny nepřicházejí rychleji, než mohou být v tenkém střevu zpracovávány.

Pokles pH vede k uvolnění sekretinu, který přímo tlumí stahy antra a zvýrazní kontrakci pylorického svěrače (zároveň zvýší zásaditou sekreci pankreatu a jater). Informace o kyselém pH je zprostředkována i nervově, protože celková odpověď se sníží po protěti vláken vagu v oblasti žaludku a duodena.

Lipidy (triacylglyceroly, všechny produkty jejich enzymatického rozkladu a také fosfolipidy) vyvolávají nervovou a pravděpodobně i hormonální odpověď v oblasti duodena a jejunu, která zpomalí vyprazdňování žaludku. Nejúčinněji působí CCK z duodena a jejunu. CCK sice zvyšuje kontrakce antra, ale zároveň zvýší i kontrakci pyloru, takže výsledkem je snížení výdeje potravy ze žaludku. Mastné kyseliny zde také způsobí

uvolňování GIP. Žaludeční kontrakce tlumí i mastné kyseliny v ileu, odkud se, podle dosavadních znalostí, mnoho hormonů neuvolňuje.

Osmotická koncentrace (optimálně je okolo 200 mOsm/l) pravděpodobně ovlivňuje hlavně osmoreceptory v submukóze a mukóze duodena a jejunu. Tyto buňky v závislosti na osmolaritě okolí mění svůj objem a tato změna objemu je registrována.

Peptidy a aminokyseliny i v duodenu uvolňují z tamních G buněk gastrin, který sice podobně jako CCK zvyšuje kontrakce antra a zároveň zvýší kontrakci pylorického svěrače. Zdá se, že uvolnění gastrinu vyvolává hlavně tryptofan.

Nervové děje, vyvolané jednak jako reakce na aktivaci sensorického systému lumen a jednak na základě aktivace mechanoreceptorů, vedoucí ke zpomalení vyprazdňování žaludku, bývají označovány jako **enterogastrický reflex**.

8.3.1.2 Zvracení

Formou vyprazdňování žaludku *sui generis* je také zvracení, které se u některých savců vyvinulo jako **ochranný reflex**, který má odstranit ze žaludku (někdy též z tenkého střeva) nebezpečné látky. Jedná se vlastně o druhou linii ochrany, kdy prvou jsou zrakové, čichové a chuťové vjemy. **Centrum zvracení** se nachází v retikulární formaci prodloužené míchy mezi olivou a tractus solitarius. Vyvolat je může silné roztažení (přeplnění) a poškození (např. alkoholem) žaludku, toxické látky (i léčiva), ale také pachy, pohledy a představy, dotyk sliznice hltanu a dráždění rovnovážného orgánu. Dochází k němu často během těhotenství, při silných bolestech, ozáření, zvýšeném nitrolebním tlaku i při psychickém pohnutí. Podněty pro zvracení mohou přicházet z periferie – hlavně cestou vagu ze sliznice a svaloviny GIT, nebo přímo z CNS. Klinicky významné je přímé spojení vestibulárního ústrojí s oblastí odkud je zvracení řízeno. Centrální chemoreceptivní oblastí je area postrema, která patří mezi cirkumventrikulární orgány a je tedy v místě, kde je hematoencefalická bariéra jen málo účinná. Proto snadno reaguje na široké spektrum látek transportovaných krevní plazmou. Zvracení se dělí podle místa odkud je iniciováno na **zvracení periferní a centrální** (např. při edému mozku).

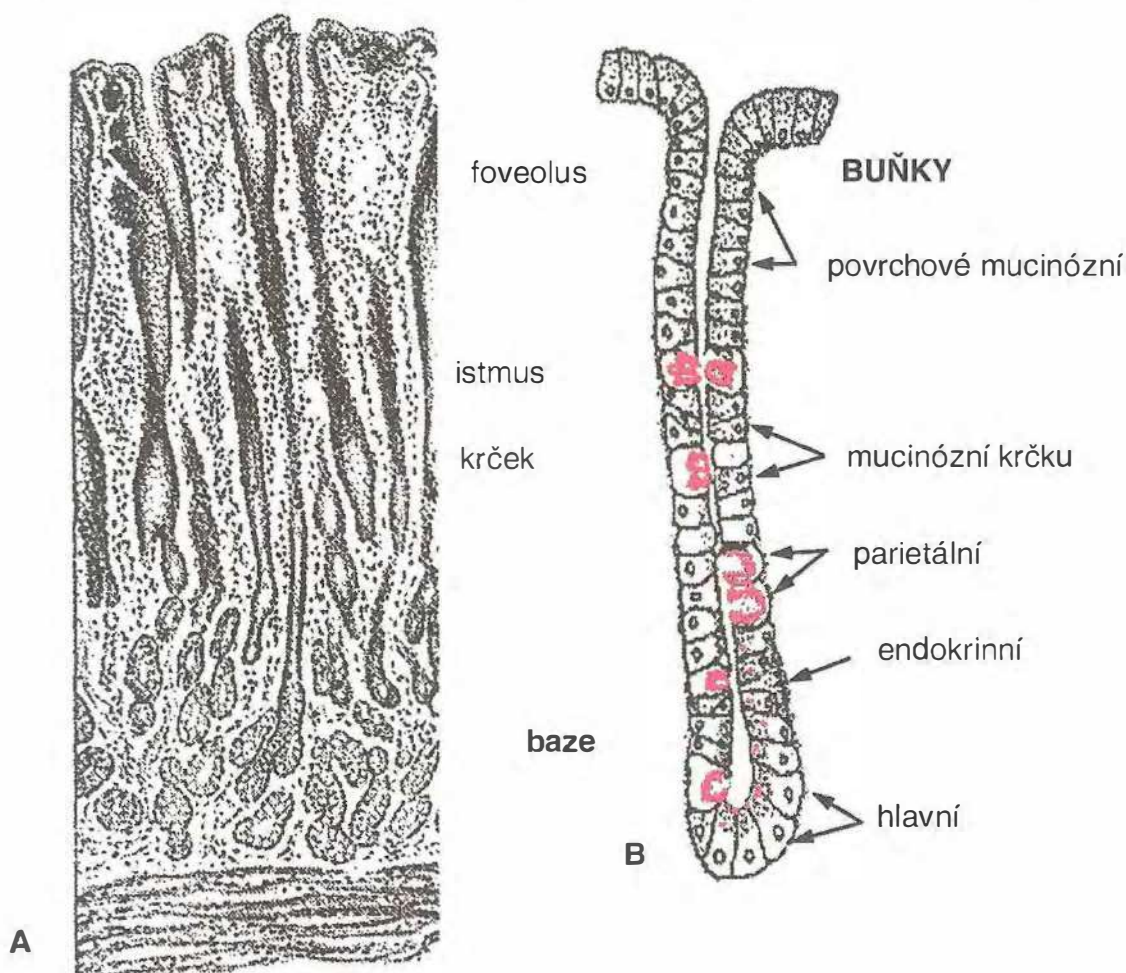
Protrahované zvracení vede ke **ztrátě vody (dehydratace), iontů H⁺ (metabolická alkalóza) a K⁺ (hypokalemie)**. Může být i příčinou celkového metabolického rozvratu. Zvláště nebezpečné je zvracení u novorozenců a kojenců, kde se ztráty iontů a tekutin vzhledem k jejich malé hmotnosti projeví poměrně brzy a bez náležité terapie mohou mít rychle fatální následky.

Příznakem blížícího se zvracení je nevolnost (**nausea**), slinění, bledost, pocení a rozšíření zornic. V té době se bránice fixuje v nádechové poloze, tím se sníží tlak v dutině hrudní a zvýší v dutině břišní. Pak následuje stah břišních svalů (břišní lis) a současná kontrakce dvanáctníku. V žaludku a později i v jícnu se objeví antiperistaltické pohyby. Kardie reflektoricky relaxuje a vysoký tlak na žaludek vtlačí jeho obsah do jícnu. Nejdříve dochází k tzv. „zvedání žaludku“, kdy se jeho obsah dostává opakovaně do jícnu, ale nepřechází přes farynx a během relaxace bránice a břišních svalů se kaše vrací sekundárním peristaltikou

jícnu zpět do žaludku. Při vlastním zvracení se otevírá i horní svěrač jícnu a zvedá měkké patro. Uzavřen je vstup do hrtanu. Kaše z potravy je pak vypuzena ústy ven.

8.3.2 Žaludeční sekrece

Žlázy žaludeční sliznice (obr.8.7) vytvoří za den 2–3 litry šťávy s nízkým pH (vysoká koncentrace H^+ , proteolytickými enzymy, vnitřním (intrinsic) faktorem a mucinem. Sekrece je řízena podobně jako v dalších částech z CNS (**hlavová fáze**), lokálně v místě, kde probíhá (lokální nervové a hormonální reakce – **žaludeční fáze**) a po postupu do dalších oddílů GIT odtamtud zpětně (**intestinální fáze**). Pro změnu sekrece co do množství a koncentrace jednotlivých součástí žaludeční šťávy je v žaludku hlavním signálem složení jeho obsahu. Jsou-li v trávenině bílkoviny ve větším množství a je-li i méně kyselé pH, uvolní žaludeční antrum gastrin a ten zhruba úměrně množství přítomného proteinu zvýší produkci HCl . Během hlavové a gastrické fáze je sekrece gastrinu podporována vagem. Cukry a tuky pH žaludku nemění.



Obr. 8.7 Žaludeční žlázy

A – žlázy antra, **B** – schéma žaludeční žlázy; bb. produkující HCl červeně; sekreční váčky v hlavních bb. červeně

Pepsinogeny jsou uvolňovány hlavně v reakci na cholinergní podněty. Acetylcholin je uvolňován nejen na nervové podněty, ale i jako reakce na vysokou koncentraci H^+ iontů. Uvolňování tedy nepřímo závisí na zvýšení hladiny gastrinu. Hlavní buňky do jisté míry reagují zvýšenou sekrecí pepsinogenů snad i na gastrin. Není zcela jasné jak je řízeno uvolňování pepsinogenu obsaženého v buňkách krčků a zda je mechanismus společný s uvolňováním mucinu.

Z hlediska sekrece lze žaludeční sliznici dělit i na tři oblasti:

- a) kardiální,
- b) oblast fundu a těla, která funkčně patří z převážné části k proximálnímu žaludku a méně k distálnímu,
- c) oblast pylorickou.

8.3.2.1 Tvorba a sekrece HCl

Řízení sekrece HCl je komplexní proces, který zahrnuje vnitřní a vnější regulační faktory. Dělení na fázi cefalicko-vagovou, gastrickou a intestinální, uváděné u obecných principů řízení sekrece žaludečních šťáv, je i zde poněkud zavádějící, jelikož fáze neprobíhají postupně, protože centrální a periferní kontrolní mechanismy se na všech úrovních integrují.

Obecně je přijímáno, že sekrece HCl je aktivována třemi různými způsoby: nervově, hormonálně a parakrinně (místně). Hlavními chemickými transmitery signálů pro zvýšení sekrece kyseliny jsou **acetylcholin, gastrin a histamin**.

Postgangliová vlákna vagu končící v blízkosti žlázek jsou převážně cholinergní. Jen velmi vzácně jsou v přímém kontaktu s **parietálními buňkami**, čili acetylcholin (ACh) k nim musí difundovat přes určitou vzdálenost. Na nich se nalézají dva typy muskarinových (metabotropních) receptorů M_1 a M_2 . Jejich aktivace vyvolá dávkově závislou (na ACh) sekreci HCl. Muskarinové receptory se navíc mohou nacházet i na buňkách obsahujících a uvolňujících histamin, ty jsou označovány jako **ECL-buňky** („enterochromaffin like cell“). Tyto buňky jsou také hlavní cílovou strukturou aktivovanou působením **gastrinu**. Histamin bývá považován za fyziologicky velmi důležitý přímý **stimulátor** sekrece HCl. Histamin ji aktivuje působením na H_2 receptory parietálních buněk (H_1 zvyšují sekreci podstatně méně). H_2 receptory aktivují adenylátcyklázu a tím zvyšují intracelulární hladinu cAMP, který stimuluje cAMP dependentní proteinkinázu fosforylující protein, regulující sekreci HCl.

Terčem všech řídicích dějů jsou tedy dvě buňky: **G-buňka antra**, která uvolňuje **gastrin** – nejdůležitější stimulátor sekrece kyseliny, a **parietální buňka** žlázek sliznice těla a fundu, která kyselinu tvoří a secernuje.

Gastrin z G-buněk je hlavním mediátorem sekrece kyseliny vyvolané působením potravy. Jeho uvolňování je obecně řízeno jednak nervově z centra, jednak lokálně roztažením antra a působením specifických složek potravy. Další z látek přímo stimuluje uvolňování gastrinu je neurokrinně uvolňovaný „**gastrin-releasing peptide**“ (GRP). V kapitole 8.3.1.Řízení vyprazdňování žaludku je uvedena představa

o „chuťových“ buňkách GIT, která omezuje představu přímého působení složek potravy na „otevřené“ endokrinní buňky sliznice a spouštění jejich sekrece. Přesto v případě HCl je takové působení představitelné. Pro **tlumení** uvolňování HCl je nejdůležitější **somatostatin** tvořený D-buňkami. Jedním z nejsilnějších podnětů pro uvolnění somatostatinu je pokles žaludečního pH. V žaludku je funkčně nejdůležitější **cílovou buňkou pro somatostatin G-buňka**. Somatostatin se k ní dostává nejen parakrinně na větší vzdálenost, ale i přímo z buněčných výběžků „uzavřených“ D-buněk fundu, odkud jsou parakrinně aktivovány i inhibiční somatostatinové receptory (podtyp SST₂) ECL-buněk. G-buňka je pod stálou tonickou inhibicí somatostatinem. Výpadek inhibice somatostatinem je důležitým patofyziologickým faktorem při vzniku peptických lézí.

Přímo pro funkci **parietální buňky** je rozhodující **ECL-buňka** (histamin – stimulace) a **D-buňka fundu** (somatostatin – inhibice). Její přímá stimulace gastrinem přes gastrin-/CCK-B-receptor má jen podřízenou úlohu. Histamin secernovaný převážně ECL-buňkami je vedle gastrinu nejsilnějším sekrečním podnětem. „Uzavřená“ D-buňka fundu je nejdůležitější ochranou sliznice produkující kyselinu.

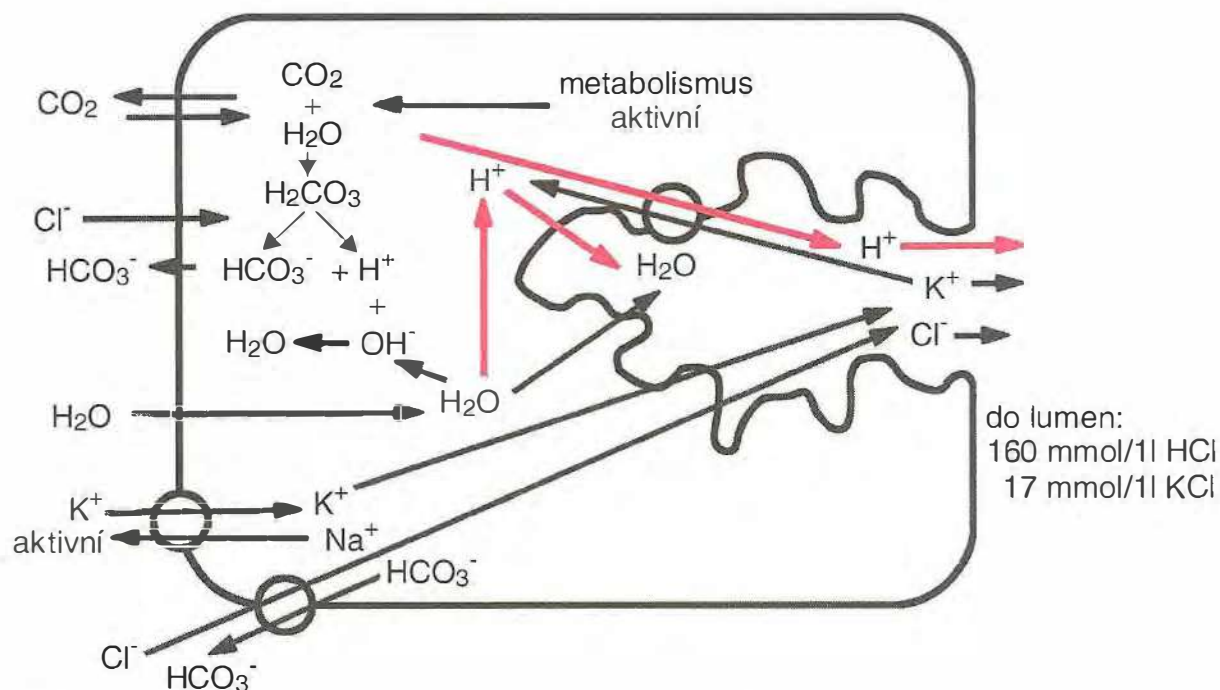
Rychlost sekrece ovlivňuje iontové složení žaludeční šťávy. Čím je rychlost vyšší, tím vyšší je obsah H⁺, při nižší rychlosti jej nahrazuje Na⁺. Koncentrace K⁺ je zde vždy vyšší než v plazmě. Hlavním aniontem je za všech okolností Cl⁻. Při vysokých rychlostech tvorby se šťáva podobá izotonickému roztoku HCl a při pomalých je spíše hypotonická. Za podmínek bazální sekrece se tvoří 2 mmol HCl /hod, při maximálním zvýšení 50 mmol/hod. Kofein a aminokyseliny pravděpodobně přímo působí na G- nebo parietální buňky a zvyšují sekreci HCl i v období, kdy je zpětno-vazebně tlumena nízkým pH.

Kyselina chlorovodíková je tvořena parietálními buňkami. Její význam je následující:

1. konvertuje pepsinogeny na pepsiny a tím je aktivuje,
2. zajišťuje kyselé pH, které je optimální pro činnost pepsinů,
3. zajišťuje kyselé pH, které chrání některé vitaminy (např. C),
4. zabíjí většinu spolykaných bakterií,
5. převádí těžko rozpustný CaCO₃ na rozpustný CaCl₂,
6. pomáhá redukci Fe³⁺ na vstřebatelnou formu Fe²⁺, kterou udržuje v roztoku,
7. způsobuje bobtnání vaziva (depolymerace kolagenu) a tím rozvolnění svalových snopců,
8. koaguluje bílkoviny (porušení jejich prostorového uspořádání), což významně usnadňuje jejich enzymatický rozklad.

Napříč žaludeční stěnou je výrazný elektrický gradient. V klidu je sliznice asi o 60 až 80 mV elektronegativnější než seróza, zvýšením sekrece rozdíl klesá na 30–50 mV. Chloridy z plazmy se tedy při transportu do lumen žaludku pohybují proti elektrochemickému gradientu; H⁺ se sice pohybují podél elektrického, ale proti mnohem většímu koncentračnímu gradientu.

Parietální buňky mají hluboko zanořenou apikální povrchovou membránu, která tvoří systém velmi jemných sekrečních kanalikulů ústících do lumen žlázek (obr. 8.8). Povrch je lemován mikrokly. V klidu je celý tento systém kolabován a teprve po zahájení sekrece se roztáhne a výrazně zvětší svůj povrch. Snad se za těchto podmínek na něj napojí i nitrobuňčné tubuly a vesikuly.



Obr. 8.8 Schéma sekreční aktivity parietální buňky

Potřebné velké množství energie zajišťují četné mitochondrie ve zbývajícím prostoru buňky. K tomu, aby se do extracelulárního prostoru dostaly H^+ ionty slouží H^+,K^+ -ATPáza, která je svou sekvencí aminokyselin velice blízká ostatním membránovým ATPázám transportujícím malé kationty. Vzhledem k tomu, že vlastně vyměňuje H^+ za K^+ , je nezbytným předpokladem pro sekreci H^+ unikání K^+ do kanalikulů (obr. 8.8). To umožňují dva typy K^+ kanálů, které jsou pravděpodobně funkčně závislé na polarizaci membrány a intenzitě sekrece. Tyto kanály jsou samozřejmě i na bazolaterální straně buněk. Jeden z nich je metabotropní, reaguje na zvýšení cAMP a druhý na intracelulární zvýšení Ca^{2+} . Nezbytný je aktivní transport Cl^- , na bazolaterální straně buňky se předpokládá určitý podíl výměny Cl^- za HCO_3^- a na apikální straně jsou Cl^- kanály řízené cAMP. cAMP způsobí zvýšený přestup K^+ iontovými kanály membrány do extracelulárního prostředí a tím její hyperpolarizaci, která usnadní přestup Cl^- do kanalikulů. H^+ secernované do kanalikulů se vytvářejí štěpením vody na OH^- a H^+ . CO_2 vznikající při intenzivním metabolismu buňky se působením karbonátdehydratázy spojí s vodou na H_2CO_3 , která disociuje na H^+ a na HCO_3^- . OH^- vzniklý štěpením vody se spojí s takto vzniklými H^+ ionty a znovu vznikne voda. Děj je to na první pohled nelogický, ale přesto zůstane H^+ iont, který je secernován. Venózní krev odcházející ze žaludku má vyšší pH, než vstupující krev arteriální. Při velkých ztrátách žaludeční šťávy (H^+ iontů) např. zvracením proto vzniká alkalóza.

Voda se do kanalikulů parietálních buněk dostává po osmotickém gradientu. V oblasti kanalikulů je dosahováno velmi nízkého pH až pod 1. Teprve po smísení s dalšími částmi žaludeční šťávy se hodnoty pH pohybují nad 1,7.

Parietální buňky také tvoří a uvolňují do lumen žaludku tzv. **vnitřní (intrinsic) faktor**. Jedná se o glykoprotein o molekulové hmotnosti asi 55 000. Nemá význam pro trávení, ale v tenkém střevě vytváří komplexy s vitamínem B₁₂ (po jeho oddělení od R-proteinů na něž se váže v žaludku), které jsou po spojení s povrchovými receptory sliznice ilea a internalizovány. Uvolňování vnitřního faktoru je spouštěno stejnými podněty jako sekrece HCl.

8.3.2.2 Pepsiny

Pepsin byl jako první enzym v krystalické podobě získán v roce 1930, za což byla později udělena Nobelova cena. Pepsiny jsou kyselé **proteázy**, které jsou tvořeny jako pre-proenzymy sestávající ze signálního peptidu, aktivačního peptidu a aktivního enzymu a jsou secernovány v podobě **neaktivních proenzymů – pepsinogenů**. Jsou produkty hlavních buněk ale nacházejí se také v buňkách krčků, mucinózních buňkách a buňkách žlázek antra. Jsou většinou ve směsi neaktivních pepsinogenů v zymogenních granulech krytých membránou, která jsou uvolňována z buněk exocytózou. Pepsinogeny se v kyselém prostředí (pH 4) přeměňují na pepsiny. Na aktivaci se podílí také autokatalytické procesy, kdy se odštěpuje část molekuly, která je schopna při pH nad 5 reverzibilně pepsinogeny inaktivovat. Ireverzibilní inaktivace probíhá při pH mezi 7–8.

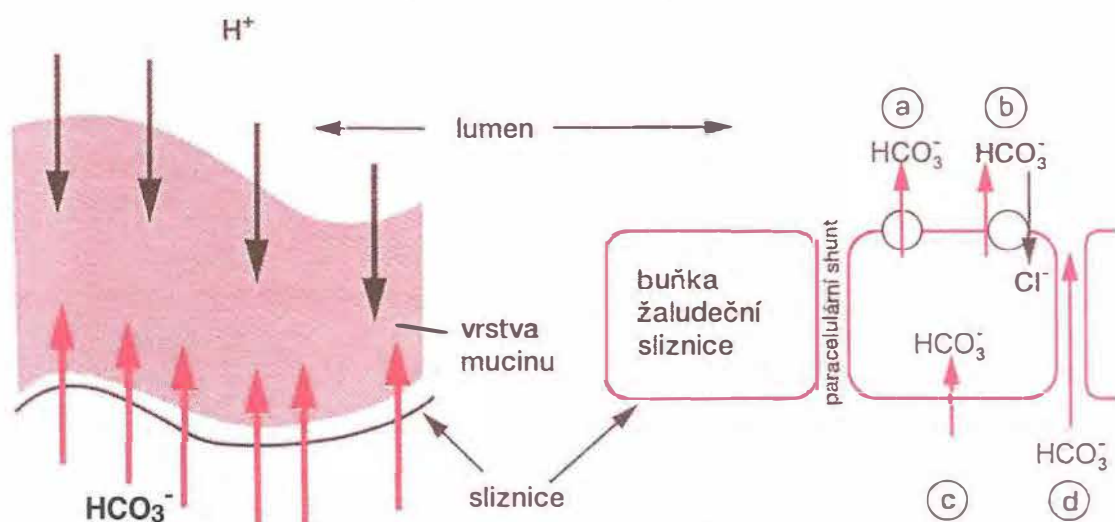
Pepsiny jsou označovány endopeptidázy, protože štěpí polypeptidy uvnitř řetězce za vzniku kratších řetězců někdy označovaných jako peptony. Pepsinů bylo zatím elektroforeticky odděleno 8, z nichž prvních 5 je řazeno do I. skupiny a ostatní do II. **Optimální pH** pro jejich funkci se pohybuje mezi 1,8–3,5. Pokud pH stoupne nad 5, jejich proteolytická aktivita rychle klesá a je-li pH dokonce zásadité jako v duodenu, jsou ireverzibilně inaktivovány. Pepsiny mohou rozložit přibližně 20 % proteinů běžné potravy.

Ostatní enzymy žaludeční šťávy se vyskytují pouze v malých množstvích a za normálních okolností nemají větší význam. Jsou to: žaludeční lipáza, žaludeční amyláza a želatináza.

8.3.2.3 Hlen

Viskózní a lepkavé sekrety obsahující glykoprotein **mucin** jsou souhrnně označovány jako hlen. Konzistencí i dalšími vlastnostmi se od sebe liší hlen uvolňovaný mucinózními buňkami ve sliznici žaludku a buňkami krčků žaludečních žláz. Vazký hlen vytváří nad povrchem sliznice vrstvu asi 0,6 mm silnou (podobně i jinde v GIT), která chrání sliznici před mechanickými a chemickými účinky žaludečního obsahu. Poškození brání mechanická odolnost hleny a jeho nízké tření ve skluzu usnadňující pohyb částic potravy. Pod tuto vrstvu hleny secernují epitelální (a snad i mucinózní) buňky

HCO_3^- . Tato **slizniční bariéra** (obr. 8.9) zabraňuje mechanicky a neutralizací (zásaditá reakce hleny a reakce HCl s mucinem) přístupu kyseliny na povrch buněk sliznice. Na hlen i přímo na slizniční povrch je adsorbována vrstva fosfolipidů a dalších látek, která má podobné vlastnosti jako plicní surfaktant. „Surfaktant GIT“ vytváří lamelární tělíčka a lamelární vrstvy a zajišťuje hydrofobní kryt sliznice. Citlivost novorozenecké žaludeční sliznice na nízké pH lze vysvětlit mj. i jeho chyběním. Ve střevě se hlen podílí na tvorbě glykokalyxu kontrolujícího přístup ke kartáčovému lemu a zároveň chránícímu sliznici. Hlen také spojuje dohromady části stolice.



Obr. 8.9 Slizniční bariéra. Způsoby sekrece HCO_3^- žaludeční sliznicí (a, b, c, d)

8.3.3 Trávení v žaludku

V žaludku je potrava po požití poměrně dlouho uložena aniž dojde k jejímu promíchání (hlavně fundus). Během této doby na ni, pokud je dobře rozžvýkána a promíšena se slinami, může působit slinná α -amyláza, která z **polysacharidů** tvoří směs oligo- a monosacharidů. Větší význam nemají další enzymy tvořené v žaludku a u člověka ani pregastrické lipázy. Důležité je pozdější mechanické rozmělnění potravy na chymus, které také soustavným promícháváním usnadňuje činnost pepsinů. Při této činnosti začíná ještě v žaludku emulgace tuků, která je dokončena v tenkém střevě za pomoci žlučových kyselin, což tam umožní trávení a vstřebávání **tuků**.

Rozklad **bílkovin** hydrolýzou začíná v žaludku. Tři pepsinogeny tvořené a uvolňované hlavními buňkami sliznice žaludku (a buňkami krčků) aktivuje kyselina chlorovodíková na asi osm různých pepsinů. Ty při pH okolo 2–5 štěpí peptidové vazby tyrosinu nebo fenylalaninu. Pepsiny jsou inaktivovány v tenkém střevě také díky jeho téměř neutrálnímu pH.

8.3.4 Vstřebávání

Vstřebávání ze žaludku není za fyziologických podmínek významné.

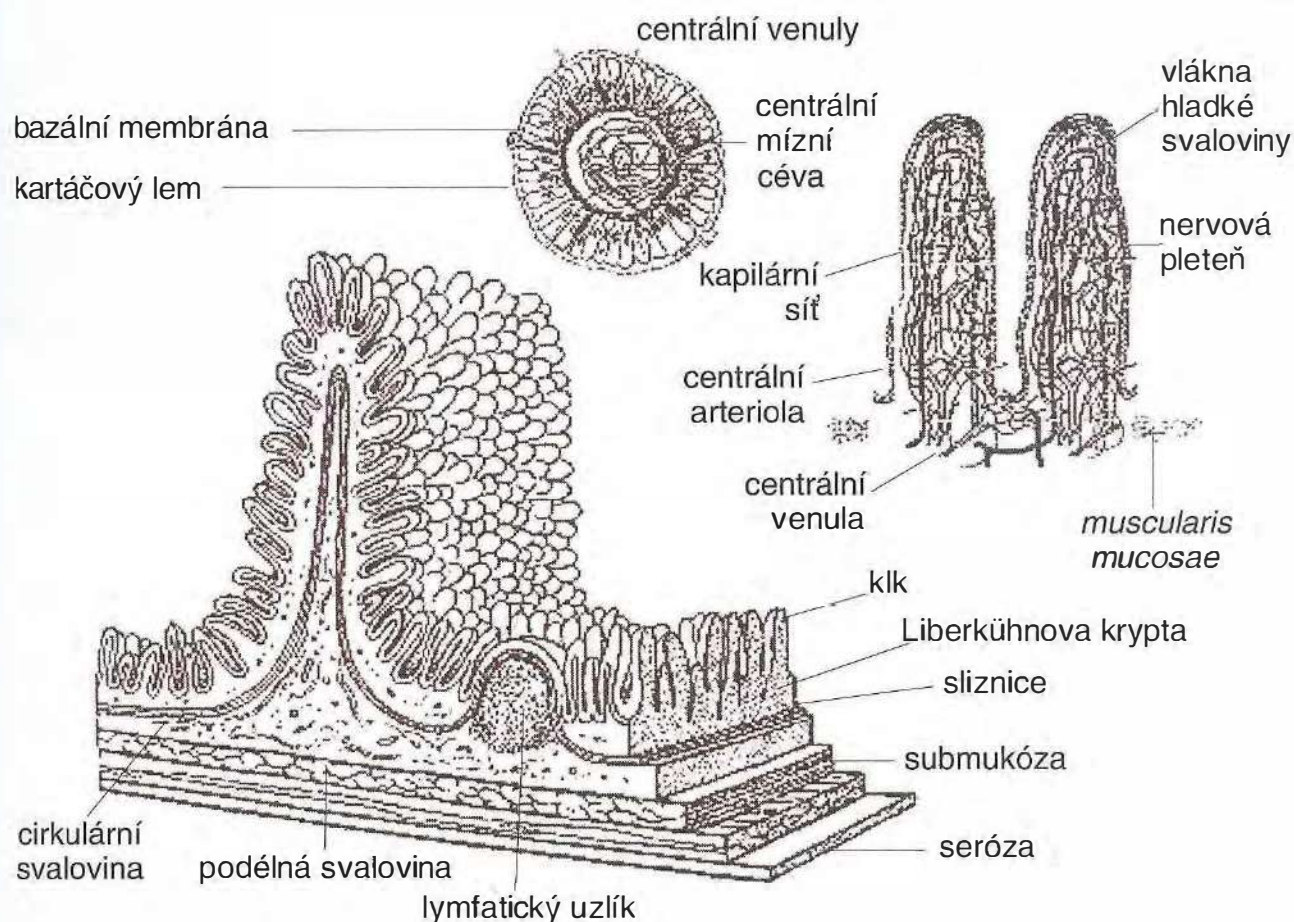
8.4 Tenké střevo

Tenké střevo člověka má v průměru délku kolem 3 m (závisí na svalovém tonu; je uváděna i délka až 7 m) a je široké kolem 3 cm. Proximální část, dvanáct palců dlouhá (30 cm), je označována jako *duodenum* (dvanáctník), následujících 40 % z celkové délky *jejunum* (z latinského označení – prázdný; česky lačník) a zbytek *ileum* (z řeckého eilein – kolébání, kroucení; kyčelník). Při trávení se jeho objem může až zdvojnásobit oproti stavu během lačnění. **Povrch** tenkého střeva je obrovský, což je výhodné pro plnění hlavních funkcí této části GIT – vstřebávání a také rozkladu potravy enzymy, které jsou jednak v lumen a jednak vázány na povrch enterocytů (a některé působí i uvnitř těchto buněk). Zvětšení povrchu napomáhá uspořádání sliznice do řas, množství drobných výběžků – klků a hlavně kartáčový lem na luminálním povrchu enterocytů. **Klky** jsou základní absorpční jednotkou tenkého střeva. V klku je centrální arteriola větvící se do bohaté kapilární sítě, která se spojuje do drénující žíly (uspořádání tvoří **protiproudový systém**), v klku se nachází také mízní céva, bohaté nervové zásobení a hladká svalovina (obr. 8.10).

Sliznice tenkého střeva je kryta cylindrickým epitelem s četnými buňkami **produkcujícími hlen**. Z hlubokých krypt jsou směrem k vrcholu klku doplňovány enterocyty, které jsou tak na jeho vrcholu nejzralejší. Špičky klků jsou také místem, odkud se buňky odlupují a stávají se součástí obsahu střev. Přeměněné enterocyty označované jako **M-buňky** jsou významnou součástí **imunitního systému GIT**, kam patří i tamní bohatá lymfatická tkáň a bílé krvinky, které se nacházejí v hojném počtu ve sliznici a jejím blízkém okolí.

Enterocyty dorůstají z hloubky Lieberkühnových krypt. Obměna povrchu sliznice je velmi rychlá, takže celý epitel se vymění přibližně během 5 dnů. Obměnu urychluje vláknina potravy. To je považováno za významnou ochranu proti vzniku různých onemocnění včetně nádorových.

Důležité jsou pro funkci tenkého střeva jeho hybnost a sekrece, které jsou řízeny nervově a hormonálně. Není zcela jednotný názor, zda střevní šťáva obsahuje řízeně secernované enzymy, ale bezesporu enzymů přichází do střevního obsahu mnoho z olupujících se enterocytů. Na úspěšnosti trávení a vstřebávání v tenkém střevě se také významně podílejí dva z nejdůležitějších orgánů se zevní sekrecí – pankreas a játra. Trávenina se v tenkém střevě zdrží obvykle 2–4 hodiny. Od ostatních částí se morfologicky i funkčně výrazně liší počáteční oddíl – duodenum. Převážná část trávicích a resorpčních pochodů probíhá v duodenu a jejunu.



Obr. 8.10 *Struktura stěny tenkého střeva*

8.4.1 Motilita tenkého střeva

Svalovina GIT má základní **klidové napětí – tonus**, které se podle okolností mění a přispívá např. ke kontinuálnímu posunu obsahu z rezervoárových oblastí. Rytmické **pohyby tenkého střeva** promíchávají chymus s trávicími šťávami a zajišťují co nejjintenzivnější kontakt s molekulami enzymů a se střevní stěnou. Tyto úkoly plní tzv. **místní** pohyby segmentační a kývavé (dochází při nich jen k nevýraznému aborálnímu posunu tráveniny). **Peristaltické** pohyby hlavně posunují tráveninu směrem do kolon. Všechny pohyby tenkého střeva se podílejí na **výsledném** zákonitém **aborálním posunu tráveniny** ve střevě. Jejich podstatou jsou kontrakce a relaxace jednotlivých vrstev hladké svaloviny, které jsou výsledkem interakce spontánních dějů a působení autonomního nervového systému GIT (a vegetativního nervového systému) a endokrinního (a parakrinního) působení endokrinně aktivních buněk ve sliznici GIT.

8.4.1.1 Druhy pohybů tenkého střeva

Pohyby, které GIT vykonává při zpracování potravy (peristaltika), se dají obecně rozdělit zhruba na tři typy:

- I. fragmentační (dělicí),
- II. mísící,
- III. propulzivní (posunující).

Je možné uplatnit i jiný způsob dělení:

1. **Změny tonu:** základní napětí stěny GIT se mění podle velikosti náplně, jejího složení a ovlivnění nervového a humorálního.
2. **Segmentační pohyby:** místní zaškrcování ve vzdálenostech okolo 10–20 cm promíchává chymus. Výsledkem je i malý propulzivní pohyb.
3. **Kývavé pohyby:** stahy podélné svaloviny vedoucí k promíchávání chymu.
4. **Peristaltické stahy:**
 - a) nepropulzivní: místní vlny kontrakce cirkulární svaloviny sloužící promíchání chymu.
 - b) propulzivní: posun chymu směrem k tračníku; sleduje základní rytmus příslušného pacemakeru (pomalé vlny, BER viz dále).
5. **Interdigestivní pohyby.**

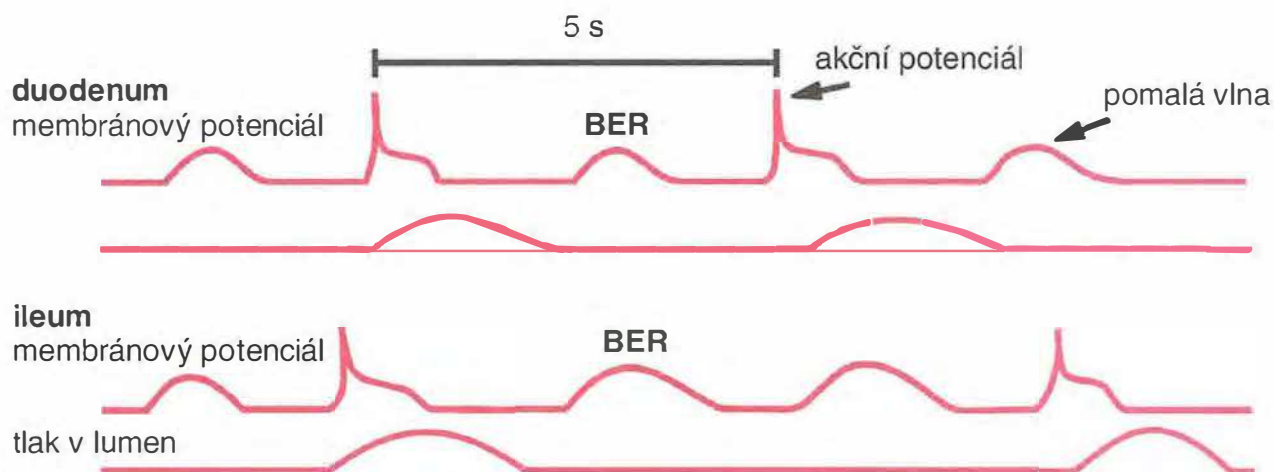
ad 5) V interdigestivním období (žaludek a tenké střevo jsou prázdné), se periodicky (interval 1,5 –2 hod) objevují tzv. **interdigestivní pohyby**. Podkladem je elektromechanický fenomén typický pro GIT – tzv. **interdigestivní myoelektrický motorický komplex** (migrující motorický komplex). Ten je tvořen opakujícími se fázemi motorické aktivity v této posloupnosti: Po dlouhém (cca 1 h) období klidu (**fáze I**) se objeví přerušované kontrakce (**fáze II**) trvající asi 30 min následované (**fáze III**) výraznou motorickou aktivitou trvající přibližně 15 minut. Tyto silné kontrakce o frekvenci 10–12 / min začínají buď v antru, nebo v duodenu a pohybují se jako vlny tenkým střevem (rychlost se snižuje z 8 na 2 cm/min) až do ilea.

Uvedené pohyby a jejich charakteristiky, jako intenzita, četnost a rychlost šíření a v součinnosti s BER hladké svaloviny i samotný vznik jsou převážně funkcemi *plexus myentericus*, tedy vlastní aktivitou GIT. Přesto mohou být podstatně ovlivněny vegetativním nervovým systémem (viz kap. 16.8) a hormonálně.

Činnost třetí svalové vrstvy (*muscularis mucosae*) se zvláště v tenkém střevu projevuje jako **místní pohyby mísící**, které patří mezi rytmické pohyby důležité pro trávení a vstřebávání potravy. Kontrakce *muscularis mucosae* jsou příčinou pohybů sliznice (asi 3/min; vznik podélných a cirkulárních řas) a klků. Klky se mohou hýbat nezávisle na sobě, nebo mohou být spouštěny pohyby jejich celých skupin. Na řízení jejich pohybu se podílí **villikinin**.

V oblastech s převahou hladké svaloviny je pohyb tráveniny regulován otevíráním (relaxací) a uzavíráním (kontrakcí) série anatomických (např. pylorus) a funkčních (např. dolní jícnový svěrač) svěračů stahy a relaxací podélné svaloviny. Matematický model ukazuje, že čistý aborální pohyb tráveniny způsobuje činnost cirkulární svaloviny. Podélná vlákna hlavně zesilují mísení obsahu GIT a zdá se, že oproti předpokladům se na aborálních posunech podílejí méně.

Tenké střevo má také **BER** od něhož je odvozována většina spontánních pohybů (obr. 8.11). Ty mají nejvyšší frekvenci v duodenu – 11–13/min. Pomalejší frekvence pohybů odpovídají celým násobkům intervalů mezi pomalými vlnami. Frekvence kontrakcí směrem k ileu klesá. Fyzické propojení podélné svaloviny mezi žaludkem a duodenem způsobuje, že na úplném začátku dvanáctníku mají BER frekvenci ještě shodnou se žaludkem, tj. přibližně 3/min. **Vlastní rychlejší pacemaker tenkého střeva** přebírá aktivitu až v blízkosti bulbu duodena.



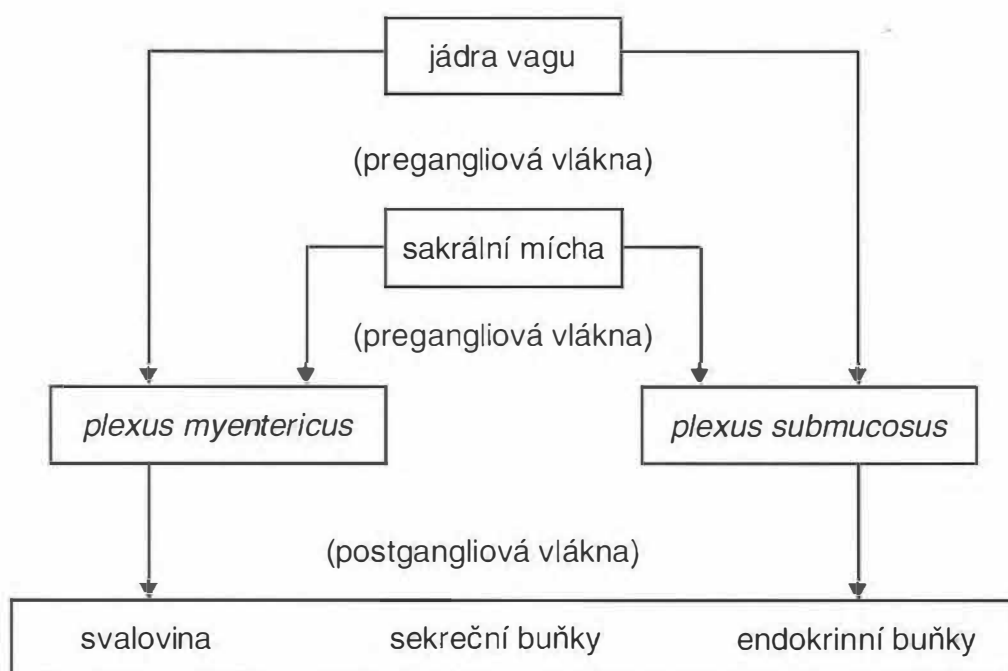
Obr. 8.11 Pomalé vlny (BER) depolarizace buněk hladké svaloviny v duodenu a ileu a vznik na ně nasedajících akčních potenciálů

Povšimněte si vazby změny luminálního tlaku v duodenu a ileu na tyto potenciály a nikoliv na vlny BER.

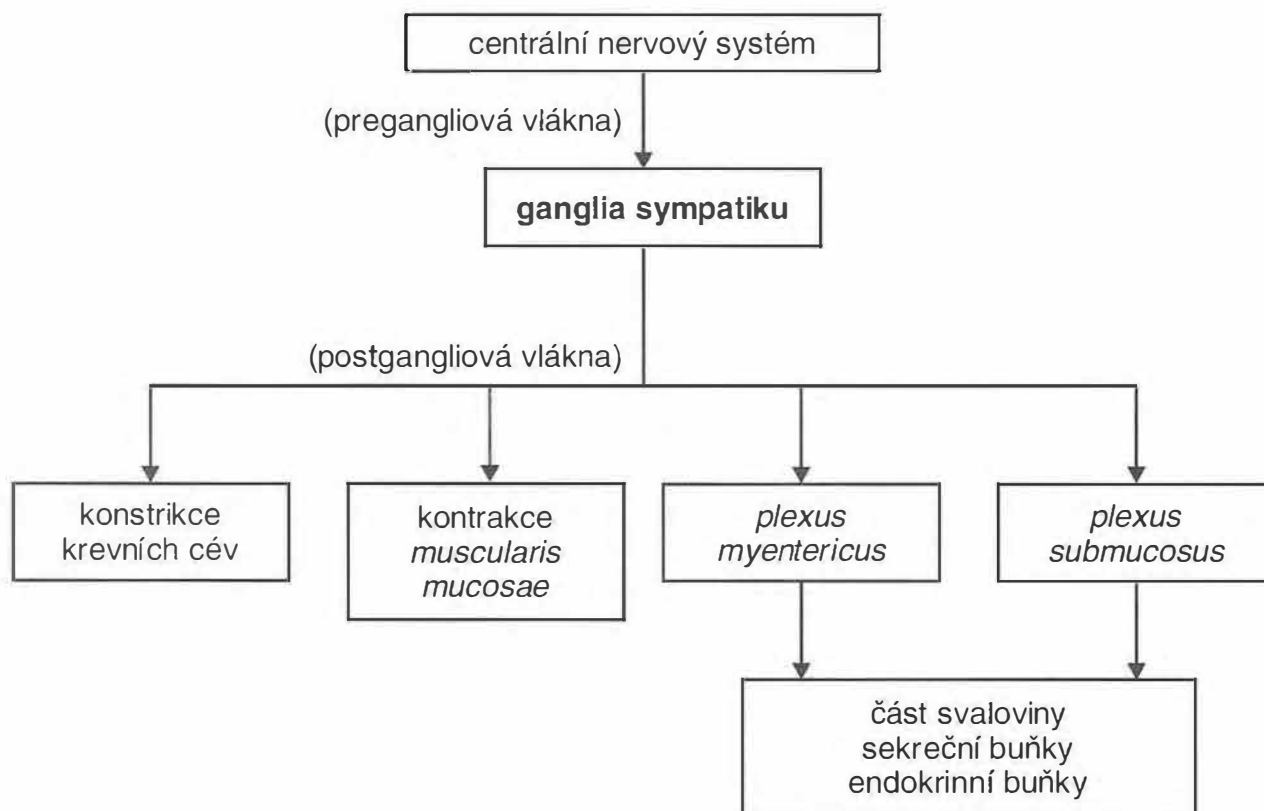
Spontánní kontrakce jsou ovlivňovány hormony, nervovým systémem GIT a vegetativním nervovým systémem. **Parasympatikus** excitabilitu **zvyšuje** a **sympatikus snižuje**; jejich působení je však spíše modulační (obr. 8.12 a 8.13). Významnou roli v řízení pohybů hrají reflexy založené na **reflexních obloucích** uvnitř GIT – reflexy místní, dále reflexy s centrem v gangliu mimo GIT a reflexy s dlouhým obloukem a centrem v CNS. V tenkém střevě se mimo jiné uplatňují tyto **reflexy**:

- myenterický,
- peristaltický,
- enterogastrický,
- intestino-intestinální reflex (roztážení jedné části zajistí relaxaci zbytku střeva),
- ileogastrický reflex, (rozpětí ilea sníží motilitu žaludku),
- gastro-ileální reflex, (zvýšení motility žaludku zvýší motilitu ilea).

Pohyby sliznice a klků patří mezi místní mísící pohyby (viz). Během lačnění (interdigestivní fáze) se uplatňují migrující myoelektrické komplexy (viz), zajišťující úplné „čištění“ tenkého střeva a přesun tráveniny do oblasti slepého střeva (*intestinum caecum*).



Obr. 8.12 Schéma nervového řízení GIT – parasympatikus



Obr. 8.13 Schéma nervového řízení GIT – sympatikus

Důležitým kontrolním systémem motoriky tenkého střeva je Auerbachův myenterický plexus, kde je hlavním transmitterem acetylcholin (ACh). ACh tlumí cirkulární vrstvu hladké svaloviny. Je-li tato inhibice odstraněna (inhibována) vzniknou zde intenzivní rychlé kontrakce. To se děje i fyziologicky a je to pravděpodobně zprostředkováváno VIP. Na podélnou svalovinu působí ACh odlišně než na cirkulární, excituje ji.

Do kolon trávenina přechází asi 4 cm dlouhým **ileocekálním svěračem**, který má chlopňovité uspořádání. Jeho kontrakce vytváří tlak asi o 15–20 mm Hg vyšší než je tlak v kolon a to minimalizuje reflux. Tonus svěrače podporují cholinergní i adrenergní podněty a je řízen i vlastním nervovým systémem GIT. Roztažení kolon tonus zvýší a roztažení terminálního ilea jej naopak sníží (umožní přestup tráveniny).

8.4.2 Sekrece do lumen tenkého střeva

V jednotlivých částech tenkého střeva probíhá různě intenzivní tvorba střevní šťávy. Nejvíce jí je tvořeno v duodenu, kde i její složení (množství HCO_3^- iontů) odráží to, že duodenum je místem neutralizace žaludečního obsahu a jeho osmotického vyrovnávání. Sekrece mucinu i stavba sliznice přispívají k udržení **slizniční bariéry**, která jednak chrání sliznici před poškozením a jednak brání přístupu i přestupu některých látek přes sliznici. Z hlediska neutralizace kyselého pH má také význam **pankreatická šťáva**, která je jinak **rozhodující pro enzymatický rozklad** potravy v lumen. **Žluč** přitékající do duodena není tak významná pro vyrovnávání pH. Ačkoliv **neobsahuje enzymy**, je nezbytná pro úspěšné **trávení a vstřebávání tuků**.

8.4.2.1 Střevní šťáva

Celé střevo (vč. kolon) za den vytvoří přibližně 1,5–2,6 l sekretu. Po přímé taktilní stimulaci v oblasti duodena, cholinergní stimulaci (vagus) nebo stimulaci hormony a peptidy typu sekretinu, CCK a VIP secernují Brunnerovy žlázy hlen a roztok elektrolytů s vysokým obsahem HCO_3^- . Jejich sekreci tlumí sympatikus. Předpokládá se, že sekret neobsahuje enzymy.

Enzymy jsou v enterocytech klků intracelulárně a hlavně extracelulárně v membráně na luminálním pólu v oblasti kartáčového lemu. Jsou to:

- peptidázy (např. enterokináza) a dipeptidázy štěpící malé peptidy na aminokyseliny,
- sacharáza, maltáza (glukoamyláza), laktáza a izomaltáza (α -dextrináza) štěpící sacharózu, maltooligosacharidy, laktózu a α -1,6 vazby α -limitních dextrinů na monosacharidy,
- malé množství střevní lipázy,
- některé fosfolipázy.

Pohárkové buňky produkují mucin a enterocyty, hlavně v Lieberkühnových kryptách duodena (zde i Brunnerovy žlázy) a jejunu, uvolňují vodnatý sekret bohatý na

HCO_3^- (v ileu HCO_3^- resorbují). Sekrece je kontrolována převážně místními reflexy. Sekrece mucinu je stimulována ACh, toxiny v lumen střeva a bakteriemi.

8.4.2.1.1 Aktivní sekrece elektrolytů ve střevě

Sekrece střevní šťávy enterocytem závisí na různé lokalizaci transportních systémů v jeho povrchové membráně. Je spojena s přesunem hlavních iontů tělesných tekutin a vody na základě vytváření různých elektrochemických a osmotických gradientů. Na bazolaterální straně (krevní n. intersticiální pól) je vstup Cl^- do buňky spojen s přestupem Na^+ a pravděpodobně také K^+ pomocí trojitého kotransportéru přenášejícího současně ionty Na^+ , K^+ a Cl^- , v poměru 1:1:2. Vstup Na^+ do buněk vyrovnává činnost Na^+ , K^+ ATPázy, která je aktivní v této části povrchové membrány a pumpuje sodík zpět do intersticia. K^+ zde difunduje zpět K^+ kanály. Díky gradientu Na^+ se v buňce Cl^- akumuluje nad úroveň svého elektrochemického ekvilibria což se může vyrovnávat buď:

1. jeho tokem zpět přes membránu do intersticiální tekutiny,
2. sekrecí do lumen membránovými kanály pro Cl^- .

Je-li Cl^- secernován do lumen dochází k polarizaci epitelu a stěny střeva s **negativnějším nábojem na luminální straně**. Tato polarizace se stává hnací silou pro sekreci kationtů Na^+ paracelulární cestou mezi buňkami. Jsou-li sekreční buňky v klidu jsou luminální kanály pro Cl^- uzavřeny. Tyto kanály se otevírají při spuštění sekrece po stimulaci hormonem nebo transmittersem. Sekrece střevní šťávy je tedy zahajována otevřením chloridové „brány“ na luminální membráně, což je u některých postižení důležité i z patogenetických důvodů.

Tab. 8.1 Hormony a neurotransmitery, které stimulují intestinální sekreci střevní šťávy *in vitro*

	Intracelulární mediátor	
	Ca^{2+}	neznámý
vazoaktivní intestinální peptid	bradykinin	bombesin
prostaglandiny	acetylcholin	produkty lipooxygenázy
bradykinin	substance P	thyreokalcitonin
	neurotenzin	histamin
	serotonin	vazopresin

Ovlivnění sekrece např. glukagonem nebo pentagastrinem *in vivo* může být sekundární. Známé intracelulární mediátory sekrece se spíše podílejí na doladění transportu elektrolytů než na vyvolání přetrvávající sekrece.

Mimo hormonů a neurotransmiterů stimulujících aktivní sekreci elektrolytů do střeva existují také látky které sekreci tlumí a/nebo posilují resorpci. Patří k nim kortikosteroidy, noradrenalin, somatostatin, enkefalin a dopamin. Mechanismus pů-

sobením aldosteronu je na rozdíl od glukokortikoidů, které zvyšují resorpci elektrolytů v celém gastrointestinálním traktu, dostatečně znám. Glukokortikoidy mohou způsobit parciální inhibici fosfolipázy A₂ (eikosanoidy). Adrenergní receptory na enterocytech jsou téměř výhradně typu α_2 a jejich aktivace noradrenalinem ze sympatiku inhibuje sekreci a stimuluje resorpci. Chemická nebo chirurgická sympatektomie způsobí přinejmenším dočasný průjem. Diabetická neuropatie s degenerací adrenergních nervových vláken střeva bývá spojena s chronickými průjmy. Sekreci také tlumí somatostatin a endogenní enkefaliny.

8.4.2.2 Pankreatická šťáva

Exokrinní oddíl slinivky břišní je funkční složkou GIT. Jedná se o typickou **tubuloalveolární žlázu** velmi podobnou párovým slinným žlázám. Tvoří se v ní za den přibližně 1 až 2 litry šťávy (je nutno počítat s opakovaným zvýšením po normálním příjmu potravy), která se do duodena dostává na Vaterově papile buď samostatně nebo společným kanálem se žlučí. Funkční části žlázy jsou buňky duktů, centroacinální buňky a buňky acinů (pokračování kanálků v acinech). Dokonalé oddělení lumen acinů od mezibuněčného prostoru pomocí **junkčního komplexu** („tight junction“, zonulae adherentes a desmosomy) brání přestupu makromolekul, ale voda a elektrolyty jím poměrně snadno procházejí. Je důležité i z hlediska oddělení lumenálního prostoru, kam jsou uvolňovány (v neaktivní podobě) potenciálně nebezpečné enzymy, které by v mezibuněčném prostoru žlázy mohly být aktivovány a způsobit její těžký zánět. Centroacinální buňky a buňky duktů obsahují mnoho karbonátdehydratázy a proti buňkám acinů mají málo endoplazmatického retikula.

Pankreatická šťáva (tab. 8.1) obsahuje anorganické a organické látky. Vzhledem k její funkci jsou důležité hydrogenkarbonátové ionty (**HCO₃⁻**), **voda** a trávicí **enzymy** (tvoří 90 % bílkovin pankreatické šťávy) potřebné pro **štěpení peptidů, tuků, cukrů** a dalších látek v chymu. Pankreas produkuje na jednotku své hmotnosti nejvíc bílkovin ze všech tkání v lidském těle. Je-li slinivka stimulována k sekreci, je šťáva čirá, bezbarvá, alkalická a isotonická s krevní plazmou. V klidu se jí tvoří 0,2–0,3 ml/min a toto množství může stoupnout až na 3 ml/min.

8.4.2.2.2 Řízení tvorby pankreatické šťávy

Nervové řízení tvorby a uvolňování pankreatické šťávy zprostředkovávají parasympatická **vlákna vagu** působením na neurony ve tkáni pankreatu. Část **postgangliových** vláken směřuje **k acinům**, kde uvolňují ACh. ACh působí na muskarinové receptory buněk acinů. Aktivovaný receptor umožní v povrchové membráně oddělení několika podjednotek α z G-proteinů. Uvolněné podjednotky mění aktivitu adenylátcyklázy. Útlum nebo zvýšení tvorby cAMP ovládá exocytózu sekrečních granul. Po **stimulaci vagu** dochází ke **zvýšení sekrece enzymů**. **Sympatikus** (nn. *splanchnici* a postgangliová vlákna z *ggl. coeliacum*) **tlumí** sekreci exokrinní části pankreatu. Hlavní část sympatické inervace pankreatu je určena cévám.

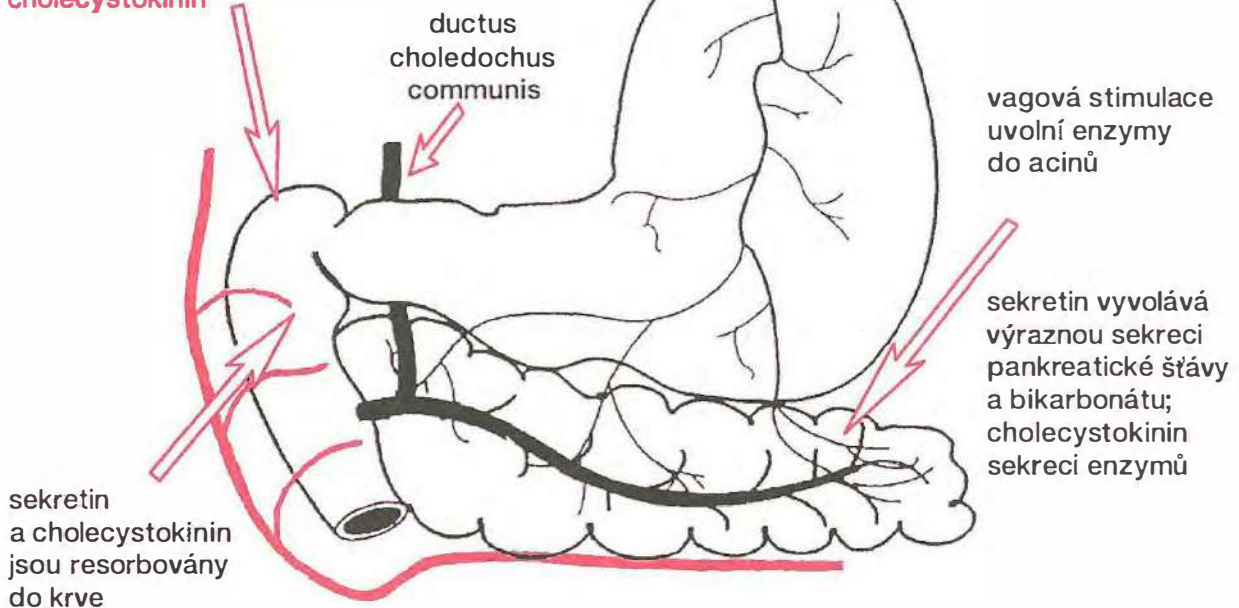
Tab. 8.2 Přehled enzymů pankreatické šťávy

ENZYMY PANKREATICKÉ ŠŤÁVY		
<i>tvořené jako</i>	<i>aktivní forma</i>	<i>Činnost</i>
Endopeptidázy		<i>hydrolyzují vazby uvnitř peptidových řetězců</i>
trypsinogen	trypsin	za zbytky bazických aminokyselin
Chymotrypsinogen	chymotrypsin	za zbytky aromatických aminokyselin
Proelastáza	elastáza	za hydrofobními zbytky v elastinu
Exopeptidázy		<i>hydrolyzují terminální peptidové vazby (na konci peptidového řetězce)</i>
Prokarboxypeptidáza A a B	karboxypeptidáza A a B	na karboxylových koncích řetězců (B – je-li zde bazická aminokyselina; A – v ostatních případech)
Enzymy štěpící škrob		
α -amyláza	uvolněna aktivní	štěpí α -1,4-glykosidovou vazbu mezi molekulami glukózy
Lipolytické enzymy		<i>štěpí esterové vazby</i>
Lipáza	uvolněna aktivní	triacylglyceroly na pozicích 1 a 3
Profosfolipáza A1,A2	fosfolipáza A1, A2	fosfoglyceridy na pozici 2
Cholinesteráza	uvolněna aktivní	estery cholinu
nespecifické esterázy	uvolněny aktivní	některé další estery
Enzymy štěpící nukleové kyseliny		
Deoxyribonukleáza	uvolněna aktivní	štěpí fosfodiesterovou vazbu nukleotidů DNK
Ribonukleáza	uvolněna aktivní	uvolněna aktivní štěpí fosfodiesterovou vazbu nukleotidů RNK
Další organické součásti pankreatické šťávy: mucin (z mucinosních buněk v kanálcích), prokolipáza, inhibitor trypsinu, imunoglobuliny, kallikrein, lyzozomální enzymy, alkalická fosfatáza, malé množství albuminu.		
Anorganické látky v pankreatické šťávě: H_2O , HCO_3^- , Cl^- , Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} .		

Tvorba pankreatické šťávy je řízena hlavně dvěma hormony (ze sliznice duodena): **sekretinem a cholecystokinem (CCK)** (obr. 8.14). Jejich uvolnění způsobují tuky a peptidy a sekretinu snižená hodnota pH v duodenální trávenině. **Sekretin** se dostává krví do slinivky, kde působí hlavně na **vývody** (převážně extralobulární). Tam aktivuje obohacování pankreatické šťávy o **vodu a HCO_3^-** (karbonátdehydratáza) tak, že se naváže na příslušný receptor buněk vývodu a tento komplex umožní aktivaci

adenylátcyklázy. Zvýšená intracelulární koncentrace cAMP působí zvýšení tvorby a sekrece HCO_3^- . Přítomnost CCK nebo ACh tento efekt potencuje.

kyselina ze žaludku uvolní
ze sliznice duodena
sekretin; tuky a další
části potravy uvolní
cholecystokinin



Obr. 8.14 Schéma řízení činnosti exokrinního pankreatu

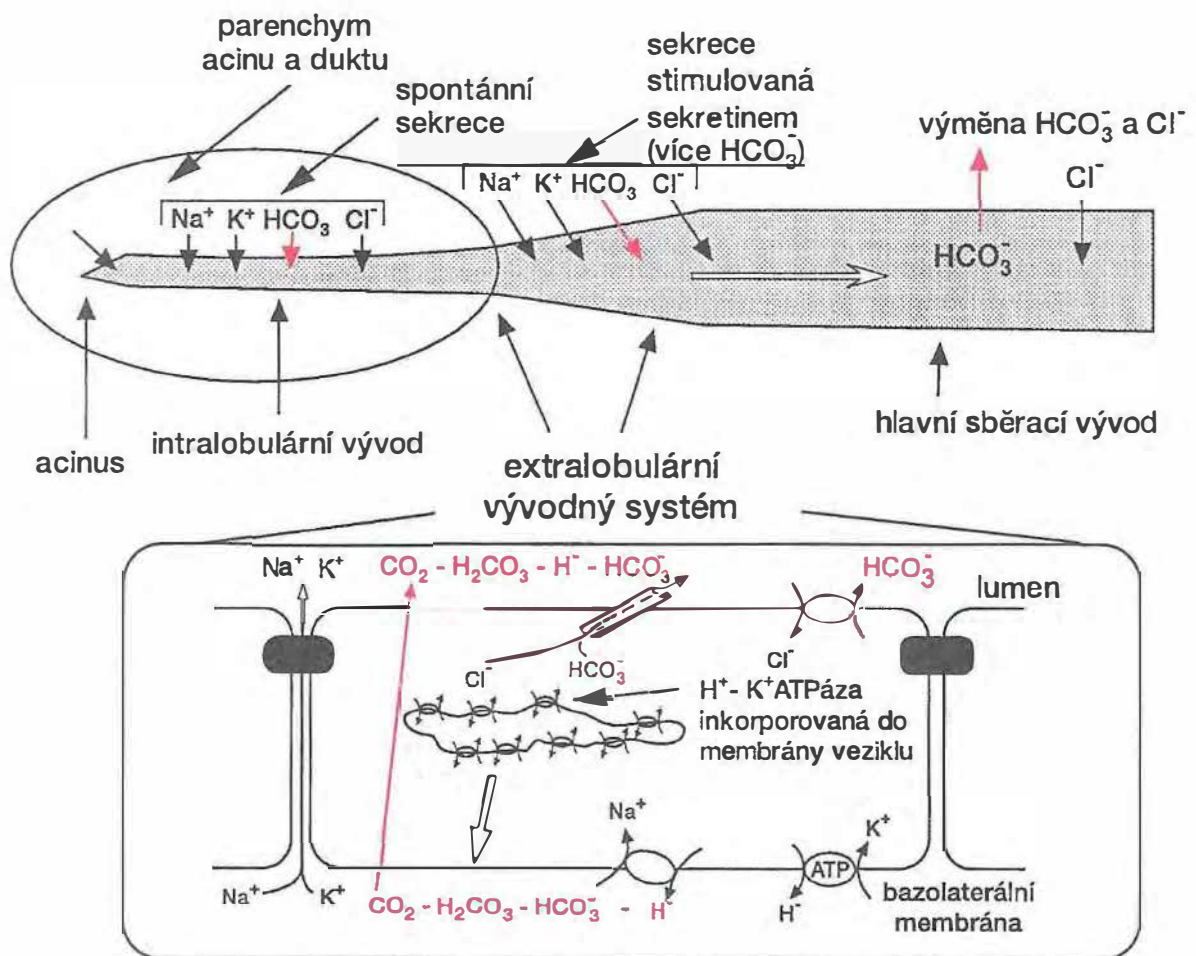
Na **buněk acinů** působí převážně **CCK**. CCK působí **zmnožení obsahu enzymů** v pankreatické šťávě.

Změny koncentrace HCO_3^- (z 25 až na 150 mmol/l) ve šťávě jsou nepřímě úměrné koncentraci Cl^- . Jedná se pravděpodobně o antiport HCO_3^- a Cl^- (obr. 8.15).

Tráveninu ze žaludku neutralizuje hlavně tento HCO_3^- . Na^+ a K^+ je v pankreatické šťávě přibližně stejně jako v plazmě. Ve vývodech dochází k vyrovnání osmotické koncentrace s intersticiální tekutinou, takže šťáva je nakonec izotonická. Izotonické obohacení sekretu o HCO_3^- v extralobulárních vývodech (viz obr. 8.15) probíhá takto:

H^+ , K^+ ATPáza a Na^+ , H^+ výměnný systém **na bazolaterální straně buněk vypuzují H^+** a acidifikují tím protékající krev. **Snížení pH** v krvi **uvolní CO_2** , který difunduje **do buněk** a přes ně i do pankreatické šťávy. Tam se z něho hydratací tvoří H_2CO_3 rychle disociující **na H^+ a HCO_3^-** .

Odstraňování H^+ z buněk do intersticia zvýší koncentraci HCO_3^- v intracelulární tekutině. HCO_3^- je secernován **do lumen** vývodu **směnou za Cl^-** a aniontovými kanály na apikální membráně. Dobu **otevření kanálů** prodlužuje **cAMP** (jeho hladinu **zvýšuje sekretin**). Sekretin zrychluje i přísun nově tvořených membrán s H^+ , K^+ ATPázou a jejich inkorporaci do povrchové bazolaterální membrány.



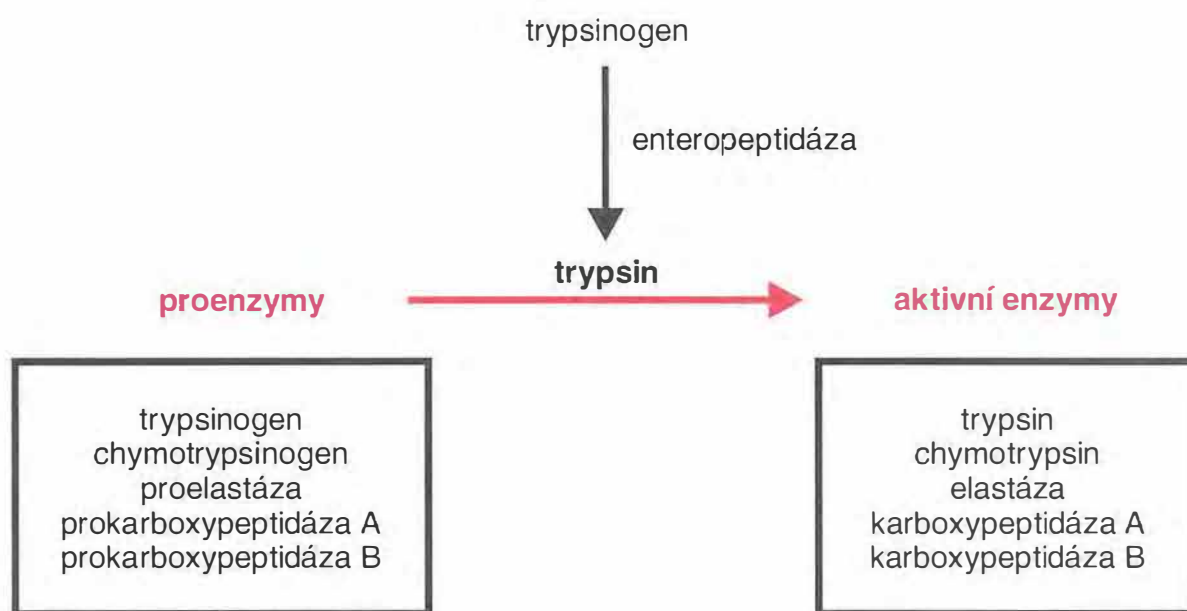
Obr. 8.15 Sekrece iontů do pankreatické šťávy a její obohacování o HCO_3^- buňkami vývodu

Na^+ , K^+ ATPáza vytváří podmínky pro směnu Na^+ za H^+ . Na bazolaterální membráně jsou také K^+ kanály aktivované Ca^{2+} a depolarizací membrány. Jejich otevření zvýší přestup K^+ do zevního prostředí a tím i **hyperpolarizuje membránu**. To **posílí výměnu H^+ za Na^+** . Vstup Ca^{2+} je mj. způsoben i přítomností **CCK**, který tak posiluje působení sekretinu, jak bylo uvedeno výše.

8.4.2.2.3 Enzymy pankreatické šťávy

Přehled enzymů pankreatické šťávy je uveden v tabulce 8.1.

Proteázy a **profosfolipázy** jsou secernovány v neaktivní podobě (jako proenzymy). Jejich aktivace proběhne teprve ve střevě (obr. 8.16). Stane-li se to již uvnitř pankreatu, dojde k akutní nekróze pankreatu. **Enteropeptidáza** („enterokináza“ z enterocytů) převede neaktivní **trypsinogen** na **trypsin**. Ten pak změní **chymotrypsinogen** na **chymotrypsin**. Trypsin aktivuje i další proteázy.



Obr. 8.16 Schéma aktivace peptidáz v tenkém střevě

Trypsin a chymotrypsin štěpí určité peptidové vazby uvnitř proteinové molekuly (jsou to tedy endopeptidázy). Trypsin je schopen zahájit i štěpení nativních bílkovin, které nepodlehly štěpení pepsiny žaludeční šťávy. Další pankreatický enzym, **karboxypeptidáza**, odštěpuje **jednotlivé aminokyseliny** z karboxylového konce polypeptidů (exopeptidáza). Karboxypeptidáza je (trypsinem) uvolňována z proenzymu (prokarboxypeptidáza).

Pankreatickým enzymem hydrolyzujícím **polysacharidy** je **α -amyláza**, která štěpí škroby a glykogen na **oligosacharidy a disacharidy** (maltosa, maltotriosa a dextriny). **Další odbourávání** zajišťují **enzymy epitelu tenkého střeva**. Na epitelu střeva bylo zatím identifikováno 6 disacharidáz, z nichž nejpodstatnější jsou **laktáza, sacharáza a izomaltáza**.

Nejdůležitější enzym štěpící **tuky** je **pankreatická lipáza**. Štěpí triacylglyceroly na monoacylglyceroly a volné mastné kyseliny. Pro své působení **potřebuje** další kofaktor tzv. **kolipázu**, která vzniká působením trypsinu z prokolipázy.

Kolipáza pravděpodobně působí preventivně proti přímému inhibičnímu účinku, který mají žlučové kyseliny na molekulu lipázy. Kolipáza se navazuje na žlučové kyseliny na povrchu kapiček triacylglycerolů a tím je skryje před lipázou. Pak vytvoří s lipázou komplex, který velmi aktivně štěpí triacylglyceroly. Kolipáza má také vazné místo, které se váže na micely vytvořené žlučovými kyselinami. Tak se vytváří jakási čtveřice: kapka triacylglycerolů-kolipáza-lipáza-micela, která pravděpodobně umožňuje přímé vkládání rozštěpených lipidů do micel.

8.4.2.3 Žluč

Játra patří mezi životně důležité orgány. Podílejí se na různých metabolických, oběhových a homeostatických funkcích, které jsou uváděny v příslušných kapitolách. V této kapitole se zaměříme pouze na význam a tvorbu žluči.

Pro normální **trávení a vstřebávání tuků a vylučování** některých látek je potřebná **žluč**, která je průběžně produkována v játrech (asi 0,7–1,2 l/den). Žluč je významná pro **trávení a transport lipidů** a produktů jejich enzymatického štěpení v lumen střeva. Dále se významně podílí na **vstřebávání** těchto látek a jsou s ní **vylučovány** cholesterol a některé produkty metabolismu jako žlučová barviva (bilirubin). Obsah HCO_3^- a její objem do jisté míry přispívají k **vyrovnávání pH a osmotického tlaku** v duodenu.

Žluč však **není** všechna **uvolňována přímo do duodena**. Při uzavřeném ústí žlučových cest do duodena, je asi polovina vytvořené žluče **shromažďována a zahušťována ve žlučníku** (objem 30–60 ml).

Ve žlučníku probíhá nesmírně účinná **resorpce vody** (90 % objemu během několika hodin) založená na činnosti Na^+ , K^+ ATPázy na bazolaterální membráně epitelů žlučníku. Směnou H^+ za Na^+ klesá pH z 8,2 na 6,5. To se projeví v **rozdílech koncentrací látek** mezi tzv. **žlučníkovou a jaterní žlučí**.

8.4.2.3.1 Tvorba žluči

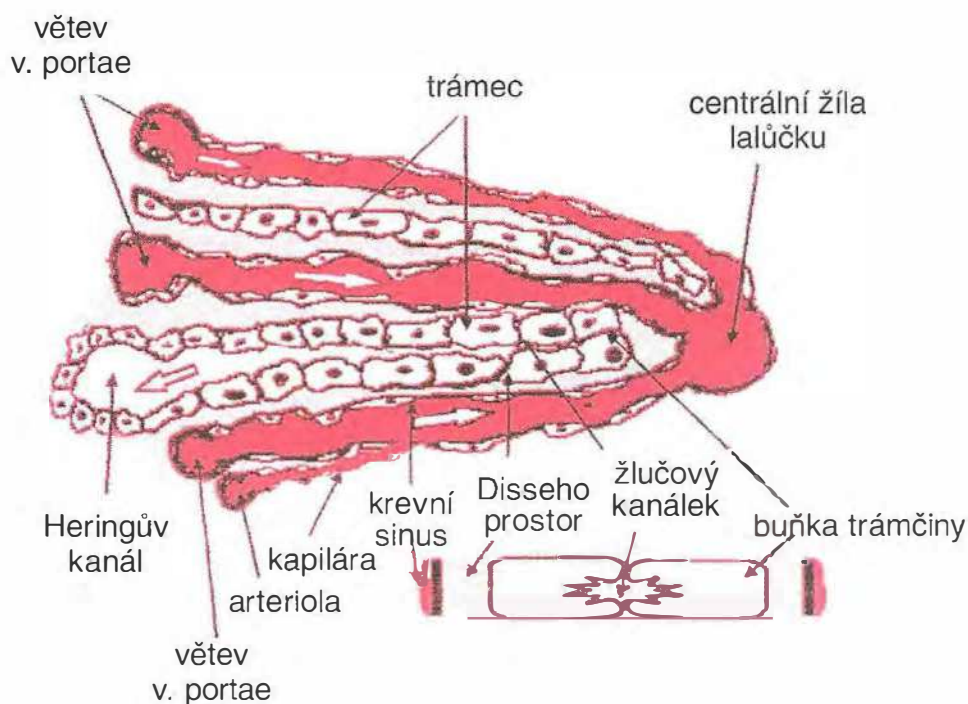
Žluč je tvořena buňkami v jaterních lalůčkách (v tzv. jaterní trias). Každý lalůček je tvořen trámci jaterních buněk (hepatocytů), které jsou hvězdicovitě uspořádány kolem **centrální vény**. **Do této vény** teče krev širokými **sinusoidami** odstupujícími z **větví v. portae na zevních okrajích lalůčků**. Ze zevních okrajů přichází kapilárami také **tepenná krev**, která se přes sinusy dostává také do centrální žíly. Uspořádání hepatocytů v trámci buněk je takové, že každý je alespoň z jedné strany v kontaktu (**přes Disseho prostor**) s krví sinusů. Stěny sinusů jsou výrazně fenestrovány, což má význam pro přestup lipofilních látek, zvláště těch, které jsou nesené albuminy. V oblasti kontaktu mezi hepatocyty se v trámci tvoří **úzké kanálky** (podélný a příčný řez takovým kanálkem viz obr. 8.17) uzavřené spojeními povrchových membrán buněk trámčiny. Kanálky přecházejí do **Heringových kanálů a žlučových vývodů**.

Tvorbu žluči, která přichází do duodena, je možno rozdělit na dvě stadia:

1. tvorbu v hepatocytech,
2. úpravu epitelii žlučových vývodů:
 - a) dukty,
 - b) ve žlučníku.

Jaterní buňky secernují žluč dvěma mechanismy:

- a) závislým na žlučových kyselinách a
- b) na žlučových kyselinách nezávislým.



Obr. 8.17 Jaterní trias a schéma funkce

Šipky ukazují směr proudu krve a žluči

Sekrece závislá na žlučových kyselinách. Žlučové kyseliny tvoří asi 50–65 % suché váhy žluči. Jejich koncentrace v kanálcích je stonásobně vyšší (rozmezí 20× až 200×) než v portální krvi. Přes buněčné membrány jsou transportovány aktivně (kotransport spojený s Na^+). Působí osmoticky – v kanálcích zvyšují výrazně osmotický tlak, který je vyrovnáván trans- a paracelulárním proudem vody do kanáleků podél osmotického gradientu. Zvětšuje se tím objem žluči.

Jedním ze zdrojů jsou žlučové kyseliny syntezované v játrech *de novo* z cholesterolu, tzv. primární žlučové kyseliny (kys. cholová a chenodeoxycholová), a druhým sekundární žlučové kyseliny (kys. deoxycholová a lithocholová), které se, zčásti dehydroxylovány, vracejí do jater **enterohepatálním oběhem po resorpci ze střeva (aktivní jen z terminálního ilea)**. Extrakce játry je 80 %. V játrech jsou vázány na specifické cytosolové proteiny. Enterohepatální oběh zajišťuje, že játra musí za den vytvořit pouze 0,2–0,6 g ze secernovaných 12–36 g žlučových kyselin. Jejich tvorba zhruba kryje ztráty stolicí.

V kanálcích, kam jsou žlučové kyseliny vylučovány, je membránový potenciál jen o 30 mV pozitivnější než uvnitř hepatocytů. Přesto však přispívá k transportu žlučových kyselin, které disociují jako anionty. Relativně velké molekuly z kanáleků nemohou unikat do Disseho prostoru díky těsným spojením hepatocytů (tight junctions), které kanálky tvoří. Žlučové kyseliny jsou vylučovány **konjugované** s taurinem, nebo glycinem. Jejich soli jsou v pH neutrálním prostředí střeva dobře rozpustné ve vodě. Mají téměř ploché steroidní jádro. V roztocích mají polární (hydrofilní) oblasti na

povrchu molekuly, která je tedy amfipatická. Proto molekuly mají tendenci agregovat se do tzv. **micel**, kdy hydrofobní části molekul jsou uvnitř částice. Uvnitř tzv. **smíšených micel** se nacházejí látky s hydrofobní molekulou (cholesterol, fosfolipidy některé mastné kyseliny, vitaminy rozpustné v tucích). Smíšené micely se tvoří již v kanálcích a jejich tvorba pokračuje ještě ve žlučníku. Význam smíšených micel ještě narůstá v lumen střeva, kde je jejich existence rozhodující pro vstřebávání lipidických látek.

Sekrece nezávislá na žlučových kyselinách zahrnuje uvolňování elektrolytů Na^+ , Cl^- , HCO_3^- a vody. Hnací silou je aktivní transport Na^+ zčásti stimulovaný sekretinem. Do kanalikulů jsou navíc aktivně secernované fosfolipidy (převážně lecitin), cholesterol a bilirubin.

Organismus vylučuje cholesterol hlavně žlučí (1–2 g/den). Lecitin a cholesterol jsou z buněk vylučovány tak, že se nejdříve vytvoří dvouvrstevné váčky, které dočasně splynou s povrchovou membránou a potom jsou vypuzeny do kanálku, kde s micelami žlučových kyselin vytvářejí smíšené micely. Pohyb a exocytóza váček jsou stimulovány přítomností žlučových kyselin v cytosolu. Polární molekuly lecitinu zvětšují kapacitu micel pro apolární cholesterol. **Sekretin** zvyšuje ve žlučových vývodech tvorbu vysoce alkalické šťávy. Alkalické pH je jednou z rozhodujících podmínek pro vznik micel.

Bilirubin se do jater dostává v koloidních agregátech vázaný na albumin (nepřímý, ve vodě nerozpustný bilirubin). Hepatocyty jej účinně odstraňují ze sinusů transportem přes membránu zprostředkovaným proteinem. V buňkách se naváže na protein ligandin a na něm se konjuguje se dvěma molekulami kyseliny glukuronové (přímý, ve vodě rozpustný bilirubin) a je aktivně secernován do žluči. Aktivní sekrece bilirubinu do kanalikulů v jiné formě než bilirubindiglukoronidu není možná. Barví žluč do žluta; v kolon jej bakterie přemění na mesobilirubinogen a pak na urobilinogen, který zčásti přechází do krve a jako urobilin se dostává do moči a zbarvuje ji.

Proteiny ve žluči pocházejí hlavně z krevní plazmy (i IgG). Součástí žluči jsou i imunoglobuliny mezi nimiž převažuje IgA. Ten je tvořen imunitním systémem GIT jako reakce na antigenní podněty přicházející z lumen. Do žluči se dostávají i proteiny tvořené hepatocyty. Nacházejí se zde i peptidické hormony. Důležitou součástí žluči je mucin tvořený mucinózními buňkami epitelu vývodů.

Žluč je dále upravována ve vývodech a ve žlučníku. Ve vývodech je do ní aktivně secernován HCO_3^- (řízeno sekretinem; somatostatin tlumí). Čím více je uvolněno do žluči HCO_3^- , tím méně je tam Cl^- . Sekrece je zde izotonická a činí asi 50 % objemu žluči z jater. Ve vývodech jsou aktivně resorbovány aminokyseliny a glukóza. Význam tohoto děje není zcela jasný, ale předpokládá se, že se tak omezí zdroje pro růst bakterií ve žlučníku.

Žlučník je místem, kde probíhá koncentrace, acidifikace a skladování žluči. Koncentrační pochody umožňují skladovat v poměrně malém objemu průběžně přítékající žluč. Epitel žlučníku vyměňuje Na^+ za H^+ a tok sodíku z buňky na bazolaterální straně (Na^+ , K^+ ATPáza) je sledován paracelulárními přesuny Cl^- a vody.

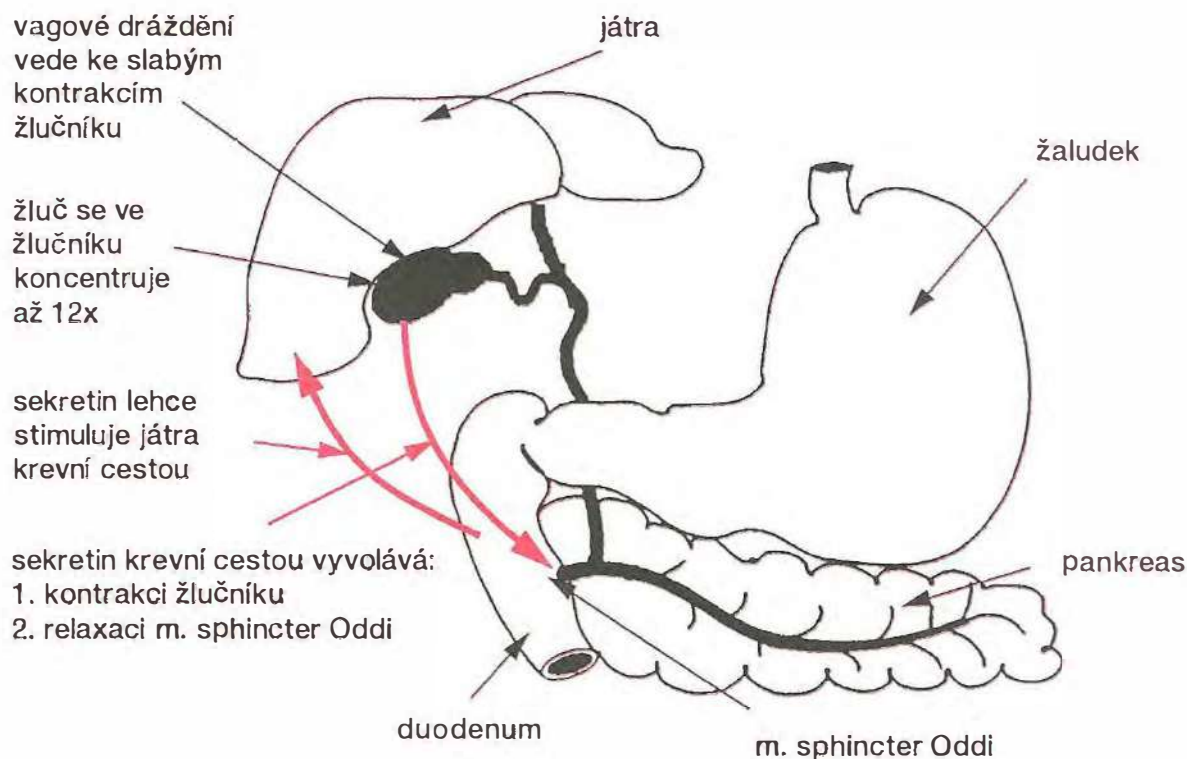
V lumen žlučníku se spojují HCO_3^- s H^+ za vzniku CO_2 a vody. Resorpce Ca^{2+} je poměrně nízká, takže se jeho koncentrace ve žlučnickové žluči poněkud zvyšuje.

Složení žlučnickové žluči se tedy liší od žluči vytékající z jater. Změny žluči ve žlučníku jsou důležité např. při udržování cholesterolu v roztoku, kdy u jedinců s primárně změněným poměrem cholesterolu, lecitinu, žlučových kyselin a vody ve žluči mohou vznikat základy **žlučových kamenů**.

8.4.2.3.2 Odvádění žluči do duodena

Kontrakce a **vyprázdnění žlučníku** jsou vyvolávány **reflexně (vagus) a hormonálně (CCK)**. Silným podnětem pro uvolnění CCK jsou mimo tuky v potravě i vaječný žloutek a MgSO_4 (tzv. **cholagoga**) a zčásti i proteiny. Sekretin a soli žlučových kyselin v krvi naproti tomu **zvětšují produkci žluči** v játrech (tzv. **choleretika**).

Vyprázdnění žlučníku předpokládá relaxaci *m. sphincter Oddi* a kontrakci žlučníku (obr. 8.18), může proběhnout i během jedné hodiny následujícím způsobem: uvolněný CCK se krví dostává do žlučníku a vyvolá kontrakci. Ta tlačí žluč k duodenu. (Vagová aktivita během cefalické fáze žaludeční sekrece, nebo jiných reflexů GIT, také způsobí slabší kontrakci žlučníku.) Při kontrakci je *m. sphincter Oddi* inhibován neurogenními, nebo myogenními reflexy ze žlučníku (podílí se i parakrinně působení CCK na svěrač). Svěrač je uvolňován i před každou kontrakční vlnou tenkého střeva oblastí relaxace svaloviny, která jí předchází (podobné receptivní relaxaci žaludku).



Obr. 8.18 Řízení činnosti vývodných žlučových cest a žlučníku

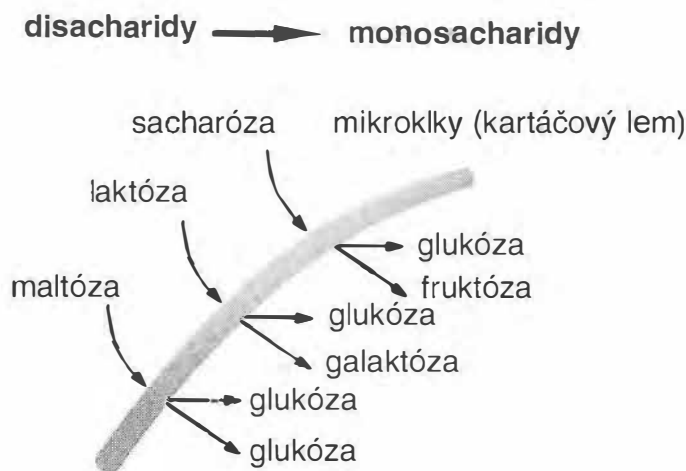
8.4.3 Trávení základních živin v tenkém střevě

Tenké střevo je místem, kde jsou štěpeny všechny základní živiny přijímané potravou na vstřebatelné složky. Enzymy, které pro tuto činnost mají největší význam, pocházejí z pankreatické šťávy a štěpení je dokončováno enzymy buněk stěny tenkého střeva.

8.4.3.1 Trávení cukrů

V potravě je nejvíce zastoupen polysacharid – rostlinný škrob, amylopektin (a amyulóza), z disacharidů sacharóza a laktóza a z monosacharidů glukóza a fruktóza. Celulóza nemá pro člověka nutriční význam jako zdroj energie, ale je nutná jako vláknina potravy.

Při trávení cukrů se stejně jako u trávení bílkovin uplatňuje princip intraluminálního a celulárního štěpení. **Intraluminálně** štěpí škroby α -amylázy slin a pankreatu. Produktem jsou maltóza, maltotrióza, α -1,4 spojené maltooligosacharidy a α -limitní dextriny, obsahující α -1,6 vazby, které nejsou amylázami štěpeny. Ty jsou spolu s disacharidy z potravy štěpeny **celulárně** pomocí enzymů, které jsou v kartáčovém lemu luminální membrány enterocytů. Tyto enzymy – sacharáza, maltáza (glukoamyláza), laktáza a izomaltáza (α -dextrináza) – dokončí štěpení polysacharidů na monosacharidy (obr. 8.19).



Obr. 8.19 Membránové (celulární) štěpení disacharidů v kartáčovém lemu enterocytů tenkého střeva

Sacharáza je hybridní molekula tvořená dvěma enzymy; jeden hydrolyzuje sacharózu a druhý α -1,6 větvení α -limitujících dextrinů. Tento enzym bývá označován jako sacharáza-izomaltáza. Izomaltázová část hydrolyzuje izomaltózu (α -1,6 glukosyl disacharid) a sacharázová část sacharózu. Štěpení škrobů v tenkém střevě nikdy nevede ke vzniku izomaltózy a jediným produktem obsahujícím α -1,6 větvení je α -limitující dextrin, proto je zavedené označení izomaltáza chybné.

Lidé se obvykle rodí s plnou výbavou disacharidáz kartáčového lemu. V určitých populacích bývá čtenější výskyt chybění laktázy. Deficit laktázy se však nejčastěji objevuje až v dospělosti. Příjem velkých množství sacharózy je příčinou vzestupu sacharázové aktivity, pravděpodobně díky tomu, že sacharóza jako substrát stabilizuje enzym a snižuje rychlost jeho odbourávání. Na rozdíl od sacharázy nelze manipulací s dietou u člověka regulovat aktivitu laktázy a maltázy.

8.4.3.2 Trávení tuků

V žaludku je trávení tuků minimální. Je tlumeno nízkou koncentrací lipáz a nízkým pH, (žaludeční lipáza uvolňovaná ze žlázek fundu je u člověka běžně neúčinná). Významněji se zde na štěpení triacylglycerolů za určitých okolností mohou podílet tzv. preduodenální (včetně pregastrických) lipázy, které mají své pH optimum v kyselé oblasti. Z hlediska resorpce rozštěpených triacylglycerolů je činnost těchto enzymů významná pouze při špatné funkci pankreatické šťávy, protože se 2-monoacylglyceroly podílejí významně na tvorbě smíšených micel. Kyselé pH žaludku a nedostatek emulgačních činidel vede k separaci tuků z chymu a jejich přechodu do olejové fáze, která, protože je lehčí než ostatní chymus, se podle polohy těla snaží zaujmout místo nahoře. Proto také trávenina s vyšším obsahem tuků odchází ze žaludku nejpozději.

Největší část lipidů přijímaných potravou tvoří **triacylglyceroly**, které jsou **tráveny v počátečních oddílech tenkého střeva**. Množství ostatních lipidů je menší a závisí na typu přijímané potravy. Pro efektivní trávení **musí být z lipidů vytvořena emulze**. Zvětšení povrchu tukových částic totiž umožní působení většímu počtu molekul enzymů. Emulze vzniká hlavně v duodenu (viz podíl solí žlučových kyselin). Emulgaci podporují některé **fosfolipidy, teplota a lehce zásadité pH**. Pro rozklad tuků jsou rozhodující lipolytické enzymy pankreatické šťávy. Kapénky triacylglycerolů se spojují s **kolipázou**, což umožní jejich **rozklad pankreatickou lipázou** na směs mono- a diacylglycerolů s mastnými kyselinami a glycerolem, která se dostává do smíšených micel (viz) a z nich je vstřebávána.

Na štěpení dalších lipidických látek se podílejí jednak ostatní enzymy pankreatické šťávy a jednak některé enzymy lokalizované v **glykokalyxu enterocytů** (celulární štěpení).

8.4.3.3 Trávení proteinů

Rozklad bílkovin sice začíná v žaludku působením pepsinů, ale vzhledem k době, po níž z potravy vzniká trávenina, v níž rozklad teprve probíhá a celkové době, po kterou je žaludeční obsah zpracováván (1–2 hodiny), je většina proteinů potravy rozložena až v tenkém střevě pankreatickými protézami a po nich buněčnými peptidázami.

Intraluminální trávení tedy spojuje aktivitu pankreatických endopeptidáz (viz tab. 8.2) zkracujících řetězce jejich rozdělením a exopeptidáz (prokarboxypeptidázy) odštěpujících již vstřebatelné jednotlivé aminokyseliny (takto se rozloží cca 30 % proteinů potravy).

Buněčné trávení (70 % proteinů potravy je jím v závěrečné fázi trávení štěpeno na aminokyseliny) závisí hlavně na peptidázách (amino oligopeptidáza, dipeptidylaminopeptidáza a aminopeptidázy) kartáčového lemu enterocytů, které jsou schopny hydrolyzovat di-, tri- a tetrapeptidy (snad i hexapeptidy) obsahující neutrální aminokyseliny. Význam aktivity kartáčového lemu ukazuje to, že ani v ileu není většina α -aminodusíku přítomna v lumen střeva jako aminokyseliny, ale ve formě oligo- a polypeptidů. Peptidy sestávající primárně z glycinu, prolinu, hydroxyprolinu nebo dikarboxylových aminokyselin jsou, jak se zdá, hydrolyzovány uvnitř buněk. Některé dipeptidy nejsou rozkládány.

8.4.4 Vstřebávání v tenkém střevě

8.4.4.1 Vstřebávání cukrů

Z chymu se vstřebávají téměř výhradně hexózy glukóza, galaktóza a fruktóza. **Glukóza** má společný sekundárně aktivní transportní systém s galaktózou. Využívá koncentrační spád Na^+ mezi ECT a ICT a polarizaci membrány. Na^+ je vtahován do buňky a cukry se pomocí této síly „svezou“ na **membránovém nosiči (SGLT1)** proti svému koncentračnímu gradientu **přes membránu kartáčového lemu** do ICT, kde je mnohonásobně vyšší koncentrace glukózy než v lumen střeva. Nosič má dvě vazná místa pro Na^+ a jedno pro cukr. Koncentrační spád pro Na^+ je udržován Na^+ , K^+ ATPázou **na bazolaterální straně buňky**, kde je glukóza přenášena do intersticia (a odsud do portální krve) pomocí **nosiče nezávislého na Na^+ (GLUT2)**.

Fruktóza se vstřebává rychleji než ostatní monosacharidy a téměř stejně rychle jako glukóza a galaktóza, nekompetuje však s nimi o přenašeč. Má tedy vlastní transportní systém, který není spojen s kotransportem Na^+ (GLUT5). Nejvíce cukrů se vstřebává v duodenu a proximálním jejunu. Příjem polysacharidů může překročit kapacitu tenkého střeva pro jejich trávení a resorpci a část, která se dostane do kolon, je zde rychle rozložena bakteriemi (např. i při nemírném pití piva). Ke stejnému jevu dochází při defektech uvedených enzymů, kdy se do kolon dostávají oligo- a disacharidy, kam osmoticky vtahují vodu a jsou příčinou průjmů. Bakteriální rozklad oligosacharidů vede ke vzniku mastných kyselin (másečná, mravenčí, octová a propionová), alkoholů a plynů (H_2 a CO_2). Metabolizace cukrů bakteriemi má určité výhody: část produktů se (většinou difuzí) resorbuje a tím přináší do těla energii, vstřebání také snižuje osmotické působení cukrů uvnitř střeva.

8.4.4.2 Vstřebávání aminokyselin a bílkovin

Sliznice tenkého střeva může v malém, ale biologicky významném množství absorbovat i některé makromolekuly včetně proteinů a jejich štěpných produktů. Týká se to hlavně oblastí sliznice překrývajících lymfatickou tkáň (**Peyerovy plaky**). Makromolekuly jako bílkoviny a polypeptidy nejsou normálními enterocyty vstřebávány. Protože paracelulární průchod není normálně možný přenášejí (transcytózou) malá množství těchto molekul hlavně specializované enterocyty tzv. „s folikuly asociova-

né epiteliální buňky“ (podle mikrozřasení na luminálním povrchu též jako **M-buňky** – viz imunita), které je jako antigeny předávají (a snad i prezentují) imunitnímu systému. **Endocytóza** ve velmi malé míře probíhá i v běžných enterocytech. Vzniklé váčky tam splývají s lyzosomy obsahujícími enzymy štěpící bílkoviny. Ve vzniklých fagolyzosomech se peptidy definitivně rozštěpí. Menší část váček může být na bazolaterální membráně vyloučena exocytózou. Pokud tu makromolekuly nejsou zachyceny makrofágy nebo lymfatickými buňkami, pronikají do krve nebo lymfy (rozklad ve vzdálených buňkách – **decentralizované trávení**). Tato představa vstřebávání nemá význam z hlediska nutričního. Spíše se jedná o transport antigenů k imunitnímu systému a **opačný transport IgA**. Jiná je otázka vstřebávání vlastních aktivních proteáz. Na této teorii je založena tzv. enzymoterapie, kdy se perorálně podané enzymy mají vstřebávat a působit na některé tělesné systémy. V úvahách o transcytóze je nutné si uvědomovat, zda je přenesené množství látek z hlediska předpokládané funkce efektivní. Pro imunitní odpovědi toto efektivní množství není velké. V případě enzymů je to poněkud jiná otázka. Bývá uváděna i resorpce imunoglobulinů z kolostra a mateřského mléka u novorozenců. To však platí pouze pro přežvýkavce a hlodavce a nikoliv pro člověka.

Podstatná část aminokyselin potravy je však vstřebávána jako jednotlivé aminokyseliny. **Skupiny aminokyselin** mají specializované **transportní systémy** jak na **luminální** straně buňky, tak jiné na straně **bazolaterální**, které přenášejí aminokyseliny do intersticia. Předpokládá se i jistá resorpce pomocí difuze.

Aminokyseliny jsou sekundárně aktivně přenášeny **kotransportem s Na⁺ a facilitovanou difuzí** do slizničních buněk pomocí několika specifických systémů a odtud přecházejí pasivně (**na nosiči**) do intersticia a posléze krevního oběhu. Systém aktivního transportu do buněk je velmi podobný jako v proximálním tubulu nefronu.

Obvykle jsou uváděny **čtyři sekundárně aktivní transportní systémy**, závislé na kotransportu s Na⁺ pro aminokyseliny:

- a) neutrální,
- b) iminokyseliny,
- c) fenylalanin a methionin,
- d) tzv. kyselé, dikarboxylové (kyselina glutamová a asparagová).

Další **dva systémy facilitovaného transportu** jsou nezávislé na Na⁺:

- a) pro bazické aminokyseliny (arginin, lysin, ornitin),
- b) pro většinu neutrálních aminokyselin, zvláště s hydrofobními postranními řetězci.

Kyselina glutamová a asparagová jsou sice resorbovány na nosiči, ale pasivně po koncentračním gradientu. Jejich nízká intracelulární koncentrace je udržována tím, že jsou z velké části odbourávány transaminací na alanin již ve slizničních buňkách. Kolik je transportních subsystémů pro „neutrální“ aminokyseliny zatím není definitivně objasněno. Vlastní transportní mechanismy jsou předpokládány i pro β- a α-amino-kyseliny a pro prolin.

Na bazolaterální straně buňky jsou dva systémy závislé na Na^+ a jeden nezávislý. Je nutné si uvědomit, že pro většinu aminokyselin je významnou cestou z buňky na bazolaterální straně prostá difuze. Čím hydrofobnější jsou aminokyseliny a čím větší je koncentrační gradient, tím je difuze významnější.

Celá řada poruch resorpce specifických skupin aminokyselin je často kombinována s podobnými defekty v ledvinovém tubulu, tj. s tzv. renální aminoacidurií (např. cystinurie).

8.4.4.3 Vstřebávání tuků

Do **micel** (velikost okolo 5 nm) tvořených žlučovými kyselinami vstupují v tenkém střevu produkty trávení tuků. Jsou to 2-monoacylglyceroly, mastné kyseliny, cholesterol a různé lyzofosfatidy. Hydrofilní části molekul se obracejí směrem k vodné fázi a čím hydrofobnější je celá molekula, tím větší má tendenci zaujmout místo uvnitř micely. Látky uvnitř smíšené micely jsou v dynamické rovnováze s okolím – dochází ke kontinuální výměně lipidických látek. To je důležité pro vstřebávání lipidů. Micely se totiž při pohybech tráveniny dostávají ke sliznici a tam difuzí mezi zvlnění kartáčového lemu, kde se z nich uvolňují lipidické látky do okolí. Toto „vytékání“ rozštěpených lipidů je dáno jejich nízkou koncentrací v oblasti kartáčového lemu. Liposolubilní látky totiž snadno procházejí přes buněčnou membránu. Tím se snižuje jejich koncentrace v lumen (těsně u membrány enterocytů) a to podporuje jejich uvolňování z micel. V blízkosti kartáčového lemu je také nižší pH, které také usnadňuje uvolňování z micel i vlastní přechod liposolubilních látek přes membránu. Specifický transportní mechanismus existuje snad pouze pro **mastné kyseliny s dlouhým řetězcem** (membránově vázaný protein vážící mastné kyseliny). Téměř veškeré **tuky** jsou **resorbovány v jejunu** a teprve v **ileu** jsou sekundárně aktivním transportem (kotransport s Na^+) a difuzí **resorbovány žlučové kyseliny**.

Produkty trávení tuků se dostávají do hladkého endoplazmatického retikula střevních buněk, kde jsou enzymaticky zpracovány. 2-monoacylglyceroly jsou reesterifikovány na triacylglyceroly a reesterifikována je též větší část glycerolu. Lyzofosfolipidy jsou znovu přeměněny na fosfolipidy. Z těchto lipidů se v retikulu vytvářejí kapičky na jejichž povrchu se objevují fosfolipidy a β -lipoproteiny. Tyto částice (50–750 nm), které se nazývají **chylomikrony** obsahují i některé vitaminy rozpustné v tucích a apolipoproteiny. Chylomikrony jsou na bazolaterálním povrchu enterocytů vylučovány exocytózou, pro kterou jsou nezbytné β -lipoproteiny. Mastné kyseliny s krátkým řetězcem, dobře rozpustné ve vodě se dostávají přímo do krevních kapilár. Póry krevních kapilár jsou však příliš úzké pro chylomikrony a ty proto procházejí do dostupnějších kapilár lymfatických a jsou odváděny s lymfou.

8.4.4.4 Vstřebávání vody

Denně se v GIT resorbuje okolo 9–10 l vody. Je to voda přijatá s potravou a pitím plus voda v trávicích šťávách (okolo 7 l). Vzhledem k obvyklé hyperosmolaritě žaludečního chymu a vlastnostem epitelu duodena zde navíc dochází k toku vody přes epitel

do lumen. Vlastní vstřebávání vody probíhá až v dalších částech tenkého střeva. V kolon se voda vstřebává podstatně méně. Na všech pohybech vody se podílejí osmotické síly vytvořené hlavně transportem iontů (ale i dalších částic) a hydrostatický tlak.

Tekutiny jsou vstřebávány jako důsledek pohybu částic z lumen střeva do intersticia. Tento pohyb se děje jednak aktivně (nebo sekundárně aktivně) – transcelulárně nebo pasivně paracelulárně. Stejně se pohybuje i voda (převaha je u vody na straně paracelulárního přestupu).

8.4.4.5 Vstřebávání iontů Na^+ , Cl^- a HCO_3^- a vody

8.4.4.5.1 Pasivní prostupnost pro ionty a vodu

Epitel tenkého střeva vykazuje velkou pasivní prostupnost pro ionty a vodu. To je způsobeno propustností spojení mezi buňkami epitelu. Vyrovnávání osmotických tlaků mezi plazmou a lumen je poměrně rychlé a jak bylo uvedeno je dokončeno již na začátku tenkého střeva a změny související se štěpením živin jsou srovnávány průběžně. Mezibuněčná spojení jsou poněkud propustnější pro kationty než pro anionty. To je příčinou větších rozdílů mezi plazmou a obsahem lumen v koncentracích aniontů, konkrétně Cl^- a HCO_3^- . Permeabilita pro ionty klesá od duodena k ileu.

8.4.4.5.2 Aktivní vstřebávání elektrolytů

V tenkém střevě probíhají současně jak sekrece, tak i resorpce vody a elektrolytů podle okamžitých potřeb v jeho jednotlivých částech. V tenkém střevu i kolon probíhá sekrece hlavně v kryptách a vrcholky klků jsou místem, kde probíhá resorpce. Proto postižení této oblasti vede k přesunu rovnováhy ve prospěch sekrece.

Aktivní resorpce vody a elektrolytů v tenkém střevu může být chápána jako **závislá na resorpci živin a na resorpci živin nezávislá**.

Na^+ je resorbován po celé délce střev díky činnosti Na^+ , K^+ ATPázy umístěné pouze na bazolaterální straně buněk. Ta „táhne“ sodík přes buňku do intersticia. Na **luminální straně** se Na^+ dostává do buněk třemi způsoby:

- tokem kanály** po elektrochemickém gradientu,
- na nosiči** jako „pohon“ při sekundárně aktivních transportech jiných látek (aminokyseliny, glukóza...)
- výměnou za H^+** .

Chloridové ionty jsou intenzivně resorbovány v jejunu směnou za HCO_3^- . Do lumen jsou z buněk transportovány vodíkové ionty (viz. výměnný systém Na^+ , H^+) s nimiž se HCO_3^- slučuje a pak vznikne CO_2 a voda. CO_2 difunduje do buněk. Transport Na^+ je elektrogenní a vytváří potenciálový rozdíl mezi intersticiem a lumen střeva. Tento potenciál působí pohyb Cl^- skrz „tight junctions“ do intersticia. V ileu se již uplatňuje spíše sekrece HCO_3^- a to výměnou za Cl^- . Dalším důležitým mechanismem je transcelulární přenos Cl^- do lumen na základě kotransportu Na^+ , K^+ , 2Cl^- (bazolaterální strana) a funkce kanálu pro Cl^- na luminální membráně.

Významnou roli tedy hrají **pumpy, kanály a nosiče** (sloužící kotransportu a výměně).

8.4.4.6 Vstřebávání Ca^{2+} a Fe^{2+}

Nejvíce Ca^{2+} se aktivně vstřebává v **duodenu a jejunu**. Vstřebávání je řízeno podle množství vápníku v potravě a tělesných potřeb. Na tom se podílí **vitamin D a podstatně méně i parathyroidní hormon**, které zvyšují vstřebávání. Z lumen se vápník dostává do buňky po koncentračním gradientu. Na transportu se mohou podílet dva proteiny:

1. integrální protein membrány.
2. protein vážící Ca^{2+} , který je sice spojen s membránou kartáčového lemu, ale po navázání Ca^{2+} se pohybuje buňkou k bazolaterální membráně, kde se od Ca^{2+} oddělí.

V bazolaterální membráně jsou dva transportní systémy pro kalcium. Jeden je Ca^{2+} ATPáza aktivovaná vazbou Ca^{2+} na calmodulin a druhý je sekundárně aktivní transport, který probíhá na nosiči výměnou za Na^+ . Tvorba transportních proteinů je výrazně ovlivňována vitaminem D.

Železo je vstřebáváno také podle potřeb organismu a musí být v rozpustné formě. Tomu napomáhá nízké pH (HCl) a kyselina askorbová, která redukuje Fe^{3+} na rozpustnější Fe^{2+} . Vzhledem k potřebě nízkého pH pro udržení železa v rozpuštěném stavu se předpokládá, že se ho většina vstřebává ještě v duodenu. Enterocyty secernují do lumen protein transferrin, na který se naváží dvě molekuly železa, komplex se spojí s povrchovým receptorem jejich membrány a pak je celý komplex internalizován. Uvnitř se oddělí železo a transferrin může být znovu secernován. Jak se dostává železo přes bazolaterální membránu není zcela jasné. Regulace přestupu z enterocytů do oběhu probíhající podle potřeb organismu je důležitá, protože při jejím chybění dochází k onemocnění z nadbytku železa.

8.4.4.7 Vstřebávání vitaminů

Vitaminy rozpustné v tucích. Vitaminy A, D a K3 se resorbují bez závislosti na micelách (vitamin A zčásti) tvořených žlučovými kyselinami; vitaminy E, K1 a K2 musí být ke kartáčovému lemu transportovány v micelách. Není zcela jasné, jak by se mohl vstřebávat vitamin K tvořený bakteriemi tlustého střeva. Uvažuje se o možnosti refluxu obsahu kolon do ilea, nebo přechodné tvorbě micel. Vitamin A přichází potravou ve dvou podobách: jednak jako karoten a jednak jako estery mastných kyselin a retinolu.

Vstřebávání **vitaminů rozpustných ve vodě probíhá na nosičích** (jen pyridoxin pasivní difuzí). Nejprozkoumanější mechanismus je pro kobalamin (vitamin B₁₂). V žaludku se kobalamin uvolní z proteinů potravy a naváže na R-proteiny ze slin a žaludeční šťávy. V parietálních buňkách se tvoří protein – vnitřní faktor. Ten má menší afinitu ke kobalaminu než R-proteiny, takže do střeva se dostává volný. Zde se působením proteáz uvolní kobalamin z vazby na R-proteiny a naváže se na vnitřní

faktor. Komplex se spojí s povrchovým receptorem a z něj se receptory zprostředkovanou endocytózou dostane vitamin do buněk, kde je B₁₂ oddělen a odsud se dostává ven do intersticia.

8.5 Tlusté střevo

Kolon má dvě hlavní funkce.

1. **Rezervoárovou** (skladování stolice až do možného vyprázdnění – **defekace**).
2. **Regulaci objemu a elektrolytového složení stolice**.

Do tlustého střeva se denně dostává přibližně 1,5 l tekutého chymu, který je koncentrován a za spolupůsobení mikroorganismů přeměněn na stolicí s obsahem pouze 60 až 120 ml vody. Sliznice **nemá klky**, ale luminální membrána buněk **je složena do kartáčového lemu** (mikroklky). Buňky se obměňují jedenkrát za 5–7 dnů z buněk mělkých krypt. V lamina propria je množství lymfatické tkáně a plazmatických buněk (zvláště oblast appendixu). V kolon se trávenina přeměňuje na stolicí.

8.5.1 Pohyby

Pohyby tlustého střeva jsou zajišťovány jeho hladkou svalovinou, pouze nejdistančnější uzávěr je tvořen příčně pruhovanou (vůlí ovladatelnou) svalovinou *m. sphincter ani externus* jako součásti dna pánevního. Proximální části kolon mají longitudinální svalovinu redukovanou na tři cca 8 mm široké svazky – tenie. Ty s cirkulární svalovinou tvoří dočasné výdutě – **haustra**, sloužící míchání. Aborální posun stolice je zajišťován **velkými pohyby**. Velmi komplexní pohyby jsou spojeny s **defekací**.

8.5.1.1 Řízení pohybů tlustého střeva

Motilita kolon vychází z **vlastní aktivity** jeho **svalových vláken** a **nervových pletení** a **ovlivnění** nervových pletení a svaloviny **autonomním nervovým systémem** a **gastrointestinálními polypeptidy (hormony)**. **Parasympatikus** tonicky **stimuluje** motilitu kolon. Přímé působení ACh vede k depolarizaci svalových buněk a působí i na nervové pleteně stěny GIT. Agonisté ACh vyvolávají častější vznik pomalých potenciálových vln o delším trvání, spojených s kontrakcí cirkulární svaloviny (viz dále). **Sympatikus** přímým působením noradrenalinu povrchovou membránu hyperpolarizuje a aktivitu svalových vláken tím tonicky **tlumí**. Vyřazení jednoho systému zvýší účinnost druhého. Mezi excitační transmitery patří ještě serotonin a substance P. Emoční stav CNS může cestou vegetativního nervového systému ovlivnit pohyby tráčníku (např. mimovolní defekace při úleku). **Podíl na řízení pohybů mají i reflexy** gastro-, duodeno-, a kolonokolický a defekační. Gastrin a CCK zvyšují motilitu kolon a sekretin a glukagon snižují.

Pohyby počátečních částí tračníku se liší od oblasti colon transversum, descendens, sigmoideum a rectum. Ve slepém střevu a vzestupném tračníku převládají míchací pohyby nad propulsivními. **Hlavními míchacími pohyby** celého tlustého střeva jsou **haustrace** (90 % všech pohybů). Podobají se segmentačním pohybům. Jsou však velmi pravidelné, vznikají současnou kontrakcí dvou asi 2,5 cm dlouhých úseků cirkulární svaloviny vzdálených od sebe několik cm. Při tom se stáhne i podélná svalovina v tení a střevo se „vyboulí“. To trvá okolo 90 s. Haustrace závisí na kontrakci a relaxaci celé části tlustého střeva. Tvorba a relaxace skupin hauster pohybuje obsahem aborálně i orálně. Poněkud převažuje aborání pohyb a to způsobí výsledný posun obsahu rychlostí asi 5 cm/hod (10 cm/hod po příjmu potravy). Distálněji, kde je již tužší stolice, se častěji objevují krátké (v čase i vzdálenosti) posunující peristaltické pohyby.

Posun chymu a dále i stolice na větší vzdálenosti v kolon **zajišťují tzv. velké (Holzknechtovy) pohyby**. Jejich krátké série se objevují pouze několikrát (1–3x) denně. **Při nich se** v části střeva nejdříve **utlumí** všechny kontrakce podílející se na **haustracích**, na orálním konci **vznikne nová kruhová kontrakce**, která se rychle šíří, **až je celý oddíl** dlouhý 20 i více cm **kontrahován**; to trvá přibližně půl minuty. Celá sekvence jednoho Holzknichtova pohybu trvá 2–3 minuty. Po tomto pohybu **naváže další** ze série velkých pohybů, **který se uskuteční o něco dále** aborálním směrem. **Celá série pohybů trvá 10 až 30 minut**. V oblasti, kde proběhla kontrakce se po relaxaci opět objevují haustrace. Velké pohyby nemusí vznikat jen spontánně a mohou také být vyvolány gastrokolickým a duodenokolickým reflexem.

8.5.1.2 Elektrické projevy souvisící s činností buněk hladké svaloviny

Stejně jako v ostatních částech GIT jsou mechanické kontrakce předcházeny a provázány **změnami membránového potenciálu** svalových buněk. Informace o nich jsou zatím získány hlavně z experimentů. V kolon se vyskytují dva typy potenciálových vln, které jsou spouštěny **pacemakerovými buňkami**. Předpokládá se, že to jsou, podobně jako jinde v GIT, **intersticiální buňky**. Neurony tyto buňky převážně tlumí.

Prvním typem změn membránového potenciálu jsou tzv. pomalé vlny (do 6/min). Vznikají v cirkulární svalovině blízko sliznice a jsou velmi podobné vlnám BER, které vznikají ve vyšších oddílech GIT. Mají rychlou depolarizační fázi, fázi plató a fázi relativně rychlé repolarizace. Depolarizace je způsobena otevřením kanálů pro Ca^{2+} a Na^+ . Fáze plató je projevem dosažení rovnováhy mezi přítokem Ca^{2+} (depolarizačním proudem; ionty prochází kanály L typu) a vytékáním K^+ (hyperpolarizačním proudem; specifické kanály aktivované intracelulárně zvýšením hladiny Ca^{2+}). Druhý typ myenterických oscilací membránového potenciálu vzniká v cirkulární svalovině těsně pod svalovinou podélnou s frekvencí okolo 20/min.

8.5.1.3 Rychlost pasáže tlustém střevem

Přechod nestrávených částic od ileocekální chlopně po rektum trvá obvykle 2–3 dny. Rychlost pasáže významně ovlivňuje složení potravy. U Evropanů s minimálním příjmem nestravitelného podílu potravy (celulosa, hemicelulosa, lignin, pektiny atd.) i déle než je uvedený průměr a naopak u afrických vesničanů, kde vláknina tvoří převážnou část objemu potravy, jen okolo 36 hodin. S tím souvisí v průměru více než 4násobná hmotnost jejich stolice (480 g). Nestravitelné složky potravy tedy zvyšují, nejspíše svým objemem, motilitu.

8.5.1.4 Defekace

Rektum je po většinu času prázdné, protože četné segmentální kontrakce, při uzavřeném análním kanálu posunují potravu zpět do sigmoidea a navíc je mezi rektem a sigmoideem slabý funkční svěrač. **Naplnění rekta a tlak** před defekací reflexně **relaxují vnitřní svěrač** a zároveň vyvolají **kontrakci** příčně pruhovaného **zevního svěrače**. Roztažení rekta také **spustí myenterický reflex**, který s podněty běžícími myenterickým plexem do sigmoidea a colon descendens způsobí **vznik velké peristaltické vlny** tlačící obsah dále do anu (**vnitřní defekační reflex v kolon**).

Parasympatický defekační reflex (centrum – sakrální segmenty míchy) výrazně zesiluje **peristaltické vlny a relaxaci vnitřního svěrače**. Pokud **volní složka**, která z vyšších etází CNS efektivně ovládá sakrální reflexní systém, povolí vyprázdnění, dojde k **relaxaci zevního svěrače**. S tím je obvykle spojen hluboký nádech, uzavření glotis a další **zvýšení nitrobřišního tlaku** kontrakcí břišních svalů (**břišní lis**). Souhra všech faktorů a otevření obou svěračů umožní účinné vyprázdnění. Pokud by se zevní svěrač neotevřel, dojde během několika minut k vyhasnutí reflexu.

8.5.2 Sekrece

Epitel kolon má nižší pasivní prostupnost pro vodu a elektrolyty (klesá od slepého střeva k rektu) než epitel tenkého střeva. Jedním z důsledků tohoto zvýšeného odporu vůči pasivnímu přestupu iontů je tedy i větší elektrický odpor. To je při aktivním transportu Na^+ z lumen do intersticia příčinou většího potenciálového rozdílu mezi luminální a abluminální stranou střevního epitelu (viz Ohmův zákon) než v tenkém střevě.

Sekrece v tlustém střevě je menší než ve střevě tenkém a převažuje při ní uvolňování **hlenu** množstvím mucinosních buněk a HCO_3^- secernovaného epiteliiemi výměnou za resorbovaný Cl^- . Tím že je mucin lepkavý podílí se hlen na tvorbě formované stolice. Sekrece hleny se **zvyšuje po místním taktálním dráždění a aktivaci parasympatiku**. Zvýšení tvorby hleny může být velmi výrazné. **Toxiny a bakterie dráždí sliznici**, což vede k velké sekreci vody a elektrolytů. Je to ochranná reakce, která má noxu naředit a odplavit. Zevním projevem je **průjem**. Při ztrátách žlučových kyselin do tlustého střeva mohou vznikat **chologenní průjmy**.

8.5.3 Vstřebávání v kolon

Tvorba stolice souvisí i se vstřebáváním – resorpcí (90 % objemu chymu přesunutého z tenkého střeva). Uvádí se, že z tlustého střeva se může vstřebat do 5 l tekutin (**funkční rezerva**). Při větším přísunu z ilea již kolon nestačí a dochází k **průjmu** z „**přelití**“. Aktivní resorpci vody a elektrolytů vyžaduje i to, že epitel v kolon je díky úzkým pórům těsný. Na^+ se do buněk dostává kanály na lumenální straně díky svému koncentračního gradientu (množství Na^+ v lumen je přibližně stejné jako v extracelulární tekutině), který udržuje Na^+K^+ ATPáza na bazolaterální straně epitelu. Membránou buněk voda prostupuje pomalu a „tight junctions“ mezi buňkami brání zpětnému toku Na^+ do lumen (i větším paracelulárním přesunům vody). Potenciálový rozdíl, který takto vzniká může pod vlivem aldosteronu dosahovat až -60 mV (běžně -30 mV). K^+ přecházejí do lumen podél potenciálového gradientu přes tight junctions (mají malou hydratační sféru) i příslušnými kanály na lumenální membráně epitelu. S chymem přichází více Na^+ a méně K^+ než odchází se stolicí a **Na^+ ve stolici je tedy v nižší koncentraci než K^+** (K^+ 90 mmol/l a Na^+ 40 mmol/l). Vzhledem k obvykle malému objemu stolice to nevede k velkým ztrátám. Ani při průjmech s příčinou v tenkém střevě však ztráty nejsou velké. Díky velké rychlosti pasáže při průjmu se totiž v tlustém střevě se draslík nestihne dostat do stolice a jeho koncentrace ve stolici klesá proti normě.

8.5.4 Složení stolice

Stolice je normálně tvořena ze 3/4 vodou. Zbytek obsahuje mimo další anorganické látky (10–20 %) v průměru okolo 30 % mrtvých bakterií, 2–3 % bílkovin, 10–20 % tuků z bakterií a oloupaných epitelu a nerozložené hrubé vlákniny potravy, části trávicích šťáv (např. žlučové pigmenty) a zbytky epitelu. Zápach stolice je individuální, závisí na bakteriální aktivitě, potravě a přítomnosti indolu, skatolu, merkaptanů a sirovodíku.

8.5.4.1 Bakterie v kolon

Bakterie se nacházejí i v tenkém střevě, kam se dostávají převážně ascendentně, a je jich tam však nesrovnatelně méně než v kolon. Bakterie tlustého střeva jsou obligátní anaeroby. Aerobní formy jako *E. coli* tvoří jen 1 % z celkového počtu bakterií. Jejich množství je obrovské, protože mohou tvořit až 50 % suché hmotnosti stolice. Anaeroby jsou schopny rozštěpit poměrně velkou část rostlinné vlákniny na mastné kyseliny s krátkým řetězcem, které se mohou pasivně vstřebat neiontovou difuzí (u skotu je to významný zdroj energie). Bakteriální aktivitou vznikají i některé vitaminy (thiamin, riboflavin, B_{12} a K). Význam jejich tvorby bakteriemi tlustého střeva je, snad s výjimkou vitamínu K, diskutabilní. Při životních pochodech bakterií vznikají i různé plyny jako CO_2 , H_2 , H_2S a metan, které jsou součástí střevních plynů. Bakterie také způsobují snížení pH, které je vyrovnáváno sekrecí HCO_3^- .

8.5.4.2 Střevní plyny

Plyny se do trávicího traktu dostávají se spolykaným vzduchem a zčásti i difuzí z krve, dále jsou tvořeny bakteriemi tlustého střeva. Spolykaný vzduch tvoří ve fundu velkou část „žaludeční bubliny“, dobře patrné na RTG snímcích. Spolykaný vzduch se v tenkém střevě z velké části vstřebává. Většinu střevních plynů tvoří dusík ze spolykaného vzduchu a difuze z krve, vodík, metan, oxid uhličitý a určité množství kyslíku.

Bakterie produkující vodík se nacházejí prakticky v celém kolon a tvoří jej převážně z nestrávených a nevstřebaných cukrů. Vzhledem k tomu, že se prakticky všechny plyny z tlustého střeva vstřebávají v malých množstvích do krve může být nález většího množství vodíku ve vydechovaném vzduchu signálem (i testem) malabsorpce některého ze sacharidů. Většinou se však jedná o příjem nestravitelných oligosacharidů v potravě (např. fazole – *stachyosa* a *rafinosa*). Pokud je ve střevních plynech i zbytek kyslíku ze spolykaného vzduchu, může vyniknout třaskavá směs nebezpečná při termokauterizaci.

Metan vzniká u dvou třetin lidské populace pouze v malém množství, variace v množství se však v čase projevují i u daného jedince. Celkem se ve tlustém střevě tvoří 7–10 l střevních plynů denně, toto množství se vstřebáním sníží na cca 0,6 l. Zvýšené uvolňování střevních plynů (**flatulence**) většinou nebývá způsobeno jejich zvýšenou tvorbou, ale zvýšením motility tlustého střeva. Nahromadění plynů v obou ohbích může vyvolat kruté bolesti simulující i jiná onemocnění.

Zápach stolice je individuální, závisí na bakteriální aktivitě, potravě a přítomnosti indolu, skatolu, merkaptanů a sirovodíku. Díky vstřebání do krve se přítomnost odorantních látek projevuje i v dechu – např. *foetor hepaticus*, objevující se při postižení jater, která nestačí metabolizovat vstřebané merkaptany.

8.6 Obecné principy motility GIT

Pohyby GIT s výjimkou úst, horní části jícnu a zevního svěrače anu vykonává hladká svalovina. Ta je schopna jednak spontánních rytmických kontrakcí a jednak přímé reakce na pasivní protažení (stah). Integrace této činnosti s nároky trávení a vstřebávání probíhá jednak na úrovni vlastního nervového a endokrinního systému GIT a jednak působením vegetativního nervového systému. Pohyby vykonávané jednotlivými orgány, tak jak byly popsány v příslušných kapitolách mají mnohdy podobnou podstatu.

8.6.1 Hladká svalovina GIT

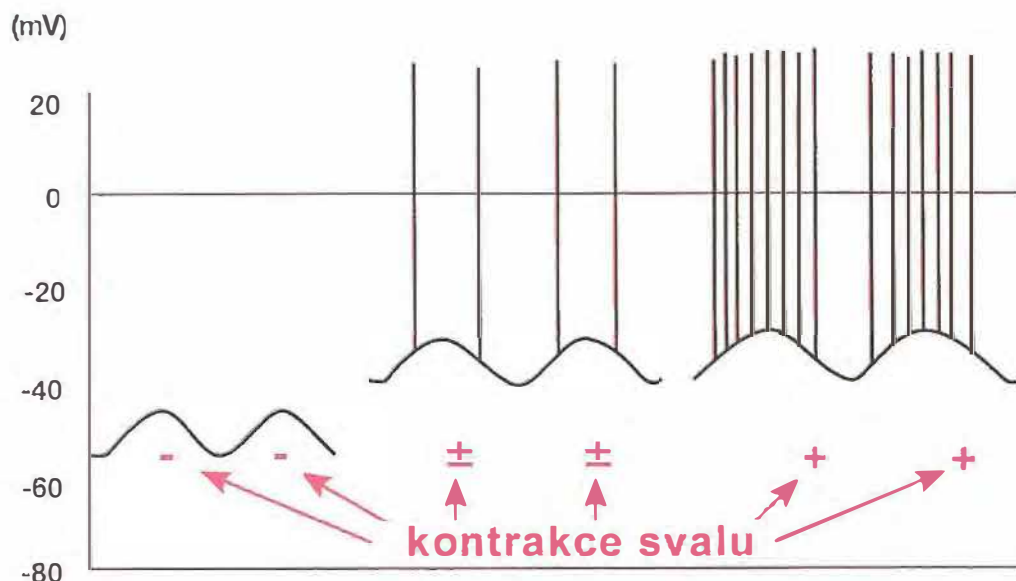
Stavba celé stěny GIT se poněkud liší oddíl od oddílu (viz učebnice histologie a anatomie). Samotné buňky hladké svaloviny trávicí trubice mají jen jedno jádro, jsou 2–5 μm široké a okolo 100–500 μm dlouhé. Podobají se buňkám hladké svaloviny

cév. Na jejich povrchové membráně je množství povrchových buněčných receptorů a vytváří četné drobné vchlípeniny. Neurotransmitery, hormony i farmaka mohou způsobovat změny v intracelulární koncentraci vápníku, aniž mění polarizaci povrchové membrány. Mimo to, že přímo ovlivňují činnost iontových kanálů, některé z nich stimulují uvolňování intracelulárních mediátorů (druhý posel – „second messenger“), které dokáží měnit aktivitu iontových kanálů, membránových iontových pump a nebo samotných kontraktilních proteinů.

8.6.1.2 Bazální elektrický rytmus

Buňky hladké svaloviny jsou schopny rytmicky měnit transmembránový potenciál – vytvářet tzv. **bazální elektrický rytmus (BER, nebo PSP – pacesetter potential, nebo BOR – bazální orgánový rytmus)**, který bývá také označován jako tzv. pomalá vlna (**slow wave**). Vlny **BER nemusí být vždy spojeny s motorickou aktivitou** příslušné části GIT. Případné kontrakce signalizuje **salva hrotových akčních potenciálů** nasedajících na vlnu.

Motorická odpověď svaloviny **na BER** (žádná odezva, slabá nebo silná kontrakce) **závisí na výchozí úrovni polarizace membrány** a dosažení **prahu pro vznik akčních potenciálů** (obr. 8.20). Je výsledkem interakce BER s nervovým a endokrinním systémem řízení GIT. Pravděpodobnost vzniku kontrakce je zvyšována excitačními nervy (a hormony) a snižována inhibičními nervy (a hormony). Rytmické kontrakce částí GIT jsou vždy ve fázi s rytmem BER. **BER určuje** tyto vlastnosti peristaltiky: **frekvenci, směr a rychlost šíření**; s tím souvisí i vzdálenost, kam kontrakce dojde.



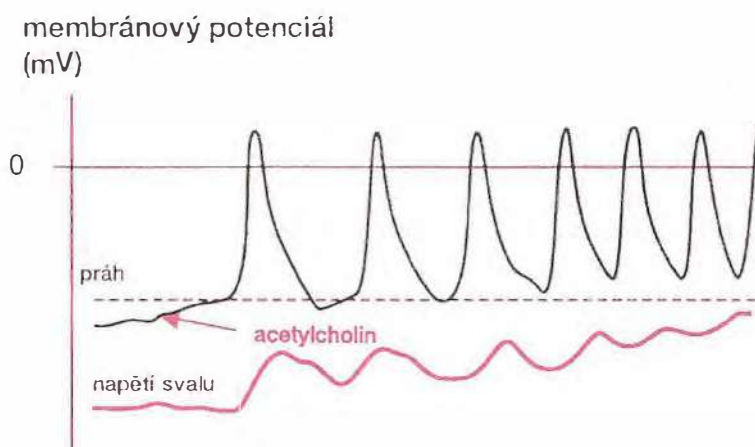
Obr. 8.20 Membránový potenciál buňky hladkého svalů GIT

Vlny bazálního elektrického rytmu (BER) v souvislosti se vznikem akčních potenciálů a kontrakcí svalu.

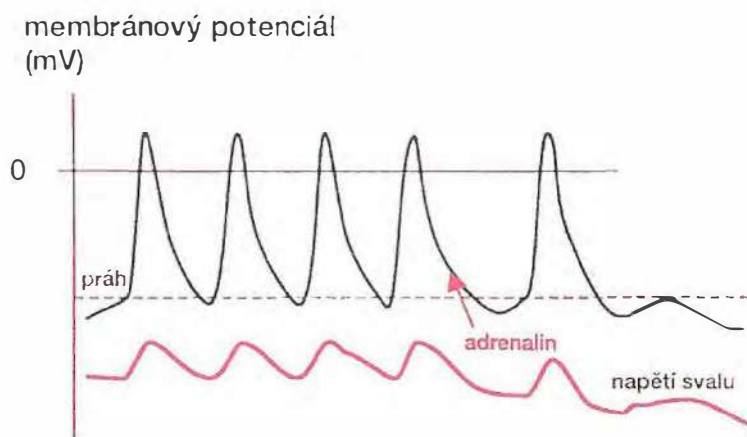
Frekvence vzniku vln BER v jednotlivých částech GI traktu: žaludek 3/min; duodenum 15–18/min; ileum o něco pomaleji než duodenum; kolon 3/min. Ve všech částech GIT osciluje membránový potenciál některých buněk o něco rychleji než u ostatních. Tyto buňky pak slouží pro ostatní jako **pacemakery**.

Amplituda depolarizačních vln BER se při klidovém membránovém potenciálu -65 mV pohybuje okolo 10–15 mV.

Při depolarizaci podélné svaloviny na určitou – prahovou úroveň, začnou vznikat akční potenciály superponované na vlně BER. Po krátkém zpoždění následuje obdobný děj v kruhové svalovině. Akční potenciál je obvykle následován kontrakcí a vzestupem intraluminálního tlaku. To je na obrázku 8.21 modelováno aplikací acetylcholinu (ACh), který také způsobí vlnu depolarizace se superponovanými akčními potenciály. Hyperpolarizaci a postupné snižování frekvence až útlum vzniku akčních potenciálů je možno modelovat pomocí adrenalinu (obr. 8.22).



Obr. 8.21 Změny polarizace membrány, frekvence akčních potenciálů buňky hladkého svalu GIT a záznam jejich kontrakcí po aplikaci acetylcholinu



Obr. 8.22 Změny polarizace membrány, frekvence akčních potenciálů buňky hladkého svalu GIT a záznam jejich kontrakcí po aplikaci adrenalinu

Původ **BER** je pravděpodobně **myogenní**, objevuje se i při bloádě nervového přenosu. BER vzniká nejdříve v podélné svalovině, kterou pak následuje svalovina cirkulární (výjimka je v kolon). Pro vznik BER jsou důležité Cajalovy intersticiální buňky. Vlny BER se mezi buňkami hladké svaloviny šíří nexy.

Hladká svalovina **GIT pracuje formou tonických a rytmických kontrakcí**. Rytmické kontrakce souvisejí s vlnami BER. **Tonické kontrakce** trvají minuty až hodiny, jejich intenzita v čase kolísá. **Nervové řízení** má jen malý přímý vliv na vznik a udržování tonických kontrakcí. Trvalý intraluminální tlak v určitém segmentu odpovídá intenzitě tonického stahu místní hladké svaloviny. U sfinkterů odpovídá velikost tonického stahu velikosti odporu, který příslušný svěrač klade dalšímu postupu tráveniny. Na snižování tonu svěračů se **nervový systém** podílí přímo. Kontrakce tří speciálních sfinkterů (pylorický, ileocekální a vnitřní svěrač anu) je pod vlivem sympatiku.

Stahy kruhové svaloviny, zodpovědné za posun tráveniny, se mohou objevit ve kterékoliv části tenkého střeva a posunují se aborálně na rozličné vzdálenosti rychlostí cca 2–3 cm/s (**peristaltika**).

8.6.1.3 Funkční rozdělení hladké svaloviny

Hladká svalovina GIT není všude stejná.

Tonický typ. Vyskytuje se v orgánech určených jako zásobníky (např. žaludeční fundus, žlučník, tračník). Umožňuje přizpůsobení objemu GIT skladovanému objemu tráveniny a na druhé straně trvalým tlakem tyto zásobníky pomalu vyprazdňuje. Akční potenciály buněk tohoto typu mají plató způsobené prostupem iontů Ca^{2+} podobně jako buňky myokardu. Na plató mohou nasedat hrotové potenciály. Kontrakce jsou vyvolávány hlavně působením ACh z nervových zakončení. Jejich přímým podkladem jsou uvedené akční potenciály s plató, včetně eventuelní hrotové složky. Adrenergní stimulace kontrakce přes β -receptory tlumí (možná je i lehká aktivace pomocí α -receptoru). Funkci této svaloviny ovlivňují i různé peptidy GIT. Nepůsobí na ni farmaka blokující určité kanály pro Ca^{2+} .

Fázický typ. Nachází se ve většině oddílů GIT. Má vždy svůj bazální elektrický rytmus (BER). Míchá a posunuje chymus. Membránový potenciál tedy kolísá – projevují se vlny BER, na které často nasedají hroty (z velké části způsobené proudem Ca^{2+} přes membránu). Převažuje spontánní myogenní aktivita s kontrakcemi způsobenými kalciovými akčními potenciály. Nervový systém činnost této svaloviny spíše jen moduluje. Děje se tak stejně jako u předchozího typu – cholinergní podnět stimuluje, adrenergní tlumí. Podobně působí i peptidy GIT. Působení farmak na motilitu se liší podle jejich schopnosti zablokovat Ca^{2+} proudy a tím i kontrakce.

8.6.2 Řízení pohybů GIT

V řízení změn polarizace povrchové membrány, která je rozhodující pro vznik stahů, se prolínají zmíněné vlivy nervové, humorální, mechanické a vlastní aktivita svalových buněk. Depolarizace a následně i pohyby hladkých svalů vznikají také jako reakce na jejich protažení (**myenterický reflex** viz dále). Rychlost šíření kontrakce vzniklé v důsledku myenterického reflexu je přibližně 4 mm/s a její trvání se pohybuje mezi 1 až 7 s.

Motilitu (hybnost) GIT řídí:

1. nervový systém GIT tvořený nervovými plexy (*plexus myentericus* s podřízeným *plexus submucosus*; neuronů ve stěně GIT je téměř stejně jako v míše),
2. vnitřně sekretorický systém GIT (existuje i vliv klasických endokrinních systémů mimo GIT),
3. autonomní nervový systém (sympatikus a parasympatikus).

8.6.2.1 Ovlivnění GIT centrálním nervovým systémem

GIT je spojen s CNS pomocí parasympatiku a sympatiku. Většinou se nejedná o jeho přímé řízení, ale o ovlivnění nezávislé aktivity jeho nervového systému a para- a endokrinních buněk. **Parasympatikus** obecně **excituje** svalovinu stěny GIT a **facilituje** převážnou část místních reflexů. **Sympatikus** má mnohdy **účinky opačné**. Podstatné jsou tři výjimky z tohoto pravidla – stimulace **sympatiku excituje**:

1. ileocekální svěrač,
2. *m. sphincter ani internus*,
3. vlákna *muscularis mucosae*.

Přímo na svalová vlákna působí jen málo adrenergických vláken. Ta spíše moduluji aktivitu některých neuronů myenterického plexu. Tyto neurony bývají peptidergní a jejich zakončeními uvolňované látky jsou totožné s některými hormony GIT a zároveň i s látkami popsány v neuronech CNS (vazoaktivní intestinální peptid – VIP, substance P, enkefaliny, endorfiny, somatostatin, ...). V GIT ovlivňují propulsi tráveniny, otevírání svěračů a dokonce působí receptivní relaxaci žaludku (a snad i **žaludeční peristolu** – lehký tonický stah po naplnění) během jeho plnění (viz tab. 8.1 a 8.2).

8.6.2.2 Vlastní nervový systém GIT

Ve sliznici GIT se nacházejí chemoreceptory a mechanoreceptory (i ve svalovině). Z nich vychází signály pro vznik místních reflexů a uvolnění hormonů. Varikozity na nervových vláknech představují neuroefektorová, motorická zakončení. Do cirkulární svaloviny tak přicházejí excitační i inhibiční podněty (do podélné jen excitační). Přehled neurotransmiterů v GIT je uveden v tabulce 8.3. V příčně pruhované svalovině jsou excitační a inhibiční mechanismy aktivovány ještě v nervovém systému (před vstupem do svalu; např. Renshawovy bb.).

Na povrchu nervových, svalových a exo-, endo- a parakrinních buněk jsou membránové receptory. V GIT se dělí do tří skupin:

- receptory pro tzv. „gastrointestinální hormony“ a látky, u kterých se zatím jen předpokládá, že těmito hormony jsou,
- receptory pro lokálně aktivní látky,
- receptory pro neuromediátory.

Také v GIT mají velký význam presynaptické receptory (regulující inhibici nebo facilitaci uvolňování transmiteru).

Tab. 8.3 Přehled zatím známých neurotransmiterů uplatňujících se v GIT

<i>neurotransmitery klasické</i>	<i>noncholinergní a nonadrenergní</i>	
	<i>peptidické</i>	<i>nepeptidické</i>
acetylcholin (+), noradrenalin (+ na α -receptorech, - na β -receptorech)	substance P (+), VIP (-), PHI, GRP (+), enkefaliny (+), endorfiny, somatostatin (-), CCK (+), sekretin, neurotensin, motilin, gastrin, thyreoliberin, angiotenzin, neuropeptid Y (+)	ATP (-), NO (-), adenzin, serotonin (5-hydroxytryptamin) (+), dopamin (-), kyselina γ -aminomáselná (GABA) (-), histamin, glycin, prostaglandiny

Působení (ověřené) uvedených neurotransmiterů na motoriku GIT: (+) – stimulační; (-) – inhibiční; kde není znaménko uvedeno, není zatím určeno převažující působení těchto látek na motoriku, pokud jsou v roli neurotransmiterů

Nervové buňky, nacházející se ve stěně GIT, je obecně možno dělit zhruba do dvou kategorií.

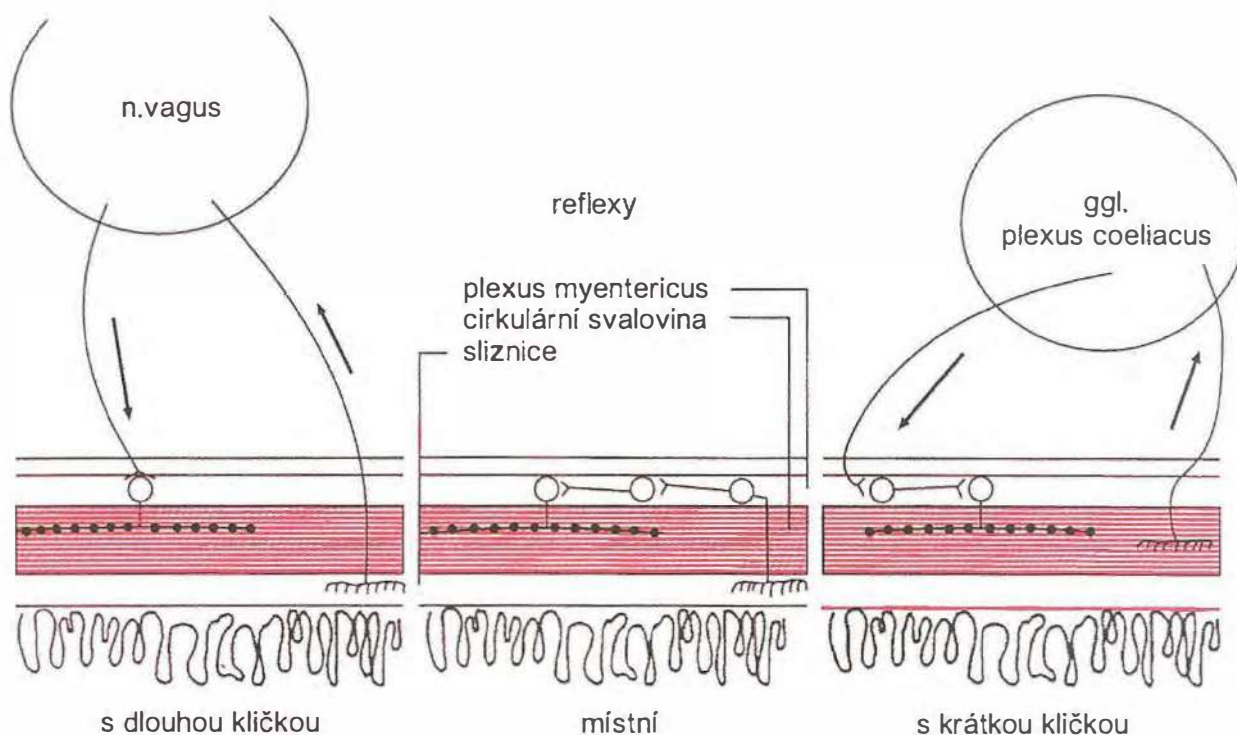
Nejobvyklejší typ neuronu bývá označován jako S nebo Typ I. Neurony tohoto typu jsou zastoupeny v obou nervových plexech. Mohou tvořit salvy akčních potenciálů. Hlavní příčinou depolarizace během akčních potenciálů je u nich transmembránový proud Na^+ , který je možno blokovat tetrodotoxinem.

Méně četný typ II je označován také jako AH. V *plexus myentericus* (řídící pleteň) tvoří třetinu všech neuronů. V *plexus submucosus* nebyl popsán. Depolarizace je způsobena proudem Ca^{2+} , který je možno blokovat kobaltem. U těchto nervových buněk vzniká po několika málo akčních potenciálech dlouhodobá následná hyperpolarisace a z hlediska funkce tedy i dlouhá refrakterní perioda. To je způsobeno kalciumem aktivovaným zvýšením draslíkové vodivosti membrány. Refrakterní období objevující se po několika málo výbojích může být důvodem aborálního postupu aktivace hladké svaloviny.

Oba typy neuronů přijímají informace z nervového systému mimo GIT i z receptorů zažívacího traktu.

8.6.2.3 Funkce řídicích systémů GIT

Projevuje se při vzniku místních reflexů, reflexů tvořených obloukem střevo–prevertebrální ganglia sympatiku–střevo, reflexů s dlouhým obloukem střevo–mícha–střevo (obr. 8.23).



Obr. 8.23 Reflexy uplatňující se v řízení funkcí stěny GIT

8.6.2.3.1 Místní reflexy

Nemají centrum v CNS ani v gangliích autonomního nervového systému. Nepotřebují tedy zevní inervaci a objevují se v celém GIT. Zevní inervace však průběh těchto reflexů ovlivňuje. Charakteristický je **myenterický reflex**: místní distenze zažívací trubice vyvolá již během několika milisekund kontrakci svaloviny. Stejně lze vyvolat **reflexní peristaltickou vlnu (peristaltický reflex)** směřující aborálně. To je místní kontrakce podélné svaloviny následovaná stahem svaloviny cirkulární. Ta se stáhne na orální straně distense a prstenčitý stah se pohybuje análním směrem. O několik cm aborálním směrem ji předchází vlna inhibice vyvolaná nervovou cestou (mediátor je pravděpodobně VIP) excitace s kontrakcí ji následují o 1–2 s později (z AH neuronů viz výše). Tlumení je možné opiáty (snížení uvolňování ACh). Depolarizaci vyvolává i samo natažení svalových buněk. Mechanoreceptory pro reflexní odpověď jsou hlavně výběžky bipolárních neuronů *plexus submucosus* ve sliznici. Jejich axony končí v *plexus myentericus*. Mimo reflexy ovlivňující pohyb GIT sem patří také **některé reflexy lokálně řídicí sekreci trávicích šťáv**.

8.6.2.3.2 Reflexy tvořené obloukem střevo–prevertebrální ganglia sympatiku–střevo

Koordinují činnost větších, nebo vzdálených částí GIT. Jsou to například:

- reflex gastrokolický (po naplnění žaludku velké pohyby tráčníku),
- reflex enterogastrický (tlumící motilitu žaludku),
- reflex kolonoileální (náplň tlustého střeva utlumí vyprazdňování ilea).

8.6.2.3.3 Reflexy s dlouhým obloukem střevo–mícha (nebo mozkový kmen)–střevo

Jsou to například:

- reflex ovlivňující motilitu a sekreční činnost žaludku a duodena,
- reflex vyvolané bolestí, které způsobí útlum celého GIT,
- reflex defekační vyvolávající komplexní pohyby hladké i příčně pruhované svaloviny.

8.7 Endokrinní řízení GIT

Některé **hormony** endokrinních žláz působí i na GIT. Většinou je to jejich **obecné působení** (např. thyroxin, somatotropin, aldosteron). **GIT je cílovou tkání pouze pro parathormon, kalcitonin a vitamin D** a o **glukagonu a progesteronu** se ví, že tlumí motilitu střeva. V buňkách GIT jsou však tvořeny a uvolňovány látky (často polypeptidy), které velmi účinně ovlivňují sekreci trávicích šťáv i pohyby (motilitu). Jsou to **gastrointestinální** nebo obecněji **tkáňové hormony**. „Klasické“ gastrointestinální hormony jsou gastrin, sekretin a cholecystokinin (pankreozymin), které jsou na určitý podnět uvolňovány do krve a působí na svůj cílový orgán endokrinně (tab. 8.4).

Hormony v GIT se uvolňují buď na vagový podnět, nebo aktivací povrchových receptorů na vláskových výběžcích buněk zasahujících do epitelu trávicí trubice, různými látkami z lumen (viz obr. 8.5 a kap. 8.3.1.1). Zpětnovazebné působení plasmatické hladiny hormonů se v GIT podstatněji neuplatňuje. Některé hormony GIT snad mohou přímo působit i v CNS (řízení hladu a sytosti, vlastnosti hematoencefalické bariéry hypotalamu viz). Spojení nervového systému s endokrinní aktivitou GIT ukazuje i to, že polypeptidy jsou často nejen tkáňovými hormony, ale i mediátory uvolňovanými z různých typů nervových zakončení (tab. 8.4). To platí i o shodě membránových receptorů.

Běžněji uváděné **hormony GIT lze** na podkladě shody sekvencí aminokyselin (AMK) v jejich řetězci **rozdělit** zhruba do **dvou skupin**.

První skupinu hormonů tvoří **gastrin a cholecystokinin (CCK)**, které působí na stejný buněčný receptor a jeho aktivace oběma látkami má velmi podobné důsledky. Mají shodný biologicky aktivní pentapeptidamid na COOH-zakončení (-Gly-Trp-Met-Asp-Phe-NH₂). Intensita jejich působení se liší podle specificity receptoru (gast-

Tab. 8.4 Shrnutí účinků a míst vzniku některých gastrointestinálních hormonů

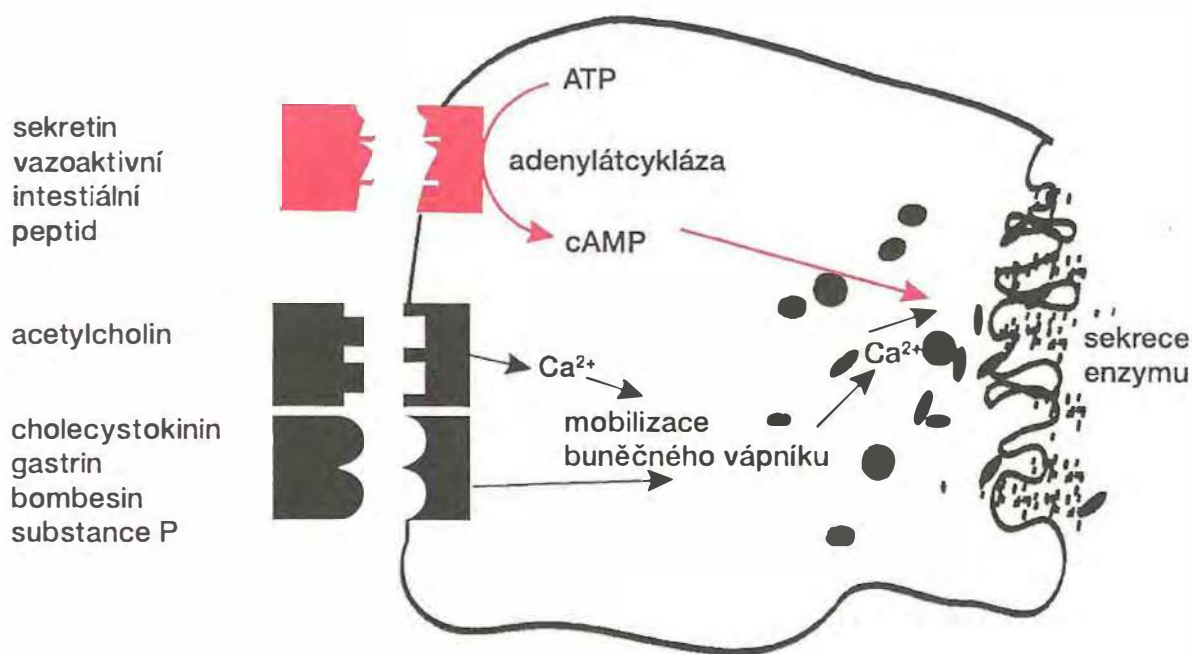
Označení buněk	umístění	produkt	hlavní účinky
A	fetální období – žaludek (tělo)	pankreatický glukagon	↑ glykogenolýzu; ↓ sekreci HCl
G	antrum; duodenum	gastrin	↑ sekreci HCl; ↑ motoriku antra; trofické působení na žaludeční sliznici
D	celý GIT	somatostatin	↓ sekreci žaludku a pankreatu (i jinde)
S	duodenum, jejunum	sekretin	↑ sekreci pankreatu (HCO_3^-); ↓ sekreci žaludeční HCl
I	duodenum, jejunum	cholecystokinin	↑ kontrakce žlučníku; ↑ sekreci pankreatu (enzymy); trofický vliv na exokrinní pankreas
K	duodenum, jejunum	gastric inhibitory polypeptide	↑ uvolňování inzulínu; ↓ žaludeční sekreci HCl
Mo	duodenum, jejunum	motilin	↑ svalové kontrakce
N	ileum	neurotensin	↓ žaludeční sekreci HCl
L	ileum, kolon	enteroglukagon	↓ žaludeční sekreci HCl; snad trofický vliv na střevo

rin výrazněji zvyšuje sekreci v žaludku, CCK silněji působí na pohyby žlučníku). Specificita biologických účinků obou je tedy dána zbytkem molekuly. Iontoforetická aplikace CCK k některým neuronům CNS vede k jejich depolarizaci.

Druhá skupina hormonů vzájemně si podobných svými účinky i sekvencí AMK je reprezentována **sekretinem**. Jemu se podobají **VIP** (vazoaktivní intestinální polypeptid), **glukagon a GIP** (glukóza-dependentní inzulinotropní peptid, starším názvem gastric inhibitory peptide).

Obě skupiny mají v mnoha případech antagonistické účinky. Působí však i synergisticky – to vysvětluje obr. 8.24 na příkladu buňky acinu pankreatu. Hormony první skupiny a ACh zvýší intracelulární hladinu Ca^{2+} druhá skupina aktivuje systém cAMP. Oba tyto děje vedou ke zvýšení sekrece enzymu.

Gastriny patří do skupiny tkáňových hormonů. Objevují se i mimo GIT (např. v CNS). V GIT působí hlavně zvýšení sekrece žaludeční šťávy obsahující HCl a pepsiny a ovlivňují také pohyby GIT.



Obr. 8.24 Stimulace sekrece enzymů hormony, mediátory a nitrobuněčná reakce na aktivaci receptorů

V GIT je gastrin tvořen hlavně tzv. G (gastrinovými) buňkami, převážně ve žlázách antra žaludku. Vzniká i v buňkách Langerhansových ostrůvků pankreatu a sliznice duodena. V největším množství je produkován tzv. gastrin-17 (podle počtu aminokyselin v řetězci). Existuje ještě tzv. velký gastrin (34 AMK) a minigastrin (14), uváděny bývají gastrin I a II. Pro biologickou aktivitu (navázání na receptor a jeho aktivaci) je rozhodující tetrapeptid na konci řetězce -COOH.

Podnětem pro **tvorbu a uvolňování gastrinu** je hlavně **posun pH na alkalickou stranu a mechanické rozepětí antra**. Na řízení jeho sekrece se může podílet zvýšený obsah aminokyselin a peptidů v lumen, vápník, insulinová hypoglykemie, snad i zprostředkovaně katecholaminy. Peptidy, aminokyseliny a kalcium stimulují přímo G buňky. Nervové podněty stimuluující jeho produkci (v období cefalické fáze sekrece) jsou z vagových zakončení převádí na G buňky mediátor **gastrin-releasing peptid (GRP)**. Po poklesu pH je uvolňování gastrinu aktivně tlumeno parakrinním působením somatostatinu z D buněk. Hladina somatostatinu se (na rozdíl od gastrinu) zvyšuje při poklesu pH.

Gastrin zvyšuje sekreci HCl a částečně i pepsinogenů, ovlivňuje sekreci a tvorbu dalších látek (vnitřní faktor), zvyšuje sekreci H₂O a elektrolytů v pankreatu. Má **trofický vliv na sliznici fundu a těla žaludku** (snad i duodena a pankreatu). Ovlivňuje i motilitu trávicího traktu – zvyšuje tonus dolního svěrače jícnu (snad snižuje tonus pyloru), zvyšuje kontrakce žaludku, střev a žlučníku. Ve střevech podporuje vazodilataci. Jeho vzdáleným účinkem je stimulace intersticiálních buněk štítné žlázy k produkci kalcitoninu. Kalcitonin – zase naopak tlumí motilitu GIT, sekreci exokrinního

pankreatu a podílí se na řízení resorpce Ca^{2+} . Gastrin je degradován v ledvinách. GRP se podílí i na řízení pocitu sytosti (viz regulace příjmu potravy).

Cholecystokinin (CCK). Buňky (I) obsahující CCK jsou lokalizovány ve sliznici duodena a jejunu.

CCK se podobně jako gastrin vyskytuje ve více formách označovaných podle počtu AMK – CCK-58, CCK-39, CCK-33, CCK-22 a CCK-8. Ten je i v některých buňkách hypotalamu. Látka podobná CCK byla nalezena v dřeni nadledvin. V mozku člověka (a krysy) se nachází v některých dopaminergních zakončeních jako kotransmitter.

Podnětem **pro sekreci CCK** je obsah **mastných kyselin** (10 uhlíků a více) a odpovídajících monoacylglycerolů, některých **oligopeptidů** i samotných **aminokyselin** a dalších lumenálních faktorů v trávenině v horních částí tenkého střeva. Gastrin-releasing peptid (**GRP** – spíše je to mediátor) také způsobuje uvolnění CCK. Z lumen tvorbu CCK nepřímo tlumí trypsin, snižuje ji také hladovění. Somatostatin parakrinně tonicky tlumí sekreci CCK.

CCK spolu se sekretinem nejefektivněji stimuluje zevně sekretorickou část pankreatu, CCK zvláště acinů (méně buněk duktů). Přečodně zvýší intracelulární koncentraci vápníku a tím spustí sekreci. Zvyšuje obsah enzymů v sekretu. Lehce tlumí žaludeční sekreci. CCK se krví dostává do žlučníku, kde způsobí prudké kontrakce. Zvyšuje také motilitu tlustého střeva. Relaxuje *m. sphincter Oddi* (je také relaxován před vlnou kontrakce duodena – obdoba receptivní relaxace). Předpokládá se, že CCK spolupůsobí při relaxaci žaludku a tlumí i jeho motilitu a snižuje také tonus dolního svěrače jícnu. Účinky antagonistické gastrinu naznačují, že CCK může působit jako jeho slabý kompetitivní inhibitor. Uvádí se také, že lehce tlumí chuť k jídlu.

Sekretin. Sekretin byl prvním identifikovaným hormonem (Bayliss a Starling 1901). Je uvolňován ze slizničních (S) buněk duodena a jejunu. Na rozdíl od CCK a gastrinu existuje pouze jeho jedna cirkulující forma tvořená 27 AMK. Nejvýraznějším podnětem pro **uvolnění sekretinu je pokles intraluminálního pH pod 4,5.** Na stimulaci sekrece mají podíl i mastné kyseliny v chymu. Druhým poslem je pro něj cAMP v buňkách.

Sekretin je spolu s CCK nejefektivnějším stimulatorem pankreatické sekrece (stimuluje hlavně buňky duktů). Zvyšuje sekreci HCO_3^- , vody a iontů (zásaditá šťáva). Podobně působí ve žlučovém systému. V žaludečních žlázách podporuje uvolňování enzymů. Tlumí poněkud žaludeční motilitu (vyprazdňování) a sekreci HCl. Zvyšuje tonus pyloru a snižuje tonus v oblasti kardiie. Tlumí pohyby tlustého střeva.

S uvolňováním hormonů GIT mnohdy souvisí uvolňování neuropeptidů z nervových zakončení v okolí vnitřně sekretorických buněk. Mnohé z nich ale mohou pocházet jak z nervového systému GIT, tak i z jeho endokrinních buněk.

Somatostatin (SS). Má dvě formy s rozdílným počtem AMK (SS-14 SS-28). Je **tvořen D buňkami prakticky v celém GIT.** Nejvíce je ho v antru a horních oddílech tenkého střeva. Je také neurotransmiterem stimulačních vláken pacemakerových

neuronů (v.s.) myenterického plexu (i v kolon). Je i na mnoha jiných místech organismu. V krvi má velmi krátký poločas (cca 2 min).

Podnětem pro jeho tvorbu a uvolňování je **hlavně snížení pH v antru**. Cirkulující hladina SS stoupá i s obsahem tuků a proteinů ve střevech a okyselením obsahu duodena. Pro sekreci z pankreatu je podnětem zvýšení glykemie, hladin AMK, mastných kyselin a gastrinů z horní části trávicího traktu. Hladina žaludečního SS hladověním vzrůstá, intestinální se nemění.

SS působí obecně tlumivě. Snižuje aktivitu G buněk (gastrin), parakrinně snižuje uvolňování insulínu i glukagonu v pankreatu, motilitu žaludku, duodena i žlučníku, snižuje sekreci (i v pankreatu tlumí uvolnění enzymů) a resorpci v GIT (zvláště AMK) a ovlivňuje resorpci elektrolytů. To vede ke zpomalení zpracování živin ze střev. Společně s GIP a VIP přímo lehce tlumí žaludeční sekreci (nepřímo tlumí stimulaci způsobenou gastrinem).

SS je snad totožný s hypotalamickým „Growth hormone inhibitory hormone“, který v adenohypofýze tlumí sekreci růstového hormonu a zčásti i sekreci TSH. Na regulaci uvolňování hormonů z hypofýzy se podílí spolu s luteotrofin liberinem.

Substance P (11 AMK). Patří mezi tachykininy. V GIT se vyskytuje v excitačních vláknech myenterického plexu.

Byla nalezena také ve dřeni nadledvin, ve vláknech vedoucích bolest v zadních rozích míšních, v bazálních gangliích a v hypotalamu. Často se vyskytuje v nervových zakončeních jako kotransmitter, v míše byly nalezena společně se serotoninem (krysa). V GIT působí kontrakce hladké svaloviny (zvyšuje kontrakci dolního svěrače jícnu) a působí na pacemakerové buňky (inhibice inhibice?). V nervovém systému obecně funguje hlavně jako modulátor a neurotransmitter spojený s vnímáním bolesti. Excituje zadní rohy míšní a má zde i dlouhodobé účinky. V kůži působí vazodilataci. Působí také modulačně – redukuje odpověď nikotinového receptoru pro ACh.

Vazoaktivní intestinální peptid (VIP; 28 AMK) je podobný sekretinu (v pankreatu má mnohem slabší účinek, kompetuje se sekretinem o receptor) a zčásti i angiotenzinu II. Je i transmitterem ve stimulačních vláknech myenterického plexu (i kolon) i v cirkulární svalovině jícnu. Nachází se v celém trávicím traktu (i ve slinných žlázách a pankreatu), také v hypotalamu a mozkové kůře, ve dřeni nadledvin a společně s ACh v dalších autonomních gangliích. Podněty pro tvorbu a uvolňování jsou pravděpodobně neurogenní. Způsobuje vazodilataci ve střevě (asi jako transmitter vazodilatačních neuronů). Je také důležitým neuromodulátorem a neurotransmitterem. Ovlivňuje pohyby a sekreci v GIT – působí excitačně na buňky žláz. Lehce tlumí žaludeční sekreci a naopak silně stimuluje sekreci střevní šťávy. Tlumí pohyby žaludku (relaxace kardie a proximální části žaludku). Relaxuje svěrač jícnu a *m. sphincter ani internus*. VIP uvolňovaný v hypotalamu patří mezi prolaktin-liberiny. Mechanismy působení: excitační působení (zvláště v centrálním i periferním nervovém systému). Předpokládají se účinky na pacemakerové buňky GIT (podílí na „inhibici inhibice“). Působí synergicky s noradrenalinem. Zvyšuje aktivitu adenylátcyklázy a tím i intracelulární hladinu cAMP.

Calcitonin gene-related peptid (CGRP) – neuropeptid nachází se v primárních sensorických aferentních nervech a ve vlastních neuronech GIT. Stimuluje uvolňování somatostatinu a tlumí sekreci žaludeční HCl; stimuluje uvolnění ACh (via cAMP). Je tedy schopen ovlivnit exokrinní a endokrinní funkci buněk GIT. Zdá se, že působí vazodilatačně. Může se podílet na nastartování ochranných systémů po chemickém dráždění aferentních nervů provázejícím vystavení žaludeční sliznice bolestivým podnětům.

Pankreatický polypeptid (36 AMK). Tvoří se hlavně v endokrinních buňkách ostrůvků pankreatu a je i mediátorem v nervových buňkách GIT i CNS. Podnětem pro tvorbu a sekreci jsou proteiny potravy a vagová stimulace a dále i podněty shodné pro uvolnění sekretinu a CCK. Tlumí zevní sekreci pankreatu; v souvislosti s podněty k sekreci je význam tohoto mechanismu nejasný. Snižuje účinnost sekretinu a CCK. Zvyšuje tonus svěrače jícnu.

Neurotenzin (13 AMK). Vzniká hlavně ve sliznici ilea a stěně celého střeva. Byl nalezen i v hypotalamu, spolu s noradrenalinem ve dřeni nadledvin kočky a s ACh v preganglionárních vláknech kočky. Podnětem pro jeho tvorbu a uvolňování je hlavně přítomnost tuku v ileu. Tlumí žaludeční sekreci (hlavně HCl) a vyprazdňování žaludku. Působí také vazokonstrikci.

Angiotenzin II (8 AMK). Je i v nervových zakončeních. Vzniká z angiotenzinu I (10 AMK) v plicích. Působí vazokonstrikci (méně žilní). Stimuluje uvolňování aldosteronu. Má převážně excitační vliv. Mechanismy jeho působení jsou různé; účinky jsou i dlouhodobé a mají dlouhou latenci. V GIT zvyšuje kontrakci svěrače jícnu. V hypotalamu stimuluje pití – žízeň. Patří mezi prolaktin-liberiny. Je odbouráván angiotenzinázami.

Glukagon (enteroglukagon; 29 AMK). Vzniká v A buňkách Langerhansových ostrůvků a pravděpodobně i v některých buňkách stěny GIT. Hlavním podnětem pro jeho sekreci z pankreatu je hypoglykemie, hlavním účinkem je zvýšení glykemie díky aktivaci glykogenolýzy v játrech. V GIT snižuje motilitu žaludku, kolon a snižuje i tonus dolního svěrače jícnu. Snižuje sekreci šťáv pankreatu i dalších částí GIT.

Gastrin releasing peptid – GRP (27 AMK). Hlavně jako neurotransmitter. Podobně jako jeho analog bombezin stimuluje uvolňování gastrinu, CCK, pankreatického peptidu, glukagonu, GIP a somatostatinu z endokrinně – parakrinních buněk. GRP snad zprostředkovává uvolnění gastrinu na vagovou stimulaci. Buď sám, nebo spíše zprostředkovaně přes gastrin stimuluje sekreci HCl a pankreatické šťávy. Zprostředkovaně ovlivňuje i motilitu střev. V CNS se podílí na řízení příjmu potravy.

Motilin (22 AMK). Vzniká hlavně ve sliznici horní části tenkého střeva. Je uvolňován během lačnění a na počátku interdigestivního migrujícího myenterického komplexu (fáze III) v duodenu. Motilin snad reguluje kontrakce žaludku a duodena během zmíněného myenterického komplexu. Obecně zvyšuje motilitu žaludku a tonus dolního svěrače jícnu.

Glukóza-dependentní inzulinotropní peptid GIP (42 AMK), též označovaný jako gastric inhibitory peptid (inhibuje sekreci HCl). Pochází hlavně z horní části tenkého střeva. Podnětem pro uvolnění je přítomnost tuků v lumen střeva. Slabšími podněty jsou hydrolyzované cukry, AMK a acidifikace duodena. Lehce tlumí žaludeční sekreci. Při fyziologických koncentracích hlavně podporuje uvolňování insulínu vyvolané působením glukózy.

Peptid YY (36 AMK). Peptidický mediátor, také je v endokrinních a parakrinních buňkách GIT. Je příbuzný pankreatickému polypeptidu. Sekrece je spouštěna tukem v lumen střeva. Tlumí exokrinní sekreci pankreatu a žaludku.

Neuropeptid Y. Inhibiční mediátor pro buňky žláz.

NO, oxid dusnatý. Kotransmitter inhibičních motorických neuronů GIT. Působí pravděpodobně také na synapsích mezi neurony GIT, má i silný vazodilatační účinek.

ATP, adenosintrifosfát. Je kotransmitterem některých inhibičních motorických neuronů GIT.

Endogenní opiáty. Širší skupina vzájemně chemicky příbuzných polypeptidů působících na shodné receptory jako morfin. Obvykle se hovoří o enkefalinech a endorfinech.

Mezi enkefaliny patří met-enkefalin tvořený sekvencí 5 AMK (jedna je methionin; tento řetězec je obsažen v β -endorfinu) a leu-enkefalin také tvořený sekvencí 5 AMK (jedna je leucin; tento řetězec je obsažen v dynorfinu). Mezi endorfiny je možné řadit α -endorfin, β -endorfin, γ -endorfin, dynorfin A, dynorfin B, dynorfiny 1–8, α -neoendorfin a β -neoendorfin.

Rozšíření všech těchto látek je velké, nacházejí se jak v GIT, tak i v celém nervovém systému. V GIT potlačují kontrakce hladké svaloviny (dříve se ke zvládnutí tenezmů při těžkých průjmech používala opiová tinktura). Enkefaliny jsou ve stimulačních vláknech myenterického plexu jako transmittery (pravděpodobně působí na pacemakerové buňky systémem inhibice inhibice). Z těchto látek působí nejsilněji dynorfin (i proti bolesti je účinnější než enkefaliny).

Mechanismy účinků jsou:

1. mechanismus presynaptický – snížení uvolňování excitačního mediátoru,
2. mechanismus postsynaptický – interferují s excitačním transmitterem na jeho receptoru,
3. mechanismus postsynaptická hyperpolarizace – dojde ke snížení EPSP. Zdá se, že interferují s chemicky excitovatelnými kanály pro kationty; mají jakousi antiglutamátovou aktivitu.

Z receptorů na něž působí jsou nejdůležitější: μ -receptor, δ -receptor a κ -receptor. Tyto receptory se hojně nacházejí v hypotalamu a hlavně v preoptické oblasti. Jejich činnost souvisí s udržováním vodní homeostázy, příjmem potravy a cítěním bolesti.

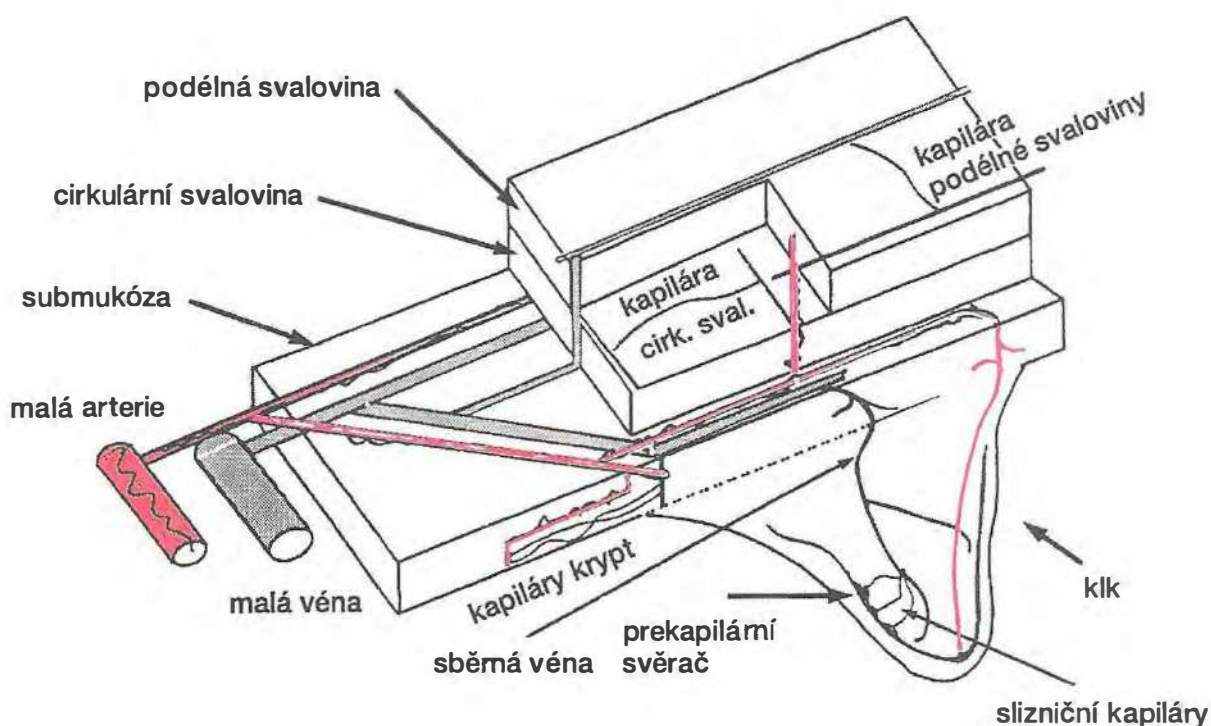
Enkefalinergní kontrola primárního vlákna pro bolest se uskutečňuje v *substantia gelatinosa*. Primární sensorický neuron užívá při spojení s neuronem spinotalamické dráhy jako neurotransmiter substanci P. Vstup do této spinotalamické dráhy je kontrolován enkefalinergním interneuronem, který působí presynapticky.

8.8 Oběh v GIT

Průtok krve GIT je velmi proměnlivý a závisí na náplni a aktivitě jeho částí. Splanchnická oblast může nárazově využívat velkou část minutového objemu srdce.

Krev, která projde touto oblastí (cca 1 100 ml), se **cestou v. portae dostává do jater**. Tato část řečiště je označována jako portální oběh. Přibližně 4/5 portální krve pocházejí ze žaludku a střev. V GIT má **sliznice největší spotřebu energie** a tedy i požadavky na zásobení krví. Její sekreční a resorpční aktivita vyžaduje průtok **cca 2/3 z celkového objemu krve procházejícího cévami trávicí trubice**.

Řízení oběhu v jednotlivých částech GIT je založeno jednak na lokální autoregulaci a jednak na komplexnějším působení endokrinního a nervového systému. Kontrola oběhu sliznicí a podslizničním vazivem je oddělena od kontroly oběhu svalovinou (oba oběhy jsou i morfologicky nezávislé obr. 8.25). Při zvýšení sekrece ze sliznice a jejích žláz se průtok krve sliznicí může zvýšit až osmkrát. Obdobně to platí pro průtok svalovinou v době jejích intenzivních kontrakcí.



Obr. 8.25 Schéma zásobení stěny tenkého střeva krví
Povšimněte si oddělené kapilární sítě klků a krypt.

Významná je potřeba udržet stabilní průtok a tlak krve v GIT. **Změny hydrostatického tlaku totiž mohou posunovat rovnováhy mezi sekrecí a resorpcí tekutin z lumen**. Autoregulační mechanismy udržují **stabilní průtok krve** střevy v rozmezí tlaků v přívodných tepnách pohybujících se mezi 80 a 160 torry. **Regulován je i střední hydrostatický tlak**. Autoregulace se uskutečňuje jednak na **metabolickém základě** (PO_2 , PCO_2 , přítomnost dalších látek relaxuje arterioly a prekapiální svěrače) a jednak **myogenním** (zvýšený transmuralní tlak způsobí kontrakci hladké svaloviny).

Pro autoregulaci je významná stavba cévního řečiště zvláště v tenkém střevě. Arterie pronikající vrstvou svaloviny vytvářejí v podslizničním vazivu cévní plexus (viz obr. 8.25). Z něho je zásobována sliznice a (zpětně) i svalovina stěny GIT. **Změny tlaku ve v. portae** mají pro sliznici (zvláště klky) vážnější důsledky než pro svalovinu. Při oblenění proudu krve (např. u **portální hypertenze**) klky se totiž uplatní protiproudová výměna kyslíku – z kapilár přivádějících krev k hrotu klku stačí při pomalém proudění difundovat kyslík do odvodných kapilár. Na hrot tak přitéká krev s malým množstvím kyslíku a při odtoku se o to ochotněji oxygenuje difundujícím kyslíkem z tkáně. Důsledkem může být až nekróza vrcholů klků. Po průchodu cév z plexu svalovinou jsou klky zásobovány jinými cévami než krypty. Stěna svalových kapilár se liší od slizničních tím, že ve sliznici je bohatě fenestrována, zatímco ve svalech ne, to při změnách tlaku vede k velkým přesunům tekutin.

Nelze pominout ani úlohu **parakrinní a endokrinní regulace peptidickými hormony GIT**. Vazodilataci ve sliznici působí VIP, gastrin, sekretin a cholecystokinin. Některé gastrontestinální žlázy v okamžiku zahájení sekrece, tvoří dva typy kininů – kallidin a bradykinin. Oba jsou mocnými vazodilatačními agens a mají významný podíl na funkční vazodilataci ve sliznici.

Stimulace parasympatiku zvyšuje průtok krve žaludkem a aborálními částmi tlustého střeva při současném zvýšení sekrece žlaz v těchto oblastech. Tento efekt tedy může být druhotný. Stimulace sympatiku naproti tomu má přímý vazokonstrikční účinek na arterioly celého GIT.

8.9 Řízení příjmu potravy

Většina dospělých si po období let až měsíců udržuje poměrně stálou tělesnou hmotnost, množství tukové tkáně a i zásoby dalších živin a látek významných pro správnou funkci metabolismu. Jednoduchým výpočtem energetické bilance lze ukázat jak přesně musí být vyvážen příjem a výdej energie. To zaručuje systém řízení příjmu potravy na základě informací přicházejících z různých tělesných systémů.

Tento typ regulace příjmu potravy bývá označován jako **regulace dlouhodobá** – výživová (nutriční). Dlouhodobá regulace je propojena s **regulací krátkodobou** – potravovou (alimentární), která reaguje hlavně na okamžitý stav (včetně koncentrace živin v tělesných tekutinách) a souvisí výrazně i s účinky příjmu potravy na trávicí trakt (proto je někdy označována i jako regulace periferní nebo nemetabolická). Ta se výrazněji uplatňuje při řízení opakovaného příjmu potravy během dne. Regulační systémy mění svou funkci jak s onemocněním, tak i v závislosti na stáří jedince.

Změny tělesné hmotnosti souvisí se zdravotním stavem a stadiem vývoje jedince. Stálá tělesná hmotnost je znakem rovnováhy mezi příjmem a výdejem energie. Její udržování spočívá v:

- a) řízení příjmu potravy,
- b) řízení energetického výdeje (např. svalové kontrakce),

- c) řízení tělesné teploty,
- d) řízení tělesné váhy.

Příjem potravy souvisí s pocity, které je nezbytné odlišovat. Jsou to **hlad** a **chuť** na jídlo, stejně tak nelze směřovat **hladovění**, kdy jsou již vyčerpávány dlouhodobější energetické rezervy a **lačnění**, které souvisí s vyprázdněním horních části GIT. Regulaci je možno dělit na **aktivaci příjmu potravy** (hlad, chuť, motivace, zvyk) **a na jeho zastavení**. Při návyku přijímat potravu pravidelně, vzniká v příslušné době hlad bez vazby na aktuální nutriční stav organismu. Jedná se o předem plánovaný příjem potravy, jehož velikost závisí na tom, kdy a jak bohaté bývá další jídlo a dokonce i na očekávaném výdeji energie. Na tomto plánovaném příjmu se výrazně podílejí i složky mimo vědomí jedince.

Hlad jsou všechny pocity, které vedou k požití potravy. Skládá se přinejmenším ze tří složek.:

- a) chuti, to jsou pocity téměř libé, související s uvědomováním si žádosti po potravě (i zcela konkrétní). Souvisí s určitou předchozí zkušeností a je spojena s podmíněnými gastrointestinálními reflexy (např. tvorba slin ...). Je ovlivňována i psychickými faktory.
- b) subjektivně nepříjemně pociťovaných vjemů (pocity hladu, např. i hladové kontrakce žaludku) souvisících s delším nedostatkem potravy a
- c) motivace k získání a požití potravy – motivace alimentární, potravní.

Tyto tři složky jsou základem potravního chování. Motivace může vzniknout i bez přítomnosti hladu a chuti.

Složky hladu vyvolávají potravní chování. Během dne dostává člověk periodicky hlad a rychle sní množství jídla, které víceméně vyrovná energetický výdej. Mozek tyto aktivity koordinuje a centrální úlohu při tom hraje **hypotalamus**, kde jsou pro přímou regulaci příjmu potravy důležité dvě oblasti označované jako **centrum hladu** (laterální jádra) a **centrum sytosti** (ventromediální jádra). Bilaterální zničení oblasti centra sytosti vede k vzestupu hladiny insulinu v plazmě, inhibici lipolýzy a k přejídání. Naopak elektrické dráždění této oblasti zvyšuje tonus sympatiku, tlumí sekreci insulinu, aktivuje lipolýzu v tukové tkáni a zastavuje příjem potravy. Laterální hypotalamus dostává vstupy z čichového, chuťového a zrakového systému a vnímá změny v koncentraci glukózy. Jeho oboustranné zničení vede k odmítání příjmu potravy a stimulace naopak k přejídání. Na obě oblasti mohou působit přímo nebo zprostředkovaně jak hladiny živin a metabolitů, tak i specifické signální molekuly. Uvnitř příslušných neuronových okruhů se uplatňují jak klasické neurotransmitery, tak i další specifické kotransmitery a modulátory. Hypotalamus sám však neovlivňuje přímo některé děje při vlastním příjmu potravy, jako jsou tvorba slin, žvýkání, tvorba sousta a polykání. Zde se uplatňuje **mozkový kmen**. V motivačně-emočních dějích souvisejících s příjmem potravy hraje významnou roli **limbický systém**.

Chemické signály informující CNS o změnách stavu vnitřního prostředí daly vzniknout několika teoriím zabývajícími se příčinami aktivace příjmu potravy. Tyto chemické signály souvisí jak s krátkodobou, tak i dlouhodobou regulací příjmu (podněty řídící příjem potravy jsou v tabulce 8.5).

Glukóza je rozhodujícím zdrojem energie nejen pro nervové buňky. Její hladina je proto životně důležitým signálem. U zvířat vede pokles hladiny glukózy k okamžitému příjmu potravy. Vzestup hladiny glukózy vede ke zvýšení elektrické aktivity buněk v centru sytosti a poklesu aktivity v centru hladu. Z těchto nálezů byla odvozena tzv. **glukostatická teorie**. Uvádí se, že určitou roli ve stimulaci oblastí s těmito buňkami má u hladovějícího také menší rozdíl v glykemii mezi žilní a arteriální krví. Glukoreceptory, jejichž aktivace souvisí s pocitem hladu, jsou tedy hlavně v diencefalu, ale podobné receptory nacházíme i v játrech, žaludku a tenkém střevě.

Tab. 8.5 Faktory ovlivňující příjem potravy

<i>Ovlivnění příjmu potravy</i>		
<i>facilitace</i>	<i>potrava</i>	<i>inhibice</i>
Hladové kontrakce žaludku, studené prostředí, snížená hladina glukózy a aminokyselin v plazmě, produkty metabolismu tuků, léky (barbituráty)	Potravné reflexy, smyslová zakončení (čichový epitel...), reflexní centra (kmen), motorické systémy (svaly hlav, žvýkání ...), požívání potravy	Roztažení žaludku, dráždění úst, faryngu, hormony GIT, dehydratace, horko, cvičení, léky (amfetaminy), zvýšená hladina glukózy, aminokyselin, produkty metabolismu tuků, leptin – hormon tukové tkáně

Podobně působí (méně intenzivně) i **hladina aminokyselin** v krevní plazmě. Ze stejných principů vychází i teorie lipostatická, založená na reakci neuronů na hladinu volných mastných kyselin (VMK) v tělesných tekutinách. Vzhledem k tomu, že průměrná hladina VMK je totiž přímo úměrná množství tukové tkáně v těle, nelze předpokládat, že se výrazněji uplatní jako akutní signál pro příjem potravy. Podobně je tomu s uvažovanými účinky hormonu produkovaného tukovou tkání – **leptinu** (viz dále). **Teorie termostatická** je založena na tom, že se část energie potravy mění v teplo, které způsobí tlumení hladu (do jisté míry podobně působí výraznější zvýšení okolní teploty). Pokles teploty naopak zvyšuje příjem potravy, což dlouhodobě vede k ukládání zásobního tuku.

Potravná regulace, označovaná i jako nemetabolická, je spojena se samotným dějem příjmu potravy. Velikost hladu závisí i na zvyku na určitou organizaci příjmu potravy. Regulaci je možno dělit na aktivaci příjmu potravy (hlad, chuť, motivace, zvyk) a na jeho zastavení. Pro tuto regulaci je důležitý:

Předem **plánovaný příjem potravy** (návyk na denní rytmus), jeho velikost závisí na tom, kdy a jak bohaté bývá další jídlo a dokonce i na očekávaném výdeji energie.

Dalším důležitým signálem je náplň horních partií gastrointestinálního traktu – **hladové kontrakce žaludku**, roztažení žaludku nebo duodena dočasně potlačí aktivitu centra hladu. Zastavení příjmu potravy (**pocit nasycení**) je komplikovaný proces. Zvířeti s jícnovou píštělí se potrava nedostává do žaludku a přesto po požití určitého množství zastaví další příjem. Totéž bylo pozorováno i u lidí. Předpokládá se existence „**hlavových faktorů** nebo **receptorů**“ regulujících příjem potravy. Jedná se asi o záznam a vyhodnocení četnosti, intenzity a trvání žvýkání, slinění, polykání, průchodu soust ústy a hltanem atd. Inhibice vyvolaná zpracováním těchto informací je však daleko kratší než inhibice vyvolaná naplněním horních částí GIT a trvá maximálně 20 až 40 minut.

Pocit nasycení u člověka souvisí s působením peptidů podobných bombesinu (jedná se hlavně o gastrin releasing peptid GRP), které se uvolňují jak v hypotalamu, tak z neuronů myenterického plexu žaludku po jeho naplnění. Podobné účinky mají i CCK, somatostatin a glukagon.

Také dlouhodobější nastavení regulátoru příjmu potravy souvisí s funkcí zpětnovazebných systémů. Zde je důležitou součástí zpětnovazebné smyčky protein **leptin** primárně tvořený a secernovaný tukovou tkání. Zvýšení jeho hladiny dlouhodobě snižuje příjem potravy. Receptory pro leptin se vyskytují na povrchu nervových buněk hypotalamu a patří do rodiny receptorů pro **cytokiny**. V této souvislosti je vysoce zajímavé působení dalších cytokinů na příjem potravy a mezi nimi hlavně interleukinu 1 a 1 β , které také snižují její příjem. Mezi látky tlumící váhový přírůstek patří i **melanokortiny** (např. melanocyty stimulující hormon, adrenokortikotropní hormon).

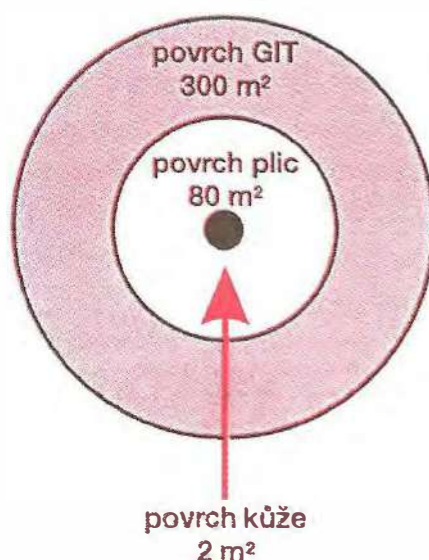
Přímo v hypotalamických neuronálních okruzích se významně uplatňují jako transmittery neuropeptid Y, katecholaminy, serotonin, a histamin. Intenzivně je diskutována i role dalších peptidů i nepeptidických látek mezi něž patří např. galanin, melanin koncentrující hormon, **orexiny** a další.

Podrobná znalost mechanismů signalizace a řízení v systému příjmu potravy bude pravděpodobně jedním z významných prostředků zvládnání poruch příjmu potravy a to nejen těch, které se projevují obezitou o níž se praví, že ji na rozdíl od alkoholu, drog a nikotinu nelze v těle před ostatními schovat.

8.10 Imunitní systém GIT

Největší plochu na níž přichází organismus do kontaktu s látkami přicházejícími ze zevního prostředí tvoří GIT (obr. 8.26). Je tedy vystaven mnoha antigenům jako jsou bakterie, viry a alergeny potravy. Jeho lymfatická tkáň je schopna iniciovat a ovlivňovat různé imunitní reakce, které mají důsledky pro celý organismus. Vzhledem k její důležitosti nepřekvapí její množství, např. ve střevech tvoří téměř 25 % sliznice.

Části imunitního systému a lymfatické tkáně spojené s GIT (MALT – „mucosa-associated lymphoid tissue“) je možno rozdělit do čtyř pododdílů:

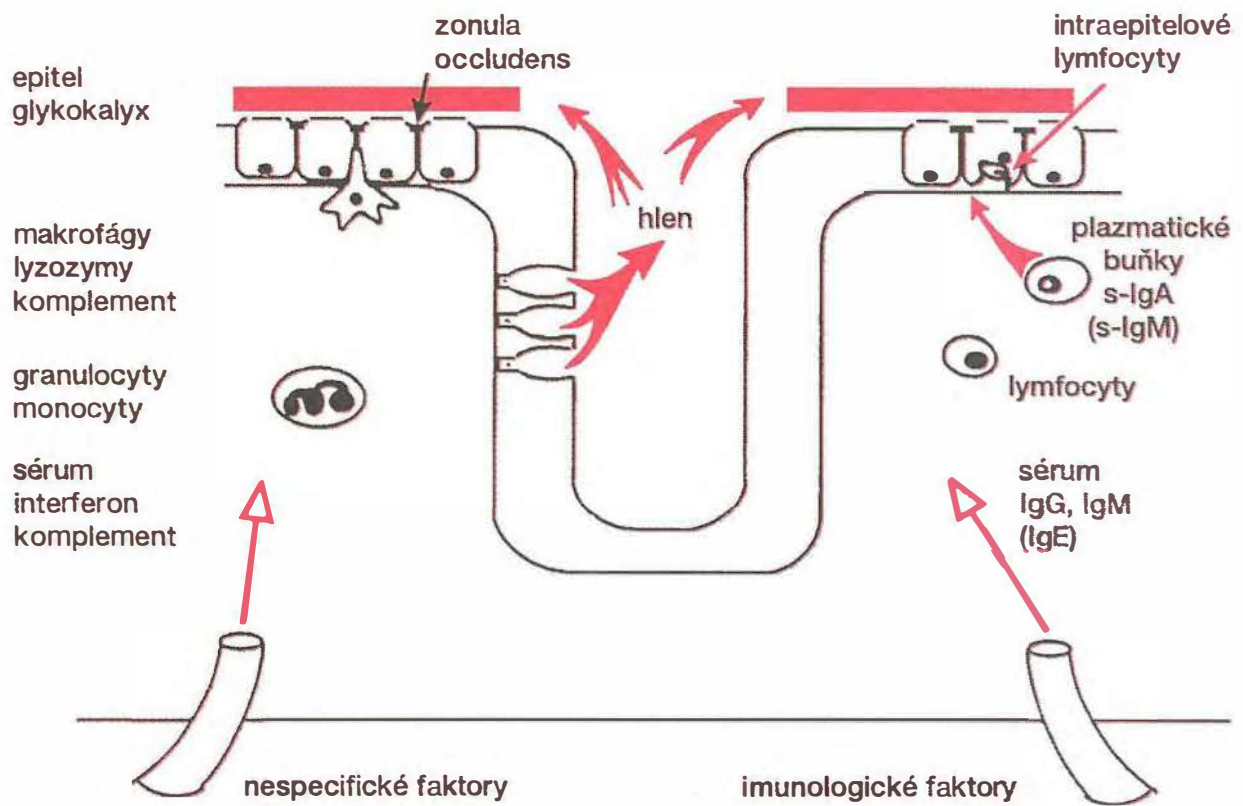


Obr. 8.26 Srovnání celkové plochy povrchu kůže, plic a GIT

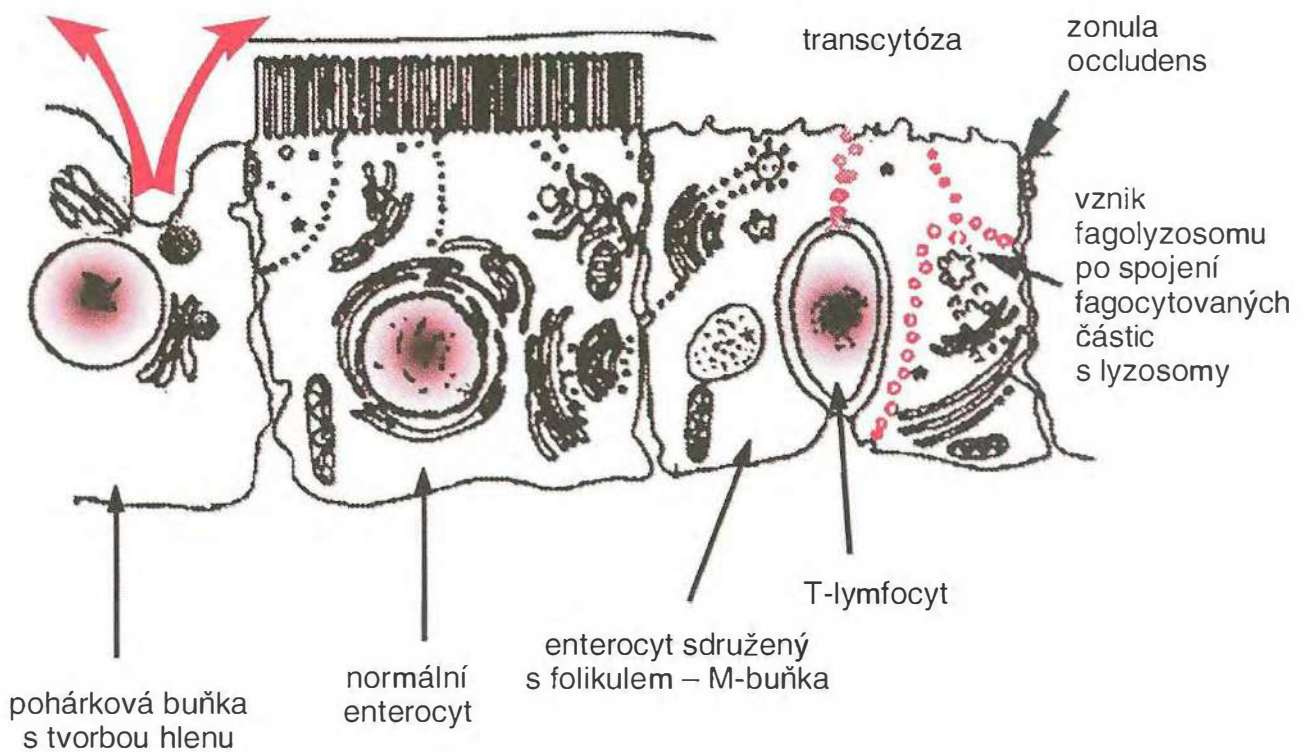
1. **Peyerovy plaky** tvořené lymfatickými folikly, do nichž se ze střev dostávají antigeny. Proti nim produkují folikly protilátky.
2. **Lymfocyty a plazmatické buňky** v lamina propria, které produkují imunoglobuliny (hlavně IgA lišící ve dvou polypeptidových řetězcích od plazmatického IgA, označovaný jako sekreční IgA).
3. **Intraepiteliální lymfocyty** – většinou T – jsou od lumen odděleny pouze spojeními (tight junctions) mezi epitelovými buňkami.
4. **Drenážní systém lymfy a portální krve, mesenteriální lymfatické uzliny a retikuloendoteliální systém jater.**

Základní bariérou proti působení antigenů je neporušená sliznice GIT. K ní přistupují hlen, lysozomy, fagocyty, ostatní buňky a humorální faktory. Tyto mechanické, humorální, buněčné, imunitní a neimunitní ochranné faktory střevní sliznice jsou označovány jako **slizniční blok** nebo **bariéra**.

Slizniční blok není nikdy úplný – spíše kontroluje omezený kontinuální přestup antigenů (obr. 8.27). Tak je tomu u Peyerových plak, které jsou od lumen odděleny specializovaným epitelem (s folikuly asociovaný epitel – FAE) s množstvím **M-buňek**. Ty průběžně internalizují látky z lumen a umožňují prezentaci antigenů. Jsou pravděpodobně obsazeny jen řídké mikroklyky na luminální straně, kde nemají ani **glykokalix**, ale zato jsou hojně zřaseny. **M-buňky jsou propustné pro makromolekuly jak ve směru ze střevního lumen do intersticia střevní stěny, tak i opačně.** Mezi ně i do jejich bazálních vchlípenin se vsouvají **T-lymfocyty**. Do epitelu tenkého střeva se dostává mnoho makrofágů a pod epiteliální vrstvou – v lamina propria – se nacházejí četné **B-lymfocyty**. Ty se po kontaktu s antigeny mohou diferencovat na plazmatické buňky a lokálně produkovat imunoglobuliny (IgA), které jsou opět M-buňkami transportovány k lumen střeva (obr. 8.28). M-buňky se nacházejí i mimo GIT např. v dýchacích cestách.



Obr. 8.27 Ochranná funkce slizniční bariéry



Obr. 8.28 Transcytóza – transport makromolekul z lumen po jejich fago- nebo pinocytóze přes enterocyt do vnitřního prostředí

Imunitní odpověď v GIT sice není vyvolávána pouze bakteriemi, přesto je zajímavé podívat se z tohoto hlediska i na velikost osídlení jeho jednotlivých částí. V ústech je bakterií velké množství a naopak v jícnu se již prakticky žádné nevyskytují. V žaludku je jejich množství redukováno téměř na nulu působením kyseliny chlorovodíkové. Běžně se uvádí, že v tenkém střevu bakterie také nejsou, přesto již v jeho počátečních partiích jich bylo nalezeno 10^2 – 10^3 a tento počet aborálně stoupá přes 10^{12} na začátku k 10^{14} na konci tlustého střeva. V GIT je celkový počet bakterií větší, než je počet buněk v celém těle. To samozřejmě souvisí i s rychlostí pasáže příslušným oddílem a stupněm koncentrace chymu.

Vývoj imunitního systému člověka je komplikovaný. Novorozencům např. schází ochrana pomocí IgA během prvních dvou týdnů života. Osídlování GIT novorozenců bakteriemi začíná hned po porodu. Je zajímavé, že v GIT se s přibývajícím věkem nevyskytuje involuce lymfatické tkáně, jak je to běžné v jiných orgánech. V těchto souvislostech je významný i vývoj apendixu a Waldayerův okruh.

V epitelu klků tenkého střeva jsou 4 základní typy buněk: enterocyty, mucinózní buňky, enteroendokrinní buňky a Panethovy buňky. Všechny jsou deriváty kmenových buněk krypt. Jakmile epitelie vycestují z krypt a dostanou se nad folikul získají vlastnosti odlišné od enterocytů klků. Snižuje se v nich nebo zcela ztrácí aktivitu trávicích enzymů kartáčového lemu, transportní funkci pro glukózu a krátké peptidy a mizí i jejich antibakteriální a antivirové funkce. Objevuje se schopnost endocytózy a výrazné zřasení na bazální straně, kde se usídlují lymfocyty. Je otázka, zda M-buňky pocházejí ze specializovaných klonů v kryptách v blízkosti folikulů. Jisté však je, že pro jejich vznik je rozhodující přítomnost B-lymfocytů. M-buňky jsou schopny k MALT transportovat i celé živé bakterie. Je evidentní, že tyto buňky jsou rozhodující pro přenos informace mezi mikroflórou střeva a lymfatickým systémem. Poruchy všech článků těchto dějů mohou vysvětlovat vznik některých onemocnění GIT.

9 Fyziologie výživy

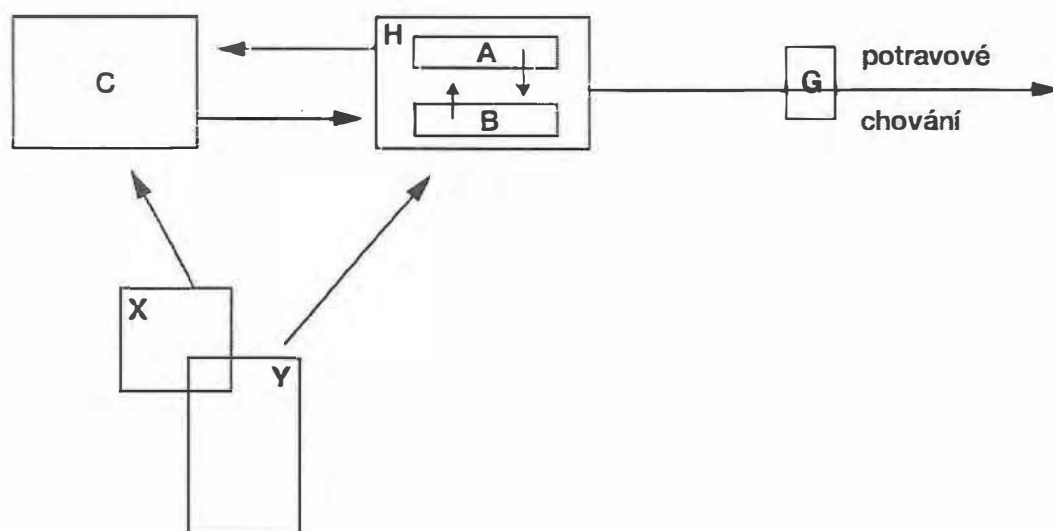
Zdravotní stav obyvatelstva je dnes považován za jeden z nejdůležitějších ukazatelů životní a civilizační úrovně, protože právě do stavu zdraví (včetně duševního) se promítá řada důležitých faktorů, z nichž každý by mohl být považován za zcela samostatný a velmi významný (stav životního prostředí, kvalita potravin, morbidita a mortalita populace, ale rovněž např. konzumace alkoholu či cigaret, stav komunální hygieny či novorozenecká úmrtnost).

9.1 Racionální výživa

Pod pojmem „racionální výživa“ rozumíme soubor znalostí a návodů (technologí) týkající se kvality a kvantity přijímané potravy (a dalších komponent), a to vzhledem k současným i předvídaným nárokům organismu. Racionální výživa tedy musí respektovat požadavky různých věkových skupin, nároky různě stratifikované populace (pohlaví, klima, různost zaměstnání, fyziologický stav organismu atd.). Je to otevřený soubor znalostí se značnou dynamikou, protože i když se těmto problémům v posledních desetiletích věnovalo velmi mnoho pozornosti, naše znalosti jsou neúplné. Otázka výživy je v dnešním světě otázkou prvořadě důležitosti: pravděpodobně dvě třetiny lidstva jsou nedostatečně živeny, tj. jsou vystaveny různým stupňům nutriční deficiencie – od prostého hladovění, hladovění chronického různého rozsahu až po nedokonalou výživu s nejrůznějšími defekty jako je nedostatek vitaminů, minerálů, stopových prvků či esenciálních aminokyselin apod. Sem patří ovšem i ty chyby ve výživě, které jsou nám běžně známy, jako je přejídání vedoucí k obezitě, defekty vyplývající z kontaminace potravy toxickými látkami (olovo, kadmium, bifenyly atd.). Nedostatečnou nutricí mohou trpět i lidé s poruchami gastrointestinálního traktu, alkoholici, lidé ignorující životosprávu a samozřejmě i ti, kteří žijí pod hranicí životního minima. Základní otázkou pro danou populaci je otázka dostatku a dosažitelnosti potravin. Mluvíme o **kvantitativním aspektu výživy**. Je to – stručně řečeno – pokrytí energetických nároků organismu prostřednictvím základních potravin. Při řešení tohoto problému nás ještě příliš nezajímá složení a kvalita konzumovaných potravin spolu s individuálními nároky organismu na všechny ostatní komponenty výživy (**kvalitativní aspekt**). V popředí všeobecného zájmu v současné době ve většině vyspělých zemí je právě tento kvalitativní aspekt výživy.

9.2 Příjem potravy

Příjem potravy je činností řízenou a je proto závislý na aktivitě řídicích hypotalamic-kých center sytosti a příjmu potravy. V laterální části hypotalamu je umístěno centrum pro příjem potravy a je-li stimulováno, dochází k nadměrnému a bezvýběrovému příjmu potravy. Ve ventromediální části hypotalamu se nachází centrum sytosti: je-li toto centrum stimulováno, pak organismus příjem potravy odmítá. Celou situaci schematicky znázorňuje obr. 9.1.



Obr. 9.1 Zjednodušené schéma potravního chování a příslušných center

C – vyšší oddíly CNS, A a B – hypotalamické centrum pro příjem potravy a centrum sytosti.
G – generátor potravního chování

Podstatné vstupy, ovlivňující jak vyšší oddíly, tak aktivitu hypotalamických center (X a Y) (hladové kontrakce žaludku, teplo-chlad, podmíněné reflexy, stav glykemie, humorální vlivy atd.).

Tato základní hypotalamická centra jsou aktivována či naopak inhibována souborem fyziologických informací. Samotný pocit hladu, který vyvolává „potravní chování“ s následným příjmem potravy, je u člověka subjektivně vnímaný stav, který má ovšem zcela objektivní podklad v řadě fyziologických dějů.

Zvýšenou (až patologickou) aktivitou jednoho či druhého centra mohou vznikat stavy, které označujeme jako **hyperfagie – bulimie** (nadměrný příjem potravy), či naopak **anorexie** (trvalé odmítání potravy). Oba dva stavy jsou z klinické psychiatrie velmi dobře známy.

Na potravním chování a jeho vzorci se u člověka velmi významně podílí mozková kůra, dále limbický systém a integrující aktivity retikulární formace. Uvedená hypotalamická centra jsou informována z periferie:

1. Hladovými kontrakcemi žaludku – ty se považují za nejdůležitější informaci aktivizující centrum pro příjem potravy, naopak distenze žaludku vede k pocitu sytosti.
2. Chladové podněty rovněž podporují příjem potravy a naopak (ve velkých vedrech lidé ztrácejí chuť k jídlu).
3. Podobně působí i teplota krve protékající mozkiem: zvýšení teploty snižuje snahu po příjmu potravy a naopak. Za tradičně významné impulzy potravního chování se pokládají hladiny glykemie, případně i aminoacidemie krve protékající hypotalamem. Pokles systémové glykemie stimuluje příjem potravy.
4. Nejen u člověka, ale i u většiny savců se uplatňují výrazně inhibiční či aktivační impulzy z vyšších oddílů centrálního nervového systému, především z mozkové kůry. Ty výrazně modifikují naše potravní chování, potravní zvyklosti, časový rozvrh příjmu potravy, „chuť“ apod.
5. Rovněž některé hormony gastrointestinálního traktu (cholecystokinin, bombesin) nebo další regulační molekuly výrazně modifikují naše potravní chování, pocit sytosti či hladu. Jako nový faktor byl popsána polypeptid leptin, produkováný tukovou tkání a vážící se na receptory v hypotalamu, především v n. arcuatus a n. paraventricularis (nazývaný hormon „sytosti“ nebo hormon informující o stavu tukových zásob). Naopak hypotalamem produkováný neuropeptid (Y) příjem potravy výrazně stimuluje.

9.2.1 Příjem tekutin

Pro příjem tekutin platí analogická pravidla. Subjektivně pociťovaná „žízeň“ evokuje příslušné chování. Centra řídicí podíl tekutin v organismu (izovolemie, izohydrie) jsou rovněž umístěna v hypotalamu, a to v infundibulární části blízko ncl. paraventricularis. Aplikace hypertonického roztoku soli do této oblasti vyvolává pocit naprosto neuhasitelné žízně. Pro akutní stav pocitu žízně má význam produkce slin do dutiny ústní. Rovněž příjem tekutin je u člověka silně modifikován činností vyšších oddílů CNS.

9.3 Bazální metabolismus

Základní energetická přeměň (bazální metabolismus) pokrývá energeticky dostačujícím způsobem všechny vitální funkce člověka (organismu). Veškerá lidská aktivita zvyšuje energetické nároky organismu. Proto jsou sestaveny poměrně dosti podrobné tabulky, vyjadřující energetickou náročnost jednotlivých lidských činností. Z toho vyplývá pak konkrétní potřeba krytí energie potravinami, vztažená na určitý čas – minuta, hodina, den (tab. 9.1, 9.2, 9.3A, B). Takto zjištěné skutečnosti se potom promítají do sestavování jídelníčků pro určité skupiny populace (např. armáda, školní jídelny apod.).

Tab. 9.1 *Přibližný vztah mezi energetickým obsahem některých vybraných potravin a činností člověka (uvedené hodnoty jsou v minutách)*

	<i>doba trvání tělesné aktivity potřebné k výdeji energie přijaté v potravinách (min)</i>					
	<i>prům. energ. obsah (KJ)</i>	<i>klid na lůžku</i>	<i>chůze</i>	<i>jízda na kole</i>	<i>plavání</i>	<i>běh</i>
šunka (50 g)	700	128	32	20	15	9
vepřový plátek	1360	224	60	38	28	16
rybí filé (porce)	340	62	15	10	7	4
kuře pečené 1/4	980	178	45	28	21	12
plnotučné mléko 1/4 l	700	128	32	20	15	9
vejce vařené 1 ks	320	59	15	9	7	4
vejce smažené 1 ks	460	85	21	13	10	6
chléb s máslem	330	60	15	9	7	4
pivo 1/2 l (12°)	960	176	44	28	20	2
karbanátek	1460	269	67	43	31	18
pizza (porce)	750	138	35	22	16	9
smažené brambůrky (porce)	450	83	21	13	10	6
zmrzlina 1/6 l	750	136	34	22	16	9
jablko	420	77	19	12	9	5
pomeranč	290	52	13	8	6	4
mrkev syrová	170	32	8	5	4	2
hlávkový salát	120	23	6	4	3	2
brambor vařený (porce)	420	70	19	12	9	5
džus pomerančový 1/4 l	510	92	23	15	11	6

Tab. 9.2 Průměrný denní energetický výdej

věk		prům. denní energ. výdej (KJ)	prům. denní doporučené dávky		
			bílkoviny (g)	sacharidy (g)	tuky (g)
děti	1–5	6200	55	220	50
	5–10	9000	75	300	65
muži	< 50	12 000	85	420	85
	> 50	11 000	70	330	60
ženy	< 50	9600	75	360	70
	> 50	7500	55	260	55
těhotné		11 000	105	400	75
kojící		12 000	115	410	90

Tab. 9.3A Přibližná energetická spotřeba dospělého člověka

při hmotnosti cca 70 kg	kJ/hodina
spánek	250
psaní na stroji	590
domácí úklidové práce, vaření	720
procházka	840
turistická chůze	1260
chůze do schodů	4600
lehká práce	950
středně těžká práce (v továrnách)	1550–1880
těžká manuální práce	2500–3400

Tab. 9.3B Přibližně vykalkulovaná spotřeba energie u dospělého člověka

při hmotnosti cca 70 kg	Σ kJ/24 h
sedavé zaměstnání (s min. pohybem)	cca 11 000
zaměstnání s mírným pohybem	12 000
svalová námaha mírná	12 600
svalová námaha střední	17 800
svalová námaha velmi silná	> 20 000

9.4 Jednotlivé složky potravy

9.4.1 Sacharidy

Sacharidy patří mezi tzv. levné potraviny, protože náklady na jejich produkci jsou nejnižší. Čím je daná populace chudší, tím výrazněji jsou v jídelníčku zastoupeny sacharidy. Sacharidy, tj. škroby (polysacharidy) a cukry (mono- a oligosacharidy), mají v našem stravování krýt energetickou potřebu asi z 50–55 %. Přitom je žádoucí, aby podíl škrobovin byl podstatně vyšší, podíl čisté sacharózy (řepný cukr) naopak výrazně nižší. Mezi škroboviny řadíme např. rýži, těstoviny, brambory. Z historického hlediska byl podíl škrobů v potravě a tedy i na energetické bilanci člověka v minulosti pozoruhodně vysoký, zatímco podíl cukru prakticky zanedbatelný.

Potraviny patřící do kategorie škrobovin obsahují další důležité látky, jako jsou minerální látky nebo vitaminy (především ze skupiny vitaminů B, ale i vitamin C) a také vlákniny. Přítomnost vláknin (ty jsou ovšem obsaženy hlavně v ovoci a zelenině) je doporučena proto, že podporuje střevní motilitu, střevní sekreci a tedy proces trávení. V neposlední řadě je oceňován jejich vliv na systémovou cholesterolemii a tedy protektivní účinek proti cévním onemocněním – ateropatiím.

9.4.2 Proteiny

Proteiny pokrývají energetickou potřebu člověka asi z 15–20 %. Je zajímavé – opět z historického i evolučního hlediska – že tento podíl proteinů na energetické bilanci člověka byl a je poměrně dosti stabilní, zatímco podíl tuků a čisté sacharózy se výrazně měnil (zvyšoval). Proteiny patří vesměs k dražším potravinám, zejména pak potraviny **živočišného původu** (na rozdíl od levnějších proteinů **rostlinného původu**: sója, hrách, fazole, čočka – tj. luštěnin). Živočišné bílkoviny (masa) mají většinou úplnější spektrum aminokyselin včetně esenciálních (to jsou aminokyseliny, které v lidském těle nelze syntetizovat, jako např. leucin, izoleucin, valin, treonin atd.). Příjem proteinů má být takový, aby byly pokryty všechny potřeby proteosyntetických aktivit v organismu. Energetický význam proteinů je z tohoto hlediska až hlediskem druhořadým. Bilanci proteinů posuzujeme **dusíkovou bilancí**. Rovnovážný stav zaručuje za normálních fyziologických podmínek 0,75–1 g proteinů na kg hmotnosti za 24 hodin, tj. tzv. **bílkovinové optimum**. Všeobecně přijímaným axiomem je, že v období růstu, rekonvalescence, těhotenství, laktace (ale např. i při velmi těžké fyzické práci) musí být přísun proteinů větší, aby byly pokryty v plném rozsahu proteosyntetické (obnovné) potřeby: tak např. u dětí a těhotných žen má činit bílkovinové minimum asi 2,5 g proteinů na kg a den. Tato skutečnost by se měla respektovat, protože při déletrvající proteinové karenci, a tedy negativní dusíkové bilanci, vznikají disproporce mezi proteoanabolickými procesy a jejich stavební úhradou. Příjem bílkovin, a tedy úplného spektra aminokyselin, je nezbytným předpokladem zdravého vývoje orga-

nismu, jeho imunitních schopností a adaptability. Rozpory či problémy vznikají v několika okruzích: spotřeba masa je v naší republice poměrně vysoká (cca 80–90 kg/hlava/rok a v tomto směru se pohybujeme ve skupině států s vysokou spotřebou masa (Švédsko, Německo, Belgie, Rakousko, USA atd.), což je často uváděno jako ukazatel životní úrovně, který je ale nutno brát kriticky. První otázka je otázkou kvality konzumovaného masa. Tak např. podíl mořských ryb je u nás stále malý, stejné tak podíl libových mas (kuřecí, králíčí), i když tyto ukazatele mají vzestupnou tendenci. Tato masa vykazují nižší obsah cholesterolu a tuků (na rozdíl např. od vepřového). Proteiny přijímáme ovšem i v jiných potravinách: luštěniny, mléčné výrobky, vajíčka. Nadbytečný příjem proteinů náš organismus zbytečně zatěžuje (játra, ledviny). Vzniká tedy nejen otázka kolik proteinů skutečně konzumovat, ale rovněž jakých. Např. zastoupení proteinů v uzeninách je nižší, zato zastoupení soli, tuků a cholesterolu je vysoké, takže vyšší konzumace uzenin se jeví jako zcela nevhodná.

9.4.3 Lipidy

Lipidy jsou velmi diskutovanou součástí naší výživy: tvoří přibližně asi 25–30 % energetického krytí našich potřeb. Na lipidy, stejně jako na sacharidy bylo určitou dobu pohlíženo velmi simplifikovaným způsobem jako na tzv. „prázdné kalorie“. Přitom lipidy jsou základní složkou každé buněčné membrány a intracelulárních organel. Mozek a nervové vlákno vykazují vysoké zastoupení lipidů, komplexních tuků, obsahujících kyselinu fosforečnou. Asi 60 % strukturního materiálu bílé hmoty a přes 30 % šedé hmoty mozku tvoří lipidy.

Lipidy představují v lidském organismu beze sporu první a hlavní energetickou rezervu.

Tuky jsou rovněž mechanickou a tepelnou ochranou organismu. Mechanickou proto, že jsou snadno deformovatelné (pružné). Tepelnou proto, že jsou špatným vodičem tepla a tedy dobře tepelně izolují. Mimo tuto vlastnost se na termoregulačních mechanismech mohou podílet tak, že oxidace mastných kyselin v tzv. hnědém tuku (novorozenci jej mají uložen paravertebrálně a interskapulárně) probíhá bez formace makroergních fosfátových vazeb, a tedy energie substrátu (mastných kyselin) je zcela přeměňována na teplo.

Od cholesterolu jsou odvozeny steroidní hormony, od kyseliny arachidonové pak prostaglandiny, prostacykliny a leukotrieny: ty jsou považovány za lokálně působící látky, produkované prakticky každou buňkou (tkáňové hormony). Konečně, jak bylo uvedeno shora, lipidy se zásadním způsobem podílejí na konstituování a konstrukci buněčných membrán (dvojvrstva) a spoluurčují jejich funkční vlastnosti.

Kolik a jaké tuky má člověk konzumovat? Zásadní význam mají především **nenasycené mastné kyseliny o 18 uhlících** (kyselina linolová a kyselina linolenová), které náš organismus neumí syntetizovat a musí je přijímat potravou. Patří tedy do kategorie esenciálních substrátů. Vysoký obsah nenasycených mastných kyselin

(polyenových) v rostlinných tucích (především řady n-6) či v mořských rybách (především řady n-3) činí z uvedených potravin velmi doporučitelné zdroje těchto složek výstavby organismu. Nenasycené mastné kyseliny a ev. další, vznikající od uvedených kyselin elongací a desaturací, jsou pro organismus naprosto nezbytné. Při jejich nedostatku dochází např. k poruchám růstu a vývoje, trpí celková odolnost organismu, jsou postiženy imunitní reakce, zvyšuje se náklonnost k poruchám metabolismu (diabetes mellitus) apod. Jsou postiženy i některé specifické funkce: tak např. nervová tkáň vykazuje vysoké zastoupení jak kyseliny arachidonové, tak kyseliny dokosahexaenové (20 : 4 n-6, 22 : 6 n-3). Rovněž v retině savců bylo nalezeno vysoké zastoupení kyseliny dokosahexaenové.

Vyšší obsah nenasycených mastných kyselin v potravě má příznivý vliv na celkovou cholesterolemii a lipemii a může se tedy projevit protektivním způsobem proti vzniku kardiovaskulárních onemocnění. Konzumace potravin s nižším obsahem cholesterolu a vyšším obsahem nenasycených mastných kyselin spolu s vlákninami a dostatkem vitamínu C, snižuje lipemii, vyvolává přesun koncentrace lipoproteinů ve prospěch skupiny alfa (HDL), majících význam při odklizení cholesterolu z periferie do jater a jeho následné vylučování žlučí. Je znám protektivní účinek např. kyseliny eikosapentaenové (20 : 5 n-3) vůči hemokoagulačním procesům.

Množství nenasycených mastných kyselin, které má být denně potravou přijato je soustředěno především na uvedené esenciální mastné kyseliny. V případě kyseliny linolové je to 1,5 g/24 h, v případě kyseliny linolenové (18 : 3 n-3) je doporučená dávka cca 0,3 g/24 h (jejich vzájemný poměr v potravě má být asi 5 nebo 6 : 1).

Živočišné tuky vykazují všeobecně vyšší zastoupení nasycených (saturovaných) mastných kyselin.

V diskuzi o významu tuků v potravě není ani zanedbatelná ta skutečnost, že vitaminy A, D, E, K jsou rozpustné v tucích.

Elongační a desaturační procesy, tj. syntéza mastných kyselin o delším řetězci a s více dvojnými vazbami než byla kyselina výchozí (linolová a alfa-linolenová), se uskutečňují specifickými enzymy především v jaterní tkáni (ale také např. v mozku).

9.4.4 Minerály a stopové prvky

Minerály a stopové prvky – ač nejsou (stejně jako vitaminy) nositeli energie, jsou absolutně nutnou složkou naší stravy. Tabulka 9.4 uvádí přehled nejdůležitějších minerálů a jejich denní doporučenou dávku. Hlavní biogenní elementy (H, O, C a N) tvoří v organismu přibližně 99,3 % všech atomů, minerály (Ca, P, K, Na, Cl a Mg) přibližně 0,7 % a konečně stopové prvky (Fe, I, Zn, Cu, Co, Se, Mo, F ev. další) jen 0,01 %.

Tab. 9.4 Průměrné denní doporučené dávky minerálů a stopových prvků

<i>minerál</i>	<i>množství v organismu (g)</i>	<i>zdroj</i>	<i>doporučená dávka (g)</i>
Na	100	kuchyňská sůl	3–5
K	150	maso, meruňky, banány, brambory	1–4
Cl	80–100	kuchyňská sůl, zelenina	3,5
Ca	1000–1500	mléko, sýr, luštěniny, ořechy	1,2
P	600–900	ve všech potravinách	1,2
Mg	20–30	ořechy, hrách, mléko, maso	0,4
Fe	4–7	vnitřnosti, vejce, ryby, ořechy, špenát	0,015–0,018
Zn	2–4	maso, játra, vejce, kukuřice	0,015
Cu	0,10–0,15	ořechy, hrozny, vnitřnosti	0,025
I	0,010–0,015	jodovaná sůl, mořské ryby	0,000015

Nejvýznamnější z hlediska nutričních defektů je nedostatek kalcia, železa a jódu. V posledních letech se rovněž akcentuje i dostatečný přívod Mg a Zn. Mg^{2+} je např. nezbytným kofaktorem několika desítek enzymů (nejznámější je např. Mg^{2+} dependentní ATPáza), jeho dostatečný přísun snižuje riziko infarktu myokardu, je antagonistou kalciových iontů.

Nedostatek minerálů nebo stopových prvků nemusí být nezbytně spojován s nedostatečnou výživou. Může se jednat o špatné vstřebávání v důsledku např. porušené motility gastrointestinálního traktu apod. Za fyziologických podmínek nedostatkem Cl, Na, K a fosfátů většinou při běžném jídelníčku netrpíme.

9.4.5 Vitaminy

Přehled vitaminů a jejich chemického názvosloví, doporučené denní dávky a jejich základní fyziologický účinek, či naopak důsledek jejich absence (hypovitaminózy, avitaminózy) jsou zachyceny v tabulce 9.5. Upozorňujeme na některé novější aspekty v účincích vitaminů. Tak např. vitamin C je dnes považován za důležitý a přirozený antioxidant, tj. látku působící proti toxickým vlivům kyslíkových radikálů. Do téže skupiny protektivních látek patří i vitamin E a A (přesněji beta-karoten). I tyto vitaminy jsou proto v současnosti doporučovány popř. i ve vyšších dávkách. Tento jejich **antioxidační účinek** je velmi důležitý. Zvýšená produkce kyslíkových radikálů nebo naopak snížená antioxidační kapacita tkání se nepochybně podílejí při patogeneze četných onemocnění, jako např. postischemické poškození mozku, při karcinogeneze a je diskutován jejich možný význam při procesu stárnutí atd.

Tab. 9.5 Přehled vitaminů, jejich chemické názvosloví a doporučené denní dávky

<i>vita- miny</i>	<i>chemický název</i>	<i>funkce</i>	<i>symptomy avitaminózy</i>	<i>nemoci avitaminózy</i>	<i>zdroj</i>	<i>denní dávka (mg)</i>	<i>roz- pust- nost</i>
A (A ₂)	retinol (3- dehydro- retinol)	zachování ne- porušené fun- kce epit. tkání, chrání zrak	suchost kůže, šeroslepost	xerofthalmie, slepota	mrkev, kukuři- ce, rajčata, me- rušky, list. ze- lenina, játra, mléko, vejce	1–2	rozpu- stné v tu- cích
D (D ₂ , D ₃)	skupina steroid- ních látek, D ₂ – ergo- kalciferol, D ₁ – cho- lecalcife- rol	zvyšuje resorb- ci Ca a P ze střeva, kalcifi- kační proces	rachitida, osteomalacie	deformace kostí, zlomeniny, rachitida	játra, rybí vniřnosti, vejce, máslo	0,025	
E	tokoferol	antioxidační vlastnosti	poruchy růstu, sval. dystrofie, poruchy nerv. systému, steri- lida	nerv. poruchy, opožděný růst	rostl. oleje, li- bová masa, vejce, oves. vločky, ze- lenina	25–30	
K	fytochi- non	katalýza synté- zy II, VIII, IX, X koagul. f. v játrech	nekontrol. he- moragie u no- vorozenců (VII, IX, X)	krvácivost, ne- dostatečná srážlivost, he- patopatie	zelenina, zelí, špenát, kapus- ta, květák, hrách, obilo- viny	0,001	
B₁	thiamin	kofaktor pro aerobní dekar- boxylaci pyru- vátu a ketoglu- tarátu	únava, podráž- děnost, nech- utenství	beri-beri, neuritidy	droždí, obil. klíčky, luště- niny, vniřnosti	1,5–2	rozpu- stné ve vodě
B₂	riboflavin	kofaktor en- zym. systému flavoproteinů	slzivost, ner- vozita, kožní změny	glossitis, stomatitida, dermatitida	mléko, ryby, játra	1,5–2	
B₅	kyselina pantote- nová	součást koen- zymu A	gastritida, en- teritida, průj- my	alopecie, gast- ritida, dermati- tida	obilí, luště- niny, žloutky, vniřnosti, droždí	5–10	
B₆	pyridoxin	koenzym v me- tabolismu pro- teinů	křeč, nevol- nost, deprese	anémie, nerv. poruchy	obil. klíčky, mléko, vejce, maso, zeleniny	2,0	
B₁₂	cyanoko- balamin	stimuluje eryt- ropoézu a čin- nost nerv. sys- tému	příznaky ané- mie, nervozita	perniciózní anémie	produkce střev. flórou, játra, ledviny, mléko, vejce, maso	2–3 µg	

<i>vita-miny</i>	<i>chemický název</i>	<i>funkce</i>	<i>symptomy avitaminózy</i>	<i>nemoci avitaminózy</i>	<i>zdroj</i>	<i>denní dávka (mg)</i>	<i>roz-pust-nost</i>
BC (M)	kyselina listová	vliv na tvorbu č. krvinek a syntézu nukleových kyselin	příznaky anémie, neurol. poruchy	příznaky anémie, nerv. poruchy, opožděný růst	obiní klíčky, zelenina, vnitřnosti, sýry, vejce,	200–500 µg	rozpuštěné ve vodě
H	biotin	účinek na celkový metabolismus	nechutenství, kožní změny	poruchy metabolismu, kožní poruchy	kvasnice, játra, ledvinky, žloutky	200 µg	
PP	niacin	celkový metabolismus, složka NAD a NADP	nechutenství, bolesti hlavy, kožní poruchy	pelagra, anorexie, deprese	kvasnice, ryby, libová masa, obiloviny	20 µg	
C	kyselina askorbová	tvorba kolagenu, vstřebávání Fe, antioxidační vlastnosti	podrážděnost, únava, nespavost	kurděje, náchylnost k infekčním chorobám	zeleniny, ovoce, šípky, citrusové plody	70–100	

Vitamin B₆ (pyridoxin) je považován za nutnou komponentu pro vývoj mozku, jeho kognitivních funkcí. Jeho nedostatek vede totiž k poškození jednoho druhu receptorů.

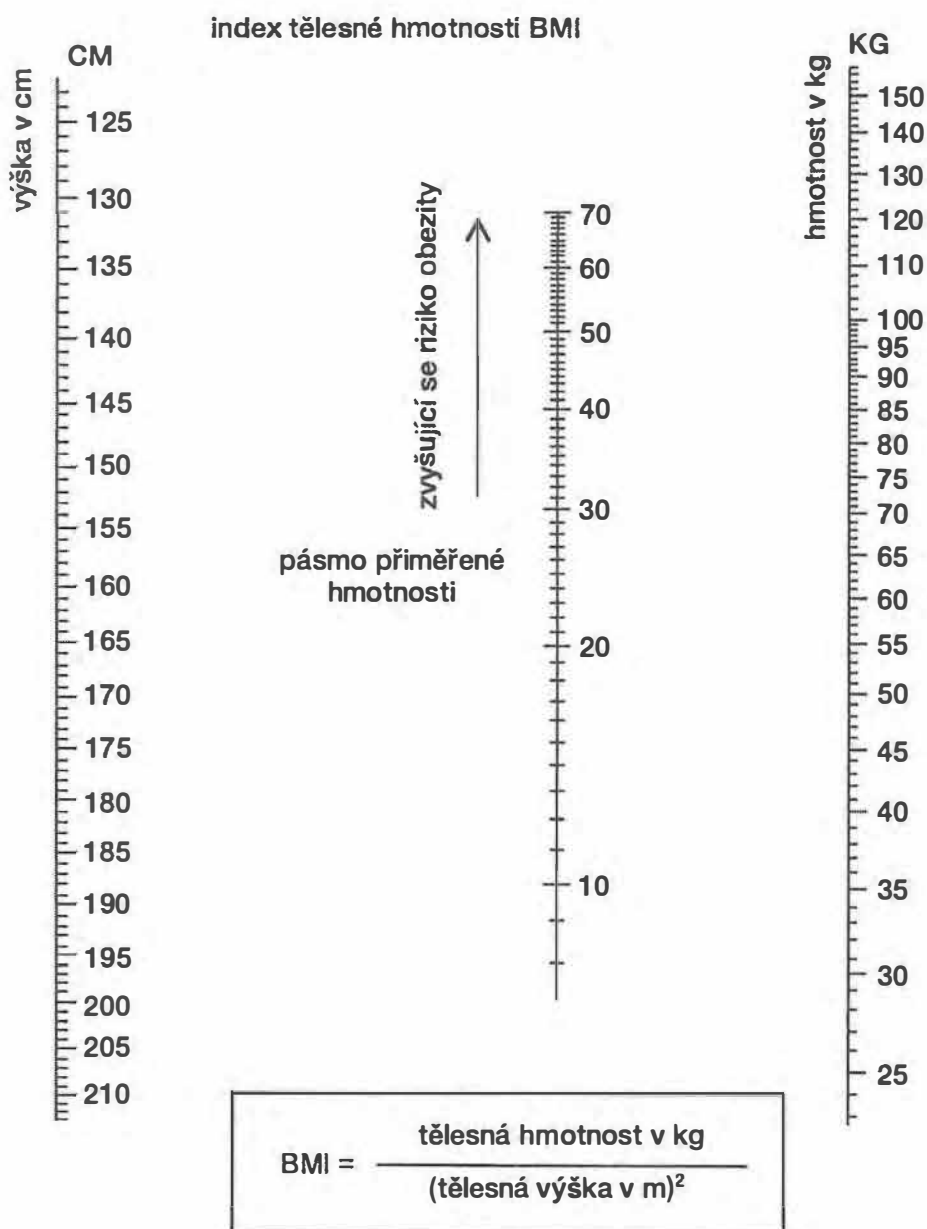
Některé vitaminy vyvolávají tzv. dietní interakci: tak např. vitamin C může redukovat solubilní měď na špatně vstřebatelnou formu při současné podpoře vstřebávání Fe. Selen nebo vitamin E podporují vstřebávání dalšího stopového prvku – molybdenu (Mo). Antagonistou Zn je kyselina fytová, která rovněž může inhibovat vstřebávání kalcia. Pod pojmem antivitaminů rozumíme většinou toxicky působící látky blokuující jejich účinek (většinou účinek enzymů, do kterých je příslušný vitamin zabudován).

Mezi vitaminy můžeme rovněž zařadit tzv. **foláty**. Jejich chemickou strukturu tvoří pterin, paraaminobenzen a glutaminová báze. Podílejí se na syntéze purinů, pyrimidinů, nukleotidů, na transaminačních procesech. Doporučená denní dávka je asi 200–250 mg/den. Brokolice, květák, špenát a droždí obsahují vysoký podíl folátů.

Existuje i nebezpečí předávkování vitaminů (hypervitaminóza). To se týká především vitaminů D a A. Vitamin D je dnes interpretován spíše jako hormon, protože účinná forma se teprve v těle vytváří.

9.5 Obezita

Přesné vyhodnocení hmotnosti vzhledem k výšce a pohlaví se děje bodovým systémem pomocí nomogramu „Body Mass Index“ (BMI) (obr. 9.2).



Obr. 9.2 Nomogram pro zjišťování BMI

Hodnoty BMI:

20,0–25,0 = přiměřená hmotnost

25,1–30,0 = nadváha

30,1–40,0 = otylost (obezita)

> 40,1 = těžká (zhoubná obezita)

Za obezitu pokládáme, jestliže hodnota BMI překročí číslo 30. Obezita (s výjimkou některých endokrinních poruch) je způsobena dlouhodobou pozitivní energetickou bilancí, tj. více energie se přijímá než vydává a takto vznikající přebytek se ukládá v tukových rezervách. Přitom konstitučně je organismus stavěn tak, aby především cirkulační aparát a aparát podpůrný (kosti, vazivo, chrupavky) byly zatěžovány

adekvátní tělesnou hmotností. Nadváha zatěžuje ovšem i játrní a ledvinnou tkáň, snižuje odolnost a adaptabilitu organismu, zvyšuje nemocnost a průkazně zkracuje délku života. Tento problém je vysoce aktuální, protože obezita je v naší populaci výrazně zastoupena (přes 40 % všech žen starších čtyřiceti let lze považovat za obézní).

Obezita je v současnosti popisována m.j. u člověka pravděpodobně nižší citlivosti hypotalamických receptorů na leptin. Zvýšení tohoto hormonu by totiž mělo umožnit – svým působením v hypotalamu – snížení příjmu potravy a zvýšit výdej energie.

S otázkou obezity se potýká spíše bohatý sever než chudý jih. S problémem malnutrice a hladovění spíše jih a východ než sever a západ. Rádi bychom poukázali na jednu málo ceněnou skutečnost: plody, novorozené a malé děti – tedy jedinci ve stadiu prudkého vývoje – vystavené nedostatku živin event. dalších nutných komponent, jsou výrazně postiženi. Především je postižen CNS, který se nalézá ve velmi citlivém období (migrační a diferenciační procesy, synaptogeneze, myelogeneze, objemový růst), takže nároky na energii a výstavbové prvky jsou velmi značné. Rychle se vyvíjející mozek je malnutricí ohrožen, jeho vývoj zpomalen či dokonce tangován irreverzibilním způsobem. Tyto skutečnosti se pak mohou projevit v následujícím vývoji chování, ve funkční kapacitě mozku, v učení i v oblasti emočního vývoje.

9.6 Zásady racionální výživy

Otázka racionální (zdravé, fyziologické) výživy je otázkou mající svou historii, svou současnost i budoucnost. Náš gastrointestinální trakt se vyvíjel v průběhu enormního časového úseku a způsob stravy (až do nedávné doby) se výrazně lišil od výživy dnešního člověka. Ještě před dvěma až třemi staletími se člověk v Čechách (ale i jinde) živil velmi skromně a škroby představovaly podstatný díl krytí jeho energetických potřeb. Tyto a další skutečnosti se promítaly i do vývoje trávicího traktu, jeho enzymového vybavení, jeho kapacity atd. Chápeme proto značné problémy v tomto směru také tak, že se jedná o určitou disproporci mezi dnešními stravovacími způsoby a předcházejícím tisíciletým vývojem.

V našich podmínkách lze uzavřít tuto kapitolu následujícím doporučením:

1. Naše strava je dosud **energeticky zbytečně abundantní** a lze ji proto energeticky krátit (tím snížit riziko obezity).
2. Tato energetická nadbytečnost je dána především **vyšší konzumací cukrů a živočišných tuků**. Doporučujeme proto tyto složky naší výživy rovněž krátit.
3. Naše výživa (zvyklosti) se stále vyznačuje **nižším zastoupením zeleniny a ovoce** (vlákniny, minerály, vitaminy, stopové prvky).
4. Podíl **nenasyčených mastných kyselin** vylepšit konzumací rostlinných olejů a mořských ryb (současně se zvyšuje i příjem jódu, jehož chronickým nedostatkem je naše populace ohrožena).

5. **Příjem NaCl** je v naší stravě zbytečně vysoký, až třikrát přesahuje doporučenou denní dávku.
6. **Snižovat příjem živočišných tuků** a tučných mas (vysoký obsah cholesterolu), zvyšovat podíl libového masa, masa kuřecího atd. s nižším obsahem cholesterolu.
7. Trvale zvyšovat **znalosti** populace v oblasti zdravotní výchovy a výživy a současně zvyšovat míru odpovědnosti za své vlastní zdraví.

9.7 Přeměna energií

Potrava, kterou jsme přijali, je v trávicím traktu zpracována mechanicky a chemicky tak, aby všechny její důležité komponenty byly snadno vstřebatelné. Organismus získává energii z potravy a nemůže tvořit energii de novo. Může pouze převádět získanou energii na její jiné formy, a to vždy s určitou ztrátou. Živiny jsou nositeli energie chemických vazeb a tato energie je v organismu vhodným způsobem uvolňována, a to postupně, a určité množství této energie je za izotermických podmínek v organismu zachyceno. Savci a člověk žijící na Zemi v atmosféře bohaté na kyslík, zpracovávají substráty tzv. aerobiózu. V průběhu oxidací dochází k tomu, že vodík a uhlík, které molekula substrátu vždy obsahuje, jsou vázány na kyslík. Tak vzniká voda a dioxid uhlíku, které se snadno mohou z organismu odstranit. Část energie je v organismu zachycována ve formě makroergních fosfátových vazeb (molekul), část energie se mění v teplo.

9.7.1 Energetický ekvivalent

Každá organická látka má odlišný obsah energetického potenciálu a také jiný poměr spotřebovaného kyslíku k uvolněné energii. $Q = C \cdot VO_2$, kde C = termický koeficient kyslíku vyjádřený v joulech. VO_2 = objem spotřebovaného kyslíku.

Energie uvolněná při spotřebě jednoho litru kyslíku u různých živin je různá a tento uvedený vztah (Q/VO_2) nazýváme **energetickým** (dříve kalorickým) **ekvivalentem**. **Pro sacharidy je to 21,1 kJ, pro lipidy 19 kJ a pro proteiny něco přes 18 kJ.** Tato čísla představují ovšem jakýsi idealizovaný průměr, protože vzhledem k variabilitě proteinů a lipidů se mohou poněkud lišit. Při smíšené stravě (50–60 % sacharidů, 15–20 % proteinů a zbytek lipidů) je energetický ekvivalent 20,1 kJ (dříve 4,82 kcal). Nižší hodnota ekvivalentu u proteinů je vysvětlitelná tím, že dusík obsažený v bílkovinách se vylučuje převážně ve formě močoviny; ta je ještě nositelem určitého kvanta chemicky vázané energie.

9.7.2 Spalné teplo

Celkové množství energie, které je v jednotlivých živinách chemicky vázáno, posuzujeme podle **spalného tepla**, tj. podle množství energie, které se uvolní při oxidaci jednoho gramu dané živiny v kalorické bombě. Pro látky **sacharidové povahy je to 17 kJ, pro proteiny 23 kJ a pro lipidy 38 kJ**. Tyto hodnoty označujeme jako fyzikální spalné teplo; to totiž není zcela totožné s hodnotami, které jsou uvolňovány oxidací živin v **organismu (fyziologické spalné teplo)**. To je v případě sacharidů a lipidů téměř totožné s fyzikálním spalným teplem, ale u proteinů je zřetelně nižší (jen cca 16,7 kJ). Toto snížení připadá na vrub toho, že katabolity proteinového metabolismu jsou ještě nositeli určitého množství energie.

9.7.3 Měření energetické přeměny

Energetická potřeba člověka je závislá na řadě proměnných jako je věk, pohlaví, tělesná hmotnost, výška a zejména pak fyzická aktivita. Rozeznáváme proto bazální energetickou přeměnu (BM – bazální metabolismus), což je potřeba energie nutná pro udržení všech vitálních funkcí člověka za dodržení definovaných podmínek. Na tuto spotřebu nasedá spotřeba dodatečné energie, odpovídající nárokům na činnost organismu (trávení, práce, sport, laktace atd.). Čím je fyzická námaha větší a delší, tím je potřeba energie větší; to platí i pro práci syntetickou nebo pro termoregulační zátěž apod.

Základní energetikou spotřebu měříme na základě poznatku, že k oxidaci živin je potřebný kyslík, tj. metodou nepřímě kalorimetrie. Měříme tedy spotřebu kyslíku (původní přístroj sestrojil Krogh), kterou (viz energetický ekvivalent) srovnáváme s příslušnou normou, závislou na hmotnosti těla, pohlaví, výšce a věku (původní Benediktovy tabulky). Při vlastním měření musíme dodržet řadu podmínek: měření probíhá nalačno, za úplného duševního a fyzického klidu a v podmínkách tepelného komfortu (teplota okolí 18–20 °C. Kromě nepřímého způsobu měření energetické spotřeby organismu existuje i přímý způsob, který je ovšem technicky velmi náročný. Měří se v podstatě teplo, které organismus vydává do prostředí.

V r. 1894 Rubner zjistil, že hodnota bazálního metabolismu vztažená na kg hmotnosti těla se u jednotlivých druhů savců velmi liší, ovšem vztáhne-li se na povrch těla (tj. na 1 m²) vychází až překvapivě shodná (tab. 9.6).

Pohlaví mužské – a to i před pubertou – vykazuje asi o 5–10 % vyšší hodnotu BM než pohlaví ženské a tato diference je zjistitelná i u velmi starých osob. Také tělesná teplota výrazně ovlivňuje hodnotu BM: zvýšení tělesné teploty o 1 °C zvýší BM o 14 % (např. při teplotě 40 °C může být hodnota spotřebované energie o 42 % vyšší než v normě). Také vliv potravy je výrazný: jak trávení, tak vstřebávání a vlastní metabolismus, zejména proteinů, zvyšuje hodnotu BM až o 30 %. U sacharidů a tuků je toto zvýšení zřetelně menší (4–6 %).

Tab. 9.6 Vztah mezi tzv. bazálním metabolismem u různých druhů savců a jejich hmotností nebo povrchem těla (podle Rubnera)

druh	hmotnost (kg)	kJ/kg/24 h	kJ/m ² /24 h
myš	0,018	887	4958
pes	15	213	4347
člověk	75	134	4351
kůň	440	46	3966

Intenzita metabolismu je hodnotou variabilní a na jejím řízení se podílejí jak humorální (tyroxin, katecholaminy, růstový hormon, glukokortikoidy atd.), tak nervové faktory.

Pod pojmem respirační kvocient (R, dříve RQ) rozumíme vzájemný poměr vydýchaného CO₂ ku spotřebovanému O₂. Z tohoto poměru lze teoreticky uvažovat na typ oxidované látky, protože hodnota R je u sacharidů = 1, u tuků = 0,7 a u proteinů = 0,8. Ve skutečnosti je hodnota R silně variabilní a závislá na mnoha faktorech včetně např. polohy těla či hloubce a rychlosti ventilace a proto v praxi jen obtížně použitelná.

9.7.4 Osud energie v těle

Energie, která je v organismu uvolňována a vázána do formy makroergních fosfátových vazeb (ATP), je v organismu zužitkována nejrůznějším způsobem. Především je to tzv. **primární (aktivní) transport** (viz kap. 1.1.9). Uložení sodíku extracelulárně a draslíku intracelulárně je mimo jiné výsledkem činnosti Na⁺-K⁺ stimulované ATP-ázy (přesněji ATPfosfohydroxylázy). Aktivita tohoto enzymu je značná a permanentní a např. právě v nervové tkáni je podstatná část energie odčerpávána právě aktivitou tohoto enzymu. Primární, aktivní transport (tj. takový, který spotřebovává energii) se týká i dalších iontů (Ca²⁺, Mg²⁺, I⁺) a organických látek (aminokyseliny, glukóza atd.). Vytváření osmotických gradientů nebo transport látek proti gradientu jsou typickými rysy aktivního transportu.

Proteosyntéza je rovněž energeticky náročný děj. Vždy, když narůstají syntetické procesy v organismu, roste současně spotřeba energie. Tak např. kojící žena spotřebuje za 24 hodin cca o 4000 kJ více než žena nekojící. Omezení přívodu potravin (energie) způsobí nakonec vždy poruchu syntetických, proteosyntetických pochodů.

Tepl. V organismu je značná část energie (přibližně 56 %) ze substrátů uvolňována ve formě tepla. Tomuto problému je věnována zvláštní kapitola – termoregulace.

Svalová kontrakce. Také této transformaci energie (na energii kinetickou) je věnována speciální kapitola.

Elektrogeneze. Pohyb elektricky nabitých částic v organismu (kationty, anionty) vyvolává elektrické fenomény (polarizace, depolarizace, hyperpolarizace), které jsou

natolik důležité pro medicínu (diagnostiku, terapii i prognózu), že jsou jim věnovány speciální subkapitoly (EKG, EEG, EMG).

9.8 Vlastní přeměna látek

Vlastní přeměna látek probíhá v organismu permanentně a je to natolik charakteristickým dějem pro živou hmotu, že tuto výměnu a přeměnu látek označujeme – vedle dráždivosti a množivosti – jako nejpodstatnější charakteristiky a vlastnosti živé hmoty.

Za anabolické procesy označujeme ty, které mají syntetickou povahu. Procesy katabolické jsou takové, při kterých vznikají štěpné produkty při současném uvolňování energie. Skutečnost je ovšem taková, že oba procesy probíhají vždy současně, byť s různou intenzitou, takže v živých systémech je od sebe nelze oddělit.

9.8.1 Sacharidy

Podíl látek sacharidové povahy na látkovém složení organismu je ve srovnání s proteiny a tuky malý. V organismu existují látky sacharidového typu, které označujeme jako rychlou energetickou rezervu. Jsou to **glykogen a glukóza**.

Glykogen (živočišný škrob) je hlavním sacharidem živočišné buňky. Vyskytuje se prakticky v každé buňce, ovšem pouze v jaterních a svalových buňkách v podstatnějším množství. V játrech (za fyziologických podmínek) tvoří asi 2–4 % a toto množství, je-li mobilizováno (glykogenolýza), postačí pokrýt energetické potřeby organismu asi na 18–20 hodin. Během hladovění nebo fyzického vyčerpání klesá hladina jaterního glykogenu pod 1 %. Kosterní sval obsahuje rovněž glykogen v koncentraci asi 0,4–0,6 %, ale ve srovnání s jaterním tento slouží pouze jako lokální pohotovostní zdroj energie. Celková rezerva glykogenu u zdravého člověka činí asi 300 g. Glykogen je pro svou vysokou molekulární hmotnost velmi vhodnou rezervní látkou, protože ani při vyšších koncentracích neohrozí buňku hypertonií, jako by tomu bylo v případě glukózy. Jaterní glykogen vzniká jednak z glukózy dopravované portálním oběhem, nebo z glukózy, která vzniká tzv. glukoneogenezou (tj. z různých necukerných látek, event. z kyseliny mléčné). Svalový glykogen je vytvářen ale výhradně z glukózy přiváděné krví.

Glukóza. Z energetických substrátů cirkulujících v krvi (mastné kyseliny, pyruvát, ev. kyselina mléčná, glukoplastické aminokyseliny) tvoří glukóza jejich nejpodstatnější složku. **Její koncentrace na lačno v krvi je 3,3–6,1 mmol/l.** V cerebrospinnálním moku koncentrace glukózy o něco nižší. Stěny kapilár jsou pro glukózu volně prostupné. Samotná koncentrace glukózy v krvi (glykemie) je výslednicí mezi příjmem glukózy a glukoneogenezou na jedné straně a mezi její neustálou konzumací buňkami celého těla na straně druhé. Tyto procesy jsou přísně regulovány a proto

kolísání glykemie je možné pouze v určitých limitech. Při namáhavé práci dochází ke zvýšenému odběru glukózy a organismus je ohrožován hypoglykemií. Po jídle, zejména bohatém na látky sacharidové povahy, může vzniknout tzv. **alimentární hyperglykemie**. Stav glykemie je registrován glukoreceptory umístěnými jednak v hypotalamu (centrální), jednak na periférii (a. femoralis, a. carotis int. atd.). Stav glykemie je rozhodující např. pro činnost CNS, protože nervová tkáň za normálních okolností využívá glukózu jako výhradní energetický substrát. Prostřednictvím metabolismu glukózy je do značné míry ovlivňován a regulován metabolismus jako celek. Jediným hypoglykemizujícím faktorem (hormonem) je **inzulin**. Hyperglykemizující hormony jsou: **glukagon, glukokortikoidy, adrenalin, somatotropní hormon a nepřímo tyroxin**.

Glukagon a adrenalin zvyšují hladinu krevního cukru velmi rychle a krátkodobě. Mechanismus jejich účinku je prakticky stejný: aktivací jaterní fosforylázy dochází ke **glykogenolýze**. Uvedená regulace má charakter negativní zpětné vazby, tj. při poklesu glykemie dojde k inkreci adrenalinu (glukagonu) do vnitřního prostředí. Touto rychlou regulací se organismus vyrovnává s nastávající nebo předvídanou obtížnou energetickou situací, jako je např. boj, útok, útek. Glukagon, který je často označován jako hormon nedostatku energie, má, mimo uvedený účinek, stimulační efekt na inkreci inzulínu a současně podporuje i glukoneogenezu.

Vliv **somatotropního hormonu** (kap. 14) se uskutečňuje v organismu prostřednictvím **somatomedínu**, který je produkován v játrech, svalech, event. v tukové tkáni (vlivem a působením hypofyzárního růstového hormonu). Dlouhodobé působení nebo velké dávky uvedených hormonů vedou v organismu k antiinzulárnímu efektu. Odběr glukózy tkáněmi se snižuje, takže dochází k hyperglykemii. Současně se zvyšuje lipolýza. Krátkodobé účinky somatotropního hormonu nebo somatomedínu se projevují opačně (analogicky jako působení inzulínu).

Účinek **glukokortikoidů** tkví v tom, že tyto hormony výrazně stimulují **glukoneogenezi**. Jejich účinek nastupuje průkazně pomaleji a má dlouhodobější charakter.

Tyroxin potencuje účinek adrenalinu: sám o sobě obecně stimuluje metabolické procesy včetně oxidací a tím zvyšuje všeobecné nároky na energetické substráty. Noradrenalin má rovněž hyperglykemizující vliv, ale podstatně menší než adrenalin.

Inzulin je klíčovým hormonem, který zvyšuje transport glukózy do svalových buněk, tukových buněk (při přebytku glukózy dochází k lipogenezi), do jaterních buněk, ale nikoliv např. do centrálního nervového systému či ledvin.

Nervový systém se výrazně podílí na regulaci glykemie, a to prostřednictvím sympatiku (sympatická je inervace dřeně nadledvin) či parasympatiku (vagová inervace pankreatu).

Ústřední postavení pro metabolismus sacharidů i pro udržování glykemie mají játra (tzv. **glukostatická funkce jater**).

Kyselina mléčná představuje meziproduct sacharidového metabolismu. Její hladina v krvi je značně variabilní a závisí např. na svalové námaze, na prokrvení tkání,

nebo na zásobení tkání kyslíkem. Její nahromadění ve svalech je jednou z příčin svalové únavy. Současně je ale dobrým substrátem a energetickým zdrojem v některých orgánech (např. v srdečním svalu).

Pentózový cyklus. Glukóza může být metabolizována pentózovým zkratem (shunt). Tento proces negeneruje energii. Jeho význam tkví v tom, že poskytuje vodík ve formě redukovaného NADP pro nejrůznější redukční a syntetické procesy (včetně např. lipogeneze, hydroxylace steroidů atd.). Mimoto vzniklé pentózy mají své naprosto nezastupitelné místo a funkci (RNK, DNK). V organismu se dále ještě setkáváme s fruktózou, která se ve vyšší koncentraci vyskytuje v ejakulátu (výživa spermií). **Galaktóza** je součástí některých komplexních látek typu cerebrozidů (myelinu). **Glykoproteiny** jsou např. součástí membrán červených krvinek a tvoří podstatu jejich aglutinačních vlastností. **Kyselina glukuronová** vyskytující se v játrech je nutná pro vylučování a detoxikaci některých katabolitů (bilirubin, steroidní hormony o 21 uhlících atd.).

9.8.2 Lipidy

Lipidy jsou velmi různorodě látky s pestrým fyziologickým a metabolickým významem. Ve smíšené potravě přijímáme přibližně 20–30 % tuků velmi různé povahy. Vysoký energetický obsah způsobil, že se na tuky (a dosti dlouho) nahlíželo jenom jako na zdroj energie. Lipidy ale mají v našem organismu mnoho dalších a naprosto nezastupitelných funkcí. Jsou zastoupeny především v celulárních a intracelulárních membránách, představují vhodná rozpouštědla. Lipidy mají u většiny savců význam jako nejdůležitější energetická rezerva a pro svou špatnou tepelnou vodivost mají významnou termoregulační funkci. Nemůžeme pominout ani mechanický ochranný význam (pro svou snadnou deformovatelnost). Uložení podkožního tuku u člověka je výrazně sex-dependentní.

Hnědý tuk u člověka, s výjimkou novorozenců, ztratil svůj význam. Mitochondrie hnědého tuku oxidují mastné kyseliny, aniž by současně vytvářely ATP, a tedy veškerá energie je uvolňována ve formě tepla.

Lipidy v plazmě. Této složce lipidů byla v posledních letech věnovány mimořádná pozornost, protože se ukázaly významné korelace mezi obsahem některých forem cirkulujících lipoproteinů a aterosklerotickými projevy a riziky. Lipidy v plazmě mají nejen energetický význam, ale i význam regulační a trofický. V naší populaci je celková lipemie 4–9 g/l plazmy. Tato hodnota má ovšem jen informativní charakter. Neutrální tuky tvoří z tohoto množství obvykle 0,6–1,7 g/l plazmy, fosfolipidy 1,8 až 2,5 g/l, celkový cholesterol (cholesterolemie) 3,5–5,2 mmol/l a konečně neesterifikované mastné kyseliny (NEMK) vykazují koncentraci 90–600 $\mu\text{mol/l}$ séra. V plazmě jsou lipidy transportovány ve formě složitých komplexů nazývaných podle nosičů globulinové frakce jako alfa- nebo beta-lipoproteiny. Proteinová složka lipoproteinů

se nazývá apoprotein a rozlišujeme několik tříd apoproteinů. Neesterifikované mastné kyseliny jsou v plazmě transportovány ve vazbě s albuminy.

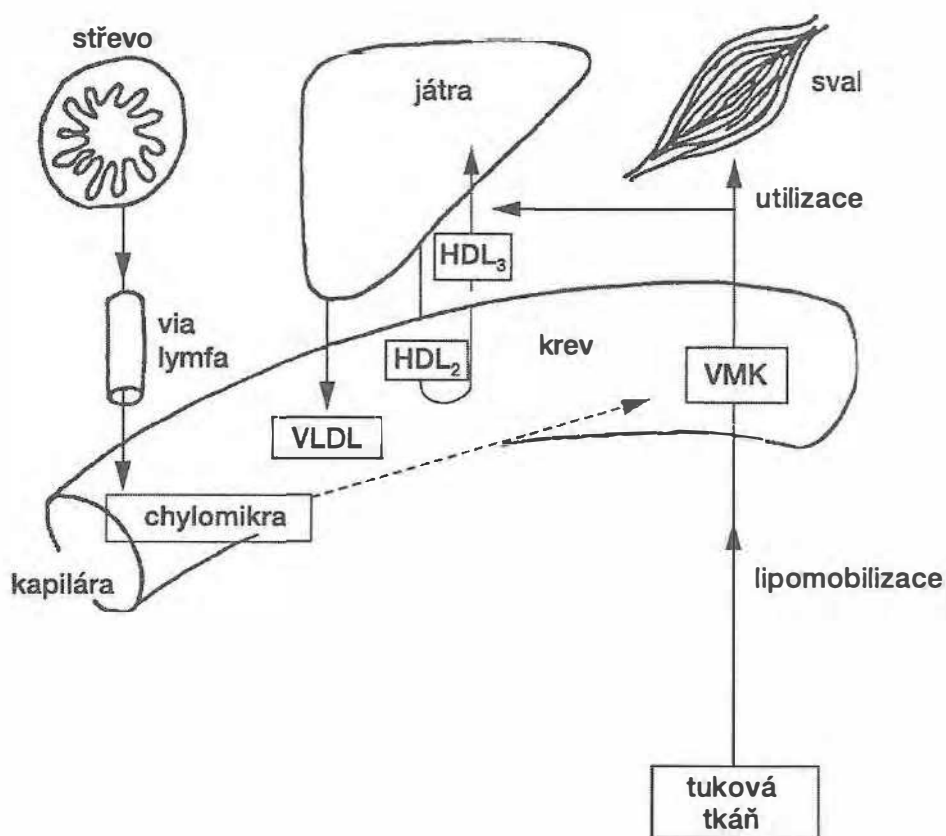
Chylomikrony jsou submikroskopické částice vytvářené sliznicí tenkého střeva a transportovány do portálního oběhu nebo do lymfy. Jejich poločas je velmi krátký (asi 8 minut). Podstatnou složku tvoří triacylglyceroly. Lipoproteiny o **velmi nízké denzitě (very low density lipoproteins, VLDL)** patří podle bílkovinného vehikula do skupiny beta-lipoproteinů, stejně jako chylomikrony. Na chylomikrony stejně jako na VLDL působí dva enzymové systémy: **lipoproteinová lipáza**, lokalizovaná na povrchu endotelu kapilár, která štěpí triacylglyceroly stejným mechanismem jako hormon senzitivní lipáza v adipocytech, ale děj probíhá v krevní plazmě. **Lecitincholesterol-acetyltransferáza (LCAT)** je enzym, který jednak esterifikuje volný cholesterol, jednak uvolňuje fosfolipidovou komponentu lipoproteinů. Působením obou enzymů se mění velmi rychle VLDL (vytvářené v játrech) na přechodnou formu IDL (intermediary density lipoproteins) a konečně na LDL (lipoproteiny o nízké denzitě, low-density-lipoproteins).

Lipoproteiny o vysoké denzitě (high density lipoproteins, HDL) patří podle vehikula do skupiny alfa-lipoproteinů. HDL jsou schopny vázat cholesterol uvolněný z celulárních membrán a transportovat jej zpět do jater, odkud je tento cholesterol vylučován žlučí. HDL jsou produktem jaterní tkáně. LDL jsou chápány spíše jako distributoři cholesterolu tkáním, HDL jako odklízecí faktor nadbytečného cholesterolu. Čím je vyšší podíl HDL a nižší podíl LDL, tím je riziko aterosclerózy menší.

Zastoupení lipoproteinů v plazmě člověka za běžných podmínek je následující: beta-lipoproteiny 2,5–5,6 g/l, HDL v množství cca 1,0–1,3 g/l plazmy. U žen nalézáme hodnoty HDL o něco vyšší.

Neesterifikované mastné kyseliny (NEMK) mají krátký poločas (několik minut). Jejich hlavním představitelem je kyselina palmitová, myristová a stearová, tj. mastné kyseliny sloužící především jako vydatný zdroj energie. Mimoto ovšem nalézáme ve frakci NEMK celou řadu nenasycených mastných kyselin. Udává se, že neesterifikované mastné kyseliny mohou energeticky krýt potřeby organismu až z 20–25 %. Obrázek 9.3 představuje schematicky pohyb NEMK a lipoproteinů v organismu.

Steroidní látky mají svůj základ v molekule cholesterolu. Ten je trvalou součástí buněčných membrán a dodává jim řadu důležitých strukturálně funkčních vlastností (fluidita). Schematicky dělíme cholesterol na volný a esterifikovaný. Potravou jej přijímáme v množství asi 0,3 g/24 h (cholesterol exogenní). V organismu se za tutéž dobu nasyntetizuje přibližně 1 g cholesterolu (endogenní). Jeho dolní fyziologická hranice plazmatické koncentrace je 3,7 mmol/l. Horní hranice jeho koncentrace v plazmě podléhá v posledních letech opakovaným revizím s neustále se snižujícími tendencemi na tzv. žádoucí hodnotu 5,2 mmol/l, z toho ve frakci LDL do 3,5 mmol/l. Příjem a syntéza cholesterolu má být dlouhodobě v rovnováze.



Obr. 9.3 Nejdůležitější vztahy mezi tukovou tkání, játry, střevní sliznicí a transportovanými tuky

Volné mastné kyseliny VMK = NEMK.

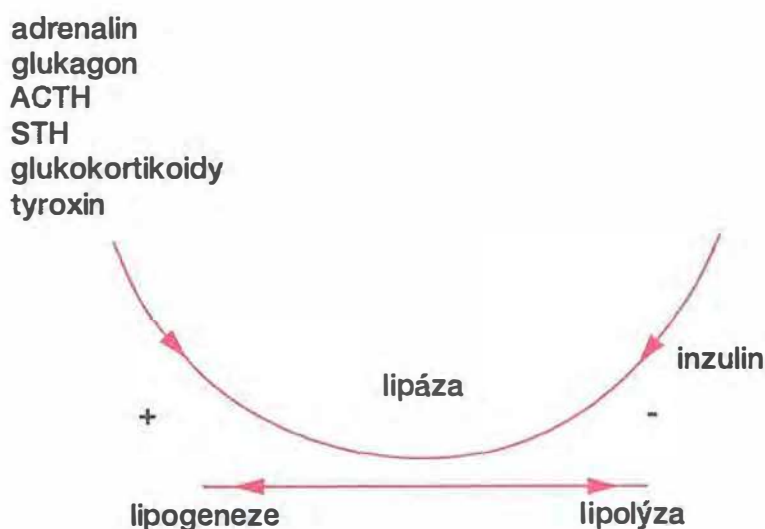
Strukturální tuk. Kromě cirkulujících lipidů existuje v organismu z tohoto hlediska tuk imobilní. V membránách je jednou z rozhodujících složek právě tuk (fosfolipidy), který v kombinaci s bílkoviny vytváří jejich „kostru“ (viz kap. 1).

Kožní maz. Má lipoidní charakter a udržuje kůži vláčnou, pružnou a má baktericidní účinky.

Mléčná – prsní žláza. Podstatnou součástí mléka savců včetně člověka jsou tuky (mastné kyseliny apod.). U člověka podíl tuků tvoří v mateřském mléce asi 2–4 %. Tuky představují pro kojence jednak bohatý zdroj energie, jednak naprosto nutné komponenty pro strukturální maturaci membrán. Pro syntetickou aktivitu mléčné žlázy je typická přítomnost enzymů pentózového cyklu.

Prostaglandiny jsou odvozeny od kyseliny arachidonové (20 : 4 n-6). Představují široké spektrum lokálně působících látek (tkáňové hormony). Jsou syntetizovány prakticky v každé buňce. Určité skupiny prostaglandinů zvyšují či naopak snižují žaludeční sekreci, ovlivňují tonus cévního hladkého svalstva. Velmi výrazný je účinek prostaglandinů PGE na uterus. Účinky prostaglandinů lze aproximativně srovnávat s účinky vegetativního nervového systému. Od kyseliny arachidonové jsou odvozeny také tzv. prostacykliny, tromboxan (viz hemokoagulace) a leukotrieny.

Lipogeneze a lipolýza jsou sice protichůdné procesy, které ve skutečnosti v organismu probíhají paralelně a mluvíme proto spíše o převaze jednoho procesu nad druhým. Lipolýza představuje děj, ve kterém jsou především rezervní tuky v adipocytech hydrolyzovány hormonsenzitivní lipázou, aktivovanou prostřednictvím cAMP. Přitom dochází k uvolnění mastných kyselin, které jsou ve formě cirkulujících neesterifikovaných mastných kyselin k dispozici tkáním. Aktivace této tkáňové lipázy se děje fosforylací za účasti protein kinázy, stimulované hormony (prostřednictvím cAMP). Při dobrém nutričním stavu je hladina NEMK v plazmě nízká, při nutriční deprivaci naopak stoupá. Glukokortikoidy (ACTH), somatotropní hormon, glukagon a především katecholaminy (noradrenalin) lipázu výrazně stimulují, inzulin její aktivitu tlumí (obr. 9.4).



Obr. 9.4 Schematické znázornění regulačních mechanismů hormon senzitivní lipázy

Pro lipogenezi je zapotřebí redukovaný NADP (tedy NADPH) a současně látka zvaná **karnitin**. Je to ubikvitní látka s poměrně vysokou koncentrací např. v srdeční sval. Je obsažen rovněž v mateřském mléce a pro kojence je považován za důležitý faktor pro vývoj metabolismu i energetickou bilanci. Jedná se totiž o přenašeče mastných kyselin přes membrány včetně membrán mitochondriálních. Víme, že v cytosolu (extramitochondriálně) probíhá syntéza mastných kyseliny, zatímco intramitochondriálně naopak jejich oxidace. K lipogenezi dochází vždy, když nabídka energie v substrátech překročí jejich skutečnou potřebu a je do tukové tkáně vlastně „skladována“. Karnitin vykazuje rovněž protektivní účinky vůči působení kyslíkových radikálů.

Mimo uvedenou hormonsenzitivní lipázu, existuje v organismu ještě již zmíněná **lipoproteinová lipáza**. U žen je většinou aktivita této lipázy vyšší než u mužů.

Podle druhu vazby, která je štěpena se **fosfolipázy** dělí na fosfolipázu A₂, která štěpí esterovou vazbu na 2 pozici fosfoglycerolů (glycerofosfatidů) za vzniku lyzofosfolipidů, např. lecitin → PLA₂ → MK + lyzolecin (je to enzym společný pro tvorbu

eicosanoidů, tj. látek, pro něž je výchozí molekulou kyselina arachidonová), fosfolipázu A₁ štěpící esterovou vazbu na pozici 1 glycerolu a fosfolipázu C, která štěpí molekulu fosfolipidů za vzniku fosforylované báze a diacylglycerolu. Fosfolipáza C má vysokou aktivitu v mozkové tkáni. Fosfolipáza C katalyzuje štěpení fosfatidylinositolu –bis-fosfátu (PIP₂) na inositol –trifosfát (IP₃) – mechanismus účinku aktivace enzymu se uskutečňuje prostřednictvím G proteinu.

9.8.3 Proteiny

Bílkoviny tvoří základ struktury živé hmoty. Jejich základní jednotkou jsou aminokyseliny, které se navzájem spojují peptidickými vazbami (CO-NH). Rozštěpením peptidové vazby se uvolňuje přibližně 15 kJ energie (tepla). V proteinech lidského organismu je zastoupeno vcelku 20 aminokyselin a to výhradně ve formě 1-isomerů. Potřeba aminokyselin pro nepřetržitou obnovu tkání, erytrocytů atd. se kryje především potravinami. Řada aminokyselin je v organismu (především v játrech) syntetizována. Aminokyseliny, které organismus neumí syntetizovat, nazýváme **esenciální** a musí být obsaženy v potravinách.

Aminokyseliny jsou v organismu ve stavu dynamické rovnováhy: jejich odčerpání musí být ve fungujícím organismu vyrovnáno (tedy v rovnováze s jejich plynulým přísunem).

Aminoacidemie (0,03–0,06 g/l séra jako tzv. alfa-aminodusík) je doplňována buď syntetickou aktivitou, štěpením vlastních proteinů, nebo především aminokyselinami z potravy. Nedostatek aminokyselin postihuje organismus a zvláště patrné je to u organismu rostoucího, v rekonvalescenci, u těhotných a laktujících žen.

Některé aminokyseliny mají v organismu specifický význam. Tak kyselina glutamová představuje v nervové tkáni aminokyselinu, která má relativně největší zastoupení. Její deaminací vzniká kyselina alfa-ketoglutarová, která sama o sobě je vhodným energetickým substrátem. V ledvinách je kyselina glutamová součástí systému (kyselina glutamová-glutamin) sloužícího k úpravě pH moči. V nervové tkáni může kyselina glutamová sloužit jako transmitter a na straně druhé může vykazovat neurotoxické účinky. Alanin, glycin, kyselina asparágová a některé další aminokyseliny jsou současně označovány za glukoplastické. To proto, že při desaminaci (se současně probíhající transaminací) se konvertují na štěpy sacharidového metabolismu. Cystin, cystein a methionin jsou aminokyseliny obsahující ve své molekule síru a představují proto velmi důležité komponenty polypeptidových řetězců (spojení pomocí disulfidových můstků). Arginin a citrulin spolu s ornitinem vytvářejí tzv. malý Krebsův cyklus (ornitinový cyklus). Ten probíhá v játrech a jeho výsledkem je vznik močoviny. Některé aminokyseliny se mohou stát (a také jsou) neurotransmitery nebo hormony (ev. po malých úpravách: např. katecholaminy nebo hormony štítné žlázy viz kap. 1 a kap. 14).

Na rozdíl od sacharidů a zejména tuků neexistuje v lidském organismu rezerva proteinů. Při nedostatku bílkovin v potravě či při celkovém chronickém hladovění organismus omezuje na straně jedné proteosyntetické aktivity, na straně druhé dochází k úbytku některých orgánů, kde probíhá rovněž i proteolýza. Jen tak je potom zajištěna nabídka aminokyselin pro orgány naprosto nezbytné k životu.

Řízení proteinového metabolismu je velmi složitý proces a proteosyntéze jsou věnovány rozsáhlé kapitoly v biochemii event. v biologii. Zásadně se proteosyntéza určuje genetickým kódem, ovšem tento základní vzorec může být během individuálního vývoje ve své realizaci různě modifikován (epigenetické faktory).

Proteosyntéza a její regulace je proces mnohaetážový. Podmínkou je dostatečný přísun aminokyselin při současném dostatku nezbytné energie. Zvýšená nabídka aminokyselin vede ke zvýšené inzulinemii a ke zvýšené proteosyntéze, která ale – podle nabídky aminokyselin – může být (ale také nemusí) kompletní. Neurohumorální vlivy se uskutečňují prostřednictvím řady hormonů.

Somatotropní hormon má průkazně proteoanabolický vliv, který se realizuje ovšem prostřednictvím somatomedinu vznikajícího v játrech. Somatomedin má sekvenci aminokyselin podobnou sekvenci inzulinu a proto je také nazýván inzuline-like-growth-faktor (ILGF). Somatomedin současně inhibuje glukoneogenezu, snižuje odběr glukózy v tukové tkáni, zvyšuje intenzitu mitotických dějů. Produkce somatotropního hormonu je kontrolována tzv. somatostatinem, který je produkován hypotalamem. Mimoto je ovšem, v delta-buňkách pankreatu produkován somatostatin – na rozdíl od centrálního – periferní. Ten snižuje motilitu gastrointestinálního traktu a sekreci pankreatu včetně produkce inzulinu a glukagonu.

Mužské pohlavní hormony vykazují zřetelný proteoanabolický vliv (zneužívání těchto hormonů respektive analogických látek v dopingových sportovních aférách). **Tyroxin** za fyziologických podmínek a ve fyziologických koncentracích je zejména v průběhu vývoje předpokladem řádné diferenciaci tkání a struktur (zejména mozku) a s tím spojených proteosyntetických procesů.

9.9 Fyziologie jater

Játra představují orgán, který je naprosto nezbytný pro život. Protéká jimi za 1 minutu asi 1500 ml krve a mají jak oběh funkční (portální), tak oběh nutritivní (a. hepatica). Základní funkční jednotkou je jaterní lalůček. Lokalizace nejdůležitějších enzymů v tomto lalůčku určuje i charakter metabolických pochodů, které se v něm odehrávají. Centrálně probíhají především oxidativní procesy, na periférii spíše procesy redukčního charakteru. Funkce jater je mnohočetná a schematicky ji můžeme popsat následujícím způsobem:

1. **Produkce žluči** v množství asi 600 ml za den obsahující mj. žlučová barviva a žlučové kyseliny. Žluč má zásadní význam pro vstřebávání tuků a vitaminů rozpustných v tucích.
2. Játra mají **detoxikační funkci**, tj. toxické látky jsou v játrech konjugovány např. s kyselinou sírovou nebo kyselinou glukuronovou. Sem patří rovněž schopnost jater inaktivovat některé hormony (např. inzulin). V játrech přítomné Kupferovy buňky vykazují fagocytární aktivitu.
3. Vysoká metabolická aktivita jaterní tkáně má za následek, že játra považujeme za **důležitý orgán produkující teplo**. Krev, vytékající z jater má nejvyšší teplotu krve v lidském těle (39 °C).
4. Játra slouží jako významný rezervoár pro řadu látek. Ve formě ferritinu je v játrech skladováno železo. Jaterní glykogen slouží jako rychlá energetická rezerva. V játrech se mohou hromadit rovněž některé vitaminy (zejména skupiny B). Mimoto může být z jater v případě cirkulační hypovolemie vypuzována krev.
5. V játrech se uskutečňuje **tvorba močoviny** ornitinovým cyklem.
6. Játra mají významnou **glukostatickou funkci** a zasahují do sacharidového metabolismu. V játrech je v případě potřeby indukována glukoneogeneze, v játrech je zásoba glykogenu.
7. Při poškození jater dochází brzy k úbytku plazmatických bílkovin. Za 24 hodin se v jaterní tkáni **nasyntetizuje přibližně 50 g plazmatických bílkovin** (až a část gama-globulinů). Játra mají tedy zásadní význam pro udržení onkotického tlaku atd.
8. V játrech jsou syntetizovány faktory významné pro **hemokoagulaci**. Mimo syntézu fibrinogenu jsou to např. protrombin, prokonvertin (VII. faktor), Christmasův faktor (IX. faktor), Stuartův-Powerův (X) faktor i faktor číslo VIII – antihe-mofilický, který není vitamin K-dependentní. Funkce jater se tedy překrývá v proteosyntéze a v metabolismu proteinů i s významem pro hemokoagulaci.
9. Tím, že játra produkují **angiotenzinogen**, se podílejí významně na regulaci produkce mineralokortikoidů, a proto i na vodním a solném hospodářství.
10. Působení růstového hormonu se realizuje prostřednictvím somatomedinu, který je produkován jaterní tkání.
11. V jaterní tkáni jsou **produkovány lipoproteiny typu VLDL a HDL**, probíhá zde desaturace a elongace mastných kyselin a játra se podílí zásadním způsobem na metabolismu cholesterolu.

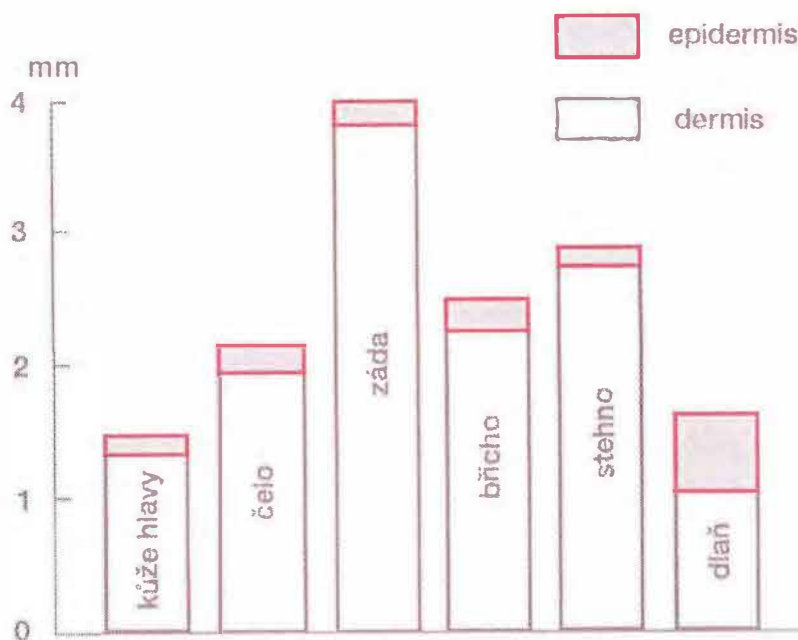
Tyto nejvýraznější funkce jater lze ještě doplnit o další, které vyplývají např. z kombinací jednotlivých funkcí (význam pro erytropoezu). Jaterní tkáň je na straně jedné velmi citlivá na některé toxicky působící látky (např. alkoholická cirhóza), na straně druhé, pokud je zdravá, prokazuje značné regenerační schopnosti. Ireverzibilní poruchy jater se v dnešní době dají řešit (pokud to podmínky dovoluují) transplantací jater.

10 Fyziologie kůže

Kůže (cutis) je anatomicky i fyziologicky specializovaná hraniční vrstva, která tvoří ucelený zevní povrch lidského těla. Představuje značně velkou styčnou plochu mezi tělem a prostředím a zároveň ochranu proti jeho nejrůznějším vlivům.

10.1 Funkční morfologie kůže

U dospělého člověka měří povrch kůže 1,6–2 m², její tloušťka činí (v závislosti na anatomické lokalizaci a na výživě) 1,5–4 mm (obr. 10.1). Váží asi 3 kg, dohromady s tukovou tkání až 20 kg, je tedy nejtěžším jednotlivým orgánem těla. Obsahuje okolo 72 % vody. Kůže přechází v místech tělních otvorů plynule ve slizniční povrchy.



Obr. 10.1 Tloušťka epidermis a dermis kůže různých oblastí těla (upraveno podle Zenkera a kol., 1985)

Kůže má komplexní stavbu, která jí umožňuje vláčně se přizpůsobovat pohybům a změnám tvaru těla. Skládá se ze dvou vrstev: zevní **epitelové epidermis**, odvozené od embryonálního ektodermu, a vnitřní **pojivové dermis** mezenchymového původu. Každá z obou vrstev propůjčuje kůži jako celku určité vlastnosti:

1. epidermis, zejména její zevní zrohovatělé vrstvy, vysoce nepropustné pro vodu a chemicky inertní, tvoří primární **bariéru** proti mechanickému poškození, vyschnutí a průniku mikrobů,
2. fibroelastická dermis dodává kůži důležitou mechanickou pevnost, ohebnost, tažnost i odolnost proti tahu, a to díky architektice spletej svých **kolagenních vláken**.

Návrat do výchozí polohy (vyrovnání záhybů) je funkcí **elastických vláken**. Dermis je také nositelkou nervů a cév vyživujících kůži. Obsahuje různé buněčné vrstvy, které jsou rezervoárem obranných a regeneračních elementů.

10.2 Přehled funkcí kůže

Funkce a úkoly kůže vyplývají z jejího hraničního postavení a spočívají primárně v ochraně vnitřního prostředí před nepříznivými změnami prostředí zevního.

10.2.1 Ochranné funkce kůže

Ochranné funkce kůže jsou velmi komplexní. Kůže odolává (v určitých hranicích) nebo aspoň minimalizuje škodlivé účinky mechanických, osmotických, chemických, tepelných a světelných vlivů prostředí. Podkožní tukový polštář (kromě toho, že je vynikající tepelnou izolací) se podílí na mechanické ochraně tím, že zachycuje účinky tupých sil, rozděluje je a zmírňuje.

10.2.2 Bariéra proti infekci

Kůže tvoří bariéru proti invazi mikroorganismů. Prostor povrchu kůže je poměrně suché a kyselé, a proto nepříznivé pro jejich existenci a hlavně jejich rozmnožování. Imunologická ochrana spočívá ve funkci **Langerhansových buněk**, které představují nejperifernější část imunitního systému. Jsou uloženy ve stratum spinosum epidermis a patří mezi imunokompetentní dendritické buňky mezodermového původu. Mají funkci podobnou makrofágům: **rozpoznání antigenu, jeho zpracování a prezentace** (viz kap. 5). Mají receptory pro protilátky (IgG) a pro komplement. Tvoří 4–5 % epidermální buněčné populace a jsou pravidelně a poměrně hustě distribuovány na povrchu těla. Jsou mimořádně citlivé na UV záření.

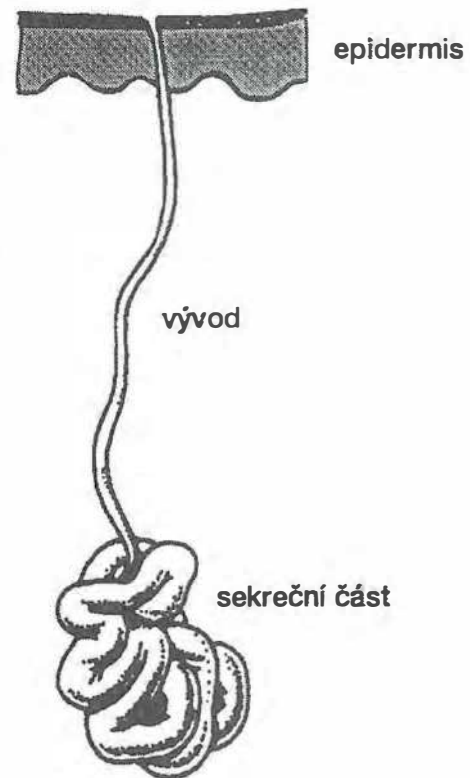
10.2.3 Termoregulace

Kůže má rozhodující význam v **termoregulaci**. Usměrnjuje a reguluje prostřednictvím speciálních neurovaskulárních mechanismů **výměnu tepla** mezi organismem a prostředím. Sama kůže s vrstvou podkožního tuku je důležitý tepelný izolátor, omezující tok tepla převážně na „kanály“ cévního systému, a tím umožňuje tepelnou regulaci změnami průsvitu cév. Hustota cévního zásobení kůže vysoce převyšuje její požadavky na dodávku kyslíku a živin a změny v průtoku krve kůží jsou aktivovány změnami teploty prostředí i vnitřní teploty těla. Zvláštností kožní cirkulace jsou z tohoto hlediska **arteriovenózní anastomózy**, které zkratují tok krve z arteriol do venul, tím obcházejí kapilární řečiště a umožňují rychlé změny prokrvení. Nejvíce AV-anastomóz je na koncích prstů ruky a dlaních, na prstech a ploskách nohou, uších,

nosech a rtech. Anastomózy mají silné svalové stěny a jsou téměř výhradně kontrolovány **sympatickým nervstvem** v odpověď na aktivaci zprostředkovanou termoreceptory nebo vyššími centry CNS.

Druhým kožním mechanismem sloužícím termoregulaci je odvádění přebytečného tepla odpařováním čili **sekrecí potu** (viz kap. 11). (Odpařování vody s povrchu těla se netýká jen potu; patří sem i **perspiratio insensibilis**, tj. stálé přímé odpařování vody, která proniká z intersticiální tekutiny na povrch kůže a zvlhčuje ji.) V lidské kůži jsou 2 typy potních žláz:

- **apokrinní**, lokalizované převážně v axile a perigenitální krajině a adrenergně inervované, neslouží termoregulaci. Jsou fylogeneticky starší a produkují chemické pachové signály související se základními biologickými funkcemi,
- **ekrinní** jednoduché tubulární (obr. 10.2), distribuované po celém těle (nejvíce jich je na ploškách nohou, dlaních a šíji) jsou pravé potní žlázy a secernují pot. Stimulace potních žláz cholinergními sympatickými vlákny je provázána dilatací kožních odporových cév (pot obsahuje vazodilatačně působící bradykinin).



Obr. 10.2 Jednoduché schéma potní žlázy

10.2.4 Kůže jako receptorový orgán

Kůže představuje největší receptivní povrch. Je sídlem obrovského počtu receptorů somato-senzorického systému, které umožňují nepřetržitou komunikaci se zevním prostředím (dotykové a tlakové receptory, termoreceptory, receptory pro bolest). Bližší podrobnosti o těchto funkcích jsou v kap. 16.3.

10.2.5 Resorpční a exkreční činnost kůže

Kůže je schopna limitované **resorpce a exkrece**. Resorpce se díky vstřebatelnosti především liposolubilních látek využívá při aplikaci léčebných mastí. Exkreční funkci obstarávají zčásti potní žlázy, zčásti žlázy mazové. **Mazové žlázy** jsou vázány na vlasové folikuly a ústí do nich. Jsou poměrně rovnoměrně rozděleny po celém těle, zvláště velké jsou v kůži hlavy, obličeje a hrudníku. Sekrecí kožního mazu se na povrch dostávají lipidy. Tukový maz chrání kůži před účinky vlhka a před vysycháním a zvláčňuje vlasy. Má také baktericidní účinky. Různé triacylglyceroly mazu jsou štěpeny esterázami rezidentních bakterií kůže a vzniklé volné mastné kyseliny ovlivňují

fyziologické kyselé prostředí kožního povrchu. Produkce mazu je pod komplexní hormonální kontrolou: androgeny působí stimulačně, estrogény inhibičně.

10.2.6 Kůže jako prostředek sociální komunikace

Kůže je nositelkou morfologických znaků individuality a významně se podílí na sociální komunikaci. Fyziognomie, mimické výrazové prostředky a vyjadřování emocí mají mimořádně důležitou sdělovací úlohu.

10.2.7 Barva kůže

Z hlediska funkcí kůže je významná i její barva. Epidermis obsahuje speciální buňky neuroektodermálního původu – **melanocyty**. Nejvíce melanocytů je v kůži osvětlených oblastí (obličej, hřbety rukou), mamil a zevního genitálu. V melanocytech se tvoří polymerizací tyrozinu černo-hnědý (nebo též žluto-červený) pigment **melanin**. Syntéza melaninu probíhá ve specifických organelách melanocytů – **melanosomech**, které po dozrání putují ve výběžcích melanocytů a jsou tak transportovány do sousedních keratinocytů. Barva kůže pak závisí na počtu, velikosti a distribuci melanosomů v keratinocytech. Velice důležitou funkcí melaninu je chránit hluboké vrstvy epidermis před poškozením chromosomů UV zářením. Proto se melanosomy v keratinocytech shromažďují okolo buněčného jádra. Kromě melaninů jsou v kůži i karoteny.

Při krátkodobé expozici slunečnímu záření melanin ztmavne a později obnoví původní barvu, při dlouhodobé expozici (opalování) přibývá melanocytů.

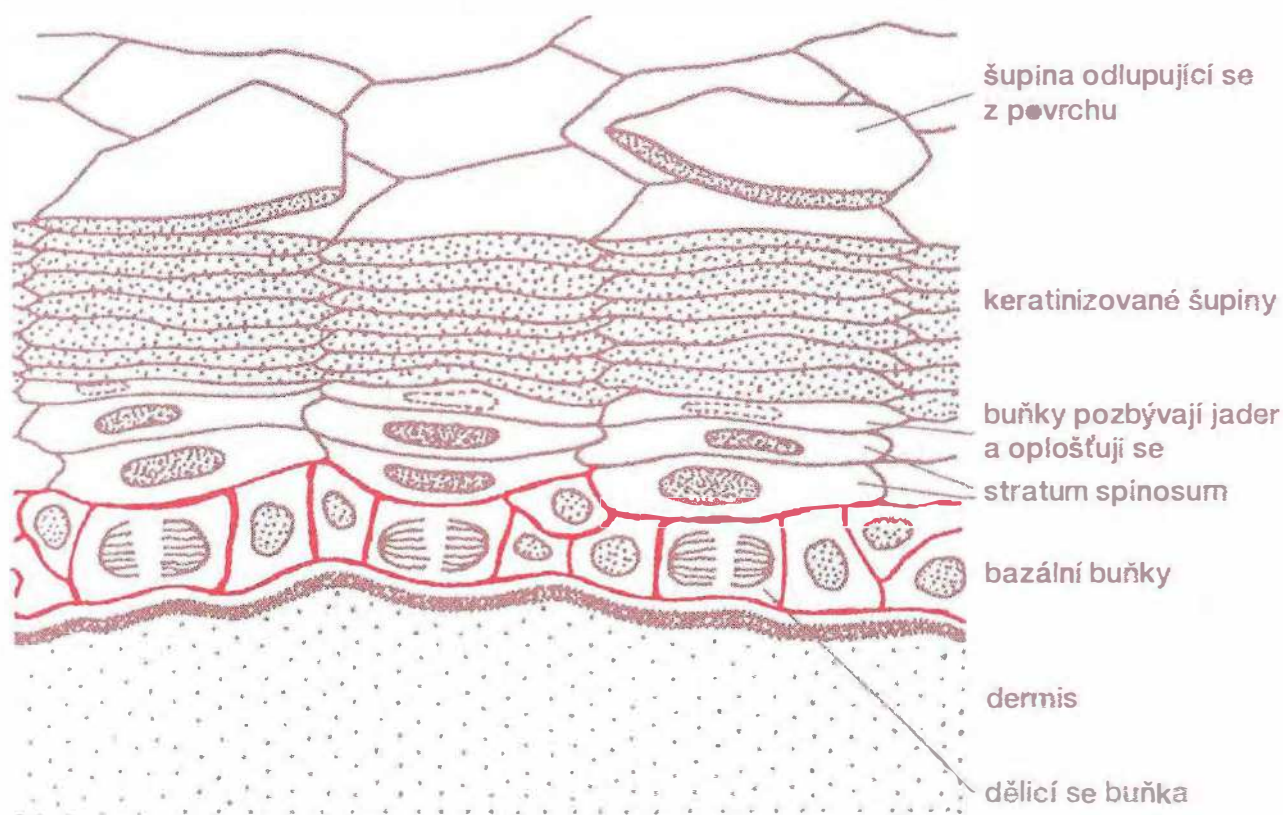
Ke zbarvení kůže, zejména přechodnému, přispívá i stupeň jejího prokrvení a míra oxygenace hemoglobinu v krvi. Cévy určitých oblastí kůže, jako je hlava, krk, horní část hrudníku a ramena, jsou pod vlivem vyšších center CNS, což se projevuje např. zrudnutím při hněvu nebo rozpacích, zblednutím při strachu či úzkosti. Pasivní vazodilatace, oblenění průtoku krve a zvýšený obsah deoxygenovaného hemoglobinu jsou příčinou zmodrání kůže vystavené delšímu působení silného chladu.

10.2.8 Regenerace kůže

Epidermální vrstva kůže patří ke tkáním, které trpí přímým a často i poškozujícím vlivem zevního prostředí. Její zralé povrchové buňky se trvale odírají a olupují a jsou rychle nahrazovány proliferací a diferenciací buněk z vnitřních vrstev. Tato náhrada, tj. obnovování buněk, závisí na kmenových buňkách.

Epidermální kmenové buňky nejsou diferencované a jsou obtížně identifikovatelné. Jsou však determinované a mají charakter unipotentních buněk, které dají vznik jen jednomu typu terminální buňky. Mají schopnost se neomezeně dělit a poskytují jednak potomstvo, které se diferencuje, a další, které zůstává kmenovými buňkami. Mají tedy – podobně jako krvetvorné kmenové buňky – **schopnost sebeobnovy, takže jich neubýváou uloženy v nejhlubší vrstvě epidermis (bazální buňky), v níž**

probíhají intenzivní mitózy. Odtud cestují diferencující se dceřinné buňky kolmo vzhůru a přechodně se stanou součástí metabolicky aktivní vrstvy, v níž nabývají velmi charakteristického vzhledu (*stratum spinosum*). Tak, jak buňky cestují k povrchu, syntézuji keratin (*keratinocyty*), který je přítomen ve všech vrstvách epidermis. Pro každý vývojový stupeň jsou to postupně různé typy keratinů. Buňky ve *stratum spinosum* se oplošťují, pozbývají jádra i intracelulárních organel a postupně se změni na ploché „šupiny“, které neobsahují prakticky nic jiného než keratin; tyto šupinovitě buňky, stlačené a hustě uspořádané, tvoří povrchovou vrstvu epidermis, z níž se opět odírají a olupují (obr. 10.3).



Obr. 10.3 Znárodnění regenerace epidermis (upraveno podle Albertse a kol., 1983) V její nejhlubší vrstvě jsou patrné dělicí se buňky, na povrchu odlupující se „šupiny“. Bližší podrobnosti jsou v textu.

Období od chvíle, kdy se buňka zrodí v bazální vrstvě, až do okamžiku, kdy je odloupena z povrchu kůže, trvá 2–4 týdny, a to v závislosti na oblasti povrchu těla. Kmenové buňky existují i ve žlázách spojených s epidermis (jako jsou např. potní žlázy), ale programy buněčné obnovy jsou zde jiné než v samotné epidermis.

Díky kmenovým buňkám se také reparují zničená místa epidermis. Do poškozeného okrsku migrují z okolí zdravé epidermální buňky, proliferují a vykryvají defekt. Musí se však nahradit i zničené kmenové buňky; ty vznikají dělením, přičemž se z jedné kmenové buňky nevytvoří jedna nová kmenová a jedna, která se vydá na cestu diferenciace, ale dvě kmenové.

10.2.9 Sekrece cytokinů v kůži

V normální kůži nezbytně existuje rovnováha mezi počtem keratinocytů produkovaných v bazální buněčné vrstvě a množstvím šupin deskvamovaných z kožního povrchu. Taková stabilní epidermis je výsledkem rovnováhy mezi stimulačními a inhibičními růstovými faktory – **cytokiny** – v kůži.

Cytokiny jsou produkovány keratinocyty. Představují 3 skupiny: **růstové faktory**, **interleukiny** a **CSF** (kolonie stimulující faktory – viz kap. 4).

Většina faktorů je stimulačních (velmi potentním aktivátorem je interleukin-1); inhibiční faktory produkované keratinocyty autokrinně tlumí jejich vlastní růst. Řada cytokinů rovněž zprostředkovává v kůži imunitní reakce. Keratinocyty odpovídají i na cytokiny produkované jinými buňkami.

Cytokinů zejména přibývá v zanícené nebo poraněné kůži. Při poškození keratinocytů UV zářením, popálením, mechanickým poraněním, bakteriální nebo virovou infekcí se tyto buňky aktivují a uvolňují mnoho cytokinů. Ty se vážou na receptory různých zánětlivých buněk i keratinocytů samotných, což vede k produkci dalších cytokinů, např. i z monocytů/makrofágů. Buněčné interakce podmíněné účinky cytokinů směřují k procesům zánětu, buněčné migrace, depozice nového materiálu, jeho zrání a nakonec zahojení poranění.

10.2.10 Význam kůže pro příjem vitamínu D

Kůže je u člověka hlavním zdrojem vitamínu D. Ve stratum granulosum kůže je přítomen jeho prekurzor, **7-dehydrocholesterol**, který se účinkem UV paprsků slunečního světla přeměňuje na cholekalciferol neboli **vitamin D₃** (viz kap. 9). Nejúčinnější je záření v rozsahu 290–320 nm. Proměna prekurzoru je pouze fotochemická, tj. sterická změna, při níž se nemění elementární složení jeho molekuly.

11 Termoregulace

Termoregulací nazýváme schopnost organismu udržovat stálou tělesnou teplotu, přestože produkce tepla, jeho příjem i ztráty nepřetržitě kolísají. Podle toho, zda organismus dovede regulačními zásahy do intenzity metabolismu a změnami tepelné izolace kůže udržet vnitřní tělesnou teplotu v úzkém rozmezí stálou, nebo ji výrazně mění podle změn teploty zevního prostředí, rozlišujeme organismy homoiotermní (endotermní) a poikilotermní (ektotermní).

11.1 Normální tělesná teplota

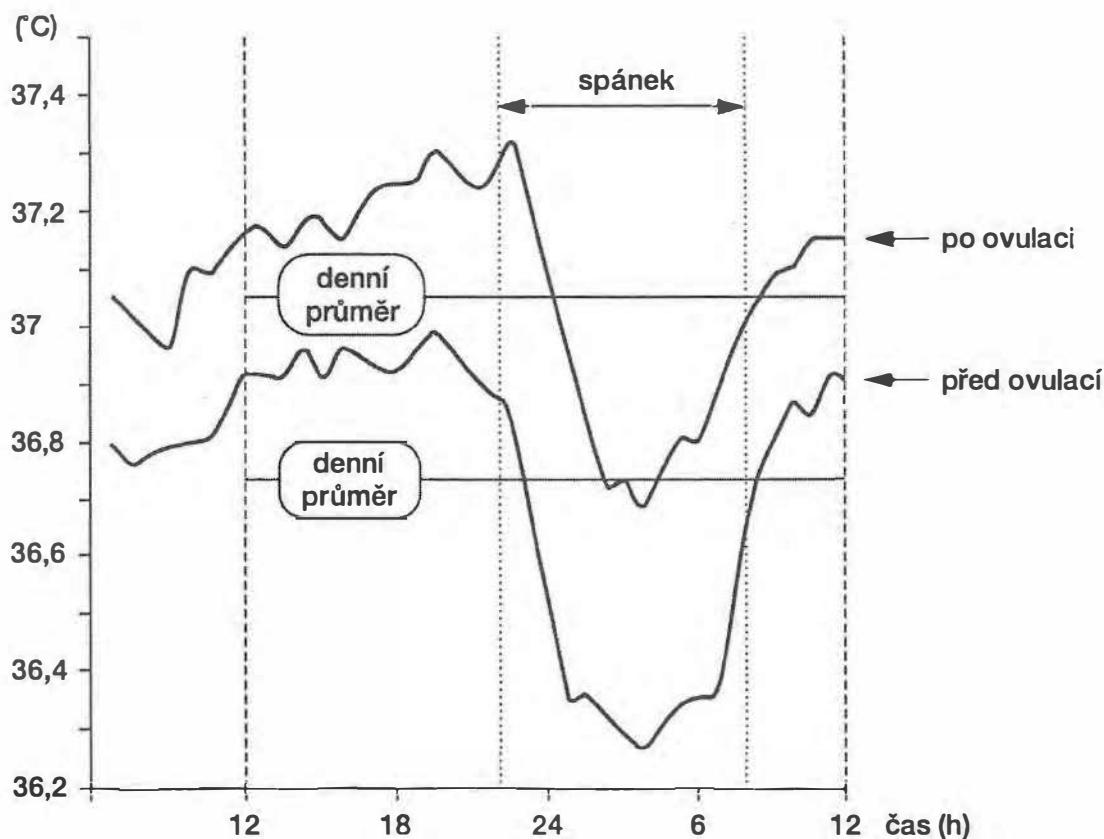
Podle změn teploty prostředí se vždy vytváří určitý teplotní spád mezi vnitřkem organismu, jeho povrchem a zevním prostředím. Rozeznáváme tedy teplotu tělesného jádra a teplotu povrchu těla.

Normální tělesná teplota u zdravého člověka kolísá v rozmezí 36,0–37,0 °C. Teplotu mezi 37,0 až 37,9 °C označujeme subfebrilní, nad 38 °C horečkou a v rozmezí 40,0 až 41,0 °C hyperpyrexii. Teplotu pod 36,0 °C subnormální.

Údaj o tělesné teplotě patří mezi základní diagnostické údaje a pro jeho získání měříme teplotu běžným lékařským teploměrem v podpaží. V důsledku nerovnoměrného rozložení teplotního gradientu v těle existují i za fyziologických podmínek rozdíly mezi současně měřenými teplotami na různých místech organismu. Teplota měřená pod jazykem je o 0,2–0,3 °C vyšší než v axile a teplota měřená v rektu nebo vagině o 0,5 °C vyšší než pod jazykem a odpovídá nejvíce vnitřní teplotě. Teplotu měříme obvykle několikrát denně vzhledem k dennímu rytmu teplotních změn. Nejnižší teplotu naměříme ve spánku, o málo vyšší ve stavu bdělosti při celkovém klidu a vyšší u bdělého aktivního organismu (adekvátně k aktivitě). U bdělého člověka v klidu naměříme nejnižší teplotu mezi 5.–6. hodinou ranní a nejvyšší mezi 16.–18. hodinou. Ženy navíc mají měsíční cyklus teplotních změn, charakterizovaný zvýšením bazální teploty při ovulaci o 0,5 °C (obr. 11.1).

U malých dětí není řízení teploty tak přesné a mohou mít i normální teplotu zvýšenou o 0,5 °C proti zdravým dospělým. Asi 2 % normální dospělé populace má trvale zvýšenou teplotu (konstituční hypertermie). U starých lidí se setkáváme naopak s teplotou subnormální, která může být přirozeným projevem sníženého metabolismu.

Pro stáří je však příznačná porucha adaptace na jakoukoliv zátěž, a tak výkyvy teploty prostředí staří lidé vyrovnávají mnohem hůře. I při těžkých infekcích u nich dochází k mnohem menšímu vzestupu tělesné teploty.



Obr. 11.1 Denní změny tělesné teploty (upraveno podle Simona, 1995)

11.2 Produkce tepla v organismu

Produkce tepla v organismu je kontinuální proces, neboť teplo vzniká jako nezbytný produkt metabolismu. Je tedy dána úrovní metabolismu a faktory, které metabolismus zvyšují. Nejvýraznější zvýšení úrovně metabolismu nastává v důsledku **svalové aktivity**. První svalovou změnou reagující na chlad je postupné a obecné zvýšení svalového tonu. To vede brzy ke **třesu**, charakteristické svalové odpovědi na chlad, kdy se kosterní svaly kontrahují v malém rozsahu a ve velmi rychlém sledu (s frekvencí 10–20/s). Protože není vykonávána žádná práce, účinnost těchto kontrakcí se projeví zvýšením tělesné teploty během několika minut.

Chladový třes je u dospělých nejdůležitějším mechanismem pro dodatečnou tvorbu tepla. Primární motorická oblast pro třes se nachází v dorzomediální oblasti zadního hypotalamu, v blízkosti třetí mozkové komory. Tato area je normálně inhibována tepelnými signály z preoptické oblasti hypotalamu a excitována chladovými signály z kožních a páteřních termoreceptorů. Proto je toto centrum aktivováno, když dojde ke snižování teploty tělesného jádra o zlomek stupně pod kritickou úroveň teploty. Signály termoreceptorů těla i končetin jdou retikulárními větvemi spinotalamického svazku do termoregulačního centra v zadním hypotalamu. Termoregulační centrum je centrální třesovou dráhou spojeno s motorickými centry kmene. První

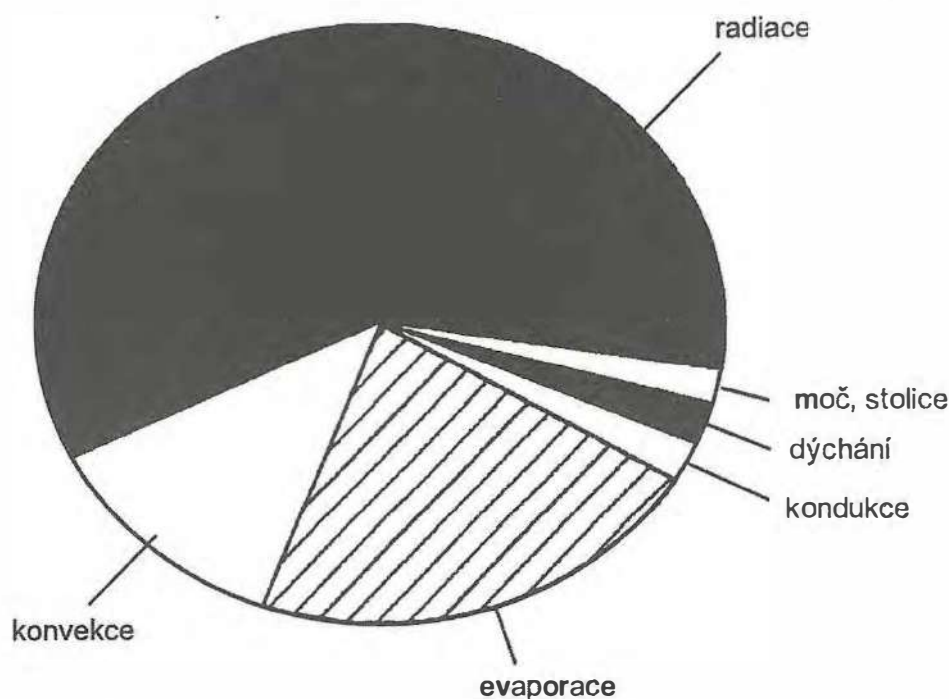
signály z primárního motorického centra pro třes jsou nerytmické a nezpůsobují aktuálně svalové chvění: nejprve se zvyšuje tonus kosterních svalů a po dosažení kritické úrovně začíná svalový třes. Výsledkem je čtyř až pětinašobné zvýšení produkce tepla.

U většiny homoiotermních organismů expozice chronickému chladu indukuje zvýšení **metabolické úrovně**, které není důsledkem zvýšené svalové aktivity. *Tento typ termogeneze je označován jako chemická (netřesová). Je řízena humorálně a sympatikem.* Adrenalin a noradrenalin v oběhu zvyšují buněčný metabolismus bezprostředně. Z endokrinních mechanismů se dále výrazně uplatňuje tyroxin, jehož účinek je, na rozdíl od adrenalinu, charakterizován pomalým nástupem a dlouhodobým efektem.

Zdrojem značného množství tepla u kojenců je zvláštní typ tukové tkáně umístěné mezi lopatkami, tzv. **hnědý tuk**. Je to metabolicky vysoce aktivní tkáň, která kompenzuje termoregulační nevýhody novorozenců (větší povrch těla oproti hmotnosti, menší tukový izolátor, neschopnost produkovat teplo chladovým třesem).

11.3 Ztráty tepla

Výdej tepla do prostředí je u člověka uskutečňován povrchem těla, a to radiací, kondukcí, konvekcí a evaporací vody z povrchu kůže a sliznic (obr. 11.2).



Obr. 11.2 Ztráty tepla u neoblečeného dospělého člověka

Radiace 60 %, evaporace 22 %, konvekce 15 %, kondukcce, dýchání, moč a stolice 3 %.

Přenos tepla z vnitřku těla na povrch je zajištěn proudící krví (konvekce). Vedení (kondukce) tepla v tkáních je proti tomu zanedbatelné. Tento transport z tepelného jádra na povrch je dán především mírou prokrvení kůže a dále je úměrný velikosti povrchu kůže a rozdílu mezi teplotou jádra a průměrnou teplotou kůže.

Při reakci na chlad dochází k **vazokonstrikci** periferních arteriol a otevření arteriovenózních anastomóz. Výsledkem je snížení průtoku krve povrchovými vrstvami kůže. V teplém prostředí se otevírají arterioly a arteriovenózní anastomózy a působením tepla i povrchové vény. Tato **vazodilatace** vede ke zvýšenému průtoku krve kůží a výsledkem je usnadnění výdeje tepla.

Arteriovenózní anastomózy představují specifickou strukturální adaptaci kožního prokrvení. Jsou ovlivňovány sympatickými vazokonstrikčními nervy, jejichž aktivita je regulována hypotalamickým regulačním centrem. Vzhledem k tomu, že arteriovenózní anastomózy jsou širší než terminální arterioly nebo kapiláry, představují nízko-odporový zkrat, který reguluje podle vnějších a vnitřních podmínek průtok krve kůží.

Důležitou roli ve vnitřním proudění tepla má **protiproudový mechanismus**, který zajišťuje v některých oblastech kůže (akra s největším podílem arteriovenózních anastomóz) lokální výměnu tepla tak, že teplo přechází z arterií přímo do přilehlých vén na základě tepelného gradientu mezi krví přicházející k periférii a vracející se z periferie. Arteriální krev se tak cestou k periférii postupně ochlazuje. Tento mechanismus směřuje k omezení tepelného výdeje, resp. k uchování tepla v organismu.

Radiace (záření) je proces, kdy povrch těla nepřetržitě emituje teplo ve formě elektromagnetického vlnění (infrachervené tepelné paprsky a vlnové délce 5–20 mm). Tyto paprsky vyzařují simultánně i všechny okolní předměty. Úroveň emise je dána teplotním gradientem mezi tělem a prostředím.

Kondukce (vedení) je jednoduchý přenos tepelné energie, který se uskutečňuje přímým kontaktem s předměty (včetně vzduchu), majícími rozdílnou teplotu. Účinnost je malá, neboť po ohřátí předmětu (vyrovnání teplot) se ztrácí gradient a další vedení neprobíhá.

Konvekce (proudění) je obecně pohyb molekul plynů nebo kapaliny z místa s určitou teplotou do místa o jiné teplotě. Tento proces je bezprostředně spojen s procesem kondukce tak, že ohřátý vzduch (nebo voda) v těsné blízkosti těla je vyměňován za chladnější. Teplý vzduch je lehčí a stoupá samovolně, nebo může být vyměňován i vnější silou (vítr, ventilátor apod.). Při absenci konvekce by bylo vedení do vzduchu zanedbatelné.

Je zřetelné, že ztráty tepla radiací a kondukcí jsou determinovány *diferencí teploty mezi povrchem těla a zevním prostředím, izolačními vlastnostmi těla a schopností vědomě tyto izolační vlastnosti ovlivnit. Kůže, podkoží a podkožní tuk jsou tepelným izolátorem těla* (u některých živočichů srst a peří). Tuk je důležitý izolační materiál, který vede teplo oproti ostatním tkáním pouze z jedné třetiny. Každý milimetr podkožního tuku dovoluje snášet chladnější atmosféru o 1–2 °C. Kůže je pod fyziologickou kontrolou prostřednictvím změn prokrvení, které jsou kontrolovány sympatikem.

Člověk posiluje izolační systém těla navíc **behaviorálně**, a to *redukcí povrchu těla* (schoulení), *svalovou aktivitou* (např. podupáváním) a *volbou vhodného oděvu* vzhledem k teplotě prostředí. Tuto cílenou činnost označujeme jako **termoregulační chování**.

Dalším důležitým způsobem přenosu tepla je *odpařování vody z povrchu těla, ze sliznic dutiny ústní a z dýchacích cest – extraglandulární výdej vody*. Odpařením 1 g vody ztrácí organismus 2,5 kJ. Jisté množství vody se odpařuje neustále – „perspiratio insensibilis“ (představuje cca 600 ml/den, což je kontinuální ztráta 1200 kJ/den). Toto odpařování neprobíhá za účelem teplotní regulace, ale souvisí s kontinuální difuzí vody přes kůži a povrch dýchacích cest nezávisle na tělesné teplotě.

V okamžiku, kdy teplota prostředí je vyšší než teplota organismu, je jediným možným způsobem, jak se zbavit tepla odpařování potu – **evaporace (glandulární výdej vody)**. Jakýkoliv způsob znemožňující odpařování potu vede k přehřátí organismu. Důležitým faktorem ovlivňujícím pocení je relativní vlhkost vzduchu.

V suchém vzduchu může přežít člověk expozici teplotě 130 °C po dobu 20 minut. Ve vlhkém vzduchu je teplota 46 °C snesitelná pouze několik minut.

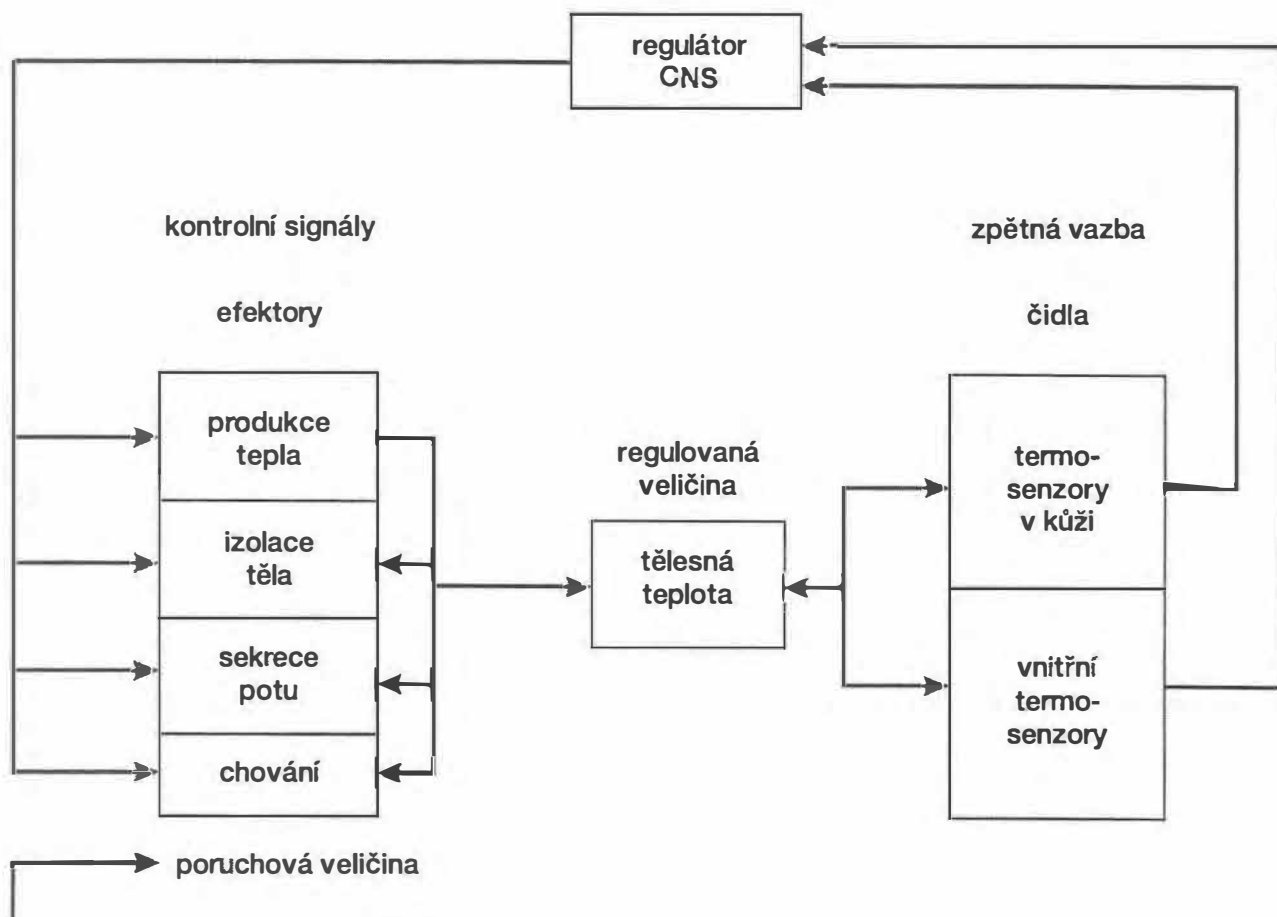
Pot je produktem *potních žláz*, které jsou u člověka v různé hustotě po celém povrchu těla. Jsou inervovány cholinergními vlákny sympatiku (kap. 16.5). Potní žlázy secernují *primární tekutinu obdobnou plazmě* (bez plazmatických proteinů). Koncentrace Na^+ v této tekutině je 142 mmol/l a Cl^- 104 mmol/l. Při průchodu této tekutiny duktem potní žlázy dochází k reabsorpci iontů Na a Cl. Stupeň reabsorpce závisí na intenzitě stimulů. Když je žláza stimulována mírně, primární tekutina prochází vývodem potní žlázy pomalu a většina Na^+ a Cl^- je reabsorbována (výsledná koncentrace je 5 mmol/l). V důsledku snížení osmotického tlaku je reabsorbována i část vody, a tak je v potu vysoká koncentrace takových látek, jako je urea, kyselina mléčná (charakteristický pach potu). Při silnějším stimulu je secernováno velké množství prekurzorové tekutiny a reabsorpce je velmi malá. Množství potu neaklimatizovaného člověka může dosahovat až 700 ml za hodinu, čímž dochází ke značným ztrátám solí (15–30 g). Adaptovaný organismus reguluje tyto ztráty na 1,5–2 litry denně (3–5 g solí za den). V adaptačních mechanismech hrají důležitou úlohu hormony, zejména tyroxin a aldosteron.

11.4 Regulace tělesné teploty

Teplota těla je regulována vnitřně zpětnovazebným mechanismem, ve kterém hraje důležitou roli hypotalamus (kap. 16.5).

Aby mohl tento termoregulační mechanismus fungovat, je nezbytné, aby dostával informace z tepelných sensorů, zaznamenávajících výkyvy tělesné teploty (obr. 11.3). To zajišťují dvě skupiny termoreceptorů: jednak **periferní termoreceptory** (chladové

a tepelné receptory v kůži), jednak **vnitřní termoreceptory** (v hlubokých tělových strukturách).



Obr. 11.3 Blokový diagram termoregulace

V kůži jsou mnohem početnější a rovnoměrněji rozložené chladové termoreceptory. Proto periferní detekce je soustředěna především na detekci chladu.

Vnitřní termoreceptory se nacházejí v *preoptické oblasti hypotalamu*, kde byl zjištěn velký počet na teplo citlivých neuronů. Kromě těchto neuronů se v *dolní části mozkového kmene* (mesencephalon a medulla oblongata) nachází menší množství neuronů s nízkou citlivostí na teplo. Další neurony se nacházejí v *páteřní míše* (přesná lokalizace není známa, mají však vysokou citlivost na teplotu). Vnitřní receptory jsou i *mimo CNS*, a to *na zadní stěně břišní dutiny a podél velkých cév*. Jsou pravděpodobně i ve svalech, jejich existence však není definitivně potvrzena.

Kožní termoreceptory v souhře s vnitřními termoreceptory zprostředkovávají termoregulačnímu centru přesný obraz o teplotní situaci tělesného jádra a povrchu těla.

Termoregulační centrum se nachází v *zadním hypotalamu v oblasti corpora mammillaria*. Samo o sobě není citlivé na teplotu. Hodnotí však informace přicháze-

jící z preoptické oblasti hypotalamu, z periferie a hlubokých tělových struktur a vysílá odpovídající signály k nastavitelným článkům regulace.

Neurony zadního hypotalamu nejsou tedy *termosenzitivní* jako neurony předního hypotalamu, ale *termoresponzivní*.

Všechny prvky účastnící se v hypotalamu regulace tělesné teploty jsou též označovány jako *hypotalamický termostat*. Když hypotalamický termostat detekuje, že vnitřní teplota je vyšší nebo nižší než jmenovitá hodnota, aktivuje mechanismy snižující nebo zvyšující tvorbu tepla (tab. 11.1). *Cílem termoregulace je tedy permanentní udržování jmenovitých hodnot tělesné teploty*. Kritickou teplotou, od které jsou termoregulační mechanismy uváděny v činnost, je teplota 37,1 °C – označována jako „set point“.

Tab. 11.1 Termoregulační mechanismy

<i>mechanismus</i>	<i>požadovaný efekt</i>	<i>aktivace</i>
<ol style="list-style-type: none"> 1. zvýšený svalový tonus 2. svalový třes 3. vědomé zvýšení svalové aktivity 4. chemická termogeneze (zvýšená sekrece hormonů štítné žlázy a adrenalinu) 5. zvýšená chuť k jídlu 	zvýšená produkce tepla	chlad
<ol style="list-style-type: none"> 1. vazokonstrikce 2. behaviorálně: <ul style="list-style-type: none"> – redukce povrchu těla (schoulení) – vhodný oděv 	snížení tepelných ztrát	chlad
<ol style="list-style-type: none"> 1. snížení svalového tonu 2. snížení tělesné aktivity 3. snížená chuť k jídlu 4. snížení sekrece hormonů štítné žlázy a adrenalinu 	snížení produkce tepla	teplo
<ol style="list-style-type: none"> 1. vazodilatace 2. pocení 3. intenzivní dýchání 4. termoregulační chování (lehký oděv) 	zvýšení výdeje tepla	teplo

11.5 Hypertemie, horečka

Hypertemie se vyskytuje v důsledku nerovnováhy mezi produkcí a ztrátami tepla (např. intenzivní cvičení, velké emoční vzrušení), zejména při přetížení mechanismů předávajících teplo do okolí. Znamená to, že ani u zdravého člověka nejsou termoregulační mechanismy stoprocentně účinné. Přetrvává-li tento stav, může dojít k **úpalu**, který může způsobit i těžké poškození mozku, často vedoucí k smrti. To vzniká

především selháním termoregulace, zejména výpadkem sekrece potu, nástupem paradoxního „chladového“ třesu, deliria a křečí.

Horečka nastává, když do organismu pronikne infekce a mikroorganismy. Toxické látky vyvolávají v aktivních fagocytech uvolňování látek souborně nazývaných **endogenní pyrogeny**. Endogenní pyrogeny způsobí, že teplota jádra těla je v důsledku *alterace set pointu regulována na vyšší úroveň*. Proto při vzestupu horečky nastává extrémní tvorba tepla chladovým třesem (zimnicí). Současně periferní vazokonstrikce minimalizuje ztráty tepla. Naopak při poklesu horečky (zpětné nastavení jmenovité hodnoty na normu) dochází k vazodilataci a extrémnímu pocení (rychlý odvod tepla a zajištění rovnováhy produkce a výdeje).

11.6 Hypotermie

Hypotermie je snížení tělesné teploty, kdy ztráty tepla nemohou být vyrovnány jeho tvorbou. Při snížení tělesné teploty na 28–30 °C dochází ke snížení enzymatických aktivit a tedy ke zpomalení metabolismu a fyziologických pochodů. Pod touto teplotní hranicí ztrácí organismus schopnost spontánního návratu k normě, ale jedinec přežívá, pokud se mu teplo uměle dodá. Smrt nastává při teplotě tělesného jádra v rozmezí 26–28 °C. Terapeuticky cílená indukce hypotermie je prováděna v omezeném rozsahu při některých chirurgických zákrocích.

12 Fyziologie vylučování

12.1 Úvod

Udržení dynamické homeostázy vnitřního prostředí organismu je v podmínkách ne zcela přesně řízeného příjmu potravy včetně nápojů (potravní motivace a potravní chování není vyvoláváno vždy jen potřebami organismu) závislé především na přesně řízeném vylučování těch látek, které v daném momentu homeostázu narušují. Jsou to:

1. již dále nevyužitelné zplodiny a zbytky metabolismu,
2. látky sice pro organismus potřebné a využitelné, ale v daném okamžiku pro svoji koncentraci nadbytečné,
3. nosiče vylučovaných látek,
4. látky organismu cizorodé (léčiva, drogy, toxiny aj.).

Všechny tyto látky jsou předmětem exkrece, která je funkcí různých orgánů a funkčních systémů. Exkrece může být funkcí primární, jako je tomu u ledvin, nebo funkcí sekundární, jako u dýchacího aparátu, u kůže nebo u jater a trávicího ústrojí. V tomto smyslu jsou tedy ledviny hlavním efektoem dynamické homeostázy extracelulární tekutiny. Pro plnění této úlohy je u ledvin splněn základní předpoklad: mimořádný kontakt s extracelulární tekutinou (ECT).

12.2 Funkční morfologie ledvin

Pro činnost ledvin jsou důležité jednak jejich **topografické vztahy** v abdominální oblasti, jednak jejich **vlastní architektura**. Především je významná jejich retroperitoneální poloha, která jim zaručuje:

1. mechanicky chráněnou pozici v obklopení zádočných svalů a tukového polštáře,
2. termostabilní prostředí s teplotou jádra organismu (s významem pro stabilní kinetiku enzymatických reakcí a pro vazomotoriku terminálních částí krevního řečiště) a konečně,
3. krátký odstup od hlavního přívodu krve – od břišní aorty.

Svůj význam má i **pevné pouzdro**, které vylučuje podstatnější objemové změny tohoto párového orgánu a podílí se na stabilizaci renálního intersticiálního tlaku.

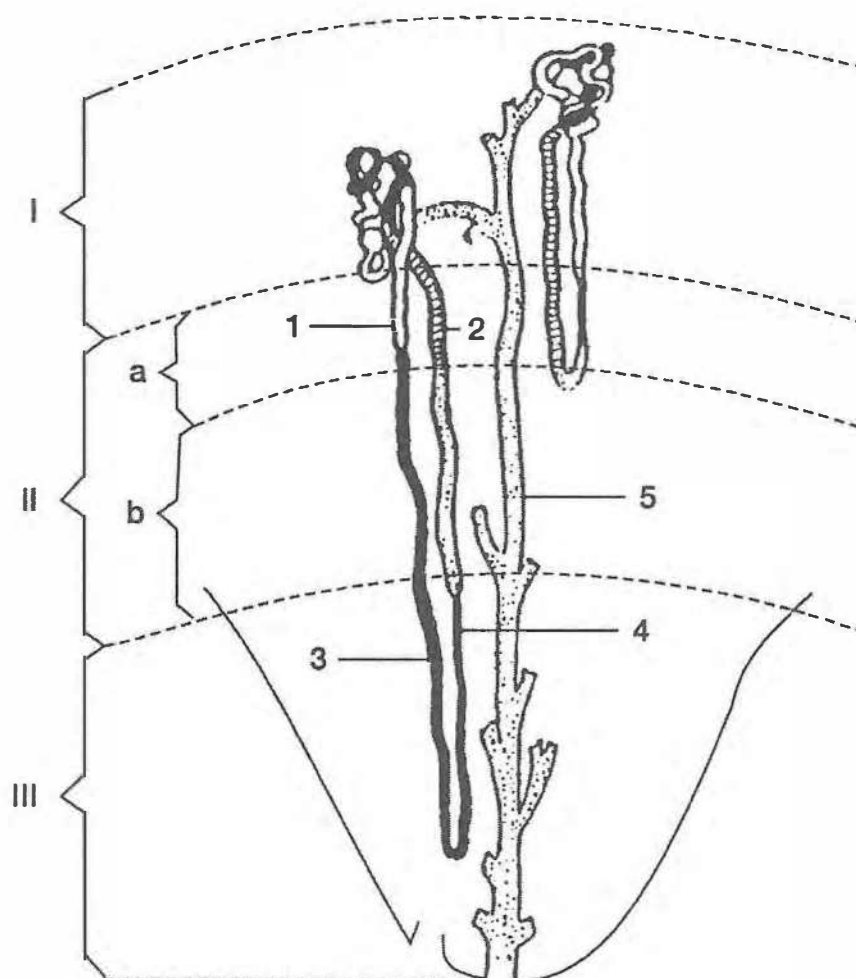
Funkční parenchym ledvin tvoří tři tkáně s rovnocennou důležitostí:

1. **vmezeřené vazivo – intersticiium**, do něhož jsou uloženy
2. **krevní a lymfatické cévy**,
3. **nefrony**.

Jedině při dokonalé souhře a normálním stavu všech strukturálních složek mohou ledviny plnit svoji úlohu jako hlavní efektor dynamické homeostázy ECT.

Intersticiium je tvořeno řídkým vazivem, které představuje ve všech částech ledvin prostředníka mezi krví a lymfou na jedné straně a tubulární tekutinou v nefronech na straně druhé. V intersticiu se odehrávají všechny fyzikální a chemické změny vyvolané činností nefronů a renální cirkulací.

Podle vnitřního uspořádání ledvinového parenchymu se tkáň ledvin dělí na tyto vrstvy (obr. 12.1):



Obr. 12.1 Schéma uložení jednotlivých částí nefronu na průřezu ledviny (upraveno podle Wolfa)

Průřez ledviny: I – kůra ledviny, II – zevní část dřeně: a – zevní proužek, b – vnitřní proužek, III – vnitřní část dřeně.

Části nefronu: Glomeruly jsou umístěny v kůře. 1 – přímá část proximálního tubulu, 2 – tlustá část vzestupného raménka Henleovy kličky, 3 – sestupné raménko Henleovy kličky, 4 – tenká část vzestupného raménka Henleovy kličky, 5 – sběrací kanálek.

1. na **kůru** (vrstva bližší k povrchu ledviny),
2. na **dřeň** (vrstva bližší k ledvinovému hilu).

Hranice mezi oběma vrstvami představuje rozmezí mezi dvěma funkčně naprosto odlišnými částmi renálního parenchymu. Na **dřeni** se dále rozlišuje **zevní zóna** (bližší k hranici s kůrou) a **vnitřní zóna** (bližší k papilám); zevní zóna se dělí na **zevní proužek** (přiléhající k hranici s kůrou) a na **vnitřní proužek** (sousedící s vnitřní zónou). Toto dělení se opírá jednak o distribuci funkčních útvarů a jejich částí, jednak o rozdílné fyzikálně chemické poměry v jednotlivých vrstvách, především o **osmotické rozvrstvení** neboli **stratifikaci** renálního parenchymu: prostředí v kůře ledvin je izoosmotické s krevní plazmou, v dřevném intersticiu stoupá osmolalita od hranice s kůrou k papilám.

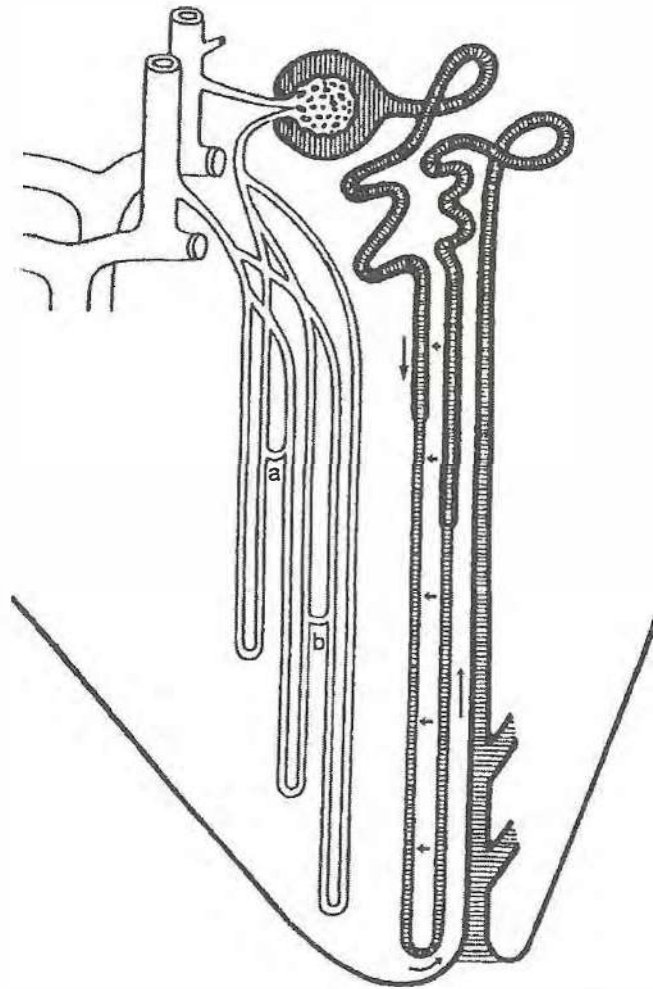
Uložení nefronů v renálním parenchymu má svůj význam, neboť seřazením jednotlivých částí nefronu se zajišťuje posloupnost a návaznost jejich funkcí a určují se fyzikálně chemické a metabolické podmínky jejich činnosti. Nefrony se rozdělují podle polohy glomerulu na **superficiální**, ležící v povrchové vrstvě kůry, na **intermediární** a na **juxtamedulární**, ležící v kůře blízko její hranice se dřeni. V kůře ledvin dále leží proximální tubuly, distální tubuly a korové části sběracích kanálků. Ve dřeni ledvin jsou umístěny Henleovy kličky s ohybem zasahujícím tím blíže k papile, čím hlouběji v kůře je uložen glomerulus jejich nefronu. Druhým dřevným útvarem nefronu je konečná dřevná část sběracích kanálků.

Třetí složkou renálního parenchymu je **krevní řečiště**, výjimečné tím, že má dvě kapilární sítě – glomerulární a peritubulární – spojené arteriální spojkou. Krev je do ledvin přiváděna z aorty krátkou **a. renalis**, která se před vstupem do hilu dělí na ventrální a dorzální větve. Postupným větvením na aa. interlobares, aa. arcuatae a aa. interlobulares vznikají nakonec přírodní arterioly do glomerulů. Stavba korového a dřevného krevního řečiště je odlišná a odpovídá především odlišným principům činnosti korových a dřevných částí nefronů. Zatímco korová řečiště vytvářejí cévní pleteně kolem tubulů, cévní systém ve dřeni je složen z radiálně uspořádaných vláseňkových **vasa recta**, která kopírují architekturu dřevných částí nefronu (obr. 12.2).

Podobnou anatomickou stavbu, jakou má arteriální část, má i venózní část renálního krevního řečiště.

12.3 Renální cirkulace

Krevní oběh v ledvinách musí splnit dvě hlavní úlohy: zajistit dostatečný kontakt renálního parenchymu s extracelulární tekutinou a zajistit dodávku kyslíku, která by odpovídala energeticky náročným procesům tubulární exkrece a zpětné resorpce.



Obr. 12.2 Vlásokové radiální uspořádání dřevných částí nefronu a dřevného protiproudového systému vasa recta

a, b – zkratky mezi sestupnými a vzestupnými raménky vasa recta

Vertikální šipky označují pohyb tubulární tekutiny v Henleově kličce, horizontální šipky pohyb solutů přes intersticiium mezi oběma raménky Henleovy kličky.

Ledvinami proteče asi 20–25 % hodnoty klidového srdečního MV (= 1200 až 1300 ml/min, což představuje průtok 400–430 ml/100 g/min) a označuje se jako **renální frakce MV** (tab. 12.1). Kolem 90 % směřuje do kůry a 10 % do dřevě ledvin. Je to kvantitativně zcela mimořádné zásobení jednoho orgánu. Minutová spotřeba kyslíku činí kolem 18 ml (= 6 ml/100 g/min) při relativně nízké arterio-venózní diferenci kolem 14–15 O₂/l. Na této spotřebě kyslíku se vždy nejvíce podílí aktivní tubulární transport, v první řadě sodných iontů.

Pro exkreační funkci ledvin je ovšem rozhodující především průtok extracelulární tekutiny, konkrétně krevní plazmy. S použitím hodnoty hematokritu lze z celkového průtoku krve ledvinami stanovit velikost renálního průtoku plazmy, který činí kolem 700 ml/min (clearance PAH pak udává efektivní renální průtok plazmy – viz kap. 12.4.2).

Tab. 12.1 Klinicky naměřené průměrné hodnoty funkčního vyšetření ledvin (upraveno podle Broda 1962)

<i>funkce</i>	<i>průměrná hodnota</i>
průtok krve	1001,2 ± 307,0 ml/min
průtok plazmy	560,0 ± 160,0 ml/min
renální frakce	15,40 ± 5,84 %
filtrační frakce	20,60 ± 4,76 %
C _{IN}	110,7 ± 21,9 ml/min
C _{KR}	130,6 ± 25,4 ml/min
C _{PAH}	593,5 ± 151,2 ml/min

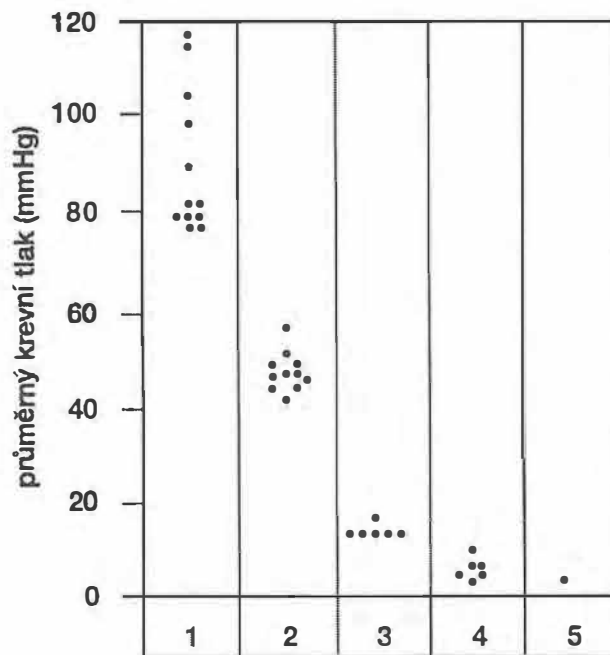
Z uvedených parametrů průtoku krve a zvláště krevní plazmy ledvinami vyplývá, že renální parenchym má skutečně velice rozsáhlý kontakt s ECT: uvážíme-li, že při průtoku 1200 ml/min krve, tj. 660 ml/min krevní plazmy, proteče veškerá ECT ledvinami za 18–20 minut, znamená to, že za 24 hodin se celá ECT může dostat do styku s ledvinným parenchymem asi 70krát. Tím tedy renální krevní oběh zajišťuje jednu ze základních podmínek exkreční, resp. očišťovací úlohy ledvin.

Vedle renálního průtoku krve je druhou významnou cirkulační veličinou krevní tlak. V ledvinových cévách existuje výrazný **tlakový gradient** s graduálním poklesem v rozhodujících úsecích krevního řečiště (vas afferens, glomerulární kapiláry, vas efferens, peritubulární kapiláry) (obr. 12.3). Tlak v glomerulárních kapilárách představuje asi 50 % systolického tlaku středních arterií, tj. kolem 60 mmHg, tlak v peritubulární kapilární síti 12,5 %, tj. kolem 15 mmHg. Vedle krevního řečiště je v ledvinném parenchymu i řečiště lymfatické, jehož drenážní funkce ve dřeni se podílí na koncentrační a zředovací schopnosti ledvin. Bez lymfatické drenáže by dřeň nebyla schopna v plné míře splnit svoji úlohu v regulaci osmolality definitivní moči.

12.4 Glomerulus

12.4.1 Stavba glomerulu

Místem prvního kontaktu ECT s renálním parenchymem je **glomerulus** a prvním exkrečním procesem **glomerulární filtrace**. Celková plocha tohoto kontaktu při 2 milionech glomerulů v obou ledvinách je asi 0,8–1,5 m² (což se téměř rovná povrchu celého těla).

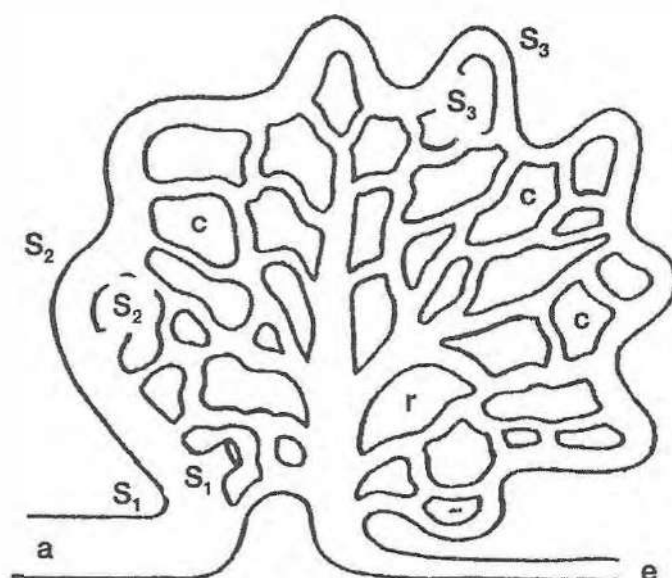


Obr. 12.3 Průměrné hodnoty krevního tlaku v jednotlivých částech renálního krevního řečiště (upraveno podle Brennera a spol., 1971)

1 – a. renalis, 2 – glomerulární kapiláry, 3 – vas efferens, 4 – peritubulární kapiláry, 5 – v. renalis

Glomerulus je část **ledvinového** neboli **Malpighiho tělíska**, které je počátečním oddílem nefronu. (V odborném písemnictví se většinou používá názvu glomerulus pro celé tělísko.) Ledvinové tělísko má čtyři části: 1. část vaskulární, 2. část renální – Bowmanovo pouzdro, 3. mesangium a 4. juxtaglomerulární aparát.

1. **Vaskulární část** (vlastní glomerulus) (obr. 12.4). Přívodnou arteriolou je **vas afferens**, která v glomerulu přechází v preferenční kanál, který pokračuje dále odvodnou tepenkou glomerulu – **vas efferens**. Z preferenčního kanálu odstupuje 20–25 vlastních kapilárních kliček. Kapilární odstup umožňuje uplatnění tzv. **skimming efektu**, což je přednostní průtok krve o nízkém hematokritu (s vyšším podílem plazmy) kapilárními kličkami a s průtokem krve o vyšším hematokritu (s vyšším podílem erytrocytů) preferenčním kanálem glomerulu. Stěna kapilár je součástí filtrační membrány glomerulu. Permeabilita stěny glomerulárních kapilár je 50krát větší než např. stěna kapilár v kosterním svalu. Filtrační membránu tvoří především fenestrováný kapilární endotel, který zadrží erytrocyty a ostatní krevní buňky, je však propustný pro všechny rozpuštěné složky plazmy. Další složkou je bazální membrána, která zachycuje všechny makromolekuly. Třetí filtrační síť představují interpedunkulární štěrbinu podocytů s volným průchodem pro částice do průměru 4 nm a stopem pro částice větší než 8 nm. Glomerulární filtrační membrána má záporný náboj diferencující průchod různě nabitých částic. Na této membráně vzniká z krevní plazmy pod filtračním tlakem **glomerulární filtrát** (neboli „**primární**“ moč).



Obr. 12.4 Schéma glomerulárního řečiště (upraveno podle Žlábka 1965)

a – vas afferens, S1 – preferenční kanál, S2, S3 – aferentní sinusy, c – vlastní glomerulární kapilární kličky, r – kořeny vas efferens, e – vas efferens (ve skutečnosti jde ovšem o útvar trojrozměrný, sférický)

2. **Bowmanovo pouzdro** tvoří vnější a vnitřní list – 2 vrstvy buněk, mezi nimiž je štěrbinina. Vnitřní vrstvu tvoří **podocyty** s množstvím pseudopodií, které nesouvisle a proměnným způsobem pokrývají bazální membránu kapilár.
3. **Mesangium** představuje výztuž stěny glomerulárních kapilár proti vysokému kapilárnímu tlaku. Jsou to mezenchymové hvězdicové buňky, které vysílají své výběžky mezi kapilární endotel a bazální membránu.
4. **Juxtaglomerulární aparát** tvoří tři skupiny buněk:
 - **juxtaglomerulární buňky**, které jsou ve stěně „vas afferens“ před vstupem do glomerulu. Jde o buňky inervované;
 - **buňky macula densa**, což je modifikovaná populace buněk části stěny distálního tubulu přiléhající ke glomerulu ve vidlici mezi vas afferens a efferens;
 - **agranulární krajkové buňky extraglomerulárního mesangia**.

12.4.2 Glomerulární filtrace

Fyzikální podstatou tvorby glomerulárního filtrátu je **ultrafiltrace** krevní plazmy. Proto má glomerulární filtrát stejné fyzikální vlastnosti a chemické složení jako krevní plazma s jediným rozdílem: je to prakticky absence bílkovin a tedy i podstatně redukovaný onkotický tlak filtrátu. Kvalita filtrační membrány může vysvětlit přítomnost albuminu (o průměru kolem 7 nm) v množství odpovídajícím jen 0,2 % plazmatické koncentrace.

Velikost glomerulární filtrace lze měřit pomocí látek, které se z plazmy vylučují jen glomerulární filtrací a nepodléhají ani tubulární zpětné resorpci, ani tubulární sekreci. Takovou látkou je např. polymer fruktózy **inulin** (m. h. 5200). Jeho vyloučené množství (čili součin objemu glomerulárního filtrátu za jednotku času GF a koncentrace inulinu v něm, která je stejná jako v plazmě, P_{in}). Tedy:

$$GF \cdot P_{in} = U_{in} \cdot V \cdot GF \text{ se pak rovná } U_{in} \cdot V/P_{in}.$$

Výraz $U \cdot V/P$ se nazývá **clearance** a obecně definuje **schopnost ledvin vylučovat jednotlivé látky**.

Jestliže renální průtok krve činí 1200 ml/min, což znamená 660 ml/min plazmy, pak z tohoto množství přejde do glomerulárního filtrátu 128 ml plazmy za 1 minutu. To je 20 % renálního průtoku plazmy. Tato hodnota se označuje **filtrační frakce (FF)**. Za 24 hodin to představuje kolem 180 l, což je více než čtyřnásobek celkové tělesné vody a desetinásobek objemu ECT. Toto množství glomerulárního filtrátu přemění ledvinový parenchym za 24 h na 1–1,5 l definitivní moči a očištěný přebytek vrátí do extracelulární tekutiny.

Velikost glomerulární filtrace není proces neměnný, nýbrž ovlivňovaný řadou okolností. Ke stálým fyziologickým vlivům patří velikost renálního průtoku krve (plazmy), změny filtračního tlaku při změnách systémového TK a při vazomotorických změnách vas afferens a efferens.

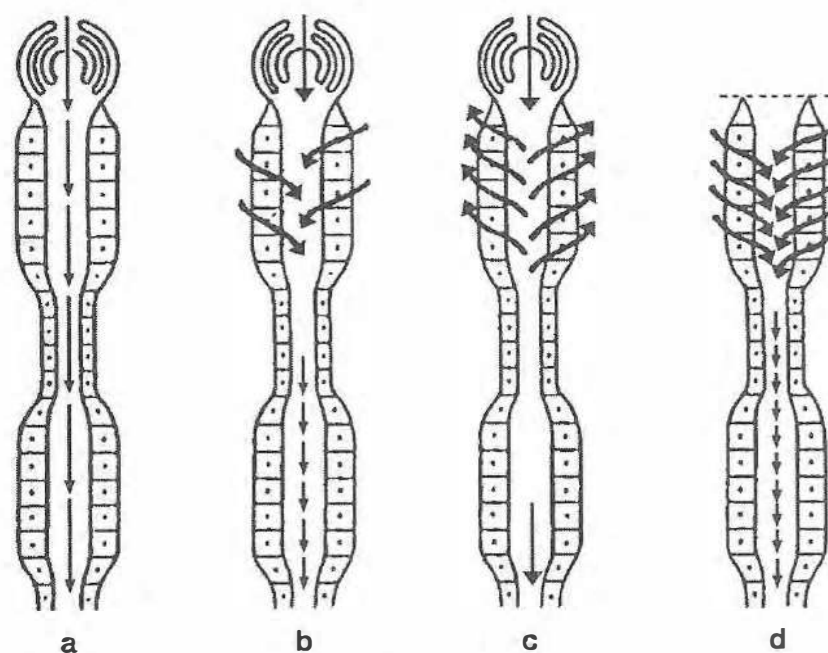
Jiným faktorem ovlivňujícím velikost glomerulární filtrace je velikost **filtrační plochy**. Kontrakce mesangiálních buněk a jejich výběžků zmenšuje filtrační plochu glomerulárních kapilár. Regulátorem je angiotenzin II, aktivující mesangiální buňky, a jeho antagonisté ze skupiny prostaglandinů. Velikost filtrační plochy dále ovlivňuje chování pseudopodií podocytů.

Velikost glomerulární filtrace mohou ovlivnit změny hydrostatického tlaku v Bowmanově pouzdře, změny koncentrace plazmatických bílkovin a konečně i poškození permeability glomerulární filtrační membrány. Tyto změny však již mají patologický charakter.

Stanovení velikosti glomerulární filtrace, parametrů renální cirkulace a účinnosti tubulárních procesů je významnou součástí funkčního vyšetření ledvin (viz tab. 12.1).

12.5 Tubuly a tubulární procesy

Z glomerulu odtéká glomerulární filtrát a stává se tubulární tekutinou, která nabízí obsažené látky dvěma tubulárním procesům: tubulární sekreci a tubulární reabsorpci, které se mohou různě kombinovat. Tyto kombinace představují spolu s glomerulární filtrací **4 možné způsoby vylučování** (obr. 12.5).



Obr. 12.5 Schéma základních typů renální exkrece

a – vylučování glomerulární filtrací (inulin), b – vylučování glomerulární filtrací plus tubulární sekrecí (PAH), c – vylučování glomerulární filtrací minus tubulární reabsorpce (glukóza), d – vylučování pouze tubulární sekrecí (amoniak) (upraveno podle Smitha, 1956)

První způsob (**a**) je vylučování pouze glomerulární filtrací. To znamená, že ve všech dalších částech nefronu tubulární buňky neobsahují ani mechanismy resorpce, ani mechanismy sekrece takové látky. Jestliže se nějaká látka objeví v glomerulárním filtrátu, pak se při této formě vylučování musí objevit i v definitivní moči. Takové látky proto slouží jako indikátory pro stanovení velikosti glomerulární filtrace. Obecně používaným indikátorem je **inulin**, jiným je endogenní kreatinin (C_{kreat}).

V druhém případě (**b**) se kombinuje glomerulární filtrace s tubulární sekrecí, neboť tubulární buňky některé části nefronu jsou schopny odebrat danou látku z peritubulární krve a transportovat ji do tubulární tekutiny. Výsledkem je vyloučení většího množství látky než bylo odevzdáno do glomerulárního filtrátu. Příkladem je **kyselina paraaminohippurová (PAH)**. Clearance látek tohoto typu, tj. látek se stoprocentní extrakcí (PAH, diodrast, penicilin aj.) je mírou průtoku krve ledvinami, neboť tyto látky musely projít nejen glomerulárním, ale i peritubulárním krevním řečištěm, aby se dostaly do kontaktu s tubulárními buňkami. C_{PAH} je tedy mírou průtoku krve ledvinami.

Ve třetím případě (**c**) se glomerulární filtrace spojuje s tubulární reabsorpcí. Tubulární buňky obsahují mechanismy pro transport dané látky z tubulární tekutiny zpět do peritubulární krve, takže část této látky se vrací zpět do krve a vylučované množství takové látky je vždy nižší než množství přefiltrované do glomerulárního filtrátu (např. močovina). Zvláštní skupinu v této kategorii představují tzv. **látky**

prahové, které se v tubulech úplně (kvantitativně) resorbují, pokud jejich koncentrace nepřekročí reabsorpční výkonnost tubulárních buněk. Tyto látky se za normálních okolností v definitivní moči vůbec neobjeví. Typickým příkladem je glukóza.

V posledním případě (**d**) se daná látka vylučuje jen tubulární sekrecí. Nebyla obsažena v krvi, nebyla filtrována a musí tedy vznikat teprve v renálním parenchymu, v tubulárních buňkách. Typickým příkladem je amoniak.

Tubulární procesy sekrece a resorpce probíhají za různých osmotických podmínek: v částech nefronu ležících v kůře ledvin – v proximálním a distálním tubulu a v korové části sběracího kanálku – probíhají za podmínek izoosmotických s krevní plazmou. Naproti tomu tubulární procesy ve dřeni ledvin – v Henleově kličce a dřeňové části sběracího kanálku – probíhají za podmínek různé osmotické stratifikace dřeneň.

Kromě endocytózy malých proteinů a peptidů se tubulární transport uskutečňuje buď pasivně difuzí podle elektrochemického gradientu, nebo aktivně za podmínek rovnováhy či proti směru takového gradientu. Nejvyšší výkonnost aktivního transportu se označuje jako **transportní maximum (T_m)**: množství přenášené látky je úměrné její nabídce. Tento lineární vztah se může omezit saturací příslušného transportního mechanismu.

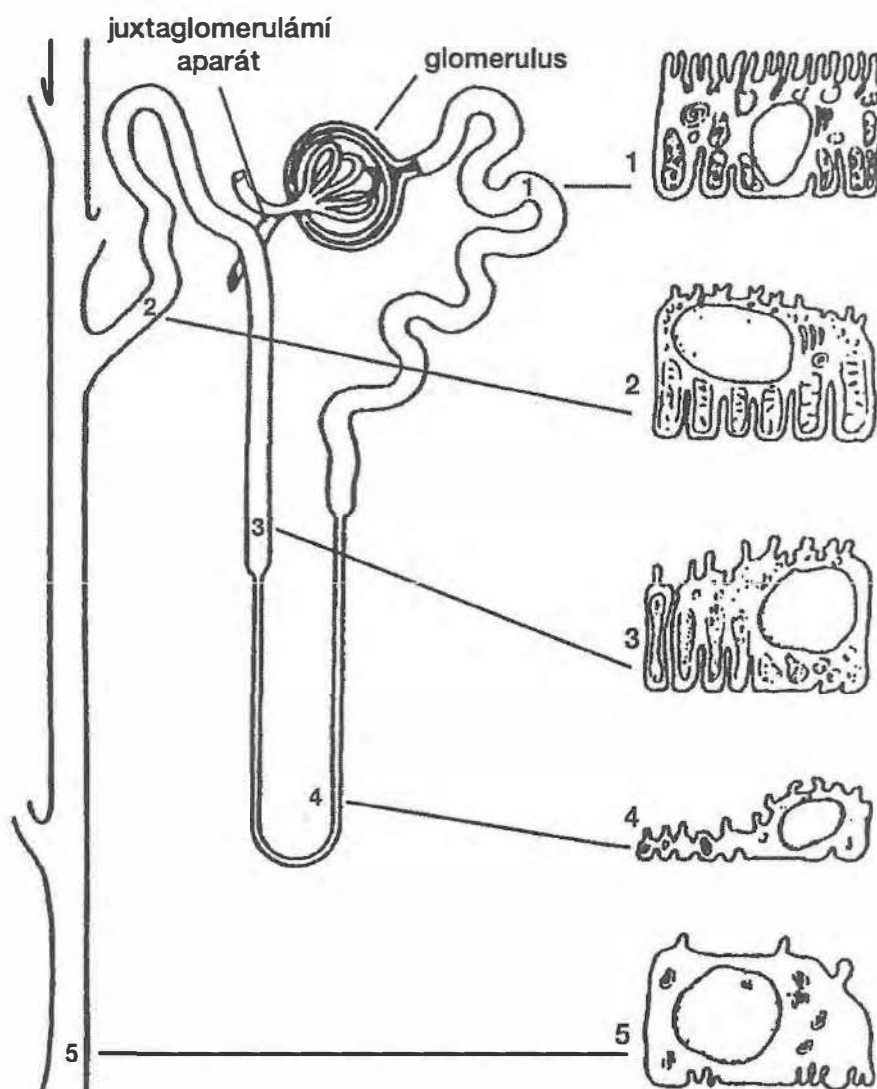
O energetické náročnosti tubulárních procesů svědčí i morfologická charakteristika tubulárních buněk (obr. 12.6). S výjimkou tenkého raménka Henleovy kličky jde převážně o vysoké buňky s velice členitým tubulárním povrchem, zvláště v proximálním tubulu, s bohatstvím energeticky vysoce výkonných buněčných organel. Značně členitý tubulární povrch neznamena jen multiplikaci resorpčního kontaktu, ale i rozsáhlou plochu vazby membránových transportních enzymů.

12.5.1 Tubulární procesy v kůře ledvin

12.5.1.1 Procesy v proximálním tubulu

Hlavním úkolem proximálních tubulů je podstatná a izoosmotická redukce objemu glomerulárního filtrátu: zpětně se ho resorbuje 75–80 %, a to bez ohledu na stupeň hydratace organismu (obligátní resorpce H₂O). V izoosmotických poměrech kůry (obr. 12.7) se zpětně vstřebávají osmoticky aktivní složky: Na⁺, Cl⁻, močovina, hydrogenkarbonát. Do peritubulární krve se dále vrací podstatná část K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, fosfátů aj. Kvantitativně se resorbují glukóza, aminokyseliny a rozhodující množství dalších organických látek. Do sestupného raménka Henleovy kličky postupuje izoosmotická tubulární tekutina zredukovaná na 20–25 % původního množství glomerulárního filtrátu. Výsledkem je tedy podstatné obnovení stavu ECT.

Pro uvedenou funkci má proximální tubulus hlavní podíl na udržování objemu ECT v organismu, nikoli však na udržování osmolality, pH a složení ECT.

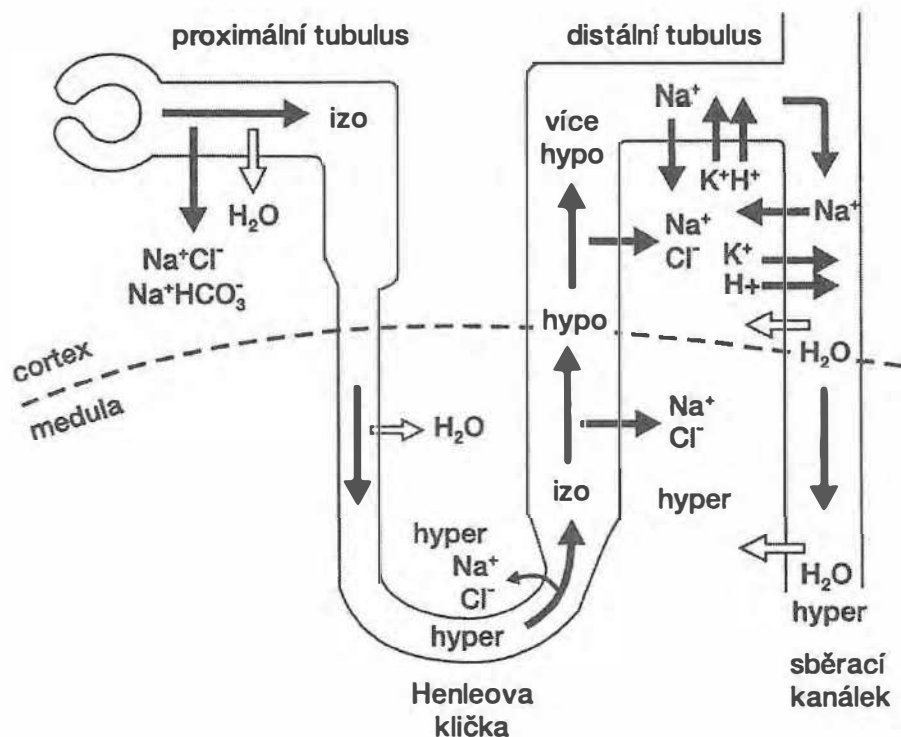


Obr. 12.6 Schematické znázornění charakteru tubulárních buněk v jednotlivých částech juxtamedulárního nefronu (upraveno podle Ganonga, 1987)

1 – proximální tubulus, 2 – distální tubulus, 3 – tlustá část vzestupného raménka Henleovy kličky, 4 – tenké sestupné raménko Henleovy kličky, 5 – sběrací kanálek. Diskriminačními znaky je především výška tubulárních buněk a členitost jejich luminálního povrchu

12.5.1.2 Procesy v distálním tubulu

Distální tubulus má dvě odlišné části: **stočenou část**, která je pokračováním tlusté části vzestupného raménka Henleovy kličky. To je vlastní distální tubulus. Příímý **spojovací segment** je svojí stavbou i funkcí již blíže sběracímu kanálku.



Obr. 12.7 Vývoj a změny osmolality tubulární tekutiny v průběhu celého nefronu a schematické znázornění dřevňového protiproudového multiplikačního systému (upraveno podle Cannona, 1977)

Stěna tlusté části vzestupného raménka Henleovy kličky je relativně nepropustná pro vodu. V přítomnosti ADH se v tubulární tekutině ve sběracím kanálku zvyšuje osmolalita, kdežto při jeho absenci tubulární tekutina zůstává hypotonická. Aldosteron zvyšuje reabsorpci Na^+ a exkreci H^+ a K^+ v distálním tubulu.

Do distálního tubulu přitéká ze dřene ze vzestupného raménka Henleovy kličky hypotonická tubulární tekutina (viz obr. 12.7). Její osmotický tlak se v distálním tubulu vyrovnává s okolním intersticiem a její objem se izoosmoticky redukuje zpětnou resorpcí vody na 5 % původního objemu glomerulárního filtrátu. Za stejných osmotických podmínek dochází k reabsorpci Na^+ , Cl^- , HCO_3^- , fosfátů, K^+ , močoviny aj. Objem tubulární tekutiny v distálním tubulu je již závislý na stupni hydratace organismu a na osmolalitě ECT. Zbýlý objem tubulární tekutiny odtéká do sběracího kanálku k závěrečné kvantitativní úpravě na definitivní moč.

12.5.2 Procesy ve dřeni ledvin

Uspořádání všech funkčních útvarů ve dřeni ledvin je naprosto odlišné od architektury korových útvarů. V zásadě jde o **vláseňkové** paralelní uložení částí nefronu – obou ramének Henleovy kličky a sběracích kanálků a částí oběhových – vasa recta a lymfatických cév (viz obr. 12.2). **Protiproudový tok** tubulární tekutiny, krve a lymfy (viz kap. 6) a **multiplikační systém** Henleovy kličky (se selektivní permeabilitou její

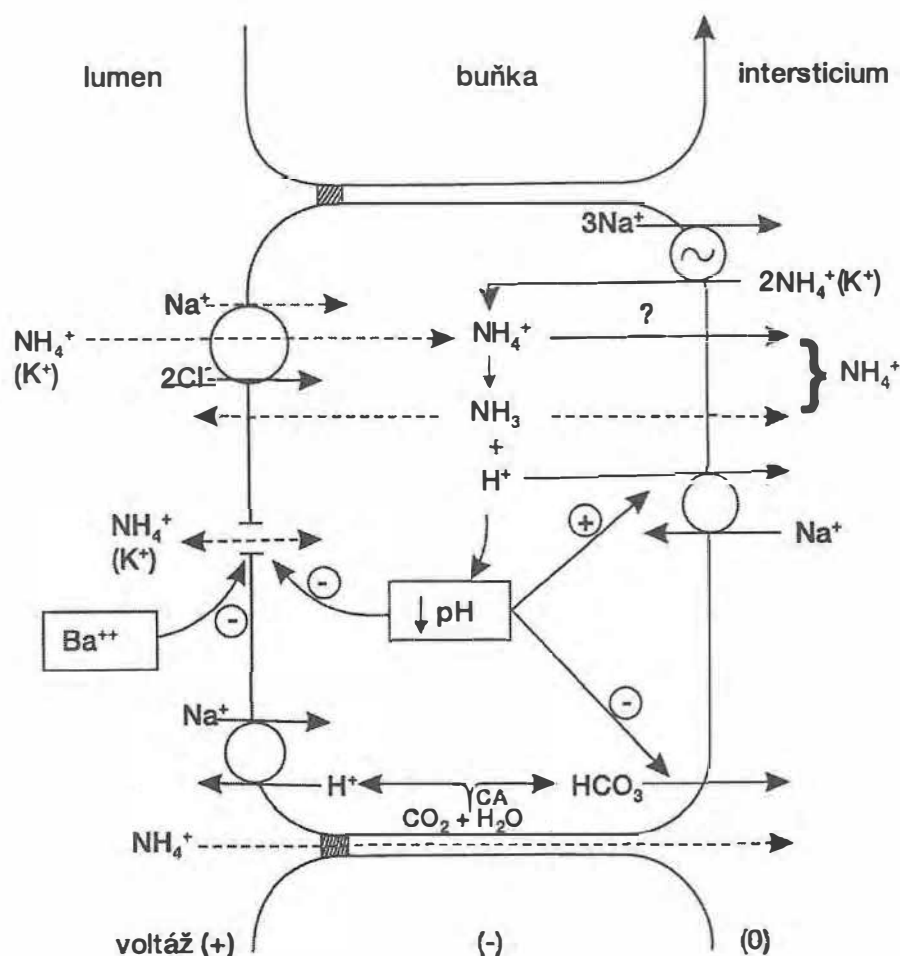
stěny) činí z renální dřeně jednotný globální systém pro osmotickou úpravu tubulární tekutiny na definitivní moč.

12.5.2.1 Procesy v Henleově kličce

Z izoosmotické kůry z proximálního tubulu přitéká 20–25 % izotonické tubulární tekutiny do tenkého sestupného raménka Henleovy kličky, tedy množství tekutiny svým objemem stále ještě nesrovnatelné s objemem ECT.

Zatímco tenká část Henleovy kličky je volně propustná pro vodu a rozpuštěné látky, tlustá část vzestupného raménka je jednak nepropustná pro vodu (viz obr. 12.7), jednak je vybavena mimořádně výkonným mechanismem pro transport Na^+ a Cl^- z tubulární tekutiny do intersticia. Jde o mimořádně vysokou koncentraci a aktivitu $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPázy}$. Resorpce Na^+ tedy není izoosmotická jako v kůře: pohyb iontů není tentokrát provázen jako obvykle pohybem vody. Tímto selektivním transportem se v intersticiu hromadí osmoticky aktivní látky, a to tím více, čím hlouběji do dřeně Henleova klička zasahuje. Nejvýkonnější jsou tedy nefrony s juxtamedulárním umístěním svých glomerulů (asi 1/5 všech nefronů). Hypertonické intersticiium postupně odsává vodu ze všech dřevných vlásečkových útvarů včetně sběracích kanálků a naopak podle elektrochemického gradientu odevzdává do tubulární tekutiny osmoticky aktivní látky, především Na^+ a Cl^- . V sestupných raménkách těchto útvarů stoupá osmolalita tubulární tekutiny až do maxima v ohybu vlásečky. Ve vzestupných raménkách naopak osmolalita tubulární tekutiny klesá. Na konci tlustého raménka Henleovy kličky se závěrečným transportem Na^+ a Cl^- vytvoří tekutina izo- až hypotonická, která odtéká do distálního tubulu. Z izotonické tekutiny na začátku Henleovy kličky – 300 mosm/l – vzniká směrem k papile tekutina hypertonická – 1200–1400 mosm/l – a z ní směrem k hranici dřeně a kůry tekutina hypotonická – 200–100 mosm/l. Celý tento **dřevný multiplikační systém** je udržován v chodu kontinuálním přívodem izotonické tubulární tekutiny z proximálního tubulu do Henleovy kličky. Výsledný efekt se projeví teprve odtokem hypertonické moči sběracím kanálkem, který v tomto systému funguje jako konečné sestupné raménko protiproudového multiplikačního systému dřeně, tentokrát ale již s definitivním odtokem moči z ledvinového parenchymu (viz obr. 12.7).

Tlustá část vzestupného raménka Henleovy kličky však nehraje rozhodující úlohu jen ve zpětném vstřebávání sodných a chloridových iontů. Vedle reabsorpce NaCl a NaHCO_3 dále ovlivňuje i vylučování aniontů kyselin prostřednictvím zpětné resorpce amonných iontů. Schéma jednotlivých procesů při vstřebávání NH_4^+ tlustou částí vzestupného raménka Henleovy kličky je na obrázku 12.8. Apikální vzestup NH_4^+ je zprostředkován především pomocí kotransportu $\text{Na}^+ - \text{NH}_4^+ - 2\text{Cl}^-$.



Obr. 12.8 Model absorpce NH_4^+ tlustou částí vzestupného raménka Henleovy kličky (upraveno podle Gooda, 1994)

Přerušované šipky označují trasu difuze.

+ stimulační proces, - jeho inhibice; CA – karbonátdehydratáza

Amonné ionty vylučované močí jsou produkovány buňkami proximálního tubulu z glutaminu a vylučovány do tubulární tekutiny (viz obr. 12.13). Vysoká koncentrace amonných iontů je primárně zodpovědná za transepiteliální koncentrační gradient NH_3 , který žene sekreci NH_3 do dřeňových sběracích kanálků paralelně se sekrecí H^+ . Změny resorpce NH_4^+ tak ovlivňují exkreci NH_4^+ pomocí kontroly amonných iontů v dřeňovém intersticiu, čím se konsekvntně kontrolují hnací mechanismy sekrece amonných iontů sběracími kanálky.

Zvláštní úlohu v multiplikačním systému dřeně ledvin hraje **močovina**, osmoticky aktivní zplodina dusíkatého metabolismu, která obvykle volně prochází biologickými membránami. Tak se chová i stěna tenké části Henleovy kličky a stěna sběracího kanálku ve vnitřní zóně dřeně, kde tlustá část vzestupného raménka Henleovy kličky je pro močovinu relativně nepropustná. Tato rozdílná permeabilita způsobuje tzv. **recirkulaci močoviny** ve dření ledvin. Močovina se tedy v tubulární tekutině koncentruje a přes stěnu

sběracího kanálku podle gradientu difunduje do intersticia; odtud její cesta vede znovu do tenkého raménka Henleovy kličky, nepropustným tlustým segmentem kličky a distálním tubulem do sběracího kanálku. Tady se celý pochod recirkulace opakuje. Difuze osmoticky aktivní močovininy je faktorem posilujícím osmotickou stratifikaci dřeně.

Účinnost dřeňového systému je ovlivňována krevní (vasa recta) a lymfatickou drenáží. V obou případech jde o **komplementární protiproudové (výměnné) systémy**, nikoli o systémy s multiplikační účinností. Jejich stěny nekladou žádné překážky volnému pohybu solutů a vody podle elektrochemického gradientu mezi plazmou a lymfou na jedné straně a intersticiem na straně druhé. Obě tekutiny jednak přivádějí do dřeně tekutinu izotonickou, odevzdávající do hypertonického intersticia vodu, jednak částečně odvádějí cestou zkratů mezi svým vzestupným a sestupným raménkem ze dřeně tekutinu obohacenou o soluty (viz obr. 12.2).

Další ovlivnění dřeňového systému vyplývá z regulování propustnosti stěny sběracího kanálku.

12.5.2.2 Funkce sběracích kanálků

Po fakultativní resorpci v distálním tubulu vtéká do sběracího kanálku stále ještě kolem 10 l tubulární tekutiny, kterou čeká ve sběracích kanálcích závěrečná kvantitativní a kvalitativní úprava na definitivní moč. Celkové množství moči vytvořené za 24 hodin se označuje jako **diuréza** a činí kolem 1,0–1,5 l/24 h (= necelé 1 % objemu glomerulárního filtrátu); snížení tvorby definitivní moči je **oligurie** a zástava tvorby moči **anurie**. Naopak zvýšená tvorba je **polyurie**. K tomuto hodnocení se připojují další terminologické charakteristiky popisující vlastnosti definitivní moči, označující jednak o vylučování které látky se jedná (např. natriuréza, aminoacidurie aj.), jednak o jakou kvalitu definitivní moči jde (např. polyurie u hypotonické moči, oligurie hypertonické moči aj.).

Objemová redukce představuje ve sběracím kanálku zpětnou resorpci asi 85 % nabízeného množství tubulární tekutiny (= 4,5 % původního glomerulárního filtrátu). Tato resorpce je založena na regulaci permeability stěny sběracího kanálku pro vodu vlivem antidiuretického hormonu (ADH). Bez ADH je stěna kanálku pro vodu nepropustná a sběrací kanálek by odváděl z ledviny nepřipustně velké množství hypotonické moči. Největší citlivost na ADH a tedy dominantní postavení v konečné fázi zpětné resorpce vody má část sběracího kanálku uložená v zevní zóně dřeně.

Podle stavu objemu a osmolality ECT, resp. její intravaskulární části, se sběracím kanálkem reguluje objem a osmolalita definitivní moči, a to úpravou zpětné resorpce vody a úpravou zpětné resorpce Na^+ .

Sběrací kanálek se dále významně podílí na úpravě pH definitivní moči.

Konečná úprava objemu definitivní moči a jejích fyzikálně chemických vlastností však již není jenom renální záležitostí, nýbrž se týká i problematiky dynamické homeostázy ECT a bude o ní pojednáno samostatně.

12.6 Stručný přehled pohybu jednotlivých látek v ledvinách

12.6.1 H₂O

Pasivní pohyb vody, hnaný aktivní resorpcí Na⁺ a HCO₃⁻, zajišťuje v proximálním tubulu obligátní resorpci 70–80 % glomerulárního filtrátu nezávisle na hydrataci organismu.

V distálním tubulu a sběracím kanálku probíhá variabilní resorpce 0,5–20 % původního objemu glomerulárního filtrátu, regulovaná podle stavu extracelulární tekutiny.

12.6.2 Na⁺

Sodné ionty se resorbují z tubulární tekutiny jak pasivně, tak aktivně: pasivně přes membránu lumenálního pólu tubulárních buněk, aktivně přes membránu krevního pólu buněk.

Aktivní resorpce Na⁺, založená na činnosti Na⁺-K⁺-ATPázy, se děje různými transportními způsoby (transportem, kotransportem, antiportem). Překonává nepříznivý elektrochemický gradient na krevním pólu tubulárních buněk. Pasivní resorpce naopak využívá příznivého gradientu mezi tubulární tekutinou a intracelulárním prostředím tubulárních buněk (velmi nízký obsah Na⁺ uvnitř buněk).

S postupem tubulární tekutiny do distálních partií nefronů ubývá podílu pasivní resorpce a dominantním mechanismem se stává aktivní transport.

Regulátorem zpětné resorpce Na⁺ jsou především mineralokortikoidy (aldosteron).

12.6.3 Cl⁻

Zpětná resorpce chloridových iontů se děje převážně kotransportem s Na⁺, tedy na základě energie membránové Na⁺-K⁺-ATPázy. V proximálním tubulu se při reabsorpci chloridů uplatňuje i čistě pasivní složka.

12.6.4 HCO₃⁻

Při resorpci hydrogenkarbonátů jde o vyloženě aktivní proces. Nepříznivý elektrochemický gradient vyžaduje na tubulární membráně výhradně aktivní přenos, kdežto na krevní straně nelze podíl pasivního pohybu hydrogenkarbonátových iontů zcela vyloučit. Mechanismem odpovědným za resorpci HCO₃⁻ je aktivní sekrece protonů, resp. vodíkových iontů (H⁺), hlavně v proximálním tubulu.

12.6.5 K^+

Jde o složku glomerulárního filtrátu zpětně vstřebávanou i vylučovanou na různých místech nefronu.

V proximálním tubulu se reabsorbuje většina K^+ filtrátu spříženým transportem s Na^+ a H_2O . V distálním tubulu a v korové části sběracího kanálku se určuje množství vylučovaných K^+ , směřovaných za potřebné Na^+ . Tento proces je regulován mineralkortikoidy.

12.6.6 Ca^{2+}

Resorpce těchto iontů představuje asi 95 % kalcia z glomerulárního filtrátu. Z toho 60–70 % zajišťuje proximální tubulus, zbytek distální části nefronu od tlusté části Henleovy kličky po sběrací kanálek. Pohyb Ca^{2+} je řízen parathormonem.

12.6.7 Fosfáty

Resorpce fosfátů představuje 80 % filtrovaných iontů (75 % v proximálním tubulu, 5 % v distálních částech nefronu). Míra exkrece je dána inhibicí jejich zpětné resorpce parathormonem. Vylučování fosfátů je velice ovlivněno jejich přívodem potravou.

12.6.8 Glukóza

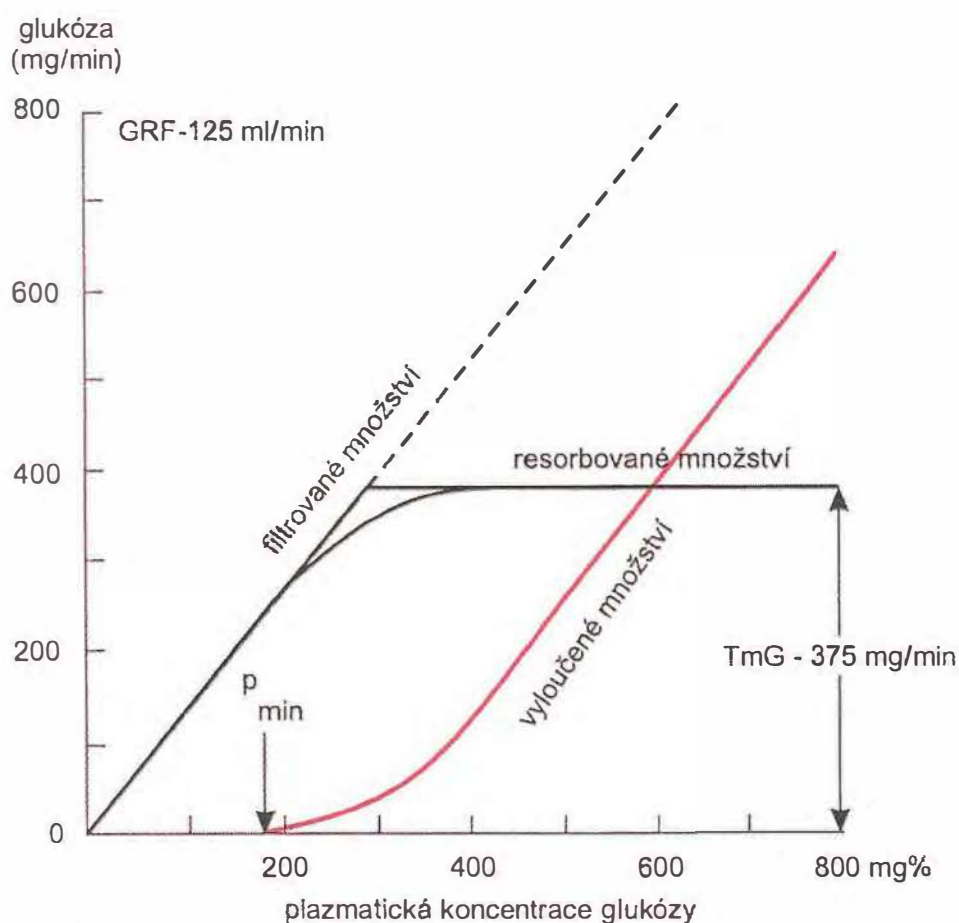
Glukóza je prahová látka. Resorpční výkonnost proximálních tubulů zajišťuje při normoglykemii kvantitativní reabsorpci glukózy až do plazmatické hladiny glukózy 9–10 mmol/l (obr. 12.9). Resorpce se děje symportem s Na^+ společným přenašečem obsaženým v tubulární membráně. energii pro transport dodává $Na^+-K^+-ATPáza$, která pumpuje sodné ionty z buněk ven.

Při překročení resorpční schopnosti buněk proximálního tubulu (TmG) se objeví glukóza v moči (glykosurie), neboť další části nefronu již nemají k dispozici příslušný transportní mechanismus pro její zpětnou resorpci.

12.6.9 Aminokyseliny

Jejich resorpce z tubulární tekutiny ve stočené části proximálních tubulů je natolik efektivní, že se aminokyseliny za normálních okolností neobjeví v definitivní moči. Aktivní transportní mechanismus je závislý na přítomnosti Na^+ . Jelikož se v transportu aminokyselin uplatňuje princip kompetice, může se při saturaci transportu jednou aminokyselinou objevit jiná v moči (aminoacidurie) i při zcela normální plazmatické koncentraci.

Pro zpětnou resorpci aminokyselin se předpokládá existence 7 transportních systémů s různou afinitou pro jednotlivé aminokyseliny.



Obr. 12.9 Vztahy mezi glomerulární filtrací, zpětnou resorpcí a exkrecí glukózy v závislosti na její plazmatické koncentraci

GFR – velikost glomerulární filtrace; TmG – celková kapacita renálních tubulů pro resorpci glukózy; P_{\min} – minimální renální práh pro glukózu (hodnota 100 mg% odpovídá 5,55 mmol/l, 200 mg% 11,1 mmol/l atd.)

12.6.10 Ostatní látky

O osudu dalších látek lze konstatovat, že pokud jde o fyziologické látky, podléhají jak sekreci, tak zpětné resorpci, kdežto látky organismu cizí (léčiva, barviva, kontrastní látky aj.) jsou látkami bezprahovými, podléhajícími zcela neomezené exkreci. Fyziologické metabolity se vylučují především v konjugaci s kyselinou glukuronovou a sírovou.

12.7 Definitivní moč

Konečným produktem činnosti funkčního renálního parenchymu je definitivní moč. Je to výsledek zpracování glomerulárního filtrátu v tubulárním aparátu ledvin. Naprostá většina látek v definitivní moči byla obsažena i v krevní plazmě a tedy i v glo-

merulárním filtrátu. Jsou však látky, obsažené v plazmě a glomerulárním filtrátu, které nejsou v definitivní moči, a naopak látky, které se dostaly do moči z ledvinového parenchymu. To jsou kvalitativní rozdíly vedle velice výrazných rozdílů kvantitativních. Složení definitivní moči (tab. 12.2) je přesvědčivým dokladem toho, jak ledviny splnily svůj základní fyziologický úkol – očistit ECT: vyloučit maximum metabolitů s minimálními ztrátami fyziologicky nezbytných složek ECT, tedy s minimálními výkyvy homeostázy ECT.

Tab. 12.2 Průběžná koncentrace některých základních látek v krevní plazmě a v definitivní moči

substance	jednotka	plazma	moč	změna*
H ₂ O	%	90–93	95	–
bílkoviny, tuky a jiné koloidy	g/l	68–84	–	–
glukóza	mmol/l	4,0–6,2	–	–
Na ⁺		136–148	150–170	1
Cl ⁻		95–110	159–170	2
močovina		3,0–7,6	192–365	60
kyselina močová		215–420	2,04–3,96	12
NH ₄ ⁺		12,0–55,0	480–2200	40
Ca ²⁺		2,15–2,61	2,5–5,5	2
Mg ²⁺		0,66–0,94	1,5–2,5	2
anorganický P		0,65–1,40	10,4–25,9	16
kreatinin		μmol/l	65–110	4,35–13,2

* – změna koncentrace po průchodu ledvinami

Při normální diuréze se za 24 hodin vyloučí kolem 55–70 g pevných látek, z čehož je asi 25 g látek anorganických a asi 35 g látek organických.

Čerstvá moč je čirá zlatožlutá (barvivem urochromem) kapalina se specifickým lehce aromatickým zápachem, který se teprve při delším styku se vzduchem mění v zápach čpavkový v důsledku amoniakálního kvašení vyloučené močoviny. Velké množství rozpuštěných látek zajišťuje vyšší hustotu, která kolísá od 1001 do 1035 podle typu diurézy.

Reakce moči je normálně kyselá a závisí jednak na pH ECT, jednak na dietě. Může klesnout za metabolické acidózy až na pH kolem 4,8. Přítomnost osmoticky aktivních látek určuje osmolalitu definitivní moči, která na vrcholu koncentrační aktivity ledvin dosáhne až 1400 mosm/l a která se projeví kryoskopickou depresí moči (tj. snížením jejího bodu tuhnutí proti bodu tuhnutí H₂O) od -1,3 do -2,3 °C. Podobně se v závislosti na obsahu iontů mění i elektrická vodivost s hlavním podílem chloridových iontů.

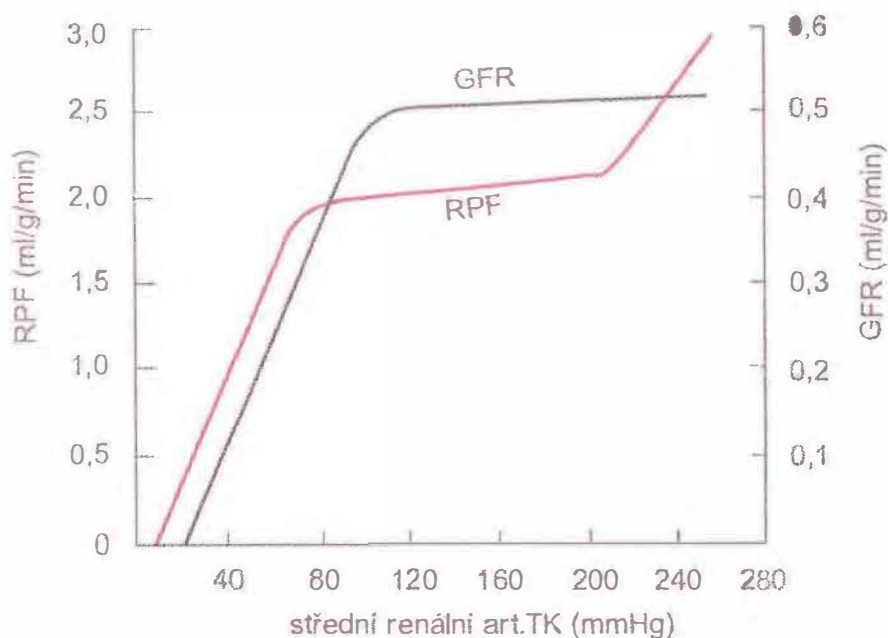
12.8 Řízení exkreční činnosti ledvin

Regulace činnosti ledvin zahrnuje dva soubory regulačních vlivů: mechanismy řízení renální hemodynamiky a mechanismy řízení tubulárních procesů.

12.8.1 Řízení renální cirkulace a glomerulární filtrace

Jak vyplývá z předchozího výkladu, glomerulární filtrace i tubulární procesy jsou závislé na renální hemodynamice, na průtoku krve glomerulárním a peritubulárním řečištěm.

Průtok krve ledvinami je stabilní veličinou v rozmezí systémového TK od 80 do 180 mmHg aortálního tlaku (obr. 12.10). Při poklesu pod dolní hranici a při překročení horního limitu se projeví nestabilita hodnoty průtoku a její přímá závislost na TK. Čtyři mechanismy kombinující vazomotorické reakce přívodné a odvodné arterioly zajistí jednak uvedené plató hodnoty průtoku, jednak úzké pásmo oscilací této hodnoty. Dva z nich vedou k vzestupu glomerulární filtrace: aferentní vazodilatace a eferentní vazokonstrikce, jiné dva naopak vedou k poklesu glomerulární filtrace: aferentní vazokonstrikce a eferentní vazodilatace.



Obr. 12.10 Vztah mezi průměrným renálním arteriálním tlakem krve a velikostí glomerulární filtrace (GFR) a renálním průtokem plazmy (RPF) (stupnice vlevo)

Autoregulace zajišťuje v rozmezí TK 80–180 mmHg stabilitu renálního průtoku plazmy a tím i glomerulární filtrace.

V oblasti stability průtoku se uplatňuje **autoregulace** založená jednak na přímé vazomotorické reakci, jednak na sympatické vazomotorice. V prvním případě jde o reakci hladké cévní svaloviny na napětí cévní stěny, především v preglomerulárním cévním poli, v druhém případě jde o sympatické vazokonstrikční reflexy.

Dále se na řízení renálního průtoku krve podílí juxtaglomerulární aparát **systémem renin-angiotenzin II** se silnými vazokonstrikčními účinky tentokrát hlavně v postglomerulárním poli, tedy na vas efferens. Tento efekt se kombinuje s jeho vazodilatačním působením na vas afferens zprostředkovaným prostaglandiny (viz kap. 12.8.2.3). Jde opět o přímý myotropní efekt a nepřímé ovlivnění přes cévní inervaci.

Třetím mechanismem jsou vazomotorické efekty **systému kallikrein-kinin**. A znovu jde o různé formy účinku: přímý vazodilatační efekt na obou glomerulárních arteriolách, nepřímý efekt prostřednictvím snížení vazokonstrikčního účinku angiotenzinu II. a konečně o modulaci vazomotorických účinků prostaglandinů.

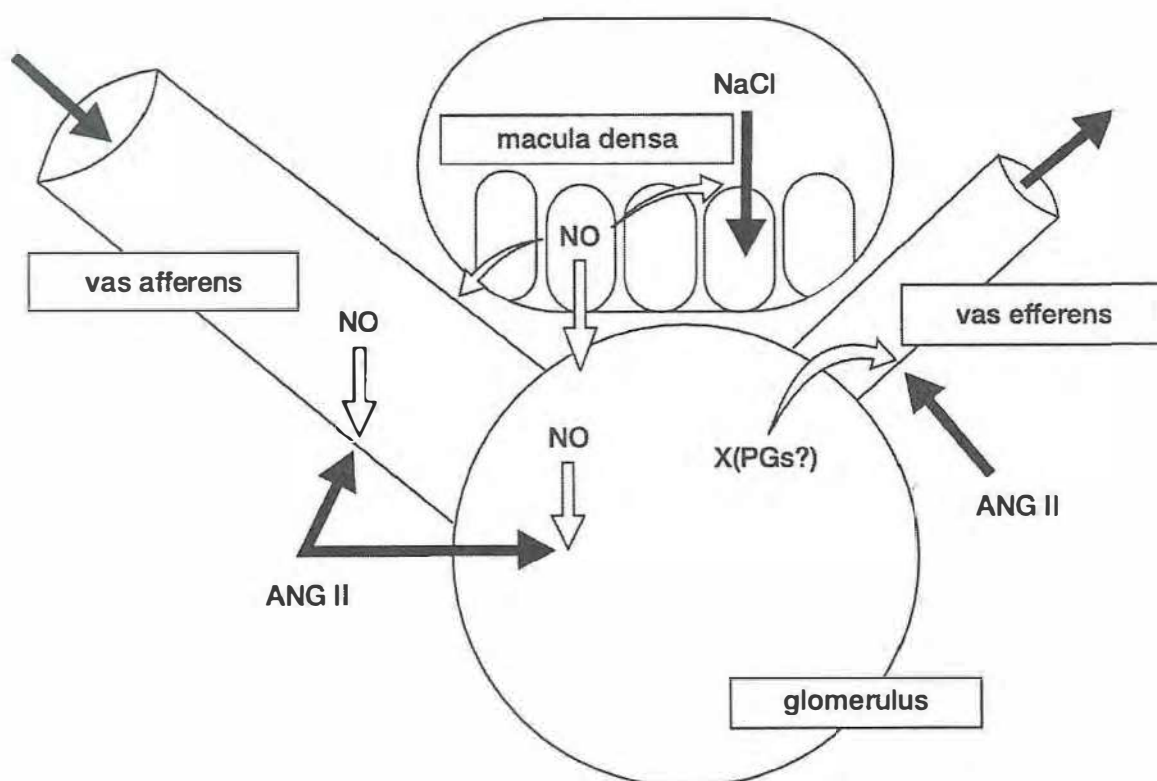
Prostaglandiny jsou čtvrtým činitelem v tomto souboru řízení renální vazomotoriky. Svými vazodilatačními účinky jsou antagonisty vazokonstrikčních myotropních a neurogenních vlivů.

Posledním význačným činitelem řízení renální a speciálně glomerulární hemodynamiky je **oxid dusnatý (NO)**, vznikající z L-argininu účinkem enzymu NO syntetázy. Producentem snadno difuzibilního NO je nejen vaskulární endotel, ale i buňky macula densa. Místem jeho regulačních a modulačních zásahů jsou zřejmě aferentní arterioly a samotné buňky macula densa (obr. 12.11). Jde o:

1. interakci mezi vazodilatačním efektem NO a vazokonstrikčním efektem angiotenzinu II,
2. přímý účinek NO na glomerulární intersticiium,
3. inhibici tubulárního transportu v macula densa.

Základní smysl regulace glomerulární vazomotoriky je ve stabilizaci glomerulární filtrace (resp. filtrační frakce), tedy základní očišťovací schopnosti ledvin, byť zatím ještě s nepřijatelným přesunem (dočasnou ztrátou) extracelulární tekutiny.

Jiné problémy představuje regulace **průtoku krve v peritubulárním řečišti**, které již není jen funkčním, ale i nutričním oběhem. Průtok krve peritubulárním řečištěm je v zásadě postglomerulární. To znamená, že změny glomerulární cirkulace se nezbytně promítají i do peritubulární hemodynamiky. Mírou peritubulárního průtoku krve je $CPAH-C_{in}$. Průtok krve v peritubulárním řečišti ovlivňuje tubulární procesy jednak pro svoji trofickou úlohu, jednak přívodem izotonické tekutiny cestou vasa recta do osmoticky stratifikované dřeně. Změny přítoku hypoosmolální plazmy do dřeně a odtok hyperosmolální plazmy ze dřeně zkraty mezi oběma raménky cévní vlásenky ovlivní efektivnost multiplikačního systému dřeně: zvýšení přítoku krve oslabuje účinnost tohoto systému, snížení průtoku naopak napomáhá udržení dosažené dřeňové hypertonicity.



Obr. 12.11 Předpokládaná místa účinku oxidu dusnatého (NO) a jeho interakce s angiotenzinem II (ANG II) (upraveno podle Ita, 1994)

Plné šipky: vazokonstrikční efekt, prázdné šipky: vazodilatační efekt; PGs – prostaglandiny
 Mechanismus účinku NO na glomerulární intersticiium nebo na inhibici tubulárního transportu v macula densa.

12.8.2 Řízení tubulárních procesů

Při řízení tubulárních procesů vystupují ledviny ve dvojí úloze: jednak jako předmět extrarenální regulace a jednak jako samostatný zdroj regulačních faktorů. Repertoár mechanismů, které se podílejí na regulaci tubulárních procesů, obsahuje tyto faktory:

1. vazopresin,
2. aldosteron,
3. renin-angiotenzin,
4. kallikrein-kinin,
5. prostaglandiny,
6. parathormon,
7. natriuretické faktory,
8. endoteliny.

12.8.2.1 Vazopresin – antidiuretický hormon (ADH)

Tento hypotalamo-neurohypofyzární hormon se významnou měrou podílí na realizaci základního úkolu ledvin, tj. vyloučit maximum metabolitů s minimálními ztrátami vody a Na^+ . První část tohoto úkolu přísluší právě ADH: vylučovat vodu do určité míry nezávisle na vylučování rozpuštěných látek.

Signálem pro tvorbu a uvolňování ADH je stimulace **osmoreceptorů** v předním hypotalamu růstem osmolality ECT. Cílovým orgánem je spojovací část distálního tubulu a sběrací kanálek.

Efektem ADH je rychlé zvýšení propustnosti luminální membrány uvedených částí nefronu pro vodu, zatímco bazolaterální membrána těchto buněk zůstává pro vodu volně propustná.

Jde o dvojí kaskádu dějů zahájenou vazbou molekuly ADH na specifické receptory V_2 v bazolaterální membráně na krevním pólu tubulárních buněk (V_1 receptory jsou odpovědné za vazokonstrikční efekt vazopresinu bez účasti adenylátcyklázy); přenos této informace přes adenylátcyklázový mechanismus vede k aktivaci protein-kinázy. Výsledek spočívá ve **zvětšení počtu vodných kanálů** v luminální membráně tubulárních buněk, což zajišťuje příslušné zvýšení zpětné resorpce vody. Bez ADH je luminální membrána pro vodu prakticky nepropustná (viz diabetes insipidus).

12.8.2.2 Aldosteron

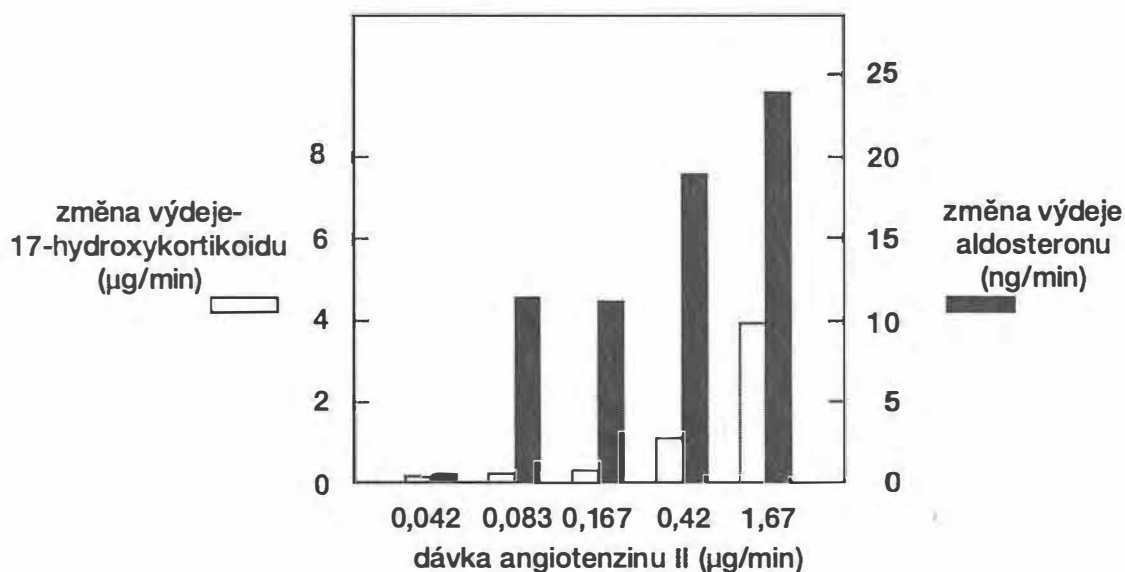
Tento hormon reguluje objem ECT prostřednictvím zpětné resorpce Na^+ . Receptory (typ I) pro tento hormon jsou rozmístěny po celé délce nefronu. Specifickým podnětem je vzestup hladiny K^+ a pokles hladiny Na^+ v ECT.

Základem účinku aldosteronu v tubulární buňce je stimulace DNK-dependentní syntézy mRNA. Konečným článkem této reakce je tvorba aldosteronem indukovaného proteinu. O konečném efektu existují 3 hypotézy:

1. tento protein vyvolá změnu pasivní permeability pro Na^+ z tubulární tekutiny do intersticia (permeabilní hypotéza),
2. jde o vliv tohoto specifického proteinu na mitochondrie se zvýšením oxidace substrátu na makroergní ATP (metabolická hypotéza),
3. nevylučuje se jeho přímý vliv na zvýšení aktivity sodíkové pumpy (hypotéza natriové pumpy).

Aldosteron je hormon, který podporuje jednosměrný transepiteliální transport Na^+ (Crabbeho definice, 1961). Úlohou aldosteronu v řízení renální exkrece je tedy regulace zpětné resorpce Na^+ a exkrece K^+ , odvozeným efektem je pak zvyšování acidity definitivní moči.

Sekrece aldosteronu je do určité míry regulována přímým (zpětno-vazebným) efektem hladiny Na^+ a K^+ na buňky kůry nadledvin. Hlavní význam má systém renin-angiotenzin II a slabý efekt má ACTH (obr. 12.12).



Obr. 12.12 Změny obsahu steroidů ve v. suprarenalis vyvolané stoupajícími dávkami angiotenzinu II. u nefrektomovaných a hypofyzektomovaných psů (upraveno podle Ganonga, 1987)

12.8.2.3 Renin-angiotenzin

U tohoto regulačního systému ledviny vystupují jako producent regulátoru. Jde o buňky **juxtaglomerulárního aparátu**. Signály přicházejí jednak z baroreceptorů vas afferens, generované podle průtoku krve touto arterioulou a podle změn napětí její stěny, jednak z chemoreceptorů v **macula densa**, a to podle průtoku NaCl touto receptorční oblastí.

Renin v první fázi reakce produkovaný juxtaglomerulárním aparátem přechází do intersticia a odtud do peritubulární krve. Druhá fáze se odehrává v krevní plazmě. Renin jako endopeptidáza vede k transformaci α_2 -globulinu **angiotenzinogenu** na angiotenzin I, který se přemění účinkem konvertujícího enzymu na **angiotenzin II**. Tato účinná látka pak zpětnou vazbou ovlivňuje sekreci aldosteronu (viz obr. 12.12): pokles objemu ECT nebo intraarteriálního tlaku vede k poklesu renálního TK, což vede k vzestupu sekrece reninu. Následuje vzrůst transformace prekursoru na aktivní angiotenzin II, vzestup sekrece aldosteronu s retencí Na^+ a H_2O vyúsťující ve vzestup objemu ECT a v likvidaci iniciálního podnětu.

12.8.2.4 Kallikrein-kininy

Tento systém tvoří **3 vazodilatační peptidy**: bradykin, lysylbradykin a methionyllysylbradykinin. Tyto peptidy vznikají účinkem proteolytických enzymů – kallikreinů, které jsou jednak tkáňové (v ledvinách se tvoří v buňkách distálních tubulů), a jednak plazmatické. Kininy působí dilatačně na obě glomerulární arterioly, čímž zasahují do podmínek glomerulární filtrace (a tím do udržování vodní a elektrolytové homeostázy).

12.8.2.5 Prostaglandiny

Jde o skupinu derivátů kyseliny arachidonové, které se tvoří jednak v renálním parenchymu, jednak v buňkách cévních stěn. Z množství těchto látek je v ledvinách patrně nejúčinnější PGE₂ a **prostacyklin PGI₂**. Účinnost prostaglandinů se projevuje vazodilatací renálního řečiště, tedy zvýšením průtoku krve ledvinami. Vedle této vazoaktivity se projeví vlivem na exkreci Na⁺, na resorpci vody a na uvolňování reninu.

Zdá se, že význam prostaglandinů nespočívá ani tak v jejich přímém vazomotorickém efektu, jako spíše v modulaci účinku jiných vazoaktivních hormonů.

12.8.2.6 Parathormon

Je to hormon kalcio-fosfátové homeostázy: aktivuje zpětnou resorpci Ca²⁺ v distálním tubulu a sběracím kanálku a exkreci fosfátů prostřednictvím inhibice jejich zpětné resorpce v proximálním a distálním tubulu. Vlastní nefrogenní efekt parathormonu spočívá ve snížení resorpce Na⁺ a hydrogenkarbonátu, čímž zasahuje do procesu acidifikace definitivní moči.

12.8.2.7 Natriuretické faktory

Jsou látky peptidové povahy, které ovlivňují vylučování hlavních kationtů ECT – Na⁺. Jde o existenci tří takových látek, z nichž nejlépe je prostudován **atriální natriuretický faktor (ANF)**. Dále je citován C-typ natriuretického peptidu (CNP), který má stejnou lokalizaci v endotelových buňkách jako ET 1 (viz dále). ANF je druhově specifický peptid, takže mu přísluší plná zkratka α-hANP (α-human natriuretic peptide). Místem jeho tvorby je myokard srdečních síní, jehož svalové buňky obsahují vedle myofibril granula, která jsou zdrojem ANF. Podnětem pro jeho tvorbu je jednak zvýšený příjem NaCl, jednak expanze ECT. Výsledný efekt znamená úpravu objemu ECT zvýšenou diurézou, zvýšením exkrece Na⁺ – natriurézou, a pokles systolického a diastolického TK.

Zvýšení diurézy je důsledkem zvýšené glomerulární filtrace při dilataci vas afferens a konstrikci vas efferens. Zvýšení filtrační frakce se pochopitelně podílí i na natriuréze. Pokles TK je důsledkem snížení citlivosti cévního hladkého svalstva na vazokonstrikční látky.

Natriuréza vyvolaná ANF vede k zapojení zpětnovazebné autoregulace: snížení účinnosti faktorů stimulujících produkci aldosteronu, k útlumu sekrece reninu a k útlumu sekrece ADH.

12.8.2.8 Endoteliny (ET)

Zatím posledními odhalenými regulačními činiteli jsou multifunkcionální peptidy s vazokonstrikčními účinky, které dostaly jméno **endoteliny** (1988). Jsou to sekreční produkty buněk cévního endotelu. Jde o peptidy 21 aminokyselin ve třech izoformách: ET 1, ET 2 a ET 3, jejich molekula (2,5 kDa) tvoří vlásenku s dvěma disulfidickými

můstky mezi molekulami cysteinu. Receptory pro ET byly identifikovány jak v kórových, tak v dřeňových strukturách: v glomerulech, proximálních tubulech, ve vasa recta, v intersticiu, v Henleových kličkách a ve sběracích kanálcích.

Tyto látky ovlivňují jak renální hemodynamiku, tak i tubulární procesy. Renální vazomotorický tonus je mimořádně citlivý na ET. Vzestup renální cévní rezistence je především výsledkem intenzivní kontrakce glomerulárních arteriol, aa. arcuatae a aa. interlobares. Projeví se to poklesem glomerulární filtrace jednak z rozsáhlé vazokonstrikce v preglomerulárním řečišti, jednak pro redukci glomerulární filtrační plochy v důsledku kontrakce mesangiálních glomerulárních buněk.

V tubulech mají ET natriuretický efekt (snižují tubulární resorpci Na^+) a podílejí se na regulaci zpětné resorpce vody spolu s ostatními mechanismy regulujícími objem extracelulární tekutiny.

12.8.3 Regulace objemu ECT

Objem extracelulární tekutiny je prvořadě závislý na množství osmoticky aktivních solutů rozpuštěných v tomto prostředí. Z nich rozhodující úlohu pro svoji kvantitu hraje množství Na^+ jako hlavního extracelulárního kationtu. Řízení bilance Na^+ je tedy hlavním mechanismem homeostázy objemu ECT. O významu přesné regulace glomerulární filtrace a reabsorpce Na^+ svědčí skutečnost, že velmi nepatrné změny glomerulární filtrace Na^+ vedou v případě jejího zvýšení k několikanásobně větším ztrátám Na^+ , v případě snížení až k úplnému zastavení exkrece Na^+ .

Druhým faktorem regulace objemu ECT je homeostatická regulace vylučování vody. Vzestup objemu ECT tlumí sekreci ADH, pokles objemu ECT zvyšuje sekreci ADH.

Objemové podněty, tj. jednak expanze ECT a s ní spojená změna TK a jednak i objemová náplň konečných oddílů venózního řečiště a srdečních síní převažují nad osmotickou regulací pomocí ADH. Nadřazeným systémem je jednak angiotenzin II, jednak natriuretické faktory. Angiotenzin II zasahuje trojím směrem: přes ADH, přes aldosteron a přes vyvolání pocitu žízně. Natriuretické faktory a ET se podílejí jednak indukci natriurézy, jednak ovlivněním samotné diurézy.

12.8.4 Regulace osmolality ECT

Tonicita extracelulární tekutiny je závislá především na těchto komponentách: na celkovém množství solutů a na celkovém objemu vody v organismu. Změna osmolality tělesných tekutin je tedy výsledkem porušení bilance mezi příjmem a ztrátami elektrolytů a vody.

Rozhodujícími regulátory jsou jednak ADH, jednak osmotická žízeň. Při vzestupu osmolality plazmy vzrůstá sekrece ADH a aktivuje se mechanismus osmotické žízně s tímto výsledkem:

1. pod vlivem ADH dojde ke zvýšení propustnosti stěny distálního tubulu a sběracího kanálku pro reabsorpci vody do ECT,
2. dojde k posílení nutkové potřeby příjmu tekutin. Obojí vede k zředění hypertonické plazmy a obnovení původní osmotické homeostázy.

Při výchylce osmolality plazmy na stranu hypotonie se omezuje produkce ADH, sníží se propustnost stěny distálních částí nefronu pro vodu a bezsolutová voda je základem polyurie hypotonické moči. Výsledkem je znovuobnovení osmotické homeostázy ECT.

Tyto zpětnovazebné mechanismy se postarají o omezení oscilací osmolality plazmy v rozmezí 280–295 mosm/l se středem kolem hodnoty 290 mosm/l. Dolní hranice útlumu sekrece ADH je 280 mosm/l, horní hranicí maximální aktivace sekrece ADH 310 mosm/l.

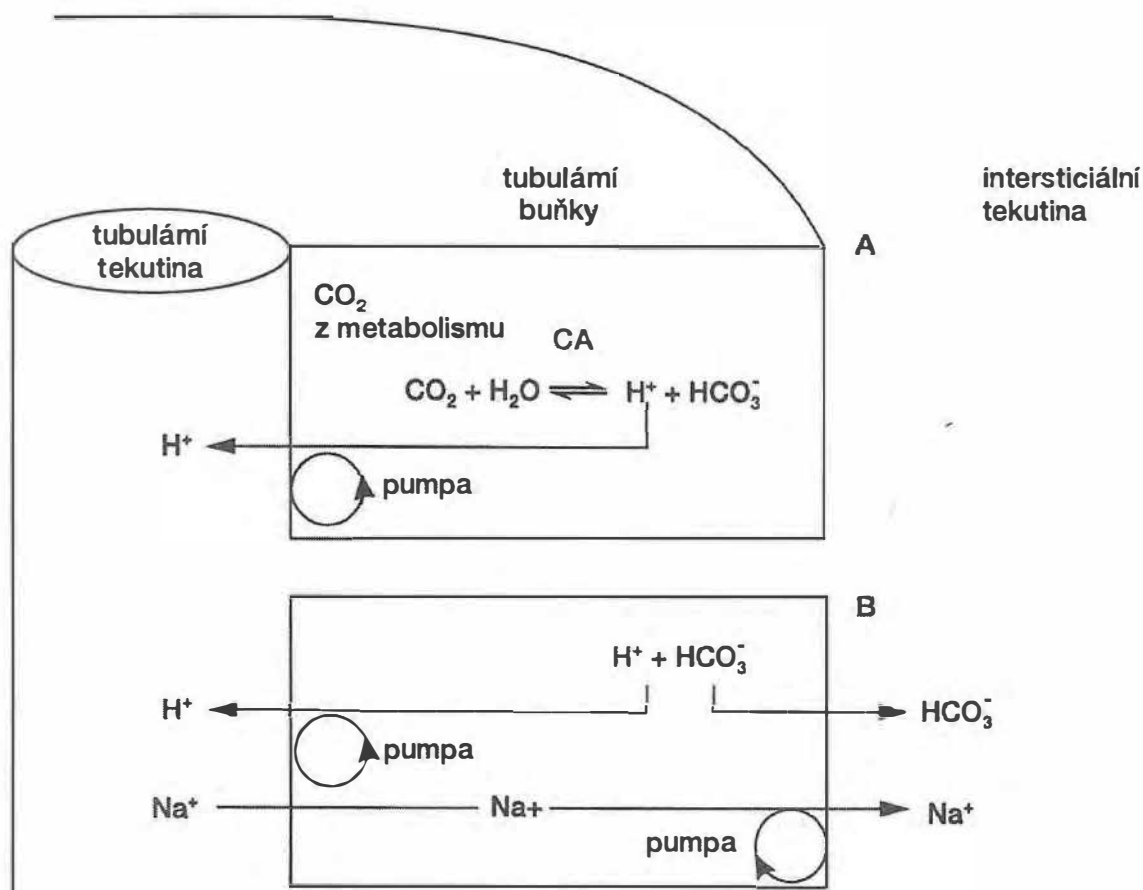
12.8.5 Renální podíl na regulaci pH ECT

Při obvyklém složení potravy pH definitivní moči kolísá v rozmezí 4,5–7,8 proti pH plazmy a glomerulárního filtrátu 7,4. Acidita moči je založena na pumpování H^+ z tubulárních buněk do tubulární tekutiny (obr. 12.13). Jde o složitý mechanismus probíhající ve dvou stupních: prvním je produkce H^+ v tubulárních buňkách, druhým je zachování elektroneutality. Začátkem celého mechanismu je obvyklá tvorba hydrogenkarbonátu v tubulární buňce, katalyzovaná karbonátdehydratázou, a jeho disociace. Protonovou pumpou, energeticky zajištěnou pomocí ATP, jsou H^+ transportovány do tubulární tekutiny. Aktivita tohoto transportního mechanismu je řízena v distálních částech nefronu aldosteronem. Celý proces je udržován trvalým metabolickým přísunem CO_2 . Roste $[HCO_3^-]$ v tubulární buňce a hydrogenkarbonát velmi pomalu difunduje přes lipidovou vrstvu buněčné membrány do intersticia.

Na^+ provázejí pohyb H^+ i hydrogenkarbonátu (viz obr. 12.13). Tak jak jsou H^+ aktivně vylučovány protonovou pumpou do tubulární tekutiny, stejně aktivně jsou Na^+ reabsorbovány do intersticia. Jde tedy o směnu sodných a vodíkových iontů. Na lumenálnímu pólu tubulární buňky jde o směnu Na^+ za H^+ , na bazálnímu pólu jde o kontransport Na^+ a HCO_3^- .

Druhým procesem je osud HCO_3^- profiltrovaných v glomerulu spolu s Na^+ . HCO_3^- se v tubulární buňce slučují s H^+ pumpovanými z tubulárních buněk. CO_2 a H_2O difundují zpět do tubulární buňky. H^+ se znovu dostávají do uvedeného koloběhu a HCO_3^- a Na^+ putují do intersticia: ionty HCO_3^- pasivně, sodné ionty aktivním transportem.

Proces vylučování H^+ se odehrává v průběhu celého proximálního a distálního tubulu a sběracího kanálku (obr. 12.14). Koncentrace H^+ v tubulární tekutině stoupá a ubývá iontů HCO_3^- , takže ke slovu přichází nutnost pufování pomocí jiných bází: fosfátů, amoniaku aj.



Obr. 12.13 Schéma renálního tubulárního mechanismu pro exkreci kyselin (upraveno podle Holmese, 1993)

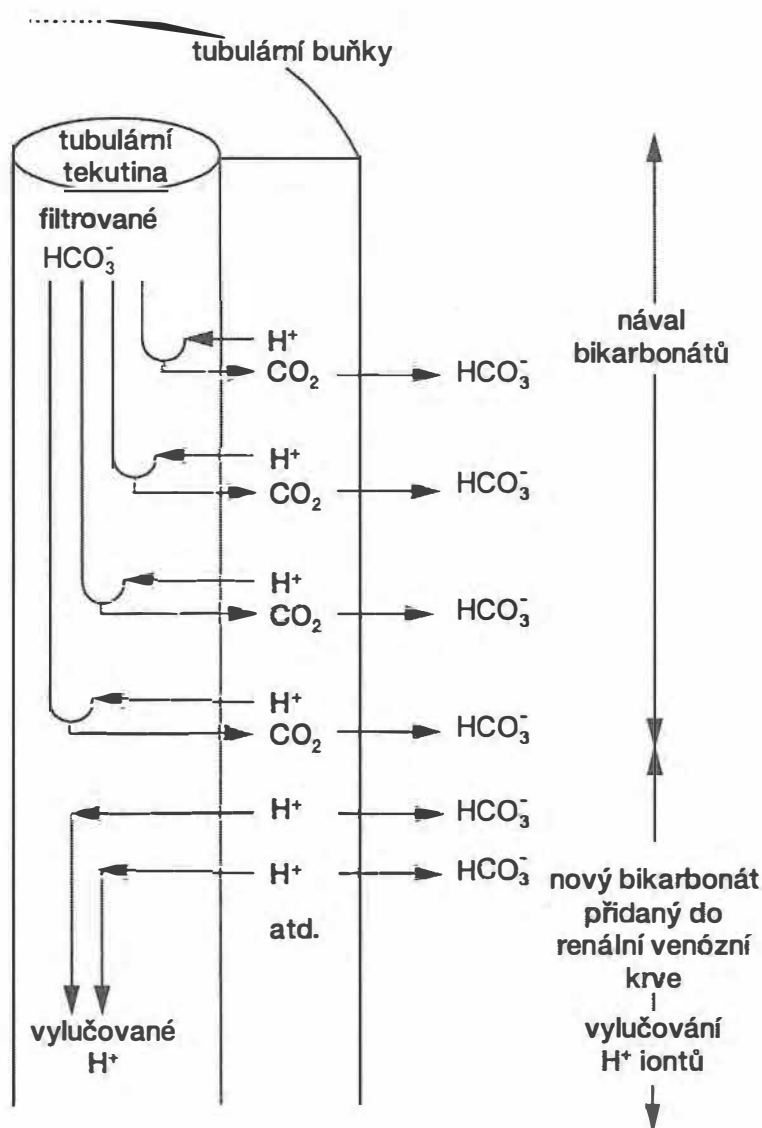
Tento mechanismus má dvě složky – A a B. První složkou (A) je hydratace metabolického CO₂; uvolněné H⁺ jsou protonovou pumpou transportovány do tubulární tekutiny. CA – karbonátdehydratáza. Druhou složkou (B) je připojení membránového přenosu natriových ahydrogenkarbonátových iontů do intersticiální tekutiny.

Tubulární tekutina v proximálním tubulu má pH slabě pod 7,4, v distálním tubulu je pH nízké a vylučování vodíkových iontů proti vysokému gradientu vyžaduje mnoho metabolické energie. Koncentrace H⁺ je navíc zvyšována reabsorpcí vody z tubulární tekutiny.

Exkrece vodíkových iontů podél celého nefronu je provázena reabsorpcí HCO₃⁻ a Na⁺, což má dalekosáhlý homeostatický význam. V konečném součtu aniontů a kationtů je zachována elektrická rovnováha. Stejná bilance je i v definitivní moči, ovšem za nezbytné účasti fosfátů a amoniaku.

Úloha fosfátů vychází z pufrovací reakce:





Obr. 12.14 Exkrece vodíkových iontů z tubulárních buněk do tubulární tekutiny (upraveno podle Holmese, 1993)

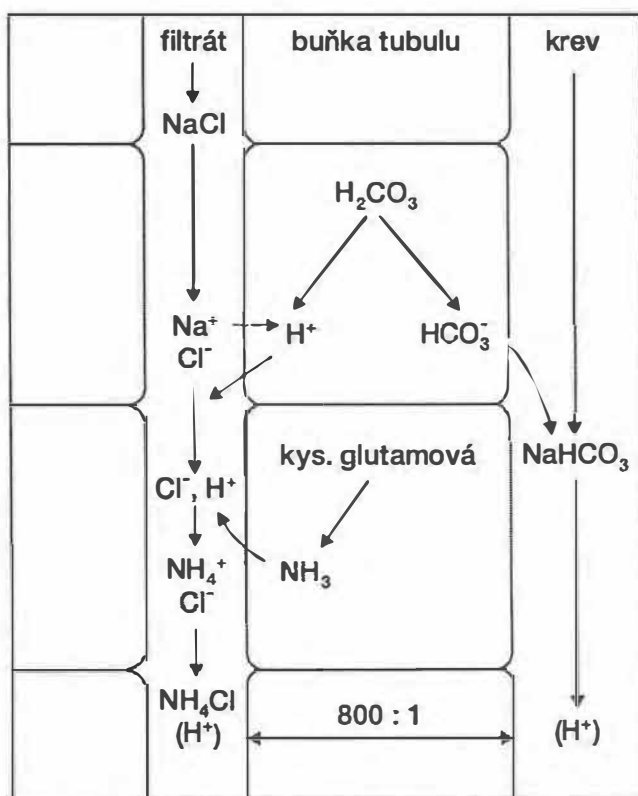
V průběhu proximálního tubulu je sekrece H⁺ použita ke zpětné resorpci bikarbonátových (resp. hydrogenkarbonátových) iontů, zatímco v průběhu distálního tubulu jsou vodíkové ionty vylučovány. V proximálním tubulu jde o bikarbonátové ionty vstupující do intersticiální tekutiny a vrácené zpět z tubulární tekutiny, v distálním tubulu se „nový“ bikarbonát odvozuje z CO₂.

Při pH 7,4 asi 3/4 fosfátu tvoří báze HPO₄²⁻. Při poklesu pH tubulární tekutiny v důsledku exkrece H⁺ tubulárními buňkami se celá reakce posunuje doleva. Při maximálním poklesu pH definitivní moči všechen fosfát bude v podobě H₂PO₄⁻. Pufrovací úloha fosfátu tedy spočívá v kvantitativních posunech od báze ke kyselině. Každý mol fosfátu vyloučený do tubulární tekutiny vypufruje asi 3/4 molu vodíkových iontů.

Sekrece amoniaku se označuje jako **neiontová difuze**. Do této skupiny látek patří dále řada slabých bází a kyselin, jejichž exkrece je přímo závislá na pH tubulární tekutiny.

Úloha amoniaku vyplývá z toho, že amonný iont NH_4^+ je velmi slabá kyselina proti silné bázi NH_3 . Při pH 7,0 (v proximálním tubulu) je poměr mezi NH_3 a NH_4^+ 1 : 100; tento poměr se desetkrát zmenšuje s poklesem hodnoty pH o každou jednotku. Ve sběracím kanálku, kde stoupá acidita tubulární tekutiny, se tento poměr mezi oběma složkami posune ve prospěch NH_4^+ .

Zvláštností amoniaku v ledvinách je to, že zatímco všechny ostatní komponenty tubulární tekutiny pocházejí z krevní plazmy, amoniak je pro tuto úlohu produkován tubulárními buňkami z glutaminu za účasti pH-senzitivní glutaminázy, přičemž nedochází k žádnému porušení acidobazické rovnováhy (obr. 12.15).



Obr. 12.15 Schéma tvorby a exkrece amoniaku v distálních částech nefronu (amoniogeneze) (upraveno podle Pittse, 1948)

Prvním krokem je směna sodíkových a vodíkových iontů. Tato acidifikace aktivuje enzym glutaminázu, která zajišťuje efektivní produkci amoniaku. NH_3 difunduje pod vysokým koncentračním gradientem do tubulární tekutiny, kde za přítomnosti H^+ probíhá formování amonného iontu.

Úloha amoniaku je zvlášť významná při vysokém stupni acidózy. Amoniak na rozdíl od amonných iontů snadno difunduje přes membránu tubulárních buněk do tubulární tekutiny, kde reaguje s H^+ za produkce amonných iontů. To znamená, že při kompenzaci acidózy pomocí tvorby NH_4^+ se H^+ odebírají z ionizovaného poolu H^+ a vylučování H^+ se realizuje bez dalšího poklesu pH definitivní moči.

Podnětem pro tvorbu amoniaku je pokles pH v tubulárních buňkách, který aktivuje syntézu nové glutaminázy.

12.8.6 Úloha ledvin v dlouhodobé regulaci krevního tlaku

Ledviny, kromě své základní exkreční funkce – udržování homeostázy extracelulární tekutiny – mají zásadní úlohu i v regulaci normální hodnoty krevního tlaku (TK). Tato úloha vyplývá z těchto faktů:

1. TK je výsledkem SV a periferního cévního odporu, který závisí na objemu ECT.
2. Objem a osmolalita ECT je přímo závislá na množství Na^+ v organismu.
3. Množství Na^+ v ECT není dáno celkem neřízeným příjmem Na^+ , kdežto výdej se děje v rozhodující míře právě renální cestou.
4. Při ohromné glomerulární filtraci Na^+ je naproti tomu zpětná resorpce Na^+ velice jemně regulována humorálními mechanismy.

Při zvýšeném příjmu Na^+ dochází k vzestupu TK a ke zvýšenému vylučování Na^+ mechanismem tlakové natriurézy. Nemají-li ledviny možnost vyloučit nadbytek Na^+ při normálním TK, dojde ke zvýšení hodnoty TK patrně renin-angiotenzinovým mechanismem. Trvá-li tento stav delší dobu, dochází k rozvoji hypertenze.

Za fyziologických podmínek je výsledkem normalizace jak objemu, tak osmolality ECT, tak i systémového TK (Červenka a spol., 2000).

12.9 Činnost vývodných cest močových

Na papile ledviny skončil proces tvorby definitivní moči a začíná její odsun z organismu. V průběhu tohoto procesu se již moč ani kvantitativně, ani kvalitativně nemění.

Pohybem tubulární tekutiny složitou soustavou ledvinových kanálků se vyčerpala kinetická energie (část energie srdeční systoly), kterou tekutina dostala při glomerulární filtraci. Pohyb moči mimo ledvinový parenchym tedy vyžaduje nové energetické zdroje. Je to činnost svalstva vývodných cest močových, které tvoří tyto útvary a orgány: ledvinové kalichy, pánvičky, močovody, močový měchýř a uretra. Ve vývodném systému jsou dva rezervoáry moči: menší – pánvička a větší – močový měchýř. Ostatní útvary mají funkci transportní.

Stěna těchto útvarů (s výjimkou pánviček) je vybavena hladkým svalstvem, pouze u močové trubice je zevní svěrač součástí příčně pruhovaného svalstva pánevního dna.

12.9.1 Transport moči od ledvinové papily do močového měchýře (funkce horních močových cest)

První fází extrarenálního pohybu moči je její přesun do ledvinové pánvičky. Zdrojem tohoto pohybu jsou kalichy obsahující ve stěnách hladkou svalovinu zesílenou na konci kalichů v **Henleův svěrač**. Tato svalovina provádí rytmickou koordinovanou činnost se dvěma fázemi: **diastolou a systolou kalichů**. Při diastole kalichů, tj. při smrštění Henleova svěrače a relaxaci svaloviny stěn vzniká v dutině kalichů podtlak, kterým se moč nasává do kalichů. Tento děj je v činnosti kalichů fází pomalejší a trvá 0,5–1 minutu. Při systole kalichů se smršťuje svalovina stěn a v kalichu vzniká přetlak, který při ochabnutí Henleova svěrače vypuzuje moč do pánvičky. Systola kalichů je děj rychlejší a trvá obvykle jen několik sekund.

Pánvička pojme asi 5 ml moči. Nemá vlastní svalovinu, ale je mimořádně roztažitelná. Slouží především jako nálevka shromažďující moč vypuzenou z kalichů a usměrňující moč do iniciálního kónického segmentu močovodu.

Základní mechanismus transportu moči ureterem je zajištěn hladkou svalovinou řízenou intramurální nervovou pletení, která v horní subrenální části obsahuje **pacemakerové neurony** určující svalovině rytmus činnosti a zajišťující této pleteni značnou míru nezávislosti.

Na přítok moči do močovodu reaguje tento aparát vznikem **močového vřeténka**. V oblasti relaxace vzniká dutinka obsahující malou dávku moči pod tlakem 20 až 60 mmHg. Tento komplex se posunuje po močovodu s rychlostí 1–6 cm/s k měchýři a nese s sebou uzavřenou dávku moči. Ve stěně měchýře tento komplex zaniká. Lze ho na močovodu zaznamenat jako **elektroureterogram**.

Vznik močového vřeténka se vysvětluje buď jako reflexní odpověď na vstup moči do začátku ureteru, nebo Baylissovým-Starlingovým zákonem peristaltické kontrakce: zdroj kontrakce by byl v roztažení močovodu, na které intramurální pleteň reaguje povelkem k přední a zadní kontrakci. **Primární subrenální centrum automacie** tedy aktivně zformuje vřeténko, kdežto střední a supravezikální část močovodu je již pasivně přejímá.

Uvedený popis odpovídá fungování močovodu při normální diuréze. Tento typ aktivity se označuje jako normotonická odpověď močovodů, při níž po ureteru probíhá jen jedno vřeténko a levý a pravý močovod se v činnosti střídají.

Při zvyšování diurézy se tato odpověď postupně mění. Nejprve dochází k rozšíření pánvičky o subrenální část močovodu. Na zbývajících částech močovodu probíhá normální, byť zrychlená peristaltika a začíná se porušovat pravidlo střídání ureterů. Tento způsob činnosti se označuje jako **pyelohypotonická odpověď** močovodů.

Přesáhne-li kontinuálně diuréza 3 l/24 h, přestanou močovody formovat močová vřeténka a mezi pánvičkou a měchýřem vzniká nepřerušované spojení s plynulým odtokem moči do měchýře. Jako jediný zbytek původní formy aktivity zůstávají na močovodech partie se zvýšeným tonusem, mezi nimiž je lumen močovodu rozšířeno.

Tyto stacionární útvary se nazývají cystoidy. Tato forma činnosti močových cest se označuje jako **hypotonická odpověď močových cest**.

12.9.2 Funkce močového měchýře a močové trubice (dolní močové cesty)

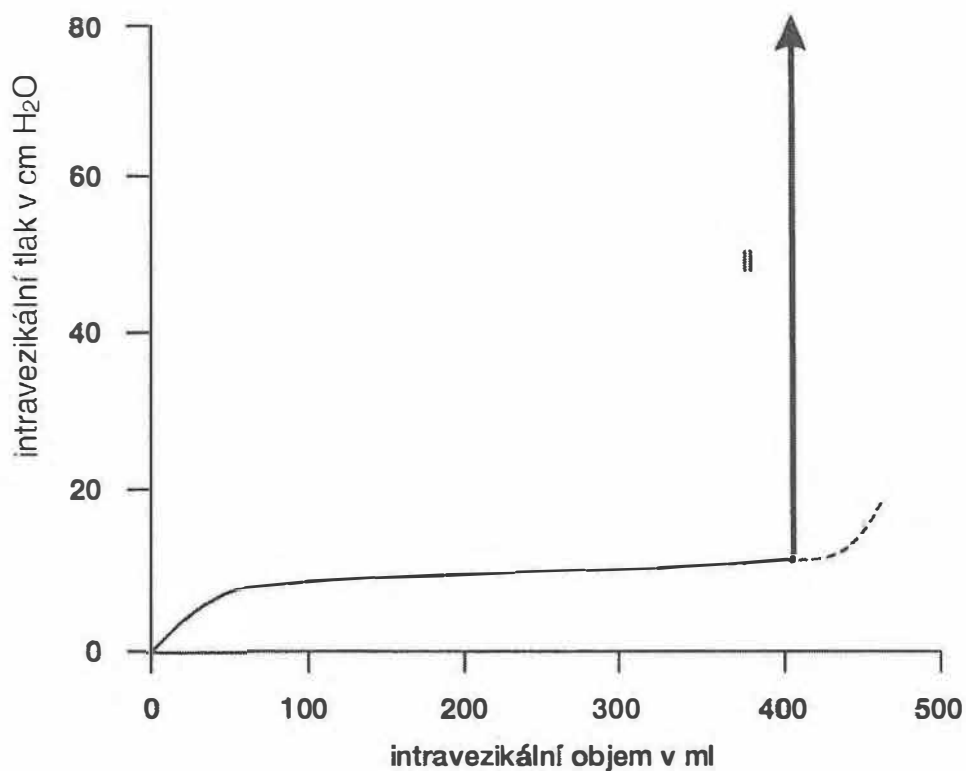
Moč přiváděná močovody se shromažďuje v močovém měchýři, jehož fyziologická kapacita činí 200–300 ml. Do tohoto množství se měchýř plní při tlaku asi 5 cm H₂O bez jakýchkoli aferentních informací. Při překročení fyziologické kapacity intravezikální tlak stoupá až k hranici 20 cm H₂O. Tento tlak již indukuje první kontrakce vypuzovacího svalstva. Jsou to jednak **stahy izotonické** bez změny intravezikálního tlaku, jednak **kontrakce izometrické**, které vyvolají náhlý vzestup tlaku moči až nad 100 mmHg, který vyvolává **pocit nucení** na moč a může vyvolat mikci. Nedojde-li k vyprázdnění měchýře, kontrakce se opakují ve zkracujících se intervalech. Tento děj je zakončen **pocitem imperativního nucení**, který nakonec nelze vůlí potlačit.

Tento vývoj intravezikálního tlaku při plnění močového měchýře dokládá **cystometrogram**, znázorňující korelaci mezi obsahem močového měchýře a intravezikálním tlakem (obr. 12.16). Plnění měchýře a změny tlaku se odehrávají při uzavřených sfinkterech: vnitřním hladkém a vnějším příčně pruhovaném.

Souhra jejich relaxace s izotonickou kontrakcí detrusoru nastává při realizaci **mikce**. Rozpětí stěny naplní 300–400 ml vede k podráždění napínacích receptorů ve stěně měchýře, jejichž práh je nižší než práh pro přímé vyvolání kontrakce detrusoru. Tento signál je veden pánevními nervy do sakrální míchy, z níž vycházejí eferentní parasymptická vlákna k m. detrusor. Aktivita sakrálního centra mikčního reflexu je modulována ze supraspinálních struktur: facilitačních v pontu a v zadním hypotalamu a z inhibiční oblasti mezencefalické. Reflexní dráhy kontrolující mikci tvoří 5 základních složek: spinální eferentní neurony, periferní eferentní neurony, aferentní neurony, spinální interneurony a neurony mozkového kmene a mozkové kůry. Normální funkce dolních močových cest je zajištěna koordinací kontrakce a relaxace svalstva močového měchýře a svěračů uretry.

U člověka je zevní svěrač a břišní lis ovládán vůlí umožňující zadržet zahájení mikce, probíhající mikci přerušit nebo vyvolat mikční reflex i v případě prázdného měchýře. Tato volní kortikální kontrola je spojována především s čelními laloky, i když i jiné korové oblasti mohou průběh mikčního reflexu ovlivnit.

Evakuací močového měchýře definitivně skončila cesta vody a vylučovaných látek z vnitřního prostředí ven z organismu.



Obr. 12.16 Cystometrogram normálního zdravého člověka (upraveno podle Smithe 1984)

Křivka záznamu se skládá ze tří komponent. Počáteční složka Ia představuje mírné zvýšení intravesikálního tlaku při prvním zvětšování objemu moči; pak následuje téměř horizontální složka Ib při dalším plnění měchýře. Záznam uzavírá složka II: prudkým vzestupem znázorňuje další růst intravesikálního tlaku, jestliže k mikčnímu reflexu nedošlo.

13 Acidobazická rovnováha

13.1 Fyzikálně-chemický základ nárazníkových soustav

Všechny tělesné tekutiny jsou vodnými roztoky, v nichž voda není jenom pouhým rozpustidlem, nýbrž také účastníkem chemických reakcí. Druhá úloha vyplývá z tendence molekuly vody disociovat na vodíkové a hydroxylové ionty. Je-li koncentrace obou iontů stejná, jde o **roztok neutrální**, převažují-li ionty vodíkové, jde o **roztok kyselý** a naopak, je-li převaha na straně koncentrace hydroxylových iontů, jde o **roztok zásaditý**.

Vodíkový iont je proton, tj. atom vodíku, z něhož byl odebrán 1 elektron. Kyselina je tedy **donor protonů**, kdežto **báze je akceptor protonů**.

Jestliže kyselina disociuje ve vodném roztoku, její molekula se dělí na vodíkový iont a tzv. **konjugovanou bázi**. Ve většině případů je touto bází aniont. Může jí však být např. amoniak při disociaci amonného iontu na $H^+ + NH_3$.

Podle toho, kolik molekul kyseliny z jejich celkového množství disociuje ve vodném roztoku (= stupeň disociace), se určuje síla kyseliny: síla kyseliny je tedy přímo úměrná stupni disociace.

Koncentrace vodíkových iontů (vyjádřena hranatou závorkou $[H^+]$) v destilované vodě je při 25 °C 10^{-7} -molární. Stejnou koncentraci mají v neutrálním roztoku i hydroxylové ionty. Tato koncentrace se pro zjednodušení vyjadřuje jako záporný dekadický logaritmus koncentrace vodíkových iontů se symbolem **pH**; v případě destilované vody je tedy pH 7,0.

Mezi koncentrací H^+ v nM a hodnotou pH je určitý vztah závislý na teplotě: pro neutrální roztok při 25 °C je $[H^+]$ 100 nM, při 37 °C 157 nM. Změna o jednotku pH znamená desetinásobnou změnu koncentrace vodíkových iontů.

13.2 Nárazníkové soustavy

Tělesné tekutiny jsou složenými vodnými roztoky elektrolytů a neelektrolytů. V takových roztocích je změna pH po přidání kyseliny nebo zásady menší než v samotné destilované vodě. Takové roztoky vyrovnávají neboli **pufrojí** koncentraci H^+ . Jsou složeny ze slabé – **pufroující kyseliny** (HA) a její soli, tj. **pufroující báze** (A^-). Slabá kyselina disociuje:



její sůl: $\text{NaA} \rightarrow \text{Na}^+ + \text{A}^-$.

Nárazník tedy tvoří:

$$\frac{[\text{H}^+] \cdot [\text{A}^-]}{[\text{HA}]} = K \rightarrow [\text{H}^+] = K \frac{[\text{H}^+]}{[\text{A}^-]}$$

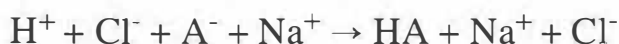
kde K je disociační konstanta.

Výpočet pH se pak provede podle Hendersonovy-Hasselbalchovy rovnice:

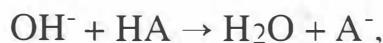
$$\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

kde pK je záporný logaritmus disociační konstanty K.

Jestliže se k nárazníku přidá silná kyselina, např. HCl, která úplně disociuje na H^+ a Cl^- , proběhne tato reakce:



Reakce tedy proběhne ve směru doprava: ubývá A^- a přibývá HA. Jestliže se k nárazníku přidá silná zásada,



v systému bude ubývat [HA] a přibývat [A^-].

V obou případech tedy změna koncentrace H^+ , a tedy i změna pH, bude menší než v nepřítomnosti pufru. Vypufrování přidané kyseliny je zajištěno bází pufru a je spojeno s produkcí kyseliny pufru, vypufrování přidané zásady je zajištěno kyselinou pufru a je spojeno s produkcí báze pufru.

13.3 Význam CO_2 /hydrogenkarbonátového systému

Rozhodujícím pufrem tělesných tekutin je CO_2 -hydrogenkarbonátový systém, v němž CO_2 funguje po rozpuštění ve vodě jednak jako slabá kyselina, jednak jako zdroj konjugované báze – hydrogenkarbonátu. Koncentrace H_2CO_3 v krvi odpovídá pCO_2 40 mmHg a je v rovnováze s CO_2 , která se ustavuje pomocí enzymu karbonátdehydratázy. Podle Hendersonovy-Hasselbalchovy rovnice činí pH této soustavy při 37 °C (obr. 13.2):

$$\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{CO}_2]} = 6,1 + \log \frac{24}{1,2} = 7,4$$

a to je hodnota typická pro pH extracelulární tekutiny. Při pH 7,4 jsou obě složky nárazníku v poměru 20 : 1. Hodnota pH kolísá u zdravých osob v rozmezí 7,35–7,45, s průměrem 7,40. Se životem jsou krátkodobě slučitelné výchylky od pH 7,1 do 7,7, což znamená kolísání H^+ od 20,0 nM při pH 7,1 přes 40 nM při pH 7,4 do 80 nM při pH 7,7. Tkáně jsou tedy poměrně odolné vůči změnám koncentrace vodíkových iontů. Srovnání s jinými ionty tělesných tekutin odhalí dvě závažné okolnosti:

1. koncentrace H^+ je o 6 řádů nižší než koncentrace takových iontů, jako jsou Na^+ nebo Cl^- , a
2. H^+ si v tělesných tekutinách nezachovávají svoji chemickou identitu tak jako ionty sodné, draselné nebo chloridové, neboť se neustále slučují s nejrůznějšími bázemi a vytvářejí s nimi kyseliny, z nichž se po jejich disociaci opět vrací do celkové hotovosti (poolu) H^+ .

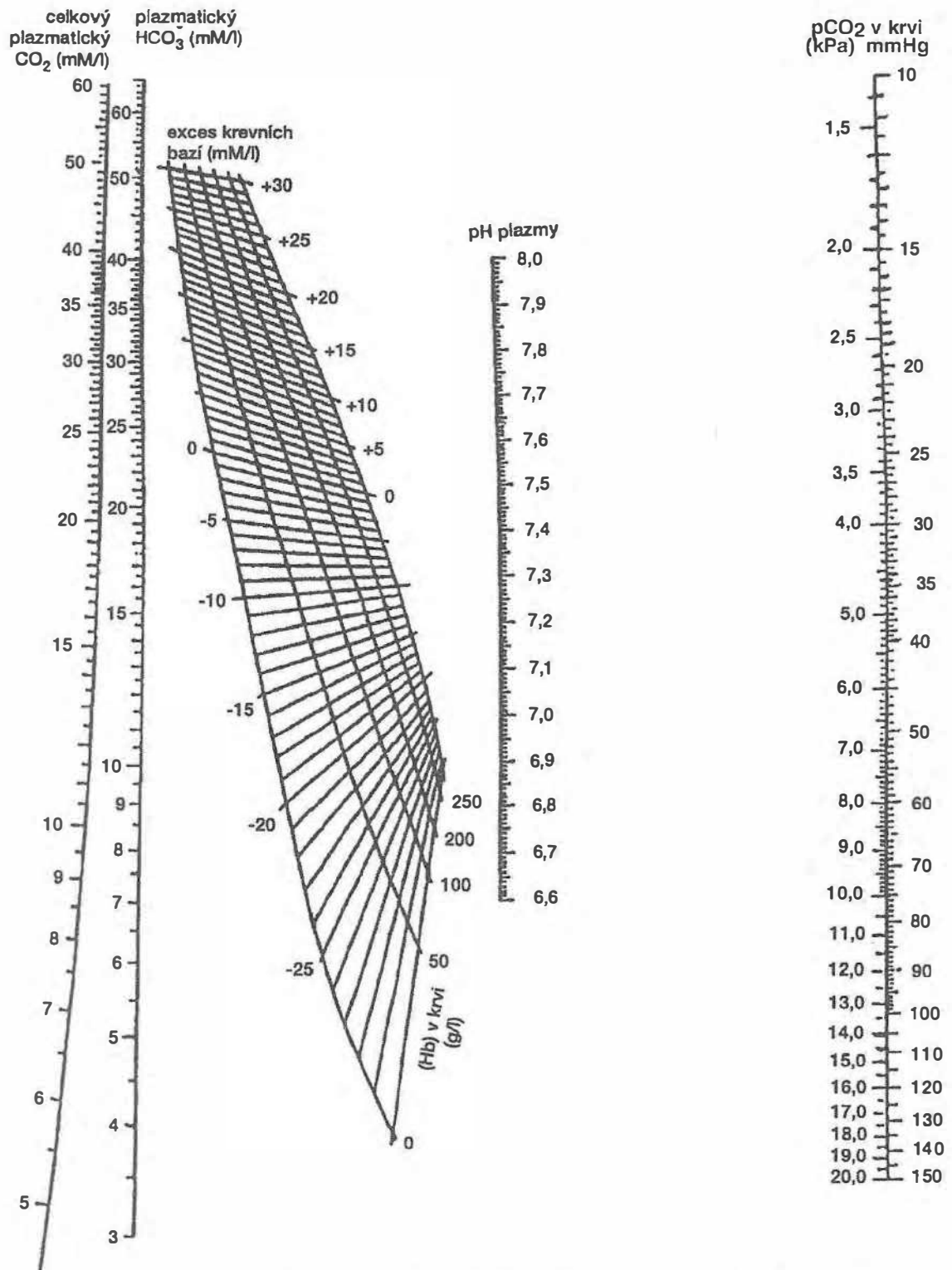
Význam hydrogenkarbonátového pufru vyplývá ještě z jedné důležité okolnosti. Pufrovací kapacita nárazníkové soustavy se totiž vyčerpává, když se spotřebuje podstatná část bází na zachycení H^+ . Hlavním zdrojem složek hydrogenkarbonátového nárazníku je ale CO_2 , který je všude neustále k dispozici, takže spotřebovaná H_2CO_3 se okamžitě doplňuje. Tím je hydrogenkarbonátový pufr prakticky nevyčerpatelný.

Na stálosti pH krve se vedle hydrogenkarbonátového nárazníku podílejí ještě další ústojné systémy:

1. **fosfátový pufr** $HPO_4^{2-}/H_2PO_4^-$ s poměrem obou složek 4 : 1;
2. **hemoglobin**, jehož kyselost stoupá se stoupající vazbou kyslíku. To způsobuje uvolňování H^+ a tím se v plicích vylučuje z krve více CO_2 . V kapilární krvi se tento proces obrací a ovlivňuje přestup CO_2 do venózní krve (viz Bohrův efekt);
3. **aminokyseliny**, jejichž karboxylová skupina může disociovat na $-COO^-$ a H^+ a bázeická skupina $-NH_2$ může H^+ přijímat.

Při růstu H^+ obsadí tyto ionty karboxylovou skupinu, která tak ztratí svůj náboj. Přidáním alkálií aminoskupina disociuje na $-NH_2$ a H^+ , které se sloučí s OH^- na vodu. Způsob disociace závisí na disociačních konstantách karboxylové a aminové skupiny: pro první se tato hodnota pohybuje kolem 2,0 – 2,5, pro druhou byly naměřeny hodnoty 9,0 – 9,5. Druhým faktorem je izoelektrický bod peptidu nebo bílkoviny, do níž je aminokyselina vestavěna. Je to pH, při kterém se aminokyselina jeví jako elektroneutrální. Jelikož většina bílkovin v organismu má izoelektrický bod při pH menším než 7,0, fungují aminokyseliny převážně jako anionty.

K praktickému zhodnocení acidobazické rovnováhy je nezbytné znát pH plazmy (změřené přímo pH-metrem) a obsah HCO_3^- v arteriální plazmě vypočítaný z hodnoty pCO_2 . Potom k rychlému určení aktuální charakteristiky acidobazické situace arteriální (nebo i venózní) krve slouží **Siggaardův-Andersenův nomogram**, jehož základní uspořádání tedy vychází ze vztahu pH plazmy a pCO_2 v krvi (obr. 13.1).



Obr. 13.1 Nomogram pro stanovení acidobazického stavu v krvi při 37 °C (Siggard-Andersen 1963) (převzato z *Wissenschaftliche Tabellen Geigy, Ciba-Geigy A.G., Basel 1979*)

Přiložením pravítka na přímo změřené hodnoty pH a pCO₂ v krvi na pravé straně nomogramu se na levé straně odečítají hodnoty množství plazmatického CO₂, množství plazmatických hydrogenkarbonátů a celkový obsah krevních bazí.

13.4 Obrana organismu proti změnám pH

Proti změnám $[H^+]$ je organismus vybaven dvěma základními mechanismy, mezi nimiž je podstatný rozdíl v tom, jak rychle jsou k dispozici pro proces pufování změn pH: jsou to jednak „rychlé“ pufrы v tělesných tekutinách, účinné okamžitě, jednak obrovská, ale pomalá pufovací masa kostní tkáň s velikou zásobou Na^+ , jejíž účinnost se projeví s latencí hodin až dnů. Pomocí obou těchto mechanismů organismus udržuje stálé pH vnitřního prostředí, stálý poměr mezi kyselinami a bázemi v extracelulární tekutině, tzv. **acidobazickou rovnováhu**. Tato situace je však na jedné straně neustále narušována příjmem potravy, výměnou dýchacích plynů a aktivitou buněk, na druhé straně neustále obnovována uvedenými pufovacími mechanismy. Tento plynule proměnný stav se označuje termínem **dynamická homeostáza pH**.

Na změnách a regulaci pH tělesných tekutin se podílejí nejvýznamněji 3 funkční systémy: respirace a transport dýchacích plynů, trávicí ústrojí a ledviny. Extracelulární tekutina a především její intravaskulární oddíl jsou prostředím, v nichž se procesy udržování pH, tj. dynamická homeostáza pH, projevují nejvýrazněji.

Acidobazická rovnováha se pod vlivem vnějších i vnitřních vlivů může vychylovat jak na stranu převahy nežádoucích kyselin – **acidóza**, tak na stranu převahy alkálií – **alkalóza**. V prvním případě se v organismu vyvíjí acidóza, jejíž jednou složkou je **acidemie** s klesající hodnotou pH krve, v druhém případě alkalóza s **alkalemií** se stoupající hodnotou pH krve.

Acidóza je definována jako nadbytek nežádoucích kyselin v organismu. Nemusí být vždy spojena s výchytkou pH. Alkalóza je stav opačný, tedy nadbytek nežádoucích alkálií v těle, při němž se pH opět nemusí měnit. Není-li acidóza nebo alkalóza spojena se změnou pH, jde o stav **kompensovaný**, v opačném případě o stav **dekompensovaný**.

Tyto definované změny acidobazické rovnováhy jsou v zásadě dvojího původu. Mohou to být změny vyplývající z nenormálních výchylek obsahu CO_2 v organismu. Pak jde o **respirační acidózu** nebo **alkalózu**. V těchto případech se o kompenzaci a obnovu normální acidobazické rovnováhy postará především úprava **plicní ventilace**.

Druhou skupinu představují změny acidobazických poměrů na tu či onu stranu, které nejsou respiračního původu, nýbrž jsou výsledkem abnormálního metabolismu. Ten způsobuje v organismu nadbytek neprchavých kyselin nebo alkálií. Pak jde o **metabolickou acidózu** nebo **alkalózu**, jejichž kompenzaci přebírají především procesy **renální exkrece**.

13.5 Respirační regulace acidobazické rovnováhy

Úloha dýchání a výměny dýchacích plynů v acidobazické fyziologii vyplývá především ze vztahu hydrogenkarbonátového pufru ECT a CO_2 , o němž již bylo uvedeno, že je neustálým zdrojem regenerace této nárazníkové soustavy.

Účast dýchání a transportu dýchacích plynů na tvorbě acidobazické rovnováhy je logicky spojena s tvorbou, krevním transportem a plicním vylučováním CO_2 . Kyselina uhličitá je ve venózní krvi vlivem karbonátdehydratázy rozkládána na CO_2 a H_2O a plyn je vydýchán. Část kyseliny uhličitě, která byla z hydrogenkarbonátového nárazníku vytěsněna silnějšími kyselinami, je tedy bez ztráty vody (na rozdíl od ledvin) vyloučena plicemi mimo ECT.

Druhým procesem při zajištění stability acidobazické rovnováhy je transport CO_2 krví z tkání do plic. Acidifikující vliv CO_2 při transportu do plic je tlumen jeho vazbou na globin v molekule Hb a na plazmatické bílkoviny. Přesto však vzestup pCO_2 , způsobený změnou poměru v hydrogenkarbonátovém nárazníku, dráždí neurony dýchacího centra a evokuje zvýšení plicní ventilace a tím i svoji eliminaci z organismu.

13.6 Gastrointestinální aspekty acidobazické rovnováhy

Činnost trávicího ústrojí zasahuje do acidobazického stavu organismu dvojným protichůdným způsobem: sekrecí kyselé žaludeční šťávy a sekrecí alkalických šťáv od duodena (pankreatická šťáva a žluč) po ileum (střevní šťáva).

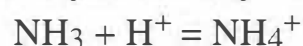
Každý vodíkový iont vyloučený do dutiny žaludku zanechá v extracelulární tekutině iont HCO_3^- , který je venózní krví odsunut do systémového oběhu. V důsledku toho se po dobu sekrece kyselé žaludeční šťávy hromadí v organismu ionty HCO_3^- , což vede k rozvoji přechodné lehké fyziologické alkalózy metabolického typu. Později, když se zahájí sekrece pankreatické a střevní šťávy, se acidobazická rovnováha obnovuje vylučováním ekvivalentního množství hydrogenuhličitanu do tenkého střeva.

Tato situace se však výrazně a nevratně změní, dojde-li k úniku kyselého žaludečního obsahu při dlouhodobém zvracení ze žaludku, při zvracení alkalického obsahu duodena nebo k úniku zásaditého střevního obsahu v důsledku úporného průjmu. Zvracení nebo průjem ovšem neznamená jen poruchu acidobazické rovnováhy, nýbrž podstatně komplexnější zásah do všech složek dynamické homeostázy tělesných tekutin (další podrobnosti viz kap. 8).

13.7 Regulace acidobazické rovnováhy ledvinami

Změna pH extracelulární tekutiny je způsobována jednak látkami prchavými včetně hydrogenkarbonátu, jednak látkami neprchavými. V prvním případě se organismus očistí od těchto látek, především prchavých kyselin, pomocí plicní ventilace. Při nedostatečné účinnosti této exkreční cesty nastupuje cesta renální, umožňující vylučování jak prchavých, tak neprchavých metabolitů (včetně kyselin a zásad) z extracelulární tekutiny. Při tomto procesu jde ovšem nejen o obnovení acidobazické rovnováhy, ale i o zachování osmotického tlaku, objemu a složení extracelulární tekutiny. Důvod je v tom, že na koncentraci Na^+ , který je hlavním extracelulárním kationtem, závisí nejen neutralizace naprosté většiny aniontů ECT, nýbrž i hodnota osmotického tlaku a velikost objemu ECT. Jak v případě hydrogenkarbonátového, tak i fosfátového pufru jde vždy o sodné soli obou kyselin. To znamená, že činnost obou nárazníkových systémů, které nezbytně vážou Na^+ , ovlivňuje nejen pH extracelulární tekutiny, ale i její osmolalitu a objem. Jestliže tedy ledviny začnou vylučovat anionty neprchavých kyselin, jde o to, s jakými kationty. Mají-li se zachovat všechny nezbytné vlastnosti ECT, musí ledviny šetřit Na^+ a nahradit je v definitivní moči jinými kationty. Děje se to několikerým způsobem:

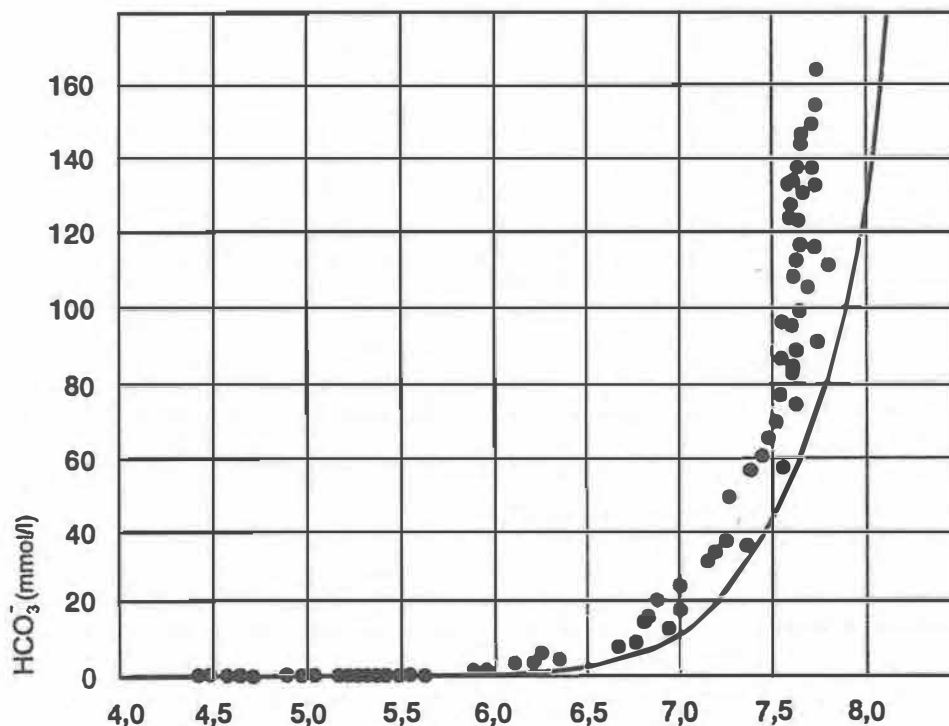
1. směnou Na^+ za H^+ v případě vylučování slabých organických kyselin. Vylučováním H^+ do tubulární tekutiny klesá pH definitivní moči,
2. směnou Na^+ za K^+ , což znamená exkreci tohoto iontu, a konečně
3. tvorbou amoniaku z glutaminu a vylučováním amonného iontu. Tvorba NH_3 závisí na enzymu glutamináze. Tvorbou amoniaku v buňkách distálního nefronu vzniká pro amoniak stálý koncentrační spád, podle něhož amoniak difunduje do tubulární tekutiny, kde reaguje s vylučovanými H^+ a vytváří amonný iont podle reakce:



Tvorbou amonného iontu se dosahuje exkrece H^+ bez další acidifikace tubulární tekutiny a definitivní moči.

Jinou cestou zásahu ledvin do acidobazické rovnováhy je stabilizace plazmatické koncentrace hydrogenkarbonátu. Za normálních okolností je prakticky veškerá glomerulární nabídka HCO_3^- vrácena zpět do ECT tubulární resorpcí. Při růstu plazmatické koncentrace hydrogenkarbonátu je jeho tubulární reabsorpce omezována, takže dochází k jeho ztrátám definitivní močí (obr. 13.2). Při poklesu plazmatické koncentrace se nejen zvyšuje jeho reabsorpce, ale tubulární buňky mohou z volně dostupného CO_2 vytvářet nový hydrogenkarbonát za účasti přítomné karbonátdehydratázy.

Součinností mezi nárazníkovými systémy ECT, plicní ventilací a renální exkrecí se u člověka odstraní během 24 hodin 14 500 mekv radikálů kyselin, aniž by došlo k nějaké podstatné změně acidobazické rovnováhy ECT. Z tohoto množství tvoří 500 mekv anionty neprchavých kyselin (SO_4^{2-} , Cl^- , PO_4^{3-} aj.) a 14 000 mekv činí HCO_3^- (další podrobnosti viz kap. 12).



Obr. 13.2 Vztah mezi koncentrací hydrogenkarbonátů v moči a pH moči (převzato z Geigy Scientific Tables, vol. 1, Ciba-Geigy A.G., Basel, 1981)

Křivka byla vypočítána podle Hendersonovy-Hasselbalchovy rovnice na podkladě konstantního $p\text{CO}_2$ 50 mmHg.

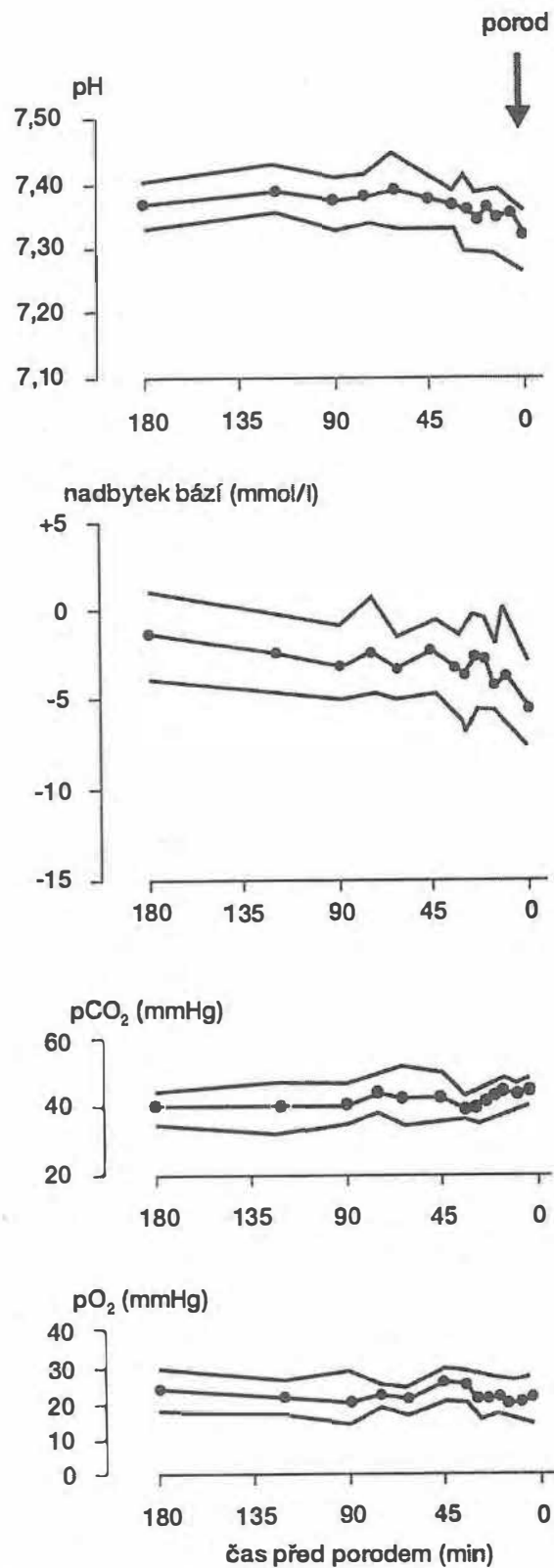
13.8 Vývojové aspekty acidobazické homeostázy

Velmi významné a rychlé změny acidobazické homeostázy probíhají v perinatálním období, při přechodu z intra- do extrauterinních podmínek života. Stav plodu na konci těhotenství je charakterizován těmito parametry:

1. acidobazický stav = $\text{pH } 7,39 \pm 0,05$,
2. nadbytek bází = $-1,2 \pm 1,7 \text{ mmol/l}$,
3. $p\text{CO}_2 = 39,6 \pm 5,5 \text{ mmHg}$,
4. $p\text{O}_2 = 20,0 \pm 5,0 \text{ mmHg}$.

Nízké parciální napětí kyslíku je kompenzováno několika opatřeními. Je to vysoký fetální MV srdeční, vysoká koncentrace Hb kolem 16 g% a konečně posun disociační křivky kyslíku doleva.

Průběh uvedených 4 parametrů během posledních 3 hodin před narozením ukazuje obrázek 13.3. Průběh a kontrola změn acidobazické rovnováhy podává spolehlivé informace o stavu plodu během porodu.



Obr. 13.3 Změny acidobazického stavu a krevních plynů v krvi lidského plodu během posledních 3 hodin před narozením (během otevírací a vypuzovací fáze porodu) (upraveno podle Wulfa a spol., 1967)

Jsou uvedeny průměrné hodnoty (střední křivky) plus standardní deviace.

14 Fyziologie žláz s vnitřní sekrecí

14.1 Obecné principy

Na řízení činnosti organismu se podílejí dva systémy – **systém nervový a humorální**. Humorální systém je klasicky představovaný žlázami s vnitřní sekrecí. Žlázy s vnitřní sekrecí jsou anatomicky ohraničené orgány, které syntézují chemické sloučeniny – **hormony** (působky) a vydávají je do krve (**endokrinní sekrece**). Hormony jsou krví transportovány do vzdálených orgánů a tam po vazbě na příslušný receptor vyvolávají specifické účinky, např. podporují růst a činnost cílových orgánů.

U jiného typu humorálního systému vytváří tkáň hormony a vydává je do svého okolí a působí tak na sousední buňky (**parakrinní sekrece**) nebo působí na sebe samé (**autokrinní sekrece**).

Většina bílkovinných hormonů je tvořena ve formě prekurzorů, které jsou dalšími složitými pochody přeměňovány na vlastní hormon (viz kap. 1).

U hormonů bílkovinné povahy mluvíme o **preprohormonech**, jestliže molekula obsahuje tzv. signální peptid. Po odštěpení signálního peptidu mohou v molekule být navíc aminokyseliny, pak hovoříme o **prohormonu**, který může být zdrojem několika dalších hormonů.

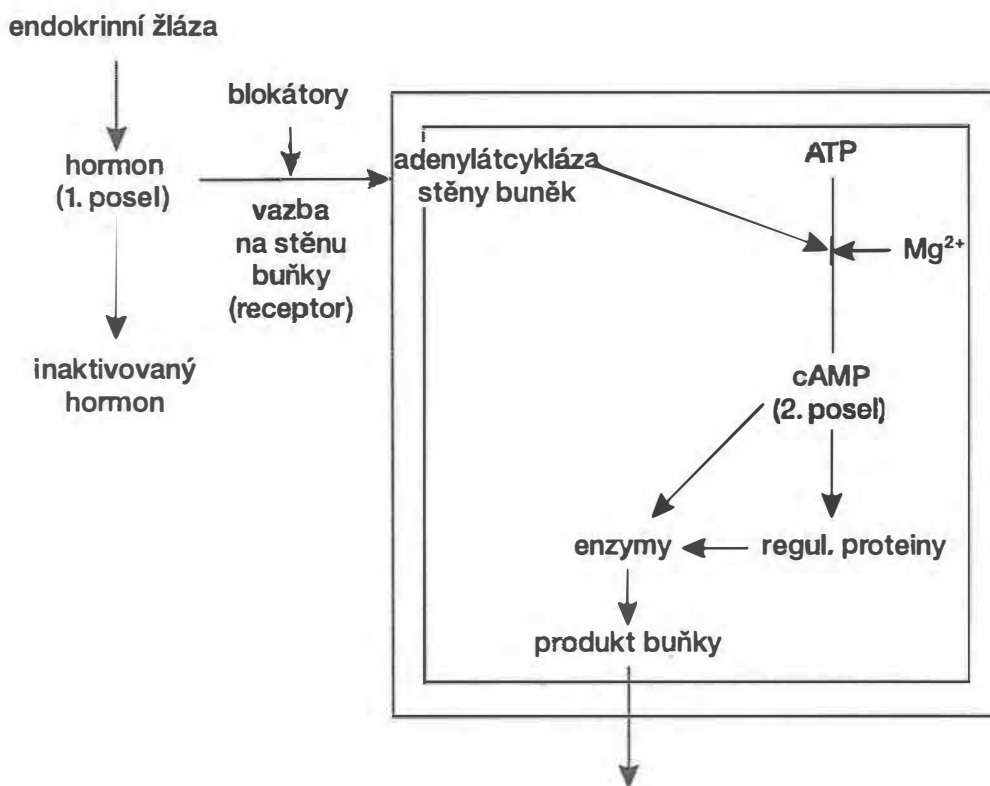
Některé prohormony se dostávají do krve. Poločas hormonů vyplavených ze žlázy do krve činí obvykle jen několik desítek minut, jenom u hormonů štítné žlázy je delší. V krvi a v tkáních nastává degradace hormonů a u některých hormonů jsou produkty této degradace nedetekovatelné (peptidy, proteohormony), u jiných (steroidy) mohou být diagnosticky významné degradační produkty vylučované močí.

Některé hormony (např. tyroxin, steroidy) se v krvi vyskytují ve dvou frakcích: jednak **volné** – biologicky účinné a jednak **vázané** na vazebné proteiny. Vázaná část představuje zásobu hormonu a je v dynamické rovnováze s volnou frakcí. Hlavními vazebnými proteiny jsou: TBG (thyroxine binding globulin) – globulin vázající tyroxin, TBPA (thyroxine binding prealbumin) – prealbumin vázající tyroxin, CBG (cortisol binding globulin) – globulin vázající kortikoidy, SHBG (sexual hormones binding globulin) – globulin vázající pohlavní hormony, HSA (human serum albumin) – lidský sérový albumin.

Hormony působí až po svém navázání na buněčný receptor. Množství receptorů se neustále mění (tvorbou, zánikem) a udává se, že na jednu buňku připadá od 2000 do 10 000 receptorů. Počet receptorů je regulován jednak vazbou hormonu na receptor, kdy většinou jejich množství klesá, v některých případech vazbou na receptor počet receptorů (i pro jiný hormon) stoupá (vliv FSH na počet receptorů pro LH). Rozhodující je specifická receptoru pro určitý hormon.

Hormony **glykoproteinové a peptidové povahy a katecholaminy** (deriváty tyrozinu) se vážou na **receptory na povrchu buněk** (viz kap. 1).

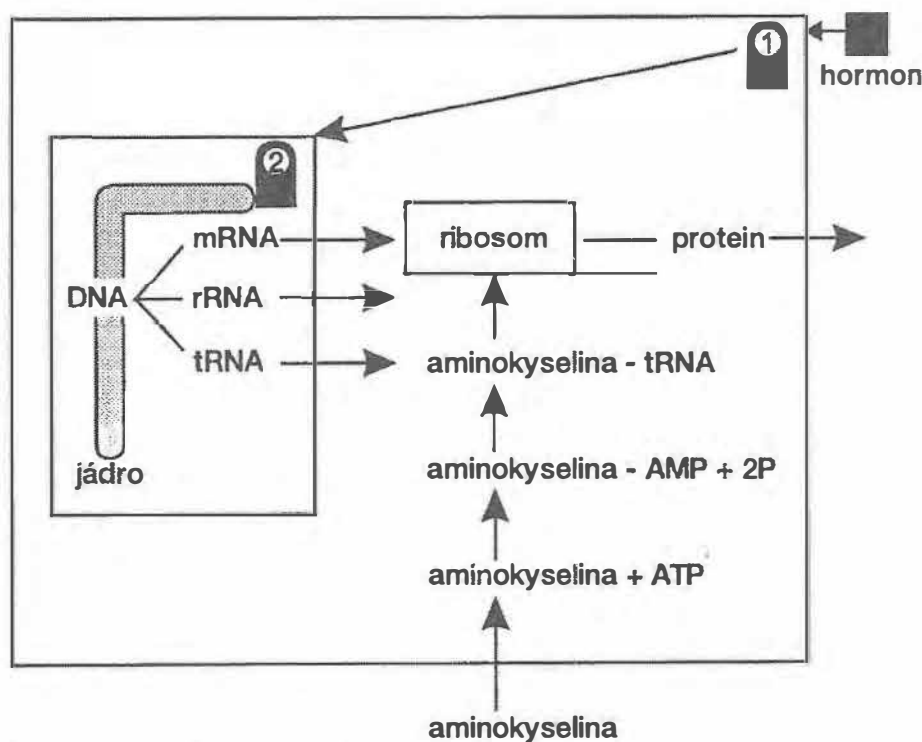
Navázání hormonu na receptor může ovlivňovat subcelulární děje přímo (např. prostupnost iontových kanálů). Vazba hormonu na receptor může také vést ke vzniku látek označovaných jako „druhý posel“ (např. **cAMP, cGMP, Ca²⁺**), které tak zprostředkovávají účinek hormonů. Touto cestou působí i **oxid dusnatý (NO)**, který vyvolává relaxaci hladké cévní svaloviny (obr. 14.1).



Obr. 14.1 Mechanismus působení peptidových hormonů a katecholaminů

Některé hormonální receptory jsou spřaženy se zvláštními proteiny, tzv. **G-proteiny** (guanylnukleotid vázající proteiny – viz 1.1.11.3.), které se skládají ze tří podjednotek, alfa, beta a gama a po aktivaci ligandem (hormonem) se z nich oddělí podjednotka alfa a GDP (guanylyldifosfát) se mění na GTP (guanylyltrifosfát). Komplex alfa-podjednotky s GTP je pak vlastním aktivátorem buď adenylcyklázy s tvorbou cAMP nebo vápníkových kanálů, nebo nitrobuněčných enzymů (fosfolipáza C). G-proteiny mohou mít v nitrobuněčných dějích roli nejen stimulační, ale i inhibiční.

Hormony **steroidní povahy** (deriváty cholesterolu), které díky své lipofilní povaze pronikají buněčnou membránou, se v cytoplazmě vážou na **cytoplazmatický receptor** a dále vnikají do jádra, kde se vážou na **jaderné receptory** (obr. 14.2).



Obr. 14.2 Mechanismus působení steroidních hormonů

1 – proteinový receptor cytosolu, 2 – proteinový receptor chromatinu

Takovým mechanismem působí i hormony štítné žlázy, hydroxylované deriváty vitamínu D (kalcitriol), kyselina retinová (derivát vitamínu A s proliferačními, ale i teratogenními účinky). Rozdíl mezi hormony štítné žlázy a steroidy při jejich nitrobuněčném působení je v tom, že cytozolové receptory pro steroidy jsou spojeny s tzv. **proteiny tepelného šoku** (heat shock proteins, HSP) a ty se od molekuly receptoru po jejím obsazení ligandem (hormonem) oddělí a receptor s navázaným hormonem pak působí po aktivaci genomu. Receptory pro hormony štítné žlázy s HSP propojeny nejsou a jsou přímo v genomu. V obou případech jsou místa genomu, kde receptor s navázaným hormonem působí, označována jako „**hormonálně responzivní elementy**“ – **HRE**.

V posledních letech se ukazuje, že i hormony, působící primárně přes jaderné receptory (a tedy pomalu), mohou mít rychlé účinky na buněčné membrány.

Receptorová problematika je v popředí zájmu kliniků, protože některé endokrinní poruchy jsou způsobeny nedostatkem receptorů pro daný hormon. Tkáně jsou pak na tento hormon necitlivé, i když je hladina hormonu v organismu při těchto chorobách normální nebo dokonce zvýšená. Příznaky jsou podobné jako při nedostatku hormonu. Hovoříme o **receptorových chorobách** (např. diabetes mellitus II. typu).

Hormony mají tři základní, avšak nikoliv absolutně platné charakteristiky:

1. **cílený efekt** – působí na více nebo méně ohraničené tkáně, toto cílené působení je zvláště patrné u adenohipofyzárních tropinů a u pohlavních hormonů.

2. **specifičnost účinku** – nemožnost napodobení účinku hormonů jinými látkami nebo hormony. Specifickým účinkem rozumíme účinek hlavní, nejobtížněji napodobitelný jinými hormony a vyžadující nejnížší koncentrace hormonů.
3. **vysoká účinnost** – k vyvolání typických odpovědí je zapotřebí jen nepatrných kvant hormonů. Fyziologické koncentrace hormonů se v extracelulární tekutině pohybují v rozmezí 10^{-8} – 10^{-12} mol/l.

Rychlost nástupu účinku hormonu je různá. Od několika vteřin či minut (např. katecholaminy) až hodiny a dny (hormony štítné žlázy). Hormony se liší také dobou trvání účinků. Pouze několik minut aktivně působí např. katecholaminy (rychlá degradace enzymy – COMT, MAO), dny až týdny působí hormony štítné žlázy. Záleží na rychlosti odbourávání enzymy přítomnými v krvi i na rychlosti degradace komplexu hormon-receptor v buňce.

14.1.1 Základní mechanismy endokrinních regulací

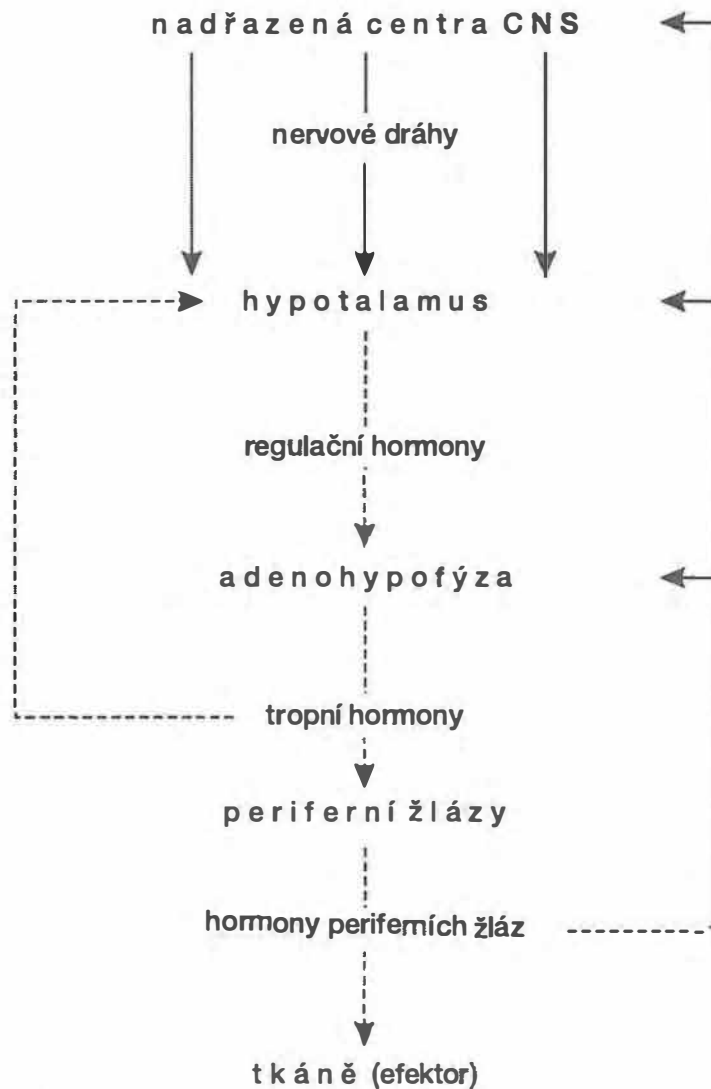
K charakterizaci základního principu endokrinních regulací se užívá běžně pojmu **zpětná vazba** (viz kap. 17). Princip zpětné vazby je dán tím, že buňka secernující hormon je regulována hladinou tohoto hormonu nebo prostřednictvím změny ve složení krve.

Při **pozitivní** zpětné vazbě se reakce buňky zvyšuje. Při **negativní** zpětné vazbě, která je obvyklejší, je reakce buněk zeslabována. Nejjednodušším typem zpětných vazeb je **jednoduchá zpětná vazba**, kde je produkce hormonu regulována podle změny v chemickém složení krve vyvolané hormonem. Tento typ zpětných vazeb řídí činnost endokrinních žláz, které nepodléhají hypofyzární regulaci (např. regulace glykemie, kalcemie). Dalším typem endokrinních regulací jsou **složitě zpětné vazby**. Uplatňují se při regulaci endokrinních žláz řízených hypotalamo-hypofyzárním systémem a regulačním faktorem je koncentrace hormonu periferní žlázy (obr. 14.3).

14.2 Homeostáza

Humorální systém se významně podílí na udržování **homeostázy**.

Pojem **homeostáza** (z řeckého homoios – neměnný, stasis – stav) zavedl W. B. Cannon jako pojem shrnující „*různé fyziologické děje, sloužící k obnovení normálního stavu, když byl narušen*“. Obecně se používá jako označení pro *stálost vnitřního prostředí organismu* s tím, že hlavní roli hraje *udržování stálosti intersticiální složky extracelulární tekutiny* (ECT). Druhou složkou homeostázy je *krev a ostatní tělesné tekutiny*: ty jsou s intersticiální tekutinou v dynamické rovnováze (jsou snadno přístupné vyšetření), takže se o udržování homeostázy obvykle orientujeme podle složení krve.



Obr. 14.3 Složitá zpětná vazba

Značná část fyziologie se zabývá regulačními mechanismy, směřujícími k udržování stálosti vnitřního prostředí (složení ECT a zejména její intersticiální složky). Obecně platí, že většina těchto regulací pracuje na **principu zpětné vazby**: odchylky od normálu jsou detekovány citlivou buňkou, signál z této buňky pak uvádí v chod kompenzační změny. To platí v plné míře i pro **regulace hormonální**. V nich je třeba rozlišit dvě charakteristiky:

1. jak je hormony udržována stálost chemického složení vnitřního prostředí (hladina sodíku, draslíku, osmolalita atd.),
2. jak je udržována homeostatická (stálá) hladina hormonů samých. Zřetel na druhou charakteristiku je nezbytný proto, že hormony biochemické charakteristiky vnitřního prostředí ovlivňují.

V organismu je však řada hormony ovlivňovaných dějů, které se těmito jednoduchými mechanismy zpětných vazeb neřídí. Jsou to **děje cyklické** (denní a měsíční

rytmy) (viz kap. 16.6) a **děje reflexní**, do nichž patří zejména reakce stresové. Tyto děje mají vesměs časové omezení a nakonec se stálost vnitřního prostředí opět obnovuje.

14.2.1 Homeostáza a hormony

Udržování stálosti vnitřního prostředí je realizováno mechanismy jednoduchých zpětných vazeb. Příkladem regulovaných složek vnitřního prostředí jsou:

Osmolalita (fyziologické rozmezí 280–300 mosm/l)

Vlastnosti: osmolalita odráží celkovou koncentraci elektrolytů (sodík, draslík, chlór) a v menší míře i ostatních solutů (rozpuštěných látek – glukózy, urey) v těle.

Osmolalitu zvyšuje: retence sodíku (vlivem **aldosteronu**), insipizace (zahuštění) plazmy při deficitu **antidiuretického hormonu** (diabetes insipidus), hyperglykemie při deficitu **inzulinu** (diabetes mellitus, kdy může vzniknout hyperosmolární kóma).

Osmolalitu snižuje: deplece (ztráta) sodíku (hypokortikalismus), při snížené hladině **aldosteronu**, retence vody (diluční – zředovací hyponatremie, hypervazopresionismus).

Acidobazická rovnováha (celkové báze séra 145–160 mmol/l; bikarbonát 24 až 35 mmol/l, pH 7,35–7,45)

Vlastnosti: **bikarbonát** se podílí na udržování pH extracelulární tekutiny. Příčinou změn pH je:

1. *Respirační acidóza a alkalóza*: která je způsobena retencí (zadržováním) nebo deplecí (nedostatkem) CO₂.
2. *Metabolická acidóza*: při deficitu inzulínu (vznik ketolátek při diabetes mellitus) a tyreotoxikóze (příčin metabolické acidózy může být více – např. při hladovění, poškození ledvin).
3. *Metabolická alkalóza*: možnost vzniku při používání diuretik a při hyperaldosteronismu.

Natremie (fyziologické rozmezí 130–148 mmol/l)

Vlastnosti: **sodík** je hlavní kationt ECT, podílí se na regulaci objemu plazmy, na udržování acidobazické rovnováhy, hraje významnou roli při udržování membránového potenciálu a jeho změn.

Hladinu sodíku zvyšuje: **aldosteron, kortizol**.

Hladinu sodíku snižuje: **atriový natriuretický peptid** (ANP), natriuretický hormon z hypothalamu?, osmotická diuréza, diluce plazmy.

Kalemie (fyziologické rozmezí 3,8–5,1 mmol/l)

Vlastnosti: **draslík** je hlavní kationt intracelulární tekutiny, je nezbytný pro průměrnou funkci nervů a svalů.

Při nedostatku draslíku se objevuje svalová slabost až obrny, arytmie, postižení činnosti ledvinných tubulů, mentální změny. Při nadbytku hrozí srdeční dysrytmie až zástava srdeční činnosti z vlivu na srdeční převod.

Hladinu draslíku zvyšuje: nedostatek **kortizolu a aldosteronu**.

Hladinu draslíku snižuje: **aldosteron**.

Kalcemie (fyziologické rozmezí 2,25–2,75 mmol/l, ionizované kalcium 1,05–1,3 mmol/l)

Vlastnosti: **vápník** je stavební složka kostí a zubů, je významný pro udržování normální nervosvalové dráždivosti (ionizované kalcium), je nezbytný pro srážení krve a kontrakci svalových i nesvalových bílkovin.

Hladinu kalcia zvyšuje: **parathormon** (resorpce kostí), **kalcitriol** (zvýšená resorpce vápníku ve střevě).

Hladinu kalcia snižuje: **kalcitonin** (ukládání vápníku do kostí).

Fosfatemie (fyziologické rozmezí 0,65–1,62 mmol/l)

Vlastnosti: **fosfor** je stavební součástí kostí a zubů, je významný pro metabolické fosforylační reakce, je součástí nukleových kyselin.

Hladinu fosfátu zvyšuje: **kalcitriol**.

Hladinu fosfátu snižuje: parathormon, kalcitonin.

Magnezemie (fyziologické rozmezí 0,75–1,5 mmol/l)

Vlastnosti: **hořčík** je součástí kostí, kofaktor enzymů, nadbytek inhibuje nervosvalový přenos.

Hladinu Mg zvyšuje: renální selhání.

Hladinu Mg snižuje: deficit **parathormonu**, nadbytek **kalcitriolu**.

Cholesterolemie (fyziologické rozmezí 4–6 mmol/l, závisí na věku)

Vlastnosti: **cholesterol** je důležitá složka buněčných membrán, substrát pro steroidogenezi, zvýšené hladiny cholesterolu podporují vznik aterosklerózy.

Hladina cholesterolu se zvyšuje: při hypotyreóze a diabetes mellitus, vlivem **androgenů, gestagenů**.

Hladinu cholesterolu snižuje: **tyroxin, trijodtyronin**.

Proteinemie (fyziologické rozmezí 64–82 g/l, albuminemie 35–55 g/l)

Vlastnosti: **bílkoviny** jsou základní složkou všech tkání těla, součástí hormonů – proteohormonů a enzymů.

Proteosyntézu zvyšují: celkově i v cílových tkáních **androgeny**, (proto používání proteoanabolik při doping), **estrogeny** – v kostech a v cílových tkáních, **růstový hormon** a jiné růstové faktory.

Růstové faktory zvyšují proteosyntézu, ale i dělení buněk také autokrinním způsobem (tedy přímo v buňkách, kde vznikají, což se může uplatnit při vzniku některých nádorů).

Proteosyntézu zvyšuje: tyroxin ve fyziologických koncentracích.

Proteosyntézu snižuje: tyroxin, **trijodtyronin** – katabolický účinek při vyšších koncentracích, **kortizol** – inhibuje proteosyntézu a vyvolává proteokatabolismus v tkáních imunitního systému (imunosuprese).

Glykemie (fyziologické rozmezí 3,9–6,7 mmol/l)

Je výsledkem dynamické rovnováhy mezi přívodem glukózy z trávicího traktu a jater a jejím spotřebováním na jedné straně a utilizací v mimojaterních buňkách a vychytáváním játry na straně druhé.

Jestliže se glykemie zvýší nad určitý **minimální práh** (9,5–10 mmol/l), nastává **glykosurie**.

Vlastnosti: **glukóza** je základním zdrojem energie hlavně pro nervové buňky, má význam pro lipogenezu, některé deriváty se podílejí na transportu a vylučování toxických látek z těla (kyselina glukuronová). V organismu existují dva základní humorální mechanismy, které regulují glykemii.

Hladinu krevního cukru zvyšuje: **glukagon, kortizol, adrenalin, STH, somatoliberin** (nepřímo).

Hladinu krevního cukru snižuje: **inzulin**.

14.2.2 Energetický metabolismus a spotřeba kyslíku

Klidový bazální metabolismus činí u dospělého člověka 1800 kcal/den, čili 7600 kJ/den.

Metabolismus zvyšují: **tyroxin, trijodtyronin** (konverze tyroxinu na trijodtyronin), **adrenalin, noradrenalin, glukagon, kortizol**.

Metabolismus snižují: deficit **tyroxinu**, tkáňová přeměna tyroxinu na reverzní trijodtyronin, který je biologicky inaktivní (při hladovění a při horečce), **inzulin**.

14.2.3 Krevní tlak

Průměrná hodnota **krevního tlaku** u dospělého člověka je 120/80 mmHg, podle WHO je horní hranice normy 140/90 mmHg.

Charakteristika: krevní tlak je základním homeostatickým faktorem, důležitým pro prokrvení orgánů.

Krevní tlak zvyšují: **angiotenzin, endotelin, adrenalin, noradrenalin, aldosteron, glukokortikoidy**.

Krevní tlak snižují: **ANP – atriový natriuretický faktor, EDRF – endotelový relaxační faktor** neboli kysličník dusnatý – **NO, kininy**.

14.3 Endokrinní žlázy přímo ovlivňující homeostázu

14.3.1 Neurohypofýza

Neurohypofýza je důležitou endokrinní žlázou regulující vylučování vody ledvinami a kontraktilitu hladkého svalstva. Do krve vydává **antidiuretický hormon (ADH)** neboli **vazopresin a oxytocin**.

Jsou to peptidy, které se tvoří v jádrech hypotalamu (ncl. supraopticus a ncl. paraventricularis) a po navázání na protein neurofyzin jsou axonálním prouděním transportovány do neurohypofýzy, kde jsou po odštěpení od neurofyzinu vydávány do krve.

Regulace sekrece ADH

Sekrece ADH je řízena **jednoduchou zpětnou vazbou**, ve které regulujícím i regulovaným faktorem je osmolalita krevní plazmy. Osmoreceptory v ncl. supraopticus hypotalamu zvyšují syntézu ADH po zvýšení osmolality plazmy a současně po nervech hypotalamo-hypofyzárního traktu vydávají podněty pro sekreci ADH v neurohypofýze. Naopak při poklesu osmolality plazmy (diluce plazmy) se sekrece ADH snižuje.

Účinek ADH

ADH **zvyšuje zpětnou resorpci vody** v buňkách distálních tubulů a zvláště ve sběracích kanálcích ledvin: tím napomáhá – podle potřeby – k zadržování vody v těle. Bez ADH vzniká polyurie, pocit žízně a druhotně polydipsie (diabetes insipidus).

Nedostatek receptorů pro ADH vede k nefrogennímu diabetu insipidu, při kterém je hladina ADH v krvi normální nebo zvýšená.

Kromě účinku **antidiuretického** má ADH též účinek **presorický**. ADH zvyšuje krevní tlak zvyšováním zpětné resorpce vody v ledvinách (při poklesu objemu plazmy) a má přímý účinek vazokonstrikční. Proto je ADH označován jako **vazopresin**.

Není však jisté, do jaké míry se podílí na řízení normálního krevního tlaku, ani do jaké míry se účastní vzniku lidské hypertenze.

Účinek oxytocinu

Druhým hormonem neurohypofýzy je **oxytocin**, hormon, jehož cílovou tkání je hladká svalovina. Významně působí na děložní svalovinu, což se uplatňuje hlavně při porodu (**uterokinetický** účinek – vyvolává kontrakce děložní svaloviny) a napomáhá (působením na myoepitelové buňky mlékovodů) při kojení (viz kap. 15). U mužů je zatím jeho funkce nejasná, má ale natriuretický účinek.

14.3.2 Žlázy produkující kalcitropní hormony

Hladina krevního **vápníku** (kalcemie) patří k homeostatickým faktorům, jež jsou regulovány zpětnou vazbou. Protože kalcium je vitálně důležitým faktorem v regulaci řady funkcí (srážení krve, nervosvalová dráždivost, vodivost nervů, „druhý posel“ v hormonálních reakcích) je regulace kalcemie zajištěna třemi regulačními hormony – **parathormonem, kalcitoninem a kalcitriolem**.

Život ohrožuje jak pokles ionizovaného vápníku (zvýšení nervosvalové dráždivosti a křeče – **hypokalcemická tetanie**), tak vzestup kalcemie: zvýšení nad 3 mmol/l vede k duševním změnám (ztráta paměti, labilita, kóma), k svalové slabosti, zvracení a k nechutenství. Vysoké hladiny vápníku mohou vést k srdečním dysrytmiím a k zástavě srdce v systole.

Hlavním zásobníkem kalcia v těle jsou kosti, zde je uloženo 99 % z celkového tělesného vápníku (1,1 kg = 1,5 % tělesné hmotnosti). V organismu existuje dynamická rovnováha mezi vápníkem v kostech a plazmatickým vápníkem a mezi plazmatickým vápníkem a jeho vstřebáváním v trávicím traktu, řízená parathormonem, kalcitoninem a kalcitriolem.

14.3.2.1 Příštítná tělíska

Příštítná tělíska jsou čtyři malé žlázy uložené na horním a dolním pólu obou laloků štítné žlázy. Jejich hlavní buňky secernují **parathormon (PTH)** a tzv. buňky oxyfilní mají zatím funkci neznámou.

Parathormon (PTH) je lineární peptid obsahující 84 aminokyselin. Tvoří se nejprve jako pre-pro-PTH o 115 aminokyselinách, z toho po odštěpení 25 aminokyselin vzniká pro-PTH (90 aminokyselin) a po odštěpení dalších 6 aminokyselin vlastní PTH.

Regulace sekrece PTH

Při regulaci sekrece PTH se uplatňuje **jednoduchá zpětná vazba** mezi kalcemií (hladinou ionizovaného kalcia) a produkcí PTH.

Kromě kalcemie působí na sekreci PTH inhibičně **kalcitriol**, stimulačně zvýšená hladina fosfátů. Sekreci PTH ovlivňuje i hladina hořčíku, přičemž nízká hladina stimuluje sekreci PTH a vysoká hladina sekreci inhibuje. Kromě toho se stimulačně uplatňují i beta-adrenergní podněty.

Účinek PTH

Účinek PTH lze rozdělit do několika oblastí:

- I. **Úvolňování vápníku z kostí** – je jednak rychlé, kdy po vazbě PTH na receptory kostních buněk (osteoblasty) se během několika minut uvolní vápník z kostní tekutiny do extracelulární tekutiny aktivací vápníkové pumpy. Vápníková pumpa je lokalizovaná v „membráně“ tvořené vzájemně propojenými osteoblasty a osteoklasty na povrchu kosti. Tato síť buněk odděluje kost od extracelulární tekutiny. Mezi touto „membránou“ a vlastní kostí je přítomna kostní tekutina.

Pomalejší uvolňování vápníku nastává po déle trvajícím působení (dny) PTH. Aktivací **osteoblastů** (osteoblasty nemají prokázané receptory pro PTH) se stimuluje zatím neznámým způsobem nejenom přítomné osteoklasty (resorpce kosti), ale i tvorba nových osteoklastů. Kost řídne, což vede k aktivaci osteoblastů (novotvorba kosti), ale *převahu nad novotvorbou má resorpce*.

2. **Vylučování vápníku a fosfátů ledvinami** – PTH zvyšuje reabsorpci vápníku ve vzestupném raménku Henleovy kličky, distálním tubulu a sběracím kanálku. Zvyšuje vylučování fosfátů snížením jejich reabsorpce v proximálním tubulu.
3. **Absorpce vápníku a fosfátů ve střevě** – PTH nepůsobí přímo, ale prostřednictvím 1,25-dihydroxycholecalciferolu ($1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$) zvyšuje absorpci vápníku a fosfátů ze střeva (viz dále).

14.3.2.2 Parafolikulární buňky štítné žlázy (kalcitonin)

Parafolikulární buňky štítné žlázy jsou uloženy mezi folikuly štítné žlázy a jsou zdrojem **kalcitoninu**.

Kalcitonin (CT) se tvoří nejprve jako pre-pro-CT a z toho pak vzniká kromě kalcitoninu (32 aminokyselin) další peptid, **katakalcin**, jehož účinek není zatím znám.

Regulace sekrece CT

Stimulace sekrece CT parafolikulárními buňkami nastává při kalcemii nad 2,35 mmol/litr. Sekreci CT stimuluje i další faktory: beta-adrenergní agonisté – dopamin, dále estrogeny a gastrin.

Účinek CT

CT **snižuje hladinu vápníku v krvi**. Vazbou na receptory v ledvinách (zvyšuje vylučování vápníku – malý účinek) a v kostech (jednak snížením aktivity osteoklastů a zadržováním vápníku v kostní tekutině – viz výše) snižuje kalcemii.

Tento účinek je velmi malý u dospělých osob. Významnější je u dětí, kde je vysoký obrat vápníku při růstu a remodelaci kostí. Není znám klinický syndrom z deficitu (po tyreidektomii) ani z nadbytku CT (při medulárním karcinomu štítné žlázy).

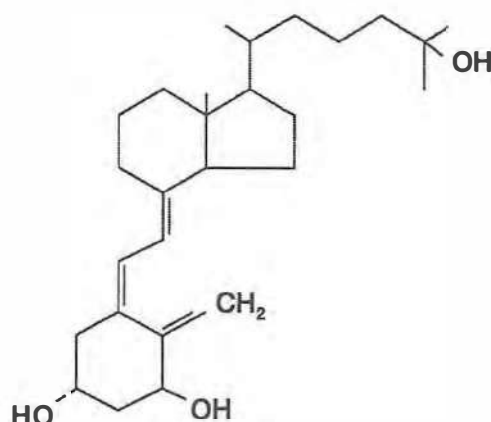
14.3.2.3 Ledviny – kalcitriol

Vlivem ultrafialového záření vzniká v kůži z prekurzoru 7-dehydrocholesterolu vitamin D_3 -cholecalciferol (viz kap. 10). Ten se v játrech hydroxyluje na 25-OH-D_3 a tento prekurzor se další hydroxylací v buňkách proximálních tubulů ledvin mění na $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$, zvaný též **kalcitriol**, který se vylučuje do krve (obr. 14.4).

Regulace sekrece kalcitriolu

Hlavními stimulačními podněty pro tvorbu kalcitriolu v ledvinách jsou **hypokalcemie** a **hypofosfatemie**.

Hypokalcemie působí prostřednictvím PTH, který ledvinovou 1-hydroxylázu stimuluje buď přímo, nebo prostřednictvím hypofosfatemie. CT 1-hydroxylázu inhibuje.



Obr. 14.4 Vzorec kalcitriolu

Účinek kalcitriolu

Kalcitriol zvyšuje **plazmatickou hladinu vápníku a fosfátů** tím, že zvyšuje jejich resorpci ve střevě.

Kalcitriol má povahu steroidního hormonu. Během asi 2 dnů indukuje v enterocytech tvorbu specifického proteinu vázajícího vápník a přenášejícího vápník z lumina střev do enterocytů, odkud facilitovanou difuzí přes bazolaterální membránu přestupuje vápník do krve. Resorpci fosfátů potencuje buď přímo, či prostřednictvím resorpce vápníku.

Při nedostatku vápníku a fosfátů v dětství vzniká křivice, **rachitis**, kdy měknou a deformují se kosti. Příčinou může být jak nedostatek kalcitriolu, tak i nedostatek vápníku a fosfátů v potravě. U dospělých vzniká **osteomalacie**, která je nejčastěji vyvolána poruchou tvorby kalcitriolu v ledvinách.

Receptory pro kalcitriol jsou v kostech a ve střevě, v příštítných těliscích, ale i v řadě dalších tkání: působí např. na krvetvorbu a některé imunitní mechanismy. V příštítných těliscích kalcitriol inhibuje tvorbu PTH.

Zjednodušené schéma hormonálních vlivů na homeostázu vápníku je v tab. 14.1. Mnohočetnost vlivů („nadbytečnost“ regulace) nic nemění na tom, že **hlavním regulátorem kalcemie u člověka je parathormon**.

Ve vztahu ke kostní hmotě se na metabolismu vápníku podílejí i další hormony: **anabolicky** (tvorbu kostní hmoty podporují) androgeny a estrogeny a **katabolicky** (tvorbu kostní hmoty omezují) glukokortikoidy a hormony štítné žlázy (pokud jsou přítomny v nadbytku).

Tab. 14.1 Přehled hlavních hormonů ovlivňujících kalcemii

hormon	kost	ledvina	střevo
PTH (zvyšuje kalcemii)	resorpce Ca + P	zvýšení reabsorpce Ca, snížení reabsorpce P	0
CT (snižuje kalcemii)	ukládání Ca + P	snížení reabsorpce Ca + P	0
kalcitriol (zvyšuje kalcemii)	udržuje transport Ca + P	0	zvýšení resorpce Ca + P

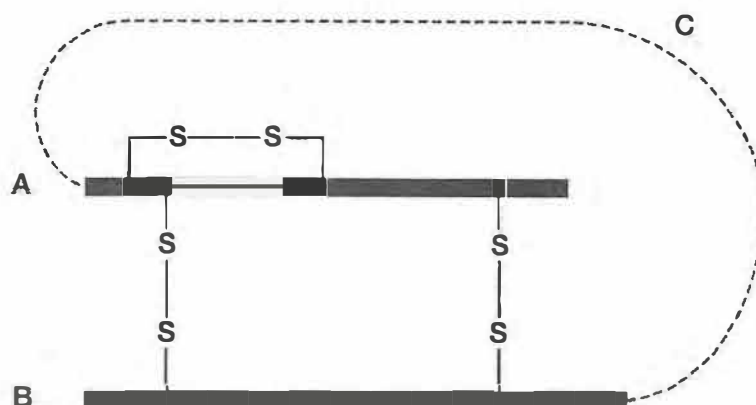
14.4 Langerhansovy ostrůvky pankreatu

Langerhansovy ostrůvky pankreatu jsou endokrinní žlázou, která je roztroušena uvnitř pankreatu. Jsou tvořeny čtyřmi typy buněk. Buňky A (alfa) produkují **glukagon**, buňky B (beta) **inzulin**, buňky D (delta) **somatostatin** a buňky F produkují **pankreatický polypeptid** (PP), jehož funkce není známa.

Inzulin vzniká v B-buňkách jako pre-pro-inzulin (m. h. 11 500), který se mikrosomálními enzymy štěpí na pro-inzulin (m. h. 9000), který se z části objevuje v krvi. Pro-inzulin se v Golgiho aparátu B-buněk štěpí na inzulin (m. h. 5808, 51 aminokyselin, dva lineární peptidové řetězce spojené dvěma disulfidickými můstky) a na C-peptid (m. h. 3000, 11 aminokyselin). C-peptid v krvi je lepším indikátorem sekrece inzulinu než inzulin sám, protože není tak rychle jako inzulin vychytáván tkáněmi, zejména játry (obr. 14.5).

Glukagon vzniká v A-buňkách z prekurzoru, který je 5krát větší než vlastní glukagon a dává kromě glukagonu vznik dalším peptidům, z nichž některé silně stimulují sekreci inzulinu. Glukagon je peptid o m. h. 3485 a obsahuje 29 aminokyselin.

Somatostatin vzniká v D buňkách z pre-pro-somatostatinu (116 aminokyselin), ze kterého vzniká pro-somatostatin (28 aminokyselin, přítomný hlavně ve střevě) a pak vlastní somatostatin, cyklický peptid o 14 aminokyselinách.



Obr. 14.5 Schéma inzulinu. Řetězec A a B a spojovací peptid C (upraveno podle Markussena, 1969)

Regulace sekrece inzulinu

Hlavním podnětem pro sekreci inzulinu je hladina krevního cukru. Ke stimulaci sekrece inzulinu dochází při glykemii nad 5,5 mmol/l.

Proniknutí glukózy do B-buněk (zprostředkované bílkovinným glukózovým transportérem v B-buňkách), vede k sérii reakcí, které končí otevřením vápníkových kanálů a vstupem Ca^{2+} do buňky. To je konečným podnětem pro syntézu inzulinu.

Denně se tvoří asi 50 jednotek inzulinu, normální hladina je 70 pmol/l, po jídle až 700 pmol/l. Za jednotku inzulinu se považuje to množství, jež u králíka o hmotnosti 2 kg hladovějícího před pokusem 24 hodin, sníží glykemii ze 7 mmol/l na 2,5 mmol/l. Mezinárodní standard inzulinu obsahuje 24 jednotek v 1 mg. Na sekreci inzulinu působí řada dalších faktorů:

1. **přímé stimulanty** (mimo glukózy): manóza, leucin, podráždění n. vagu,
2. **zesilovače působení glukózy**: střevní hormony (CCK, gastrin, sekretin, beta-adrenergní stimulanty), arginin,
3. **inhibitory**: alfa-adrenergní stimulace katecholaminy (při hypoglykemii), somatostatin (parakrinně).

Regulace sekrece glukagonu a somatostatinu

Sekrece glukagonu je **inhibována zvýšenou koncentrací glukózy v krvi**. Proto se sekrece glukagonu zvyšuje při hypoglykemii. Také **beta-adrenergní stimulace** uplatňující se při působení stresu zvyšuje sekreci glukagonu. Dalšími stimulačními podněty jsou glukogenní aminokyseliny (alanin, serin, glycin), **kortizol a střevní hormony** – cholecystokinin (CCK) a gastrin.

Sekrece somatostatinu je zvyšována stejnými podněty jako sekrece inzulinu (glukóza, arginin, leucin) a též cholecystokininem.

Účinky inzulinu

Inzulin snižuje glykemii tím, že **usnadňuje (facilituje) vstup glukózy do buněk**. Zvyšuje počet glukózových transportérů (facilitovaná difuze), což je podstatou **první** (rychlé, nastávající v sekundách) fáze účinku inzulinu. Kromě glukózy se **zvyšuje i vstup aminokyselin a draslíku** do buněk. V druhé fázi (střední – nastávající v minutách) inzulin **stimuluje proteosyntézu a inhibuje rozpad proteinů** (je anaboličtým hormonem) a **zesiluje tvorbu glykogenu** v játrech (aktivuje enzym glykogensyntázu). Tak se zvyšuje ukládání glukózy do zásob v podobě jaterního glykogenu. V **poslední** (pozdní fázi, nastávající v hodinách) inzulin **stimuluje tvorbu tuku** (aktivuje lipogenetické enzymy).

Hlavním místem působení jsou játra, která jednak dostávají největší množství inzulinu v portální krvi (tam je koncentrace inzulinu 3–10krát vyšší než v ostatních částech cévního řečiště), jednak jsou na inzulin nejcitlivější. Dalšími místy působení inzulinu jsou svalová a tuková tkáň.

Mozek byl až do nedávna považován za orgán s malou závislostí na účincích pankreatického inzulinu. V posledních letech však přibývá dokladů pro přítomnost inzu-

linových receptorů i inzulínu v mozku. Funkční význam výskytu inzulínových receptorů a jejich regulace inzulínem v mozku není zatím znám v dospělém, ani ve vyvíjejícím se mozku.

Mechanismus působení inzulínu spočívá ve vazbě na specifické receptory v membránách buněk cílových tkání (játra, svaly, tuková tkáň).

Inzulínové receptory jsou glykoproteiny složené ze dvou částí: **extracelulární** část váže inzulín a **intracelulární** (cytoplazmatická) část se po vazbě na extracelulární část fosforyluje. Receptory se při nadbytku inzulínu spotřebovávají. Tomuto spotřebování receptorů se říká inhibiční regulace (down regulation).

Diabetes mellitus I. typu (na inzulínu závislý, *insulin dependent diabetes mellitus*, imunogenní DM, **IDDM**), vzniká poškozením B-buněk autoimunitním procesem (působením protilátek), což vede k nedostatku inzulínu a k hyperglykemii. U **diabetu mellitu II. typu**, (na inzulínu nezávislém, *non-insulin dependent diabetes mellitus*, neimunogenní DM, **NIDDM**), je v krvi inzulínu dostatek nebo dokonce nadbytek. Tento II. typ se liší od diabetu mellitu I. typu právě v dostupnosti receptorů a v hladině inzulínu (obr. 14.6). V posledních letech se diabetologická terminologie ustálila na označení diabetu I. a II. typu a ostatních názvů (IDDM a NIDDM) se přestává užívat, i když ve svém názvu mají patofyziologickou informaci (imunogenní a non-imunogenní DM). Navíc se ukazuje, že i u diabetu mellitu II. typu je později častá porucha sekrece inzulínu (ne tedy jen jeho účinnosti).

Nadbytek inzulínu (inzulinomy, nezidiomy, ř. nesos – ostrov) vede k hypoglykemii s hlavními projevy v centrálním nervstvu (bezvědomí s následnými křečemi) s kompenzační aktivací sympatiku (katecholaminy) a glukagonu (jaterní glykolýza).

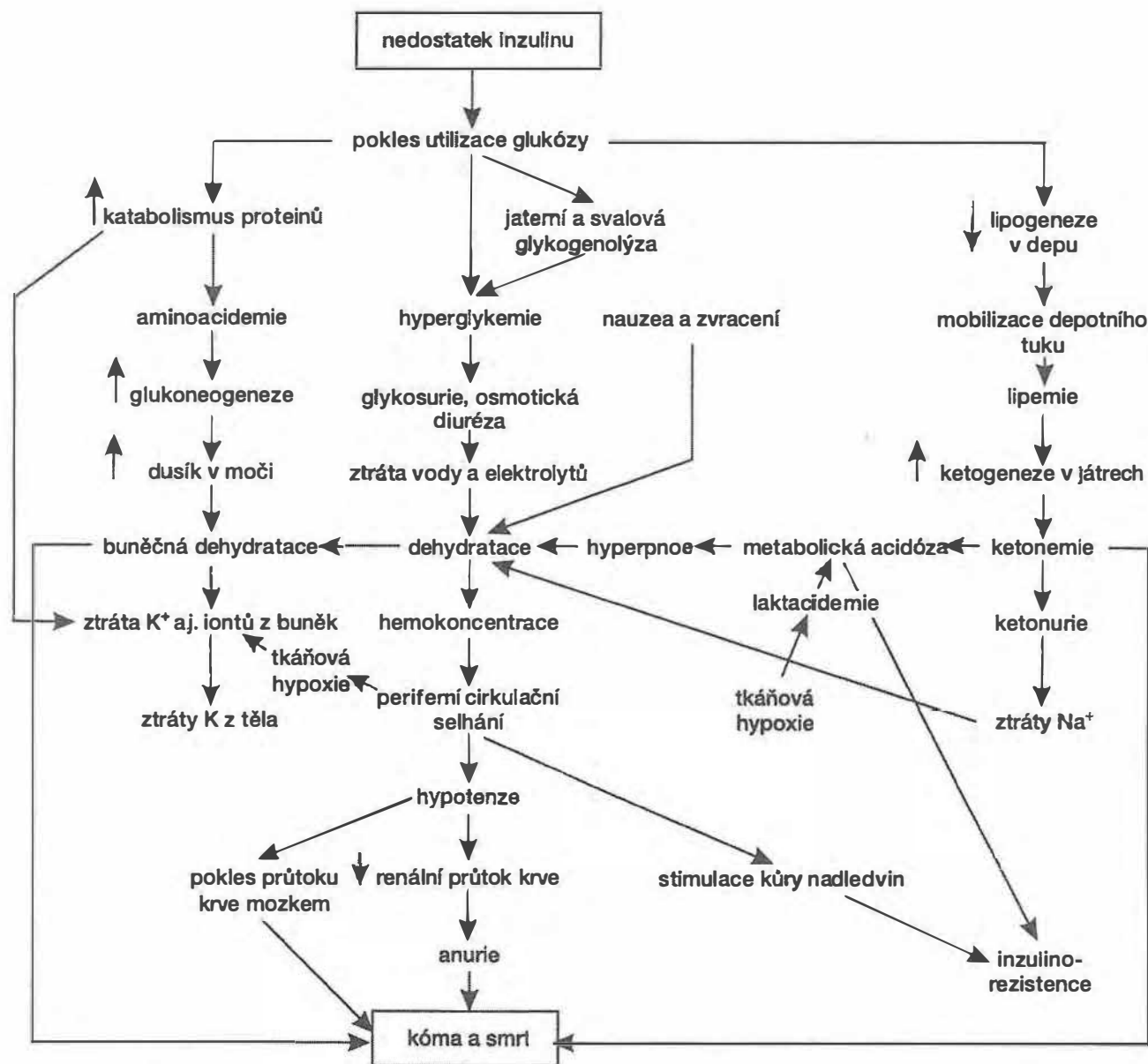
Nedostatek inzulínu, ať už absolutní (IDDM), nebo relativní (NIDDM), vede k hyperglykemii, protože glukóza se nedostatečně využívá v buňkách tkání.

Účinky glukagonu a somatostatínu

Glukagon má účinek **glykogenolytický** (vyvolává rozpad glykogenu v játrech a následné uvolnění glukózy), **glukoneogenetický** (vyvolává tvorbu glukózy z aminokyselin), **lipolytický** (uvolňuje mastné kyseliny z tukové tkáně) a **ketogenní** (zvyšuje tvorbu ketolátek v játrech využívajících mastné kyseliny).

Mechanismus jeho účinku spočívá ve stimulaci adenylátcyklázy a v tvorbě cAMP v cílových tkáních. To v játrech vede k aktivaci proteinkinázy a pak fosforylázy a poté k rozpadu glykogenu (viz obr. 14.1). Glukagon nevyvolává rozpad glykogenu svalového.

Somatostatin inhibuje sekreci inzulínu a glukagonu (a též pankreatického polypeptidu, PP) parakrinním mechanismem přímo v Langerhansových ostrůvcích.



Obr. 14.6 Přehled metabolických poruch při diabetu (upraveno podle Teppermana, 1966)

14.5 Ostatní hormony ovlivňující bezprostředně homeostázu

Kromě endokrinních žláz, které jsou bezprostředně zapojeny (jednoduchými zpětnými vazbami) do homeostatických regulací (např. osmolality, kalcemie, glykemie), se do homeostatických reakcí zapojují hormony tvořené žlázami regulovanými adenohipofýzou při uplatnění složité zpětné vazby. Jsou to zejména:

- **aldosteron** (z kůry nadledvin) – retence sodíku, ztráty draslíku,
- **kortizol** (z kůry nadledvin) – totéž s 1/3000 účinností aldosteronu (viz dále).

14.5.1 Játra – somatomediny

Somatomediny (SM) vznikají v játrech a v menší míře i v jiných tkáních pod vlivem hypofyzárního STH.

Jsou to peptidy: jeden je neutrální (SMA, inzulínu podobný růstový faktor II, IGF II, 67 aminokyselin) a druhý je bázičkový (SMC, IGF I, 70 aminokyselin).

SM zprostředkovávají růstové účinky STH tím, že zvyšují zabudovávání sulfátu (SO_4^{2-}) do chrupavek. SMC (IGF I) zpětnovazebně inhibuje sekreci STH, z části stimulací sekrece hypotalamického somatostatínu. Kromě růstového účinku mají SM i účinky metabolické.

14.5.2 Srdce – atriový natriuretický peptid (ANP)

ANP představuje skupinu peptidů o 22–28 aminokyselinách.

Vznikají v buňkách srdečních předsíní (v myocytech) při jejich natažení. Příčinou může být expanze ECT (např. při retenci sodíku a tím zvýšení krevního objemu) nebo selhávání činnosti srdce, kdy v předsíních stoupá krevní tlak.

V ledvinách vyvolávají **natriurézu** nejen zvýšením filtrační frakce, ale i účinkem na dřevňová vasa recta a působením na distální tubulus, (jsou dlouho hledaným „natriuretickým hormonem“).

14.5.3 Ledviny

14.5.3.1 Ledviny: renin-angiotenzin-aldosteron (RAA)

RAA je významným faktorem v řízení krevního tlaku. **Renin** je proteolytický enzym vznikající v juxtamedulárním aparátu ledvin. Působí v krvi na **angiotenzinogen** (globulin z jater o m. h. 60 000) a odštěpuje z něj **angiotenzin I** (12 aminokyselin), fyziologicky inertní, který se konvertujícím enzymem mění na angiotenzin II.

Angiotenzin II je velmi účinným **presorickým působkem**. Konstrikcí periferních arteriol zvyšuje periferní rezistenci. Navíc **stimuluje sekreci aldosteronu** v kůře nadledvin a tak se podílí na sodíkové homeostáze (viz kap. 12).

14.5.3.2 Ledviny: erythropoetin (EP)

EP je glykoprotein vznikající z 80–90 % v ledvinách. Extrarenálně se tvoří v játrech a makrofázích. Tvorba EP (viz kap. 4) se zvyšuje hlavně při hypoxii, stimulačně působí i katecholaminy a prostaglandiny.

EP **stimuluje tvorbu proerytroblastů** z kmenové buňky. Tím zvyšuje celkový objem erytrocytů v krvi a tak i nabídku kyslíku hypoxickým tkáním.

14.5.4 Cévní hormony: endoteliny a EDRF (NO)

Cévní stěna (endotel) kromě reakcí na jiné hormony při regulaci TK (angiotenzin II, ADH, katecholaminy) produkuje sama dva hormony, které se podílejí na regulaci vazokonstrikce, resp. vazodilatace, a tak i na regulaci TK.

Endotelin je peptid o 21 aminokyselinách se dvěma disulfidickými můstky. Vyplavuje se z endotelií cévní stěny při rozpětí artérií a má silně **vazokonstrikční efekt**. Podílí se i na **regulaci normálního krevního tlaku**.

V těle jsou endoteliny přítomny ve třech formách: ET₁ v mozku, ledvinách a v endotelu, ET₂ ve střevě a ET₃ ve střevě a v nadledvinách. Jejich funkce mimo cévy není známa.

Z endotelu odvozený relaxační faktor (EDRF) (endothelium-derived relaxing factor) **neboli NO** je působek vznikající v endotelu stěny cév po vazodilatačních podnětech (např. acetylcholinu) a vyvolávající – na rozdíl od endotelinu – **vazodilataci**.

Nedávno se potvrdilo, že EDRF je vlastně oxid dusnatý: vzniká působením enzymu NO syntázy na aminokyselinu arginin za současného vzniku aminokyseliny citrulinu. NO působí na svalové buňky stěny cév relaxačně.

14.5.5 Gastrointestinální hormony

Gastrointestinální hormony jsou skupinou peptidových hormonů vznikajících ve stěně žaludku a tenkého střeva, které ovlivňují jednak funkci orgánů trávicího ústrojí a mají i vzdálené endokrinní účinky (viz kap. 8). Jejich homeostatický účinek spočívá v tom, že zprostředkovávají reakce organismu na příjem potravy. Do této skupiny řadíme:

1. gastrin,
2. cholecystokinin (CCK),
3. sekretin,
4. žaludeční inhibiční peptid (GIP, gastric inhibitory peptide),
5. látka P,
6. enkefaliny,
7. neurotenzin,
8. motilin,
9. somatostatin,
10. bombezin,
11. enteroglukagon.

14.6 Další hormony difuzního endokrinního systému

(Netvoří se v ohraničených endokrinních žlázách.)

Histamin je jednoduchá sloučenina vznikající dekarboxylací aminokyseliny histidinu. Je přítomen v těch částech mozku, kde jsou histaminoergní neurony.

Ve tkáních jsou dva druhy receptorů pro histamin, H_1 a H_2 . V žaludku se histamin významně podílí na sekreci žaludeční šťávy (a proto se blokátory H_2 receptorů používají v léčbě žaludečního vředu).

Histamin má **vazodilatační účinky** a ovlivňuje **permeabilitu kapilár**: podílí se na zánětlivých a alergických reakcích (histaminové zvýšení permeability kapilár vede ke vzniku otoků).

Serotonin (5-hydroxytryptamin) vzniká dekarboxylací aminokyseliny tryptofanu. Má silné **vazokonstriční účinky**. Je přítomen v mozku (např. ncl. raphe), játrech, ledvinách a v žaludku. Zdrojem serotoninu jsou i trombocyty a tzv. enterochromafinní buňky střeva.

Melatonin je derivát serotoninu: je přítomen v mozku, zejména v epifýze, a je tvořen N-acetyl-5-metoxytryptaminem. Nejvýraznější charakteristikou melatoninu je **denní rytmus** jeho přítomnosti v krvi (viz kap. 16.6.2).

Leptin je proteohormon z tukové tkáně, aktivující u zvířat centrum sytosti v hypotalamu a snižující příjem potravy. Rezistence je patrně jednou z příčin obezity.

14.7 Systém hypotalamo-hypofyzární

Hypotalamo-hypofyzární systém se skládá z **hypotalamu** (produkujícího RH, IH, ADH a oxytocin), **adenohypofýzy** (předního laloku hypofýzy – produkujícího tropní hormony), **neurohypofýzy** (zadního laloku hypofýzy) a **spojení** mezi adenohypofýzou a neurohypofýzou a hypotalamem.

Adenohypofýza je uložena v tureckém sedle (sella turcica) kosti klínové a je ektodermového původu. Pochází z tzv. Rathkeho výchlípky orofaryngu. Při vývoji cestuje směrem k bazi mozkové kde se spojuje s neurohypofýzou v jeden anatomický orgán. Celá žláza zůstává ve spojení s hypotalamem stopkou hypofýzy, kterou jsou jednak do neurohypofýzy transportovány axonálním tokem hypotalamické hormony oxytocin a antidiuretický hormon (a současně nervové vzruchy vedoucí k jejich sekreci), jednak se portálním oběhem transportují regulační hormony pro adenohypofýzu.

Spojení mezi hypotalamem a adenohypofýzou tvoří systém tzv. **portálních hypofyzárních cév**. Ty z primární kapilární pleteně v oblasti hypotalamu procházejí stopkou hypofýzy a v adenohypofýze tvoří sekundární pletěň kapilár. Při průchodu hypotalamem se krev obohacuje o hypotalamické hormony (regulační hormony – RH, RF – releasing factors), které pak v adenohypofýze vyvolávají stimulaci nebo inhibici (IH) sekrece hormonů adenohypofýzy.

14.7.1 Hypotalamické regulační hormony (RH a IH)

1. **Somatotropin inhibující hormon**, GHIH, somatostatin (peptid o 14 aminokyselinách).
2. **Somatotropin stimuluující hormon**, STH-RH, GHRH, (peptid o 44 aminokyselinách).
3. **Prolaktin inhibující hormon**, PIH neboli dopamin (katecholamin).
4. **Adrenokortikotropin stimuluující hormon**, CRH (peptid o 41 aminokyselinách).
5. **Tyreotropin stimuluující hormon**, TRH (peptid o 3 aminokyselinách).
6. **Gonadotropiny stimuluující hormon**, GnRH (peptid o 10 aminokyselinách).

Hypotalamické regulační hormony vyvolávají v adenohipofýze sekreční reakce ve specifických sekrečních buňkách, které lze podle produkovaného hormonu (což lze prokázat podle velikosti granul v elektronovém mikroskopu nebo imunohistochemickým průkazem hormonů) a též podle klasického barvení hematoxilin-eozinem dělit na:

somatotropy (acidofilní) – 50 % buněk – STH,
laktotropy (acidofilní) – 10–25 % buněk – PRL,
kortikotropy (bazofilní) – 15–20 % buněk – ACTH,
tyrotropy (bazofilní) – 10 % buněk – TSH,
gonadotropy (bazofilní) – 10–15 % buněk – LH, FSH.

14.7.2 Hlavní hormony adenohipofýzy

1. **Růstový hormon**, somatotropin, STH, GH₁ 191 aminokyselin; m. h. 21 500.
2. **Prolaktin**, PRL₂ 198 aminokyselin; m. h. 22 000.
3. **Adrenokortikotropní hormon**, adrenokortikotropin, ACTH, 39 aminokyselin; m. h. 4500.
4. **Tyreotropní hormon**, tyreotropin, TSH, podjednotky alfa 89 aminokyselin; podjednotky beta 112 aminokyselin; m. h. 28 000.
5. **Luteinizační hormon**, lutropin, LH, podjednotky alfa 89 aminokyselin; podjednotky beta 115 aminokyselin; m. h. 29 000.
6. **Folikuly stimuluující hormon**, folitropin, FSH, podjednotky alfa 89 aminokyselin; podjednotky beta 115 aminokyselin; m. h. 29 000.

Prvé tři hormony jsou peptidy, druhé tři glykoproteiny – složené ze dvou podjednotek, alfa a beta, přitom podjednotky alfa jsou ve všech výše zmíněných hormonech stejné (a také jsou stejné v lidském placentárním choriovém gonadotropinu, hCG).

14.7.2.1 Adenohipofyzární hormony s přímým tkáňovým účinkem

Růstový hormon – (somatotropní hormon, STH, GH, somatotropin)

STH je polypeptid o 191 aminokyselinách (m. h. 21 500), který vzniká v adenohipofyzárních somatotropech, patřících k acidofilním buňkám, barvících se kyselými barvivy, (např. eozinem). STH vzniká z prekurzoru o m. h. 28 000 (pre-STH), který se také secernuje do krve, ale nemá fyziologický účinek.

Regulace sekrece STH

Sekrece STH z adenohypofýzy je řízena dvěma hypotalamickými RH: **somatostatinem inhibičně a GHRH (STH-RH) stimulačně**.

Kromě této základní regulace nebo jejím prostřednictvím se na regulaci sekrece STH podílí řada dalších faktorů (tab. 14.2).

Tab. 14.2 Další vlivy na sekreci STH

<i>vlivy na sekreci STH</i>	
<i>stimulační</i>	<i>inhibiční</i>
stres, hypoglykemie	glukóza
příjem potravy	dopaminergní antagonisté
arginin, dopamin	
beta-adrenergní agonisté	

STH se do krve vyplavuje v nárazech, pulzech, přicházejících vždy po několika hodinách, a to zejména po začátku spánku. Noční vyplavení STH představuje téměř 70 % jeho celodenní sekrece („roste se ve spánku“).

Účinek STH

Hlavním účinkem STH je stimulace růstu. Toho se dosahuje jednak přímým účinkem STH cestou cAMP (viz obr. 14.1) – účinek metabolický, jednak nepřímě, stimulací tvorby somatomedinů v játrech – proteosyntetický účinek a v menší míře tvorbou růstových faktorů i v jiných tkáních (IGF I, IGF II).

Proteosyntézu (nezbytnou pro růst) podporuje zvýšeným zabudováním aminokyselin do proteinů a také zrychluje transkripci (přepis genetické informace z DNA do mRNA) a translaci (proteosyntézu vyvolávanou mRNA).

Homeostatický účinek STH je komplexní: **anabolický** se projevuje v proteosyntéze, **katabolický** v lipomobilizaci (rozpadu tělesných lipidů s uvolněním mastných kyselin). Vysoké koncentrace STH vyvolávají **hyperglykémii**.

Fyziologický význam tohoto hyperglykemizujícího působení STH (vyvolaný postreceptorovou poruchou účinku inzulínu) by mohl být v upřednostňování transportu aminokyselin do buněk.

Celkově STH vyvolává **pozitivní bilanci** dusíku a fosforu, pokles hladiny močoviny a aminokyselin v krvi, ale též **zadržetí Na^+ a K^+** nezávislé na aldosteronu.

Prolaktin, PRL

PRL je polypeptid o m. h. 22 000 a 198 aminokyselinách. Tvoří se v laktotropech adenohypofýzy, které patří rovněž k acidofilním buňkám, obdobně jako somatotropy. Také PRL vzniká z větší prekurzorové molekuly (m. h. 40–50 000), a i ta se secernuje do krve.

Regulace sekrece PRL

Hlavní hypotalamická regulace sekrece PRL je **inhibiční**, zprostředkovaná **dopaminem** (PIH).

Proto se po přerušení hypofyzární stopky sekrece PRL zvyšuje.

Sekrece PRL je pulzová, epizodická a PRL má hlavní sekreční vrchol ve spánku: nejvyšších hodnot sekrece PRL dosahuje časně ráno.

Účinky PRL

Hlavním účinkem PRL je **stimulace laktace** po porodu.

V těhotenství PRL připravuje mléčnou žlázu pro laktaci v souhře s ostatními těhotenskými hormony: estrogeny, progesteronem, kortizolem a inzulinem. U samců je PRL přídatným růstovým faktorem pro prostatu a pro některé další vnitřní pohlavní orgány.

Adrenokortikotropní hormon (ACTH)

Je látkou stimulující růst kůry nadledvin, zejména proliferaci buněk zona fasciculata a reticularis. Významně se podílí na **regulaci kortikoidů**.

14.7.2.2 Systém proopiomelanokortinový (POMC)

Proopiomelanokortin (POMC) vzniká v mozku (adenohypofýza) jako pre-POMC: po odštěpení signálního peptidu z něj vzniká jako hlavní produkt **ACTH**, dále **beta-endorfin** a **met-enkefalin**. Dále dva **lipotropiny** (**LPH, beta a gama**) a tři **melanocyty stimulující hormony** (**alfa, beta a gama MSH**).

POMC systém je zde probírán proto, že v jeho rámci vzniká jeden z hlavních adenohypofyzárních hormonů, **adrenokortikotropin, ACTH**. Jinak je POMC jen jedním ze tří prekurzorů opioidních peptidů. Patří sem též prodynorfin a proenkefalin.

Účinky lipotropinů a MSH u člověka nejsou známy: u nižších obratlovců (obojživelníků) MSH vyvolává expanzi zrn pigmentu v melanoforech a tím ztmavnutí kůže podmíněně prostředím.

14.7.2.3 Žlázy regulované tropiny adenohypofýzy

Tři endokrinní žlázy (kůra nadledvin, štítná žláza, gonády – varlata nebo vaječníky) jsou řízeny **tropními hormony** adenohypofýzy, tropiny. Systémem složité zpětné vazby se uplatňují tři hladiny hormonálních regulátorů – *hypotalamické regulační hormony, adenohypofyzární tropiny a hormony periferních žláz*. Působí i *centrální nervová regulace* – upravováním sekrece hypotalamických RH. Konečná úroveň regulace je v *buňkách* (metabolický účinek periferních hormonů).

Ve zpětných vazbách složitého typu hladina hormonů periferní žlázy (např. kortizolu) působí zpětně a inhibuje sekreci adenohypofyzárního tropinu (ACTH) i hypotalamického hormonu.

Kůra nadledvin

Nadledviny jsou párová endokrinní žláza uložená na horních pólech ledvin. Lidské nadledviny váží kolem 8–10 g a jsou složeny ze žluté (barva je dána přítomností lipidů) kůry (90 % objemu nadledvin) a červené (barva je dána silným prokrvením) dřene (10 %).

Kůra nadledvin je mezodermálního původu a jako zřetelný orgán je přítomna již u 2měsíčních plodů. Podle histologického obrazu se skládá ze tří vrstev (od povrchu dovnitř):

- **zona glomerulosa** – (povrchové buňky tvoří klubíčka) – sekrece aldosteronu,
- **zona fasciculata** – (další vrstva buněk tvoří sloupce) – tvorba androgenů a kortizolu,
- **zona reticularis** – (síťové uspořádání) – tvorba androgenů a kortizolu.

Obě vnitřní zóny (fasciculata a reticularis) jsou řízeny CRH-ACTH, zevní zóna (glomerulosa) secernuje aldosteron pod vlivem angiotenzinu II. Všechny tři zóny mají buňky vybavené sérií steroidogenních enzymů, které provádějí jednotlivé postupné kroky v biosyntéze hormonů kůry nadledvin z cholesterolu.

Účinky aldosteronu

Aldosteron je hlavní steroidní hormon kůry nadledvin ovlivňující metabolismus minerálů (**mineralokortikoid**). Jeho nejdůležitější funkcí je **udržování normální hladiny sodíku a draslíku v krvi a udržování objemu ECT**.

Vazbou na receptory buněk sběracích kanálků a distálních tubulů zvyšuje zpětnou resorpci sodíku do ECT (osmoticky následuje voda) a exkreci draslíku do lumen (viz kap. 12).

Neléčená porucha sekrece mineralokortikoidů či zničení příslušné tkáně vede ke ztrátám sodíku i chloridů, vzestupu draslíku, tím k poklesu ECT. Výsledné snížení objemu krve navozuje srdeční selhání a vede během několika dnů ke smrti.

Regulace sekrece aldosteronu

Hlavním regulátorem sekrece aldosteronu je **angiotenzin II** (viz kap. 14.5.4).

Angiotenzin II působí přeměnu cholesterolu na pregnenolon a na další kroky v biosyntéze, zejména na přeměnu kortikosteronu v aldosteron.

Přídavný vliv na sekreci aldosteronu má **ACTH**, a proto se sekrece aldosteronu zvyšuje i při stresu.

Účinky kortizolu

Kortizol je u člověka hlavním **glukokortikoidem** (kortikoidem působícím na metabolismus glukózy).

Označení glukokortikoidy vzniklo v počáteční fázi poznávání kortikoidů, ale dnes se ví, že i klasické „glukokortikoidy“ mají účinek mnohem širší.

Ve tkáních se vážou na specifické „glukokortikoidní“ receptory, které jsou v cytoplazmě (obr. 14.2), navozují syntézu proteinů, které pak v tkáních vyvolají **stimulační** nebo **inhibiční** reakce, podle povahy cílové tkáně. V některých tkáních mají účinek **stimulační** (např. v játrech), v jiných tkáních mají účinek **inhibiční** (např. ve tkáni lymfatické).

V plazmě je kortizol převážně (75 %) vázán na specifický vazebný protein (CBG, cortisol binding globulin) a na albumin (15 %): jen asi 10 % celkového kortizolu v plazmě cirkuluje jako kortizol volný.

Hlavní účinky kortizolu lze rozdělit do tří kategorií:

1. Účinky kortizolu na intermediární metabolismus

V játrech kortizol zvyšuje **glukoneogenezu** a potencuje účinek i jiných glukoneogenetických hormonů (glukagonu, katecholaminů). **Zvyšuje tvorbu glykogenu** (což závisí na přítomnosti inzulínu). Kortizol **snižuje vychytávání glukózy** ve svalech a v tuku: tím šetří glukózu vitálně nezbytnou pro mozek. V tukové tkáni kortizol **zvyšuje lipolýzu** – uvolnění mastných kyselin a glycerolu a jejich další využití.

Při hypersekreci kortizolu nebo při léčbě kortikoidy se (díky zvýšené nabídce mastných kyselin) selektivně zvyšuje podíl tukové tkáně v oblasti hlavy (měsíkový obličej) a hrudníku.

Z homeostatického hlediska je významné, že nadbytek kortizolu vede k **hyperglykemii** (tzv. steroidní diabetes, když dojde k vyčerpání B-buněk) a nedostatek k **hypoglykemii** (pro zástavu glukoneogeneze).

2. Proteokatabolické účinky kortizolu

Kortizol má obecné **proteokatabolické** účinky: v některých tkáních inhibuje tvorbu proteinů a zrychluje jejich rozpad. To nastává zejména v **pojivové tkáni**.

Kůže se při nadbytku kortizolu ztenčuje a rovněž vznikají strie (rozestupy povrchných vrstev kůže s obnažením vaskulárních hlubších vrstev – proto jsou rudé). Zpomaluje hojení ran. V kostech nadbytek kortizolu působí proti tvorbě a mineralizaci kostí.

V **imunitním systému** kortizol navozuje involuci tkání, snižuje počet eozinofilních leukocytů a lymfocytů. Snižuje tak rezistenci vůči infekcím.

3. Protizánětlivé účinky kortizolu

Kortizol se používá při léčbě specifických zánětů (např. revmatoidní artritida), kdy sice neléčí příčinu, ale potlačuje zánětlivé projevy. Stejně tak působí i na zánětlivé projevy při alergických reakcích.

Při tomto využití kortikoidů je třeba mít na paměti jejich proteokatabolický účinek.

Účinky korových androgenů

Oba korové androgeny, **dehydroepiandrosteron** a **androstendion**, mají fyziologicky jen slabý androgenní účinek (virilizační, zbytnění svalů, ochlupení, libido, poten-

ce). V periferních tkáních se přeměňují na vysoce účinný **testosteron a dihydrotestosteron**.

Hlavním prekurzorem testosteronu je androstendion.

Korové androgeny působí **proteoanabolicky** a do jisté míry kompenzují proteolytický účinek kortizolu.

Při enzymových defektech v kůře nadledvin a útlumu sekrece kortizolu a zpětnovazebném zvýšení sekrece ACTH se může sekrece korových androgenů zvyšovat, což se u žen projeví jako **adrenogenitální syndrom** (hirsutismus, amenorea, růst svalů).

Regulace sekrece kortizolu a androgenů

Hlavním regulátorem sekrece kortizolu a androgenů je adenohipofyzární **ACTH**.

ACTH v kůře nadledvin (hlavně ve dvou vnitřních vrstvách) aktivuje enzym fosfoproteinkinázu, která zahajuje steroidogenezu (tvorbu steroidních hormonů kortizolu a androgenů) tím, že přeměňuje cholesterol na pregnenolon.

Sekrece kortizolu je:

1. **epizodická** (pulzní) a **cirkadiánní** (zhruba denní, 24hodinový rytmus sekrece ACTH s hlavním vrcholem časně ráno),
2. **stresová** (vyvolaná hypersekrecí ACTH).

Zpětnovazebná **inhibice** sekrece ACTH je způsobena zvýšenou hladinou kortizolu (ta se neuplatňuje při stresovém zvýšení sekrece ACTH).

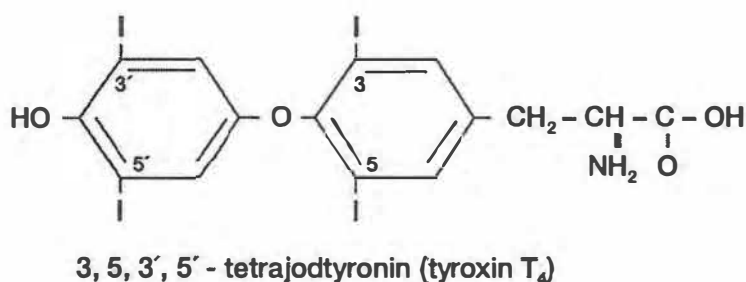
Štítná žláza

Štítná žláza je mezi endokrinními žlázami výjimečná v tom, že tvorba hormonů (tyroxinu a trijodtyroninu) je závislá na **přívodu jodu** potravou nebo vodou.

Tvoří ji dva laloky spojené istmem a je uložena na přední straně chrupavky štítné laryngu. Štítná žláza dospělého člověka váží 15–20 g. Je složena z folikulů, jejichž stěna je tvořena folikulárními buňkami, které vyplňuje koloid, tj. zásoba hormonů ve vazbě na protein, **tyreoglobulin**. Zásoba hormonů v tyreoglobulinu normální štítné žlázy stačí asi na 100 dní. Mezi folikuly jsou uloženy parafolikulární buňky secernující kalcitonin (viz kalcitropní hormony).

Štítná žláza aktivně vychytává jod z krve jako anorganickou sůl (jodid sodný nebo draselný), enzymem peroxidázou z něj tvoří „aktivní intermediární produkt“ (o jehož povaze se vedou diskuze) a ten pak zabudovává do tyrozinové molekuly bílkoviny tyreoglobulinu, syntézované ve folikulárních buňkách. Jodované tyrozinové zbytky (monoiodtyrozin = MIT, diiodtyrozin = DIT) se kondenzují a tvoří jodtyroniny (obr. 14.7):

- MIT + DIT = trijodtyronin (T_3),
- DIT + DIT = tetrajodtyronin (tyroxin, T_4).



Obr. 14.7 Vzorec tyroxinu a trijodtyroninu

Vytvořený tyreoglobulin obsahující T₃ a T₄ je skladován v koloidu v lumen folikulů. Po sekrečním podnětu (TSH) se endocytózou vrací do buněk, kde působením proteolytického enzymu (lyzozomální proteáza) se T₃ a T₄ uvolňují a exocytózou přecházejí do krve.

Regulace sekrece hormonů štítné žlázy

Hlavním faktorem v regulaci biosyntézy hormonů štítné žlázy je **hypotalamický TRH a hypofyzární TSH**.

TSH se vyplavuje v pulzech a také v denním rytmu, nejvyšších hladin dosahuje v noci. Vysoké hladiny trijodtyroninu a tyroxinu inhibují sekreci TSH (zpětná vazba složitěho typu). Hladiny TSH se proto zvyšují při poškození štítné žlázy (při periferní hypotyreóze) a naopak se snižují při hypertyreóze, kdy je též utlumena reakce hladiny TSH na TRH.

TSH působí ve štítné žláze po vazbě na specifické receptory folikulárních buněk, aktivuje membránovou adenylátcyklázu a tvorbu cAMP. TSH stimuluje transport jodu, jakož i organifikaci jodu (zabudování jodu do tyrozinových zbytků v tyreoglobulinu). TSH působí rychlou aktivací proteolýzy koloidu a sekreci hormonů.

Jod je nezbytnou součástí potravy a v oblastech, které nemají přirozené zdroje jodu (např. mořské ryby) se přijímá většinou prostřednictvím jodidované kuchyňské soli.

Účinky hormonů štítné žlázy

Hormony štítné žlázy jsou v krvi vázány na bílkoviny, TBG (tyroxin vázající globulin), TBPA (tyroxin vázající prealbumin) a na albumin (HSA). Jen 0,04 % tyroxinu a 0,4 % trijodtyroninu jsou ve volné formě. Volné hormony jsou fyziologicky účinné, a to včetně zpětnovazebného působení v adenohypofýze (tlumení sekrece TSH). Normální hladina celkových hormonů štítné žlázy v krvi je kolem 100 nmol/l u ty-

roxinu a 1,8 nmol/l u trijodtyroninu. Ve tkáních se tyroxin metabolizuje enzymem monodejodázou na účinnější trijodtyronin, a když toho není zapotřebí – není v zájmu organismu, aby se udržoval vysoký metabolismus – tyroxin se metabolizuje na reverzní trijodtyronin (rT₃) postrádající biologické účinnosti.

Trijodtyronin a tyroxin pronikají plazmatickou membránou do buněk, vážou se na cytosolový transportní protein (cytosolový receptor) a s ním jsou transportovány do jádra buněk, kde působí na jaderné receptory, podobně jako steroidní hormony. Další buněčnou organelou, na kterou hormony štítné žlázy působí, jsou mitochondrie, kde stimulují energetický metabolismus.

Ve vývoji člověka se hormony štítné žlázy nejprve uplatňují jako významný **morfo-genetický (diferenciační) faktor**. Už v intrauterinním období a pak hned po narození působí hormony štítné žlázy zejména na vývoj lidského mozku. Plod je závislý na syntéze vlastních hormonů (mateřské hormony nestačí), proto těžké poruchy (atyreóza) vedou k poškození mozku a vzniku **kongenitálního kretenismu**.

Také u novorozenců je trijodtyronin a tyroxin nezbytný pro vývoj mozku: proto se u všech ohrožených novorozenců musí stanovit v krvi tyroxin nebo TSH. Novorozenci s nedostatkem hormonů štítné žlázy, pokud nejsou ihned po narození léčeni substitucí hormonem, trpí ireverzibilní mentální retardací.

Hlavní účinek hormonů štítné žlázy je **metabolický: zvyšují přeměnu látek a spotřebu kyslíku** ve všech tkáních těla kromě mozku, sleziny a varlat, kde nejsou příslušné receptory (mozek je tím chráněn před nedostatkem kyslíku při celkovém hypermetabolismu).

V **srdci** mají hormony štítné žlázy **pozitivně chronotropní** (zvýšení frekvence) a **pozitivně inotropní** (zvětšení síly stahů) účinek. Projevem hypothyreózy je **bradykardie** a snížení srdečního výdeje. Hypertyreóza je naopak provázena **tachykardií**.

Účinky na srdce jsou podobné účinkům katecholaminů: hormony štítné žlázy zvyšují počet receptorů (adrenoreceptorů) pro katecholaminy v srdci.

Důsledkem hypermetabolického (spotřebu kyslíku zvyšujícího) působení hormonů štítné žlázy je **zvýšení krvetvorby**, zprostředkované erythropoetinem.

Hormony štítné žlázy **potencují působení jiných hormonů** (např. kortizolu) v buňce.

Kromě toho hormony štítné žlázy **zrychlují reflexní odpověď** (diagnosticky je využitelné prodloužení doby reflexu Achillovy šlachy při hypothyreóze).

Nadbytek hormonů může vést k **urychlení resorpce kostí** a k následné osteoporóze, zejména u starších lidí.

Hormony štítné žlázy působí na krevní a tkáňové lipidy: při hypothyreóze cholesterolemie stoupá a při hypertyreóze klesá.

Nepodařilo se však dosud léčit následky hypercholesterolemie (aterosklerózu) hormony štítné žlázy.

14.8 Cyklické fenomény v hormonálních reakcích

Většina hormonů se netvoří kontinuálně, ale v určitých rytmech. Hlavně je to **rytmus denní**, spojený s rytmickým střídáním spánku a bdění, tmy a světla.

Přechod od minima do maxima denní hladiny není plynulý. Hormony se secernují v pulzech, epizodicky. Nahromadění těchto epizod do určité denní doby pak je projevem denního rytmu. Příkladem jsou: zvýšená sekrece **ACTH** v časných ranních hodinách, která je následována zvýšením hladiny kortizolu. **STH** je secernován v několika denních pulzech, z nichž nejvýraznější nastává asi 2 hodiny po usnutí.

Jakoby adenohipofýza „ekonomizovala“ svou činnost: růstový podnět v klidu, v noci a akční podnět ráno po probuzení.

PRL má přes den jen slabé pulzy, ale 3–4 velké pulzy se objevují v noci v druhé polovině spánku a po jeho skončení.

14.9 Reflexní regulace

Některé hormonální reakce jsou zdánlivě antihomeostatické. Jde hlavně o reakce, které uspořádávají reakci organismu na silné zevní podněty. Tak reaguje především dřeň nadledvin: ta jednak ovlivňuje homeostatické děje (podílí se na udržování TK), ale výrazně se uplatňuje při mimořádných situacích, kdy homeostázu vychyluje pro organismus užitečným směrem. Je to při **poplachové reakci**, která je první fází reakce stresové. **Stresová reakce** je charakterizována hlavně zvýšenou sekrecí ACTH a kortizolu.

14.9.1 Dřeň nadledvin

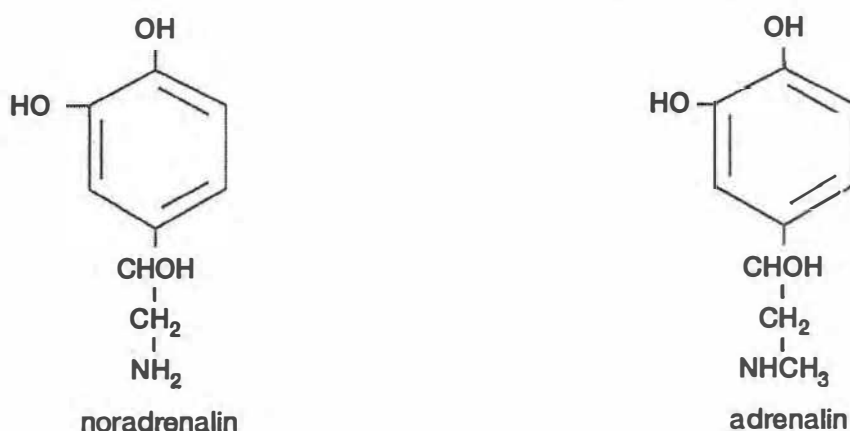
Dřeň je uložena uvnitř nadledvin a představuje asi 10 % jejich objemu. Je specializovanou součástí sympatoadrenálního systému (SAS). Ostatní části tohoto systému mají funkce vysloveně homeostatické (rychle upravují odchylky od normálního stavu v oblasti TK). Aktivace dřeně nadledvin vyvolává takové změny, které směřují k přežití organismu za mimořádných podmínek.

Buňky dřeně nadledvin produkující hormony jsou buňky chromafinní (barvící se chromovými barvivy, kyselinou chromistou) neboli **feochromocyty** (protože se jejich granula obsahující hormony barví kyselinou chromistou hnědě, ř. pheos = hnědý, začernalý). Chromafinní buňky jsou inervovány pregangliovými neurony sympatiku, které na svých synapsích uvolňují jako mediátory acetylcholin a enkefaliny. Fechochromocyty mají charakter modifikovaných postgangliových sympatických neuronů, které ztratily axony a staly se buňkami žlázovými (secernujícími buňkami).

Výchozím materiálem pro syntézu dřevých hormonů – **dopaminu, noradrenalinu a adrenalinu** – je aminokyselina tyrozin, vznikající z fenylalaninu. Biosyntéza dřevých hormonů probíhá v následujících krocích: **fenylalanin-tyrozin-DOPA-dopamin-noradrenalin-adrenalin**.

Všechny tři hormony dřevě nadledvin (dopamin, noradrenalin, adrenalin) vznikají i v ostatních částech SAS a i z nich se uvolňují do krve. Proto jejich hladiny v krvi po odstranění celých nadledvin podstatně neklesají. Dopamin a noradrenalin jsou významnými mediátory (neuromediátory) v dopaminergních a noradrenergních neuronech mozku. Dřevě nadledvin však produkuje do krve též **opioidní peptidy**, odvozené od proenkefalinu.

Hlavním sekrečním produktem dřevě nadledvin u člověka je **adrenalin** (obr. 14.8).



Obr. 14.8 Vzorec noradrenalinu a adrenalinu

Regulace sekrece katecholaminů

Sekrece katecholaminů je spouštěna z feochromocytů uvolněním acetylcholinu ze zakončení pregangliových sympatických vláken. Kromě toho působí na presynaptické neurony řada látek inhibičně (serotonin, met-enkefalin, látka P) nebo stimulačně (angiotenzin II).

Dřevě nadledvin je (spolu s ostatními částmi SAS) **prvým reagujícím orgánem** na zátěžové (stresové) situace (viz dále).

Jen menší část katecholaminů se močí vylučuje jako taková, větší podíl představují jejich metabolity (metanefrin, normetanefrin) a hlavním vylučovaným metabolitem je kyselina vanilmandlová (VMA, 3-metoxy-4-hydroxymandlová kyselina). Hlavním exkrečním produktem vznikajícím z dopaminu je kyselina homovanilová.

Účinky katecholaminů

Katecholaminy mají tři hlavní účinky:

1. **kardiovaskulární,**
2. **účinky na hladké svaly mimo cévy,**
3. **účinky metabolické.**

V kardiovaskulárním systému **zvyšují dráždivost** myokardu a **zvyšují srdeční frekvenci** působením na beta-1-receptory (viz dále). V cévách mohou vyvolávat **vazokonstrikci** působením na alfa-receptory. Součet tří hlavních účinků – zvýšení srdeční frekvence, zvýšení srdečního výdeje a periferní vazokonstrikce – vede ke **zvýšení TK**.

Na hladké svaly působí katecholaminy variabilně: vyvolávají relaxaci i kontrakci svalů dělohy, relaxaci svalů střeva (zpomalují peristaltiku) a relaxaci i kontrakci hladkých svalů močového měchýře a střevních sfinkterů.

Klinicky je zejména významný relaxační účinek na hladké svaly dýchacích cest (využívá se léčebně při astma bronchiale).

Metabolické účinky jsou zprostředkovány převážně beta-receptory a spočívají ve **zvyšování metabolismu a tvorby tepla**. Navozují **glykogenolýzu** v játrech (s uvolněním glukózy) a **lipolýzu** v tukové tkáni (s uvolněním volných mastných kyselin a glycerolu).

Mechanismus účinku katecholaminů

Mechanismus účinku katecholaminů spočívá v aktivaci specifických receptorů (adrenoceptorů) na membránách srdečních, jaterních a jiných buněk. Aktivují adenylát-cyklázu a stimulují tvorbu cAMP.

Adrenoceptory se dělí na dvě hlavní skupiny, alfa a beta. **Alfa-receptory** jsou v cévách, střevě, Langerhansových ostrůvcích pankreatu, kůži (pocení) a v děloze. **Beta-receptory** (s podskupinami beta-1 a beta-2) jsou v srdci, cévách, ledvinách, střevě, Langerhansových ostrůvcích pankreatu, játrech, tukové tkáni a bronchiolích.

14.10 Stres

Stres je nespecifická (stereotypně nastávající) **reakce organismu na zátěžové vlivy** (stresory), které mohou být mentální (strach, vztek), fyzikální (zima, horko), traumatické, ale působí tu i silná námaha, hypoglykemie, hypoxie a podobné změny, které ohrožují organismus. Stresová reakce se dělí do tří fází:

1. **Poplachová reakce** – charakterizovaná okamžitou aktivací SAS a vyplavením katecholaminů: zvýšení TK, glykogenolýza (hyperglykemie), lipolýza, která zajišťuje metabolické substráty (glukózu, volné mastné kyseliny) pro svalovou práci: příprava na „boj nebo útěk“. Současně se aktivuje systém CRH-ACTH-kortizol a zvyšuje se sekrece kortizolu. Aktivují se i ostatní složky POMC systému (viz kap. 14.7.2.2).
2. **Adaptační fáze** – charakterizovaná další aktivací systému POMC a CRH-ACTH-kortizol. Kortizol svým glukoneogenetickým a lipolytickým účinkem (uvolnění mastných kyselin a glycerolu) dále zajišťuje substrát (palivo) pro energetické

reakce. Další účinky kortizolu (proteokatabolický, imunosupresivní, demineralizace kostí) nastávají jen při jeho velkém nadbytku. V této fázi je schopnost organismu odolávat stresu maximální.

3. **Fáze vyčerpání** – když je stres příliš silný nebo trvá příliš dlouho, nebo je sekrece kortizolu nějak narušena (poškození kůry nadledvin) – organismus stresu podléhá (hypotenze, šok, srdeční selhání).

Stresová reakce tak v podstatě zajišťuje udržení homeostázy za mimořádných podmínek. Směřuje k přežití organismu.

Homeostatický charakter stresové reakce je zřejmý z několika lidských stresových fenoménů: je to především **stresová hypertenze**, která zvyšuje fyzickou výkonnost při boji nebo útěku, ale v některých případech může být jednou z příčin hypertenze trvalé (regulace TK na vyšší úrovni se fixuje). Dále je to **stresová hyperfagie**: člověk ve stresu často zvyšuje příjem potravy, aby měl dostatek živin pro stresové reakce, ale opět někdy tato reakce přestřeluje a vede k obezitě. **Stresová imunosuprese** je působena imunosupresivním působením kortizolu a je v pozadí poruch imunity (např. častější nachlazení) při chronickém stresu u lidí. Konečně je možno uvést důsledky stresové reakce v systému POMC-ACTH. Opioidní peptidy z POMC vyvolávají **stresovou analgezii** (snížené pociťování bolesti).

Do hormonální stresové reakce patří také – kromě aktivace SAS a systému CRH-ACTH-kortizol – i zvýšení sekrece vazopresinu (ADH, který se podílí na regulaci TK) a prolaktinu, jenž svým antigonadotropním působením (snížením sekrece LH a FSH) patrně brání početí při dlouhodobém stresu.

14.11 Přehled jednotlivých hormonů a jejich účinků

Do tabulky (tab. 14.3) jsou zařazeny nejen hormony secernované v jednotlivých žlázách s vnitřní sekrecí, ale i látky s celkovým nebo lokálním účinkem vznikající v dalších tkáních (tkáňové hormony).

Tab. 14.3 Přehled jednotlivých hormonů a jejich účinků

<i>místo sekrece</i>	<i>hormon</i>	<i>účinek</i>
hypotalamus	regulační hormony (inhibiční statiny a stimulační liberiny)	ovlivňuje sekreci adenohipofyzárních tropinů
	oxytocinů	působí kontrakci hladké svaloviny
	antidiuretický hormon	ovlivňuje resorpci vody v koncových částech nefronu
	neuropeptid Y (NPY)	vyvolává pocit hladu
neurohypofýza	oxytocin, antidiuretický hormon	vytvořeny v hypotalamu, uvolněny do krve neurohypofýzou
adenohypofýza	růstový hormon, somatotropin	podporuje proteosyntézu nezbytnou pro růst
	prolaktin	stimuluje laktaci po porodu
	adrenokortikotropní hormon, kortikotropin	reguluje sekreci hormonů kůry nadledvin
	tyreotropní hormon, tyreotropin	reguluje sekreci hormonů štítné žlázy a jejího růstu
	luteinizační hormon, lutropin	vliv na sekreci vaječnickových pohlavních hormonů, tvorba žlutého tělíska, u mužů vliv na sekreci testosteronu
	folikuly stimulující hormon, folitropin	podpora růstu vaječnickových folikulů a tvorby ženských pohlavních hormonů, u mužů vliv na růst varlat a tvorbu spermií
slinivka břišní	inzulin	snižuje glykemii, zvyšuje vstup aminokyselin a draslíku do buněk, stimuluje proteosyntézu
	glukagon	zvyšuje glykemii, vyvolává rozpad glykogenu, podporuje tvorbu glukózy z aminokyselin
	somatostatin	inhibuje sekreci zejména inzulinu a glukagonu
	pankreatický polypeptid	inhibuje sekreci pankreatické šťávy a vyvolává relaxaci žlučníku
štítná žláza	trijodtyronin, tyroxin	zvyšují metabolismus a spotřebu kyslíku tkáněmi, zvyšují srdeční frekvenci a sílu srdečních stahů
	kalcitonin	snižuje kalcemii a fosfatemii
příštítná tělíska	parathormon	zvyšuje kalcemii a snižuje fosfatemii
ledviny	kalcitriol	zvyšuje kalcemii a fosfatemii
	renin-angiotenzinový systém	reguluje krevní tlak
	erythropoetin	stimuluje erytropoézu

<i>místo sekrece</i>	<i>hormon</i>	<i>účinek</i>
žaludek, duodenum	gastriny	stimulují tvorbu HCl
	motilin	podporuje sekreci pepsinu
žaludek	ghrelin	vyvolává pocit hladu, stimuluje sekreci somatotropinu
tenké střevo	cholecystokinin (pankreozymin)	podporuje sekreci pankreatické šťávy a vyvolává kontrakce žlučníku
	sekretin	stimuluje tvorbu pankreatické šťávy
	vazoaktivní střevní peptid	relaxace svěračů, inhibuje sekreci gastrinů, zvyšuje průtok krve střevem
	žaludeční inhibiční polypeptid	zvyšuje uvolňování inzulínu, snižuje sekreci HCl
	neurotenzin	snižuje sekreci HCl
střevo, mozek	substance P	zajišťuje přenos bolestivých podnětů, hypotenzní účinek
	bombesin	vliv na sekreci gastrinu, cholecystokininu a vazoaktivního střevního peptidu, vyvolává v hypotalamu pocit sytosti
střevo	enteroglukagon	snižuje sekreci HCl
	enkefaliny	zpomaluje peristaltiku
	PYY (peptid YY ₃₋₃₆)	potlačuje pocit hladu, inhibuje NPY z hypotalamu
srdce	atriový natriuretický peptid	podporuje vylučování sodíku z těla ledvinami
cévní endotel	endotelin	reguluje krevní tlak
	endotelový relaxační faktor (NO)	relaxuje svalové buňky
mozek	endorfiny, enkefaliny	endogenní euforigeny (opioidy), působí např. v bazálních gangliích
ejakulát, plíce, mozek	prostaglandiny	ovlivňují krevní tlak, působí změny napětí hladkých svalů, urychlují hojení ran
kůra nadledvin	aldosteron	podporuje vstřebávání sodíku a vylučování draslíku v konečných partiích nefronu
	kortizol	zvyšuje tvorbu glykogenu a lipolýzu, má proteokatabolické účinky zejména v pojivové tkáni
	dehydroepiandrosteron, androstendion	působí virilizaci, zbytnění svalů a rozvoj ochlupení

<i>místo sekrece</i>	<i>hormon</i>	<i>účinek</i>
dřeň nadledvin	adrenalin	podporuje srdeční frekvenci, srdeční stažlivost, zvyšuje zejména systolickou složku TK, relaxační účinek na hladké svalstvo, ovlivňuje metabolismus
	noradrenalin	povšechný vazokonstrikční účinek, zvyšuje zejména diastolickou složku TK
mozek, játra, ledviny, žaludek	serotonin	vazokonstrikční účinky
epifýza	melatonin	vztah mezi cirkadiánní rytmitou a tvorbou melatoninu, regulace spánku (?)
tuková tkáň	leptin	aktivuje centrum sytosti v hypotalamu

15 Fyziologie rozmnožování a těhotenství

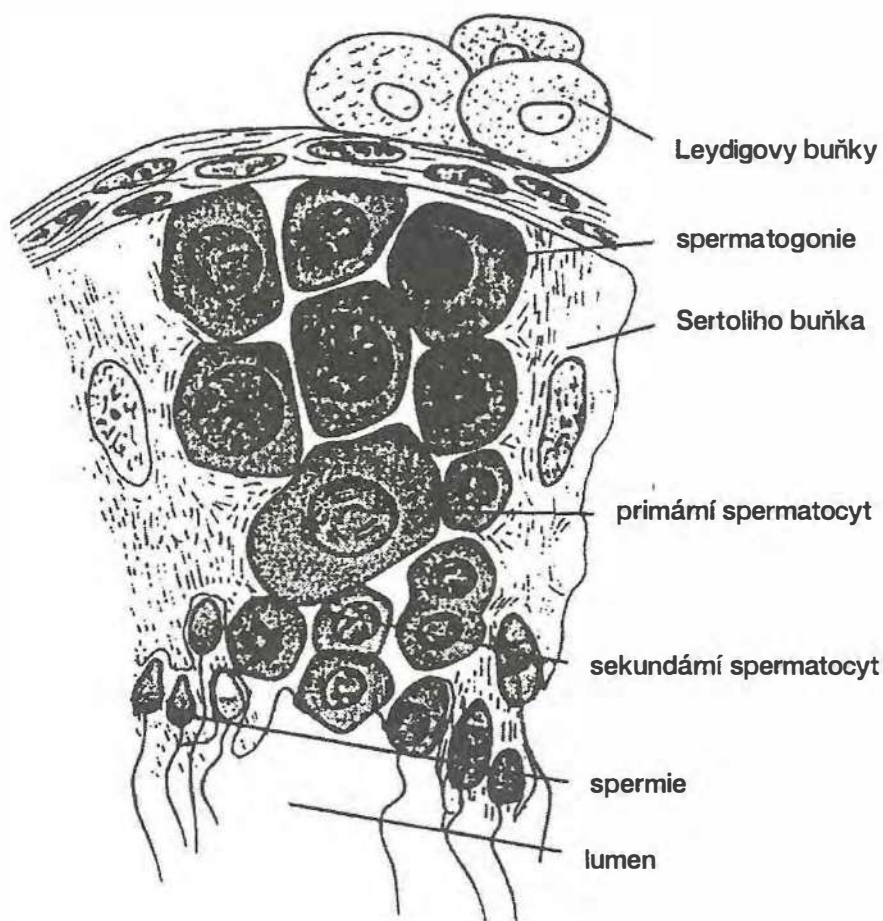
Jednou ze základních vlastností organismu je **rozmnožování**. Nový jedinec (genotypicky i fenotypicky jedinečný) vzniká kombinací genetické výbavy mužské a ženské pohlavní buňky (spermie a vajíčka) při oplození.

15.1 Reprodukční systém muže

Reprodukční systém muže *produkuje pohlavní buňky, vytváří a vylučuje pohlavní hormony a umožňuje pohlavní spojení.*

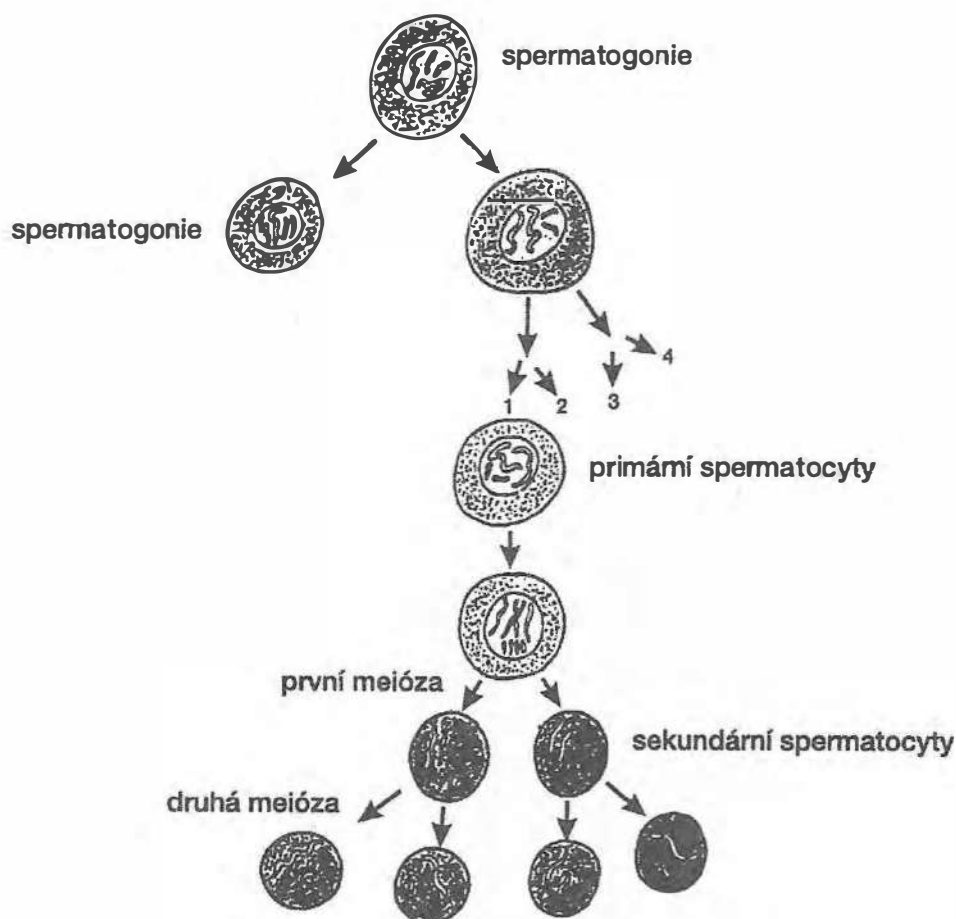
15.1.1 Produkce pohlavních buněk

Pohlavní buňky se tvoří v semenotvorných kanálcích testes (obr. 15.1).



Obr. 15.1 Spermatogeneze (upraveno podle Berne, 1993)

Opakovaným mitotickým dělením spermatogonií (buňky zárodečného epitelu), vznikají primární spermatocyty, které již podléhají **redukčnímu dělení** (meióze). Vytvořené sekundární spermatocyty, spermatidy a posléze spermie obsahují pouze poloviční počet chromosomů – 22 somatických a 1 pohlavní X nebo Y chromosom. Celý proces spermatogeneze trvá asi 70 dnů. I když v určité části kanálku vyžívá postupně jedna generace pohlavních buněk asi v 16denních cyklech, vyztřelé spermie jsou do lumen uvolňovány neustále. Díky prvnímu mitotickému dělení vznikají dvě nové spermatogonie – jedna se dále vyvíjí v 16 zralých spermích (obr. 15.2), druhá je základem nové spermatogeneze. Tím je zajištěna nevyčerpatelnost spermatogonií pro spermatogenezi.

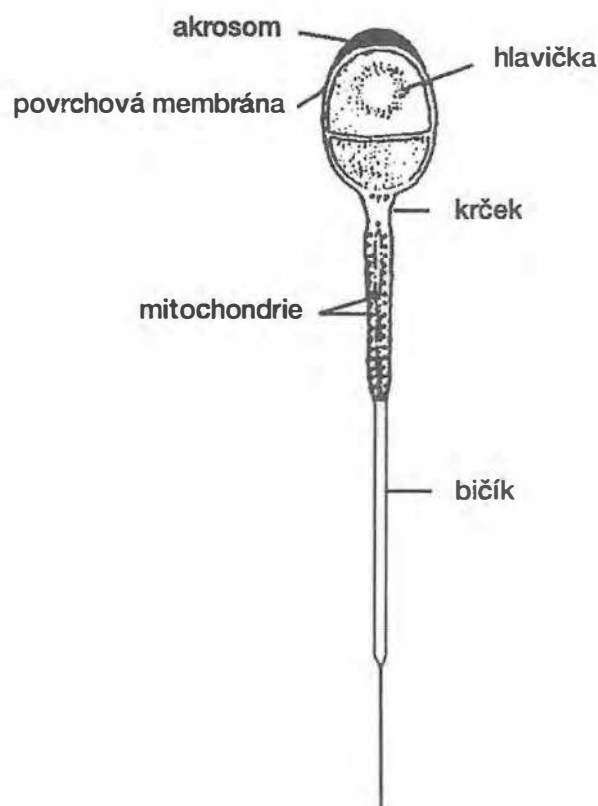


Obr. 15.2 Schéma spermatogeneze (upraveno podle Moffetta, 1993)

Sertoliho buňky, které jsou v těsném kontaktu s vyvíjejícími se spermii, zajišťují přísun živin. Navíc slouží jako bariéra proti průniku látek (které mohou spermatogenezi nepříznivě ovlivnit) z intersticiálního prostoru i z krve, fagocytují vyloučenou cytoplazmu (reziduální tělíska) během spermatogeneze. Obsahují enzym aromatazu, který mění androgeny na estradiol.

Vyzrálá spermie je tvořena: hlavičkou, krčkem a bičíkem (obr. 15.3). V hlavičce spermie jsou nahromaděny chromosomy obklopené malým zbytkem cytoplazmy, jejíž větší část přešla do cytoplazmy Sertoliho buněk. Vnější 2/3 hlavičky jsou kryty

Obr. 15.3 Schematický náčrt spermie



akrosomem, ve kterém jsou obsaženy enzymy: hyaluronidáza a jiné proteolytické enzymy (akrosin), které umožňují vniknutí do vajíčka. V krčku spermie jsou přítomny mitochondrie, které vytvářejí energii (ATP) nezbytnou pro kontrakci mikrotubulů lokalizovaných v celé délce bičíku. Uvolňování energie z ATP je závislé na přítomnosti **dyneinu** (ATPáza). Rychlost pohybu spermii závisí na vlastnostech prostředí (např. na pH). Udává se hodnota 1–4 mm/min.

15.1.1.1 Hormonální regulace spermatogeneze

Zahájení spermatogeneze, tvorba primárních spermatocytů a meiotické dělení do profáze I v embryonálním období není primárně ovlivněno pohlavními hormony. Pokračování spermatogeneze v pubertě, dokončení prvního a druhého meiotického dělení (vytvoření sekundárních spermatocytů a spermatid) a **spermiogeneze** (vývoj spermatid ve zralé spermie) závisí na zvýšené hladině FSH a na testosteronu, či spíše na jeho metabolitech. V dospělosti je tvorba spermii udržována pouze testosteronem.

Sertoliho buňky nejenom obstarávají přísun živin k vyvíjejícím se pohlavním buňkám, ale mají receptory pro FSH. Tvoří **estradiol, aktivin a inhibin**. Aktivin a inhibin pozitivně nebo negativně ovlivňují tvorbu FSH. Produkují a do lumen kanálek uvolňují androgen – vázající protein (ABP), který váže testosteron a tím udržují jeho vysokou intraluminární koncentraci.

Produkcí **MIS** (Müllerian inhibitory substance) v embryonálním období brání vytvoření vejcovodů, placenty a části pochvy ze zárodečných tkání.

Pro spermatogenezi je nezbytná přítomnost **testosteronu** vytvářeného Leydigovými buňkami, **LH**, který stimuluje zrání intersticiálních buněk v Leydigovy buňky a **FSH**, který stimuluje Sertoliho buňky. Významné je autokrinní či parakrinní působení látek produkovaných Sertoliho a Leydigovými buňkami pro spermatogenezi (např. inhibin produkovaný Sertoliho buňkami pod vlivem FSH zvyšuje odpověď Leydigových buněk na působení LH). **STH** (somatotropní hormon), stejně jako jiné hormony – např. tyroxin, zajišťují základní úroveň metabolismu v testes. Spermie po uvolnění do lumen kanálek jsou nepohyblivé a neschopné oplodnit vajíčko. Dokončení vývoje pod vlivem androgenů probíhá v nadvarleti, kde jsou spermie až do ejakulace skladovány.

Důležitou podmínkou pro spermatogenezi je také teplota nižší než je teplota těla. Jestliže varlata nesestoupí do skrota (kryptorchismus), vyšší teplota v dutině břišní vede k degeneraci testes a vývoj spermií i produkce testosteronu jsou narušeny.

15.1.2 Sekrece pohlavních hormonů

15.1.2.1 Hypotalamus

Buňky produkující deka-peptid GnRH (gonadoliberin) jsou koncentrovány zejména v mediobazální části hypotalamu (infundibulum a nc. arcuatus). Většina vláken neuronů končí v eminentia mediana, odkud se uvolněný GnRH portálním oběhem dostává do adenohipofýzy, kde vazbou na receptory (prostřednictvím G-proteinu a druhých posílů IP₃, DAG, proteinkinázy C a Ca²⁺) řídí v gonadotropních buňkách tvorbu a sekreci **LH**. Produkce a uvolňování **FSH** neprobíhá zcela synchronně s pulzy GnRH a dá se proto předpokládat působení i jiných regulačních faktorů.

Jiné projekce končí mimo hypofýzu (např. ve středním mozku, hipokampu, amygdale, v tuberculus olfactorius). Mnohé z těchto struktur se podílejí na vizuálních a čichových podnětech ovlivňujících sexuální chování.

Sekrece GnRH probíhá v pulzech (1x/1–3 hod., trvání pulzu cca několik min.) a předpokládá se, že synchronizace výbojů buněk je řízena generátorem, který je pod tonickým inhibičním vlivem pohlavních steroidů. Působení pohlavních steroidů je zprostředkované jinými látkami (např. snad noradrenalinem, dopaminem, opioidními peptidy či dalšími působky) vzhledem k tomu, že neurony produkující GnRH nemají receptory pro pohlavní steroidy.

15.1.2.2 Adenohipofýza

Adenohipofýza tvoří dva hormony (gonadotropiny) – LH a FSH, které jsou vyplavovány do krve. LH působí na receptory Leydigových buněk testes, které produkují testosteron. Poměrně stálá produkce testosteronu u mužů v dospělosti je založena na negativním zpětném působení testosteronu a inhibinu na adenohipofýzu a na necyklické produkci gonadotropinů.

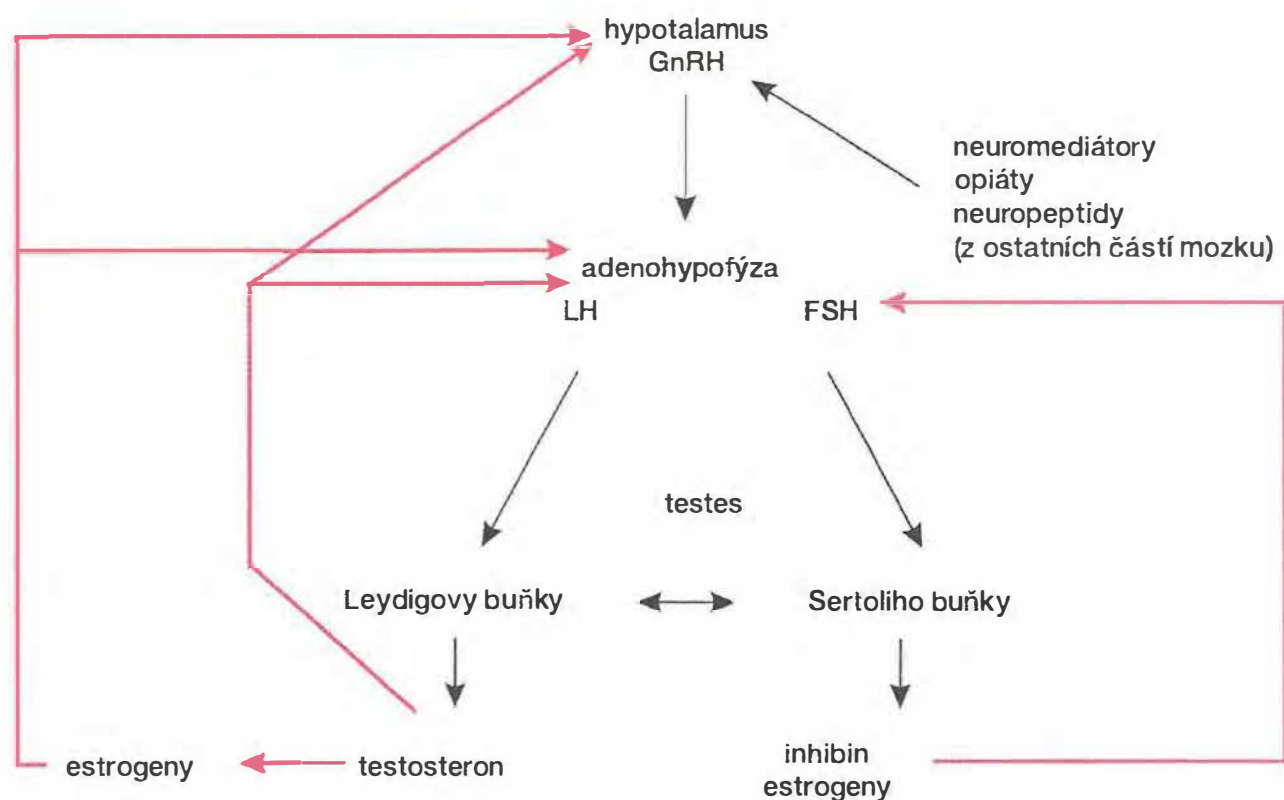
FSH působí stimulačně na Sertoliho buňky testes, které zajišťují spermatogenezi a tvorbu látek ovlivňujících produkci hormonů (např. inhibin). Účinek obou gonadotropinů v cílové tkáni je zprostředkován G proteiny.

15.1.2.3 Testes

Leydigovy buňky představují 20 % buněčné populace testes. Tvoří několik typů pohlavních hormonů (androgenů). Nejdůležitějším pohlavním hormonem muže je **testosteron**. Vytvořený testosteron difunduje z Leydigových buněk do krve a do Sertoliho buněk, kde se váže na jaderný receptor a na ABP (transport do lumen) nebo se mění na estradiol, který zpětně difunduje do Leydigových buněk.

Mechanismus působení: testosteron se váže po vstupu (pasivní difuze) na androgenní receptory v buňkách mnoha tkání. Komplex hormon-receptor vstupuje do jádra, po vazbě na specifickou sekvenci DNK navozuje tvorbu nové mRNK a tím i tvorbu specifických proteinů (svalová tkáň, testes, hypofýza).

V závislosti na přítomnosti příslušných enzymů v cílové tkáni se může testosteron také měnit na dihydrotestosteron (DHT), který má k receptorům vyšší afinitu, a tím zesilovat účinek vlastního testosteronu (prostata, skrotum, penis, kosti), nebo na estrogény (tuková tkáň, mozek, kůže). Takto vzniklé estrogény jsou i u mužů součástí negativní zpětné vazby regulující sekreci LH (obr. 15.4).



Obr. 15.4 Schéma řízení hormonální sekrece a varlat

Červeně – negativní zpětné vazby.

V plazmě je transportován ve vazbě β -globulin (**SHBG**), část je vázána na albuminy. Z celkové produkce testosteronu jsou biologicky účinné 2 % volného (nenavázaného) testosteronu. Androgeny jsou metabolizovány především v játrech. Metabolity jsou vylučovány hlavně močí.

Biologické účinky testosteronu:

1. Zajišťuje **vývoj mužského typu genitálu u plodu**. V posledních dvou měsících intrauterinního života navozuje testosteron sestup varlat do šourku.
2. Po pubertě navozuje **růst zevních pohlavních orgánů** – penisu, testes, skrota.
3. Působí na **vývoj sekundárních pohlavních znaků** – růst vlasů, chlupů a vousů, rozšířením hrtanu mění výšku hlasu.
4. Má **vliv na kůži** (při nadprodukcii testosteronu vzniká akné).
5. Ovlivňuje **metabolismus**, zejména proteinů, který vede k vytvoření větší svalové hmoty (anabolický účinek).
6. **Má vliv na kosti** – zvyšuje objem kostní hmoty a ukládání kalcia, ukončuje růst kostí, ovlivňuje i tvar kostí (např. typická mužská pánev je úzká a vysoká).
7. **Stimulací produkce erytropoetinu** zvyšuje erytropoezu.
8. Spolu s inhibinem negativní zpětnou vazbou ovlivňuje **produkci gonadoliberinu a gonadotropinů**.

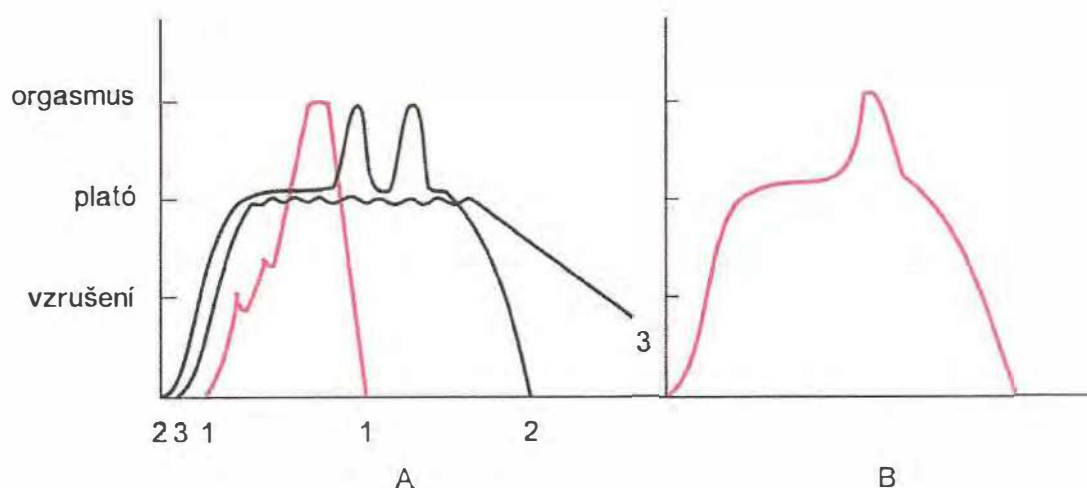
15.1.3 Pohlavní spojení

Erekce se navozuje drážděním glans penis (nebo jiných erotogenních oblastí). Cestou nn. pudendales se aktivuje sakrální část míchy, eferentní dráhu tvoří nn. errigentes. Vzestupnou drahou jdou senzitivní informace i do mozku, kde vyvolávají pocit **sexuálního vzrušení**. Erekcii a pocit sexuálního vzrušení mohou proto vyvolat i podněty psychické (erotické scény).

Erekce penisu je způsobena dilatací arteriol a vazokonstrikcí vén corpora cavernosa vlivem parasymptiku ze sakrální části míchy. Vazodilatace a tím zvýšení průtoku arterioly jsou navozeny oxidem dusnatým (NO), který se tvoří z argininu v endotelových buňkách. NO aktivuje guanylátcyklázu, zvyšuje tvorbu cGMP, který působí relaxačně na hladkou svalovinu cév.

Sexuální akt vyvrcholený **ejakulací** je řízen sympatickými podněty z oblasti L₁–L₂ (obr. 15.6). Kontrakcí ductus deferens a ampuly se sperma vypudí do vnitřní části uretry (emise). Rytmičnými kontrakcemi je ejakulát vystříknut uretrou při koitu do vaginy. Po dosažení **orgasmu** sexuální vzrušení včetně erekce do 1–2 min vymizí (obr. 15.5b). Průměrný objem ejakulátu je 2,5–3,5 ml. Na celkovém objemu se ze 60 % podílí hlenovitý sekret semenných váčků doplněných o sekret z ductus deferens, prostatických (mléčné zbarvení) a bulbouretrálních žlázek. pH ejakulátu je lehce zásadité (7,5). Přítomnost fibrinogenu (ze semenných váčků), koagulačních enzymů (z prostatických žlázek) a fibrinolyzinu (z prostatického profibrinolyzinu) je odpovědná za vytvoření koagula a částečnou imobilizaci spermií po ejakulaci. Mimo vlast-

ní organismus se ejakulát za 15 až 20 min díky působení fibrinolyzinu na koagulum opět zkapalňuje.



Obr. 15.5 Sexuální reakce (upraveno podle Moffetta, 1993)

A – u ženy: 1 – postupné zvyšování sexuálního vzrušení vyvrcholené orgasmem, 2 – rychlý nástup sexuálního vzrušení a opakovaný orgasmus, 3 – rychlý vzestup sexuálního vzrušení bez dosažení orgasmu, **B** – u muže: červeně – typická sexuální reakce.

V 1 ml ejakulátu je přibližně 35–200 milionů spermií. Jestliže počet spermií v 1 ml klesne přibližně pod 20 milionů, je muž neplodný. V mužském pohlavním systému mohou spermie přežívat několik týdnů.

15.2 Reprodukční systém ženy

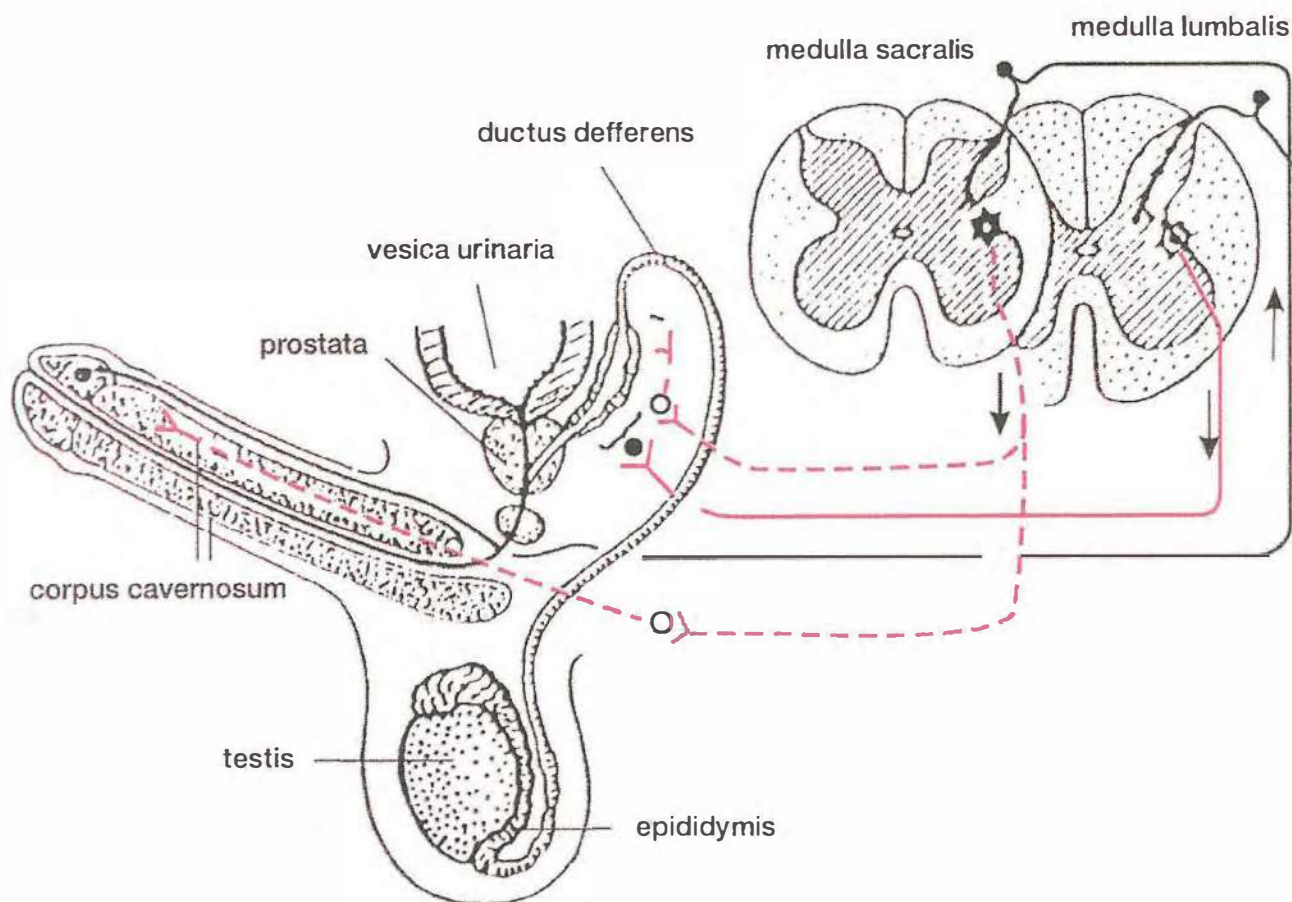
Reprodukční systém ženy *produkuje pohlavní buňky, vytváří a vylučuje pohlavní hormony, umožňuje pohlavní spojení a zajišťuje vývoj nového jedince.*

15.2.1 Produkce pohlavních buněk – oogeneze

Pohlavní buňky se tvoří v ováriích postupným vývojem z buněk zárodečného epitelu – **oogonií** (obr. 15.7).

Počet oogonií se mitotickým dělením zvyšuje a je definitivně určen mezi 20.–24. týdnem prenatalně, kdy dosahuje maxima (asi 6–7 milionů buněk). Pak už jejich počet pouze klesá. Obnova, na rozdíl od spermatogonií, není možná.

Prenatálně vytvořené primordiální folikuly jsou uloženy v kůře ovárií. Vajíčka v primordiálních folikulech podléhají mezi 8.–13. týdnem intrauterinního života meióze do první fáze – profáze. Dělení nepokračuje vlivem **inhibičního faktoru** tvořeného buňkami membrana granulosa. V této podobě zůstávají až do puberty, kdy nastává první ovu-



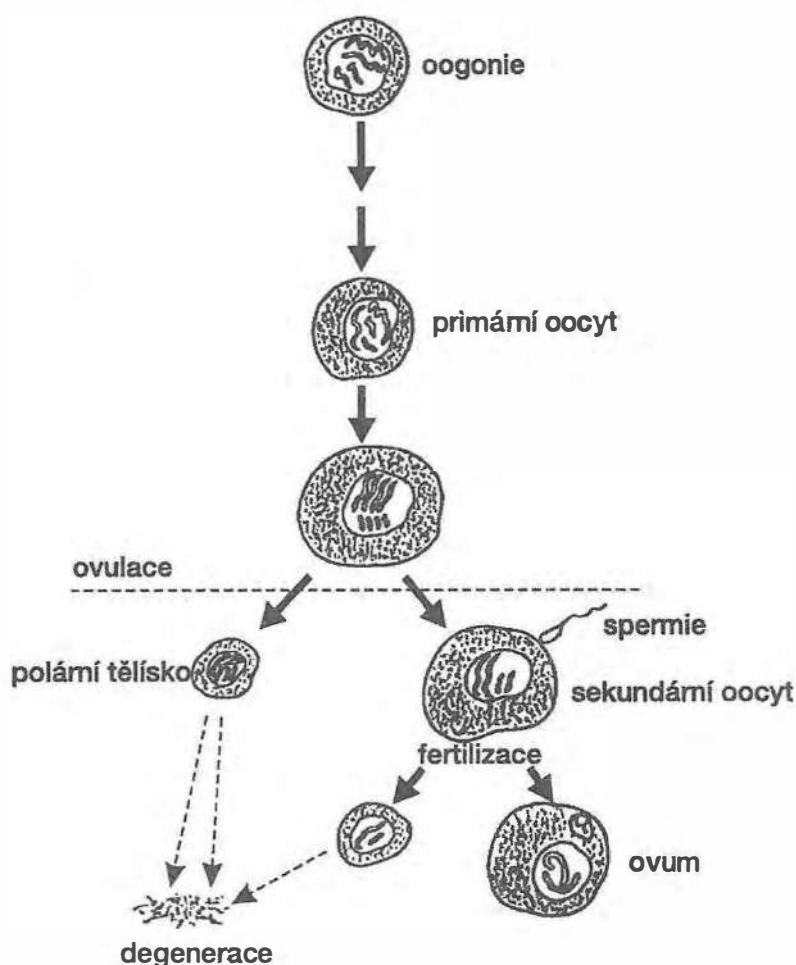
Obr. 15.6 Schéma reflexního řízení erekce a ejakulace

Černě – dostředivá taktilní inervace, červeně přerušované: parasympatická inervace (erekce), červeně – sympatická inervace (ejakulace).

lace. První redukční dělení se dokončí před ovulací, druhé redukční dělení (stadium sekundární oocyt) zůstává zastaveno v metafázi a dokončí se pouze po oplození vajíčka.

Výsledkem vývoje je ovum, které má poloviční počet chromosomů – 22 somatických a jeden pohlavní – X chromosom.

V době těsně před narozením zůstávají z původních 6–7 milionů primordiálních folikulů pouze 1–2 miliony. Ostatní podlely degenerativním procesům. Po narození se počet primordiálních folikulů ještě sníží, takže v pubertě je jich v ovariích asi 300–400 tisíc. Z nich se během reprodukčního života ženy (cca 35–40 let) uvolní asi 450 vajíček. Před menopauzou zůstává v ovariích pouze několik primordiálních folikulů, které během 3–4 let involují.



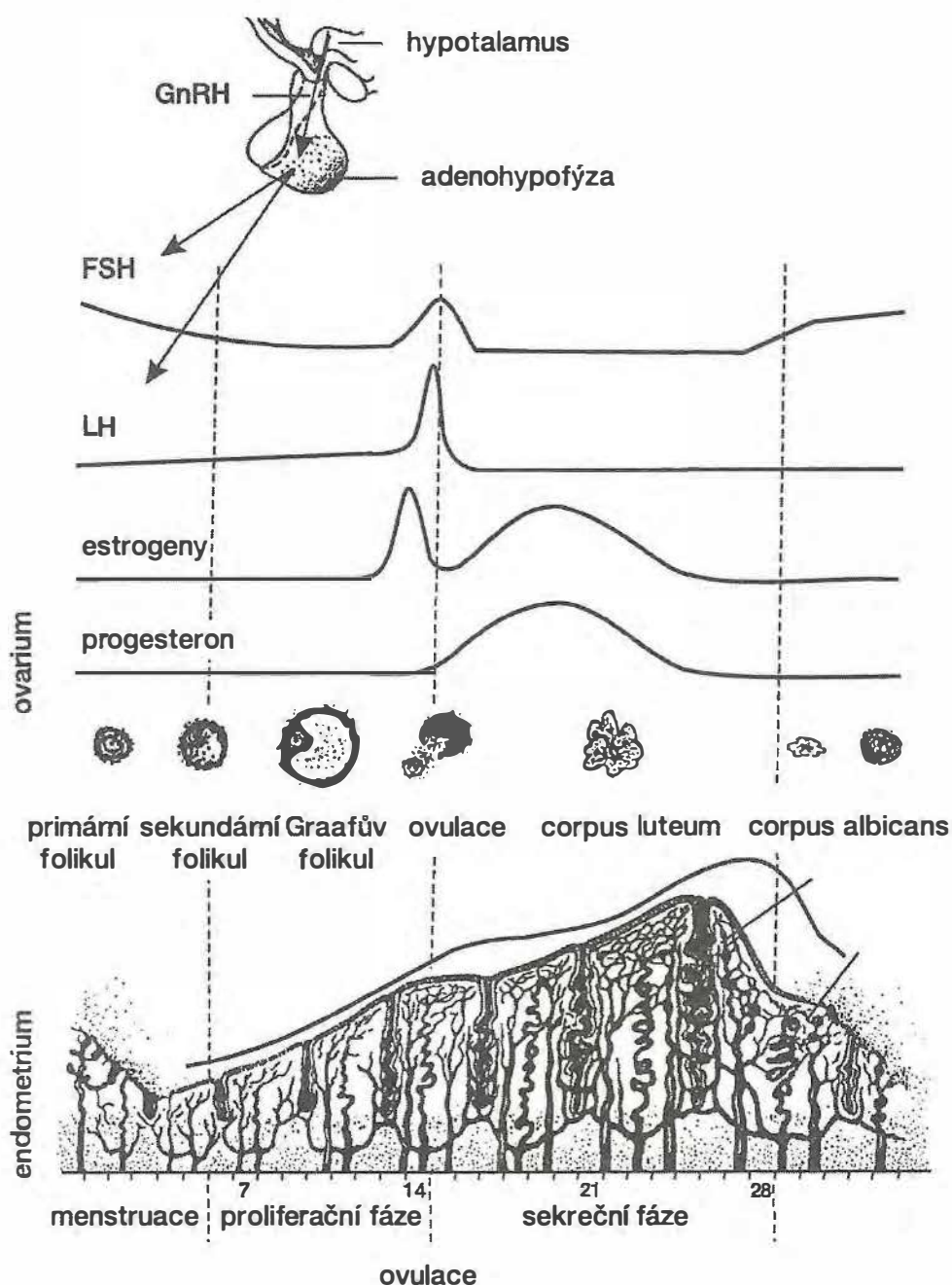
Obr. 15.7 Schéma oogeneze (upraveno podle Moffetta, 1993)

15.2.2 Sekrece pohlavních hormonů

Na rozdíl od muže mají funkce reprodukčního systému ženy **cyklický** charakter, který je dán hormonální souhrou mezi hypotalamem, adenohipofýzou, vaječníky a dělohou. Proto u ženy rozeznáváme tři synchronní spolu související cykly (přehledně obr. 15.8) – **hypotalamický** (primární), **ovariální** (ovulační) a **děložní** (endometriální – menstruační).

15.2.2.1 Hypotalamus

Hypotalamus produkuje deka-peptid **GnRH** (gonadoliberin), který se portálním oběhem dostává do adenohipofýzy, kde se váže na specifické receptory cílových buněk, produkujících **FSH** a **LH**. Uvolňování GnRH má pulzní charakter (stejně jako u mužů). V hypotalamu jsou receptory pro zpětnou regulaci sekrece a výdeje gonadoliberinu a receptory pro další excitační (glutamát, noradrenalin, neuropeptid Y) a inhibiční (GABA, β -endorfin) mediátory, které také výdej GnRH významně ovlivňují.



Obr. 15.8 Přehled uvolňování GnRH, gonadotropinů, estrogenů, progesteronu a odezva v ovariu a endometriu (upraveno podle Schmidta, 1993)

15.2.2.2 Adenohypofýza

Gonadotropní buňky adenohypofýzy mají specifické receptory pro GnRH. Vazbou na membránové receptory se prostřednictvím G-proteinů a druhých posílů (IP_3 , DAG a vápníku) řídí tvorba a uvolnění FSH a LH (tonický charakter sekrece). Tento typ sekrece je 24–36 hod. před ovulací vystřídán masivním uvolněním LH a v menší míře i FSH (periodická sekrece), což je zejména dáno vlivem pozitivní zpětné vazby zvýšenou hladinou estrogenů na gonadotropní buňky adenohypofýzy. FSH uvolněný

z adenohipofýzy se dostává krví k vaječnům, kde vazbou na receptory buněk membrana granulosa **stimuluje mitotickou aktivitu a přeměnu buněk stromatu** na buňky thekální. FSH **stimuluje vývoj folikulů a zvyšuje počet receptorů** pro další hormon adenohipofýzy – LH. LH se uvolňuje z adenohipofýzy o několik dnů později. Mechanismem zpětné vazby zprostředkované **inhibinem** produkovaným v ovariích ovlivňuje tvorbu FSH a LH gonadotrofy adenohipofýzy. Účinky FSH a LH jsou v ovariích po vazbě na membránové receptory zprostředkovány G-proteiny a cAMP.

15.2.2.3 Ovarium

V ovariích se tvoří pod vlivem gonadotropinů (FSH a LH) pohlavní hormony: **estrogeny** (odv. od slova oestrus, což je série změn v reprodukčním systému zvířecích samic, vedoucích k ovulaci), **gestageny** (odv. od gestatio = těhotenství) a **androgeny** (odv. od andros = muž). Folikulární buňky produkují estrogeny, progesteron produkují buňky žlutého tělíska. Obě struktury tvoří malé množství androgenů.

FSH receptory jsou lokalizované na granulózních buňkách, receptory pro LH mají i buňky thekální, buňky žlutého tělíska i intersticiální buňky. Proto tvorba ovariálních hormonů je dána vzájemnou kooperací mezi thekálními (produkují androgeny, které jsou prekurzorem v granulózních buňkách pro tvorbu testosteronu a estradiolu) a granulózními buňkami a je dána přítomností specifických enzymů umožňujících konverzi v konečný produkt (estradiol nebo progesteron).

1. Estrogeny

Nejúčinnějším estrogenem je **estradiol**, menší význam mají estron a estriol.

V plazmě jsou estrogeny transportovány ve vazbě na albumin a na specifické vazebné proteiny (SHBG). Pouze třetina hormonů je ve volné podobě. Inaktivace estrogenů probíhá v játrech. Vylučovány jsou hlavně močí jako konjugáty (sulfáty a glukuronidy).

Receptory (α , β) pro estrogeny jsou (jako u ostatních steroidních hormonů) uloženy v cytosolu. Komplex receptor (protein) a navázaný hormon migruje do jádra buňky, kde působí na specifickou část DNA a prostřednictvím RNA navozuje proteosyntézu v cytoplazmě.

Mimo „klasických“ receptorů s genomovými účinky jsou popsány i rychlé nongenomové účinky estrogenů dané přítomností membránových receptorů (ovlivnění iontových kanálů či zprostředkované G-proteiny).

Biologická aktivita estrogenů:

- a) Estrogeny mají **trofický, růstový a diferenciací vliv** na specifické cílové buňky: v pubertě navozují růst vnitřních pohlavních orgánů – vaječnů, vejcovodů, dělohy a pochvy, a zevních pohlavních orgánů (labia maiora a minora, klitoris). Stimulují růst a vývoj prsů (růst vývodného systému, ukládání tuku). Mají vliv na rozvoj sekundárních pohlavních znaků – vlasové a chlupové linie typické pro ženu, ukládání tuků na predilekčních místech – prsa, boky, mons

pubis, labia maiora. Hlas zůstává vysoko položený. Podílejí se na typickém utváření skeletu (pánev ženského typu je plošší a širší). Ovlivňují jemnost pokožky.

- b) Vyvolávají **proliferaci** vaginálního dlaždicovitého epitelu.
- c) Stimulují **sekreci** řídkého hlenu žlázkami krčku dělohy (pozorovatelný arborizační fenomén – po nátěru hlenu na sklíčko vytváří zaschlý hlen kaprad'ovité obrazce viditelné mikroskopem). Vyvolávají změnu konzistence hlenové zátky děložního hrdla.
- d) V pohlavní dospělosti navozují **proliferační fázi** menstruačního cyklu.
- e) Mechanismem zpětné vazby jak pozitivním, tak negativním ovlivňují produkci gonadotropinů během cyklu např. prostřednictvím neuropeptidu Y vzhledem k tomu, že GnRH buňky nemají jaderné steroidní receptory.
- f) Zvyšují citlivost ovarií na hormony adenohipofýzy, v cílových tkáních **zvyšují počet receptorů** pro progesteron.
- g) Na počátku puberty, která u dívek nastupuje dříve než u chlapců, zvyšují **aktivitu osteoblastů** a proto nástup růstového zrychlení je u dívek časnější. Později **facilitují uzavírání** růstových štěrbin více než testosteron (ženy mají nižší vzrůst než muži).
- h) **Zvyšují zpětnou resorpci** Na^+ a vody v ledvinách.
- i) Mají **tlumivý vliv** na erythropoetin, snižují erythropoezu, zvyšují krevní srážlivost.
- j) V plazmě **snižují hladinu cholesterolu**.
- l) Řídí vývoj sexuálního chování a jeho změny během cyklu.
- l) Jsou popsány je jejich protektivní účinky (mozek, srdce, kosti) a účinky antioxidační.

2. Gestageny

Nejdůležitějším gestagenem je **progesteron**. Progesteron se tvoří v corpus luteum ovaria, malé množství progesteronu tvoří thekální buňky před ovulací.

Progesteron je v plazmě buď volný, nebo je transportován ve vazbě na albuminy a na globuliny (CBG). Progesteron, stejně tak jako estrogeny, je odbouráván v játrech a jeho metabolity (pregnandiol) jsou vylučovány hlavně močí. Receptory pro progesteron jsou v cytosolu.

Biologická aktivita progesteronu:

- a) Hlavní účinek je **gestagenní** – příprava a udržení těhotenství. Projevuje se hlavně vlivem na endometrium – přeměna na sekreční charakter sliznice nutný pro nidaci oplozeného vajíčka.
- b) **Snižuje** kontraktilitu gravidní dělohy.
- c) **Snižuje produkci hlenu** žlázkami děložního hrdla a zvyšuje jeho viskozitu.

- d) Ovlivňuje **sekreci gonadotropinů**. Prostřednictvím dalších působků i produkci GnRH.
- e) **Stimuluje rozvoj** lobulů a alveolů mléčné žlázy a vyvolává jejich sekreční aktivitu.
- f) Ovlivněním termoregulačního centra v hypotalamu **zvyšuje bazální teplotu**.

3. Androgeny

Hlavním místem produkce androgenů u ženy jsou nadledviny. V ovariích se produkuje z celkového množství androgenů asi 40 %.

V plazmě jsou androgeny vázány na β -globuliny (SHBG) a na albuminy. Pouze v 1 % jsou v plazmě volné. Hlavním místem metabolismu androgenů jsou játra. Metabolity jsou vylučovány hlavně močí. Receptory pro androgeny jsou v cytosolu.

Biologická aktivita androgenů u ženy: řídí růst axilárního a pubického ochlupení, udržují libido a jsou prekurzory estrogenů.

15.2.3 Ovariální cyklus

V první fázi ovariálního cyklu je vlivem FSH potencován růst primárního folikulu a v něm produkce estrogenů. K FSH se pak připojuje LH a spolu s ním působí na receptory buněk předovulačního folikulu (sám FSH není schopen vyvolat úplné vyžránění folikulu). Jeden ze 6–12 rostoucích folikulů se zvětšuje rychleji a vytvoří tzv. **Graafův folikul** (průměr 1–1,5 cm), který vyčnívá nad povrch ovaria. Výběr folikulu je dosud nejasný. Jeho růst je dán vysokou produkcí estrogenů zrajícího folikulu, které zpětně pozitivně působí na vlastní buňky folikulu (autokrinní působení). Pozitivní zpětná vazba ovlivňuje i produkci a tak i výdej LH a FSH z adenohipofýzy.

První fáze (folikulární) ovulačního cyklu trvá 12–14 dnů od 1. dne poslední menstruace. Vrchol **druhé fáze (ovulační)** nastane asi 14. den cyklu, kdy Graafův folikul zduří a praskne a vajíčko s cumulus oophorus se vyplaví do břišní dutiny, kde je zachyceno fimbriemi vejcovodu.

Ruptura je výsledkem působení hydrolytických enzymů buněk theca externa a nastane asi 16 h po vyplavení LH, který ukončuje folikulární fázi.

Po ovulaci, akumulují buňky folikulu vlivem LH lipid **lutein** (žlutý pigment) – vytváří se **corpus luteum – třetí fáze (luteální)**. Buňky membrana granulosa proliferují, hladké endoplazmatické retikulum žlutého tělíska produkuje estradiol (druhý vrchol sekrece) a zejména progesteron, jehož biologická aktivita je zaměřena hlavně na endometrium a navazuje na terén připravený estrogeny.

Do vrstvy granulózniích buněk žlutého tělíska začnou prorůstat kapiláry, které se plní krví. Největší stupeň vaskularizace je patrný 4.– 9. den po ovulaci. Estrogeny a progesteron působí tlumivě na sekreci LH a FSH, což po dobu sekreční fáze zabraňuje zrání dalšího folikulu. Stejně působí i **inhibin** produkovaný buňkami

žlutého tělíska. Corpus luteum (pokud nedojde k oplození) postupně involuje, zmenšuje se jeho prokrvení, klesá produkce progesteronu a estrogenů, což následně vyvolá zvýšené vyplavování FSH z adenohipofýzy a je zahájen nový ovariální cyklus.

15.2.4 Změny endometria – menstruační cyklus

Cyklická produkce estrogenů a progesteronu ovarií se projevuje změnami děložního endometria.

- 1. Proliferační fáze:** Vlivem estrogenů se zvýší mitotická aktivita buněk sliznice, endometrium se po proběhlé menstruaci reepitelizuje, proliferují žlásky. Ztlušťují se a prodlužují spirální arterie. Tato proliferační fáze trvá od 5. do 14. dne cyklu. Tloušťka endometria je asi 3–4 mm.
V době ovulace (asi 14. den cyklu) je děložní sliznice v klidu.
- 2. Sekreční fáze:** V první části této fáze se uplatňuje hlavně progesteron produko- vaný buňkami corpus luteum. Buňky jsou naplněny glykogenem a lipidy, žlásky i arterioly endometria se stácejí, klesá obsah vody v buňkách sliznice, která se připravuje k nidaci. Apikální konce buněk vylučují sekret (děložní mléko). V dru- hé části sekreční fáze stoupá prosáknutí sliznice (vlivem druhého zvýšení estroge- nů). Tloušťka endometria je asi 5–6 mm. Sekreční fáze trvá od 15. do 28. dne cyklu. Jestliže nedojde k oplození, corpus luteum regreduje, prudce klesá produkce progesteronu a estrogenů.
- 3. Ischemická fáze:** Nedostatek estrogenů snižuje prokrvení děložní sliznice, dochá- zí ke spastické kontrakci spirálních arterií (snad vlivem lokálních prostaglandinů) a následuje – **menstruace**.
- 4. Menstruační fáze:** Nedostatečné prokrvení vede k nekróze buněk. Nekrotické buňky se odlučují, a asi do 48 h deskvamují povrchové vrstvy sliznice. Nekróza naruší i arterioly a současně s deskvamovanou sliznicí odchází asi 35 ml krve a 35 ml serózní tekutiny. Kontrakce dělohy napomohou vypuzení tohoto obsahu. Menstruační krev díky vysokému obsahu fibrinolyzinu nekoaguluje. Po 3–7 dnech menstruace se vlivem ovariálních hormonů celý menstruační cyklus opakuje.

Popsané cyklické změny jsou zahájeny zvýšenou sekrecí gonadotropinů asi v 8. až 10. roce postnatálního života. Na zahájení sekrece má vliv nejenom vyvrátní samotného hypotalamu, ale pravděpodobně se uplatňuje vliv celého limbického systému. První menstruace (menarché) se objevuje na začátku puberty, mezi 8. až 14. rokem. Vzhledem k malému množství produkovaného LH bývají první cykly anovulační. Od 45. do 50. ro- ku věku ženy ustává pravidelný cyklus a nastupuje období charakterizované poklesem produkce pohlavních hormonů (hlavně estrogenů) v ovariích, kde se po definitivní degeneraci posledních primordiálních folikulů přestanou tvořit. Toto období nazýváme klimakterium. Menstruační krvácení je nepravidelné, až posléze ustane – období meno- pauzy. Pokles produkce ovariálních hormonů se u ženy při nástupu menopauzy velmi často projevuje jak somatickými, tak i psychickými změnami.

Náhlé „návaly“ krve do oblasti hlavy a krku, pocit dušnosti, podrážděnost, stavy úzkosti a únava jsou u více než 1/3 žen doprovázeny i vážnými změnami v metabolismu kostní tkáně. Je omezena konverze 25-hydroxycholekalCIFerolu (kalcidiolu) na kalcitriol v ledvinách, klesá sekrece kalcitoninu a zvýší se citlivost kostních buněk (osteoklastů) na parathormon. Osteoblasty produkují faktor (GM-CSF), působící aktivaci osteoklastů a tím osteolýzu. Nedostatek estrogenů vede zvýšením aktivity osteoklastů k osteoporóze (hlavně spongiózních kostí – obratle) z převahy osteoresorpce.

15.2.5 Pohlavní spojení

Sexuální akt ženy (pouze asi u 70–75 % je vyvrcholený orgasmem, který však není podmínkou oplodnění), závisí jak na vlivech somatických (dráždění erotogenních zón), tak zejména na vlivech psychických. **Libido** (pohlavní cítění) je do určité míry ovlivňováno produkcí pohlavních hormonů, androgenů, ale zejména estrogenů (zvyšuje se v čase ovulace) i když po menopauze nevymizí.

Podněty vyvolané drážděním erotogenních zón (např. klitoridy, perineální oblasti) se převádějí cestou nn. pudendales do sakrální části míchy a odtud do mozku, kde vyvolávají pocit **sexuálního vzrušení** (obr. 15.5a). Parasimpatikus zvyšuje prokrvení erektilních tkání zevních pohlavních orgánů ženy, zvyšuje produkci hlenu Bartholiniho žláz a jiných drobných žlázek v okolí vstupu do vaginy, v pochvě dochází k lubrikaci, což vše usnadňuje koitus.

Vyvolané rytmické kontrakce perineálních svalů, dělohy a vejcovodů při orgasmu snad usnadňují průnik spermií dělohou k vejcovodu.

Sexuální vzrušení u ženy odeznívá pomaleji než u muže.

15.3 Těhotenství

Přežití druhu je primárně závislé na schopnosti rozmnožování. **Těhotenství zahrnuje změny v organismu ženy – od oplodnění vajíčka až po porod nového jedince.**

Těhotenství trvá průměrně 40 týdnů (270 dnů od oplodnění nebo 284 dnů od prvního dne poslední menstruace).

15.3.1 Oplodnění

Vajíčko může být oplodněno spermií (v pohlavním systému ženy přežívá spermie až tři dny) pouze během 10–12 h po ovulaci. Předtím jak vajíčko, tak spermie procházejí sérií změn, které oplodnění umožňují.

Po ovulaci, tj. vyplavení vajíčka z Graafova folikulu, vajíčko spolu s buňkami membrana granulosa, které ho obklopují, vstupuje do vejcovodu. Vstup vajíčka z dutiny břišní do vejcovodu je usnadněn pohyby fimbrií.

Také spermie, které se tvoří v semenotvorných kanálcích varlat, nabývají schopnost oplodnit vajíčko postupně. První vlastností spermií, nutnou k oplodnění, je **pohyblivost**. Spermie ji získávají po uvolnění ze semenotvorných kanálků při průchodu hlavou a tělem nadvarlete do ocasu nadvarlete, kde jsou v období mezi ejakulacemi skladovány. Rytmičtý pohyb bičíku spermie je energeticky zajištěn tvorbou ATP mitochondriemi. Po ejakulaci (při pohlavním aktu) je ve vagině asi 400 milionů spermií, které jsou součástí 2,5–3,5 ml ejakulátu. Z tohoto množství přejde z vaginy uterem do vejcovodu k vajíčku během 5–10 min několik set spermií. V ženském pohlavním systému prodělávají spermie další funkční změny, a to **kapacitaci** a tzv. **reakci akrosomu**.

Kapacitace zahrnuje změny vlastností spermií, které umožňují oplodnění vajíčka, a které probíhají až v pohlavním systému ženy. Sekret vylučovaný dělohou a vejcovodem ruší vliv inhibičních faktorů nutných k potlačení enzymové aktivity spermií v mužském pohlavním systému. Odbourává váčky naplněné cholesterolem, které kryjí akrosom a brání vylití enzymů obsažených v akrosomu. Zvyšuje vstup vápníku do buňky, čímž aktivuje pohyblivost spermií (rychlost asi 4 mm/min).

Akrosomální reakce vede k uvolnění proteolytických enzymů, které jsou v akrosomu obsaženy.

Hlavním enzymem je hyaluronidáza, která rozkládá kyselinu hyaluronovou, přítomnou v mezibuněčné hmotě. Hyaluronidáza rozruší spojení mezi buňkami membrana granulosa obklopujícími vajíčko tak, aby spermie mohla proniknout k povrchové membráně vajíčka.

Po proniknutí spermií k vajíčku, obemknou mikroklky vajíčka hlavičku jedné ze spermií a jejich povrchové membrány se během asi 30 minut spojí s membránou spermie. Tento děj – **fúze** – vyvolá změnu povrchových vlastností membrány vajíčka, která zamezí pronikání dalších spermií. Během několika hodin pak vnikne do cytoplazmy celá spermie a začíná tvorba **zygoty**.

Za pomoci centriolů spermie dokončí oocyt druhé zrací dělení, hlavička spermie se přemění v samčí prvojádru a obě prvojádru se k sobě přiloží. Homologní chromosomy vytvoří páry a začne rýhovací dělení. Takto je zajištěn diploidní počet chromosomů nového jedince, tj. 46 chromosomů. Kombinace X chromosomu vajíčka s X nebo Y chromosomem spermie určí pohlaví nového jedince (viz pohlavní diferenciaci).

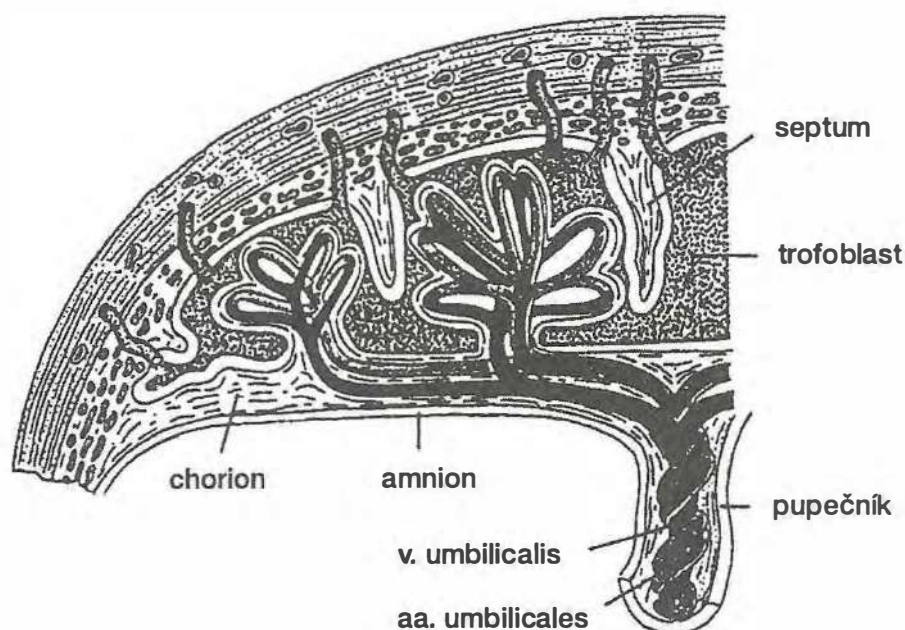
15.3.2 Nidace

Oplodnění většinou a fyziologicky nastává ve vejcovodu. Za dalších 4–7 dnů se dělicí se vajíčko dostane do dělohy.

Ve vejcovodu pokračuje dělení buněk do stadia rané blastocysty. Asi 7. den po oplodnění (již v děloze) se působením proteolytických enzymů trofoblastu (buněk, které pokrývají blastocystu) blastocysta zanořuje do endometria. Endometrium je udržováno v sekreční fázi vlivem progesteronu z corpus luteum. Proces nidace je

ukončen asi 12. den po ovulaci. Od 16. dne po oplodnění se začne vyvíjet **placenta**, společný orgán matky (decidua basalis) a plodu (chorion frondosum). Placenta **odděluje krevní oběh** matky a plodu (obr. 15.9). Přes placentu procházejí látky nutné k výživě plodu a odvod katabolitů. Placenta má i funkci endokrinní a imunologickou.

Jednotný systém plodu a placenty (metabolický a hormonální) je proto označován jako **fetoplacentární jednotka**.



Obr. 15.9 Schéma uspořádání placenty (upraveno podle Guytona, 1986)

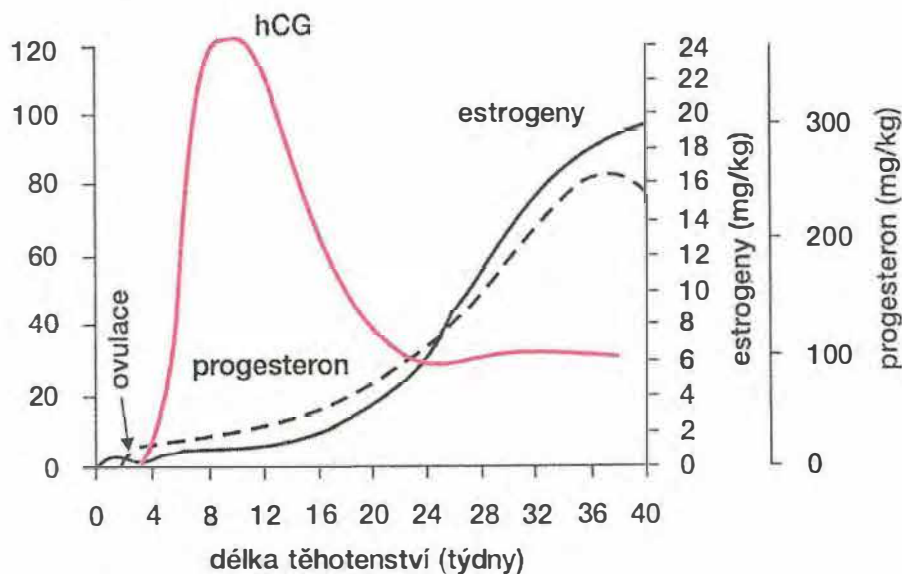
15.3.3 Funkce placenty

1. **Přísun látek** nutných k výživě plodu a jeho růstu z krve matky a **odvádění katabolitů** plodu do krve matky. Látky s malou molekulou mohou volně difundovat, některé látky prostupují placentou aktivním transportem – aminokyseliny, kalcium. Jiné látky přestupují pasivní difuzí (sodík, chloridy) nebo facilitovanou difuzí (glukóza). Celá výměna se děje na ploše několika metrů čtverečních.

Plod odebírá z krve matky kyslík, živiny, vitamíny, minerální látky, hormony a imunoglobuliny, a naopak odevzdává katabolity – močovinu, kyselinu močovou apod.

2. **Výměna kyslíku a oxidu uhličitého.** Výměna kyslíku a oxidu uhličitého přes placentu (mezi krví plodu a matky) se děje na základě **tlakových gradientů**. Navíc dostatečná oxygenace tkání plodu je zajištěna přítomností **fetálního typu hemoglobinu**, který má větší afinitu ke kyslíku než hemoglobin dospělého typu.

3. **Endokrinní funkce placenty.** Placenta je endokrinní orgán produkující různé typy látek hormonální povahy (obr. 15.10), ale i enzymů (např. histamin, trombokináza). Mezi nejdůležitější hormony patří:



Obr. 15.10 Přehled tvorby některých hormonů v placentě (upraveno podle Guytona, 1986)

- **Choriový gonadotropin (choriongonadotropin – hCG).** Choriongonadotropin je zpočátku produkován buňkami trofoblastu. V moči těhotných žen je přítomen již od 7. dne po oplodnění. hCG je nutný k **udržení činnosti** corpus luteum (zajištění sekrece progesteronu a estrogenů a tím udržení deciduálního charakteru děložní sliznice) do té doby, než dojde k plné produkci těchto hormonů placentou. Maximální sekrece hCG placentou je v 9. týdnu (okolo 60. dne) těhotenství, pak jeho tvorba klesá na počáteční nízké hodnoty, ale je měřitelný po celou dobu těhotenství. Stanovení hCG v moči patří k základním těhotenským testům. hCG tvořený placentou stimuluje produkci testosteronu u mužských plodů, což má význam pro diferenciaci pohlavních orgánů mužského typu.
- **Progesteron.** Progesteron je na počátku těhotenství produkován v corpus luteum. Spolu s estrogeny udržuje sekreční fázi endometria nutnou pro nidaci a pro deciduální přeměnu. Od ovulace až po implantaci je jeho produkce řízena LH z adenohipofýzy matky. Progesteron placenty především **snižuje kontraktilitu** svaloviny dělohy, a tím snižuje možnost spontánního potratu. Podporuje **rozvoj lobuloalveolárního systému mléčné žlázy** těhotné ženy. Tvorba progesteronu placentou stoupá od 2. týdne těhotenství. Maximum sekrece je mezi 24. a 36. týdnem těhotenství. Ke konci těhotenství produkce progesteronu klesá.
- **Estrogeny.** Hlavním vylučovaným estrogenem u těhotných žen je **estriol**. Estrogeny **potencují proliferativní procesy** – zvětšování buněk dělohy, růst mléčné žlázy a jejich vývodů, zevních pohlavních orgánů. **Zvyšují retenci vody, zvyšují**

elasticitu symfýzy. Produkce estrogenů pozvolna stoupá od začátku těhotenství, maximální je mezi 20. až 40. týdnem.

- **Choriový somatomotropin.** Lidský choriový somatomotropin má **pozitivní vliv na růst mléčné žlázy a na laktaci.** Působí jako růstový hormon, ovlivňuje metabolismus glukózy a lipidů u matky, snižuje u ní citlivost na inzulin. Zvyšuje uvolňování volných mastných kyselin z tukové tkáně.
- 4. Ochranné funkce placenty.** Placenta zabraňuje vstupu mikroorganismů a toxic-
kých produktů, které se mohou nacházet v krvi matky do krve plodu. Placenta umožňuje přestup mateřských protilátek typu IgG, které chrání vyvíjející se plod, vzhledem k tomu, že produkce protilátek plodem je zpočátku velmi nízká. Proti-
látky – IgA, M, D a E prakticky přes placentu neprocházejí.

15.3.4 Změny u žen během těhotenství

Těhotenství vyvolává v organismu ženy změny, nutné pro zdárný vývoj plodu nebo dané vývojem plodu. **Růst hmotnosti** je způsoben růstem plodu, zvětšováním dělohy, přibýváním amniové tekutiny a růstem prsů.

Vzestup metabolismu těhotné ženy se projevuje zvýšením srdečního výdeje o 30 až 40 %, asi o 10–16 tepů se zvyšuje srdeční frekvence. Až o 30 % stoupá objem krve, je i zvýšená sedimentace červených krvinek. Asi o 50 % stoupá minutová ventilace.

V ledvinách se až o 35 % zvyšuje průtok krve, stoupá glomerulární filtrace.

Změny v **endokrinním systému** se týkají systému hypotalamo-hypofyzárního (zvýšení ACTH, TSH), nadledvin (zvýšení produkce glukokortikoidů, aldosteronu), štítné žlázy (hromadění jódu, zvýšená tvorba tyroxinu). Produkce ovariálních hormonů a posléze produkce placentárních hormonů je pro zajištění těhotenství nezbytná.

15.3.5 Porod

Dosud neznáme všechny mechanismy vedoucí k ukončení těhotenství a zahájení porodu. Nejdůležitější jsou **kontrakce svaloviny dělohy**, které vedou k vypuzení plodu.

Ke konci těhotenství klesá produkce progesteronu placentou ve prospěch estrogenů, což vede ke zvýšené kontraktilitě buněk dělohy. Kontraktí (zpočátku nekoordinovaných) přibývá tím více, čím více se napínají vlákna hladké svaloviny růstem plodu. Kontrakce jsou zesilovány i působením **oxytocinu**, pro který přibývá počet receptorů. Reflexně, napínáním děložního krčku tlakem plodových obalů, stoupá další uvolňování oxytocinu. Ke konci těhotenství se v buňkách placenty zvyšuje produkce kyseliny arachidonové, která je výchozí látkou pro tvorbu **prostaglandinů** (PGE₂, PGF₂), které také potencují kontrakce děložní svaloviny. Mohutnost kontraktí stoupá i vlivem mechanických podnětů (pohyby plodu) a může být zesílena i hormony produkovanými plodem (oxytocinem, kortizonem a prostaglandiny).

Slabé kontrakce dělohy na konci těhotenství se postupně zesilují, zpočátku pomalá frekvence kontrakcí se zrychluje. **Pozitivní zpětnou vazbou** vyvolanou napínáním krčku dělohy tlakem hlavičky a dalším vyplavením oxytocinu koncentrace dále sílí a za součinnosti svaloviny břišní stěny dochází k vypuzování plodu uvolněnými porodními cestami.

Významné je působení **relaxinu**, hormonu, produkovaného v průběhu ovariálního cyklu a na počátku těhotenství žlutým tělískem, v pozdějších fázích těhotenství jak placentou, tak snad i myometriálními buňkami. Relaxin je odpovědný za anatomické změny dělohy v časných fázích těhotenství (zvyšuje poddajnost děložní stěny). V době porodu usnadňuje průchod plodu porodními cestami tvořenými pánví a měkkými tkáněmi (dolním děložním segmentem, děložním hrdlem, pochvou, pánevními svaly a vazy).

Nejčastější polohou, kterou se dítě rodí, je **poloha podélná hlavičkou**, kdy tlak hlavičky pomáhá otevírat porodní cesty.

U prvního těhotenství trvá první fáze porodu, tj. **první doba porodní – otevírací**, asi 8–24 hodin, u opakovaných porodů se zkracuje. **Druhá doba porodní** (průchod porodními cestami) trvá u prvního porodu asi půl hodiny a u opakovaných porodů je velmi rychlá. Porod končí vypuzením placenty – **třetí doba porodní** – asi 10–45 minut po porodu dítěte.

15.3.6 Laktace

Sekreci mateřského mléka navozuje **prolaktin**. V době před porodem sice produkce prolaktinu v adenohipofýze stoupá, ale vysoké hladiny estrogenů a progesteronu brání plnému uplatnění prolaktinu. Proto v době před porodem dochází v mléčné žláze pouze k výrazné proliferaci a k sekreci několik mililitrů tekutiny nazývané **kolostrum** (mlezivo) – tab. 15.1.

Tab. 15.1 Složení kolostra a mateřského mléka

<i>obsah (g/100 ml)</i>	<i>kolostrum</i>	<i>mateřské mléko</i>
celkové bílkoviny	2,30	0,1
kasein	1,00	0,4
laktalbumin	-	0,4
laktoglobulin	1,30	0,2
laktóza	5,70	7,0
lipidy	1,90	3,5
minerální látky	0,35	0,2

Sekrece prolaktinu je primárně inhibována dopaminem – PIH (prolaktin inhibující hormon tvořený v hypotalamu), stimulačně na sekreci působí prolaktoliberin a placentařní somatomotropin.

Po porodu, při náhlém poklesu estrogenů a progesteronu se může účinek prolaktinu výrazně projevit a do dvou až tří dnů začne sekrece mateřského mléka. Produkce prolaktinu po porodu postupně klesá, ale opět se periodicky zvyšuje po každém kojení. Sáním dítěte (drážděním prsních bradavek) se reflexně do krve matky uvolňuje oxytocin, který vyvolává **kontrakce myoepitelových buněk** vývodného systému a během 30 sekund až minuty po přísátí dítěte dojde k ejakci mléka (obr. 15.11).

Mateřské mléko obsahuje více než 100 již známých látek. Základem je emulze tuků ve vodě doplněná o další organické a anorganické látky. Denní produkce mléka kolísá, ale dosahuje hodnot 1–2,0 l.

15.3.7 Pohlavní diferenciaci

Genetické pohlaví novorozence je určeno při oplodnění pohlavním X nebo Y chromosomem spermií. Karyotyp ženského jedince je pak 46 (XX), karyotyp mužského jedince 46 (XY). Krátké raménko Y chromosomu je zdrojem genu (SRY) pro vývoj testes a pro spermatogenezi.

Vývoj gonád ženského a mužského typu je do 5. až 6. týdne embryonálního života shodný. Přítomnost Y chromosomu a genů s ním spojených vede v 7. týdnu embryonálního života k vývoji testes, od 8. týdne se objevují Leydigovy buňky, které produkují testosteron. Testosteron je odpovědný za vývoj pohlavních vývodů a zevních pohlavních orgánů mužského typu.

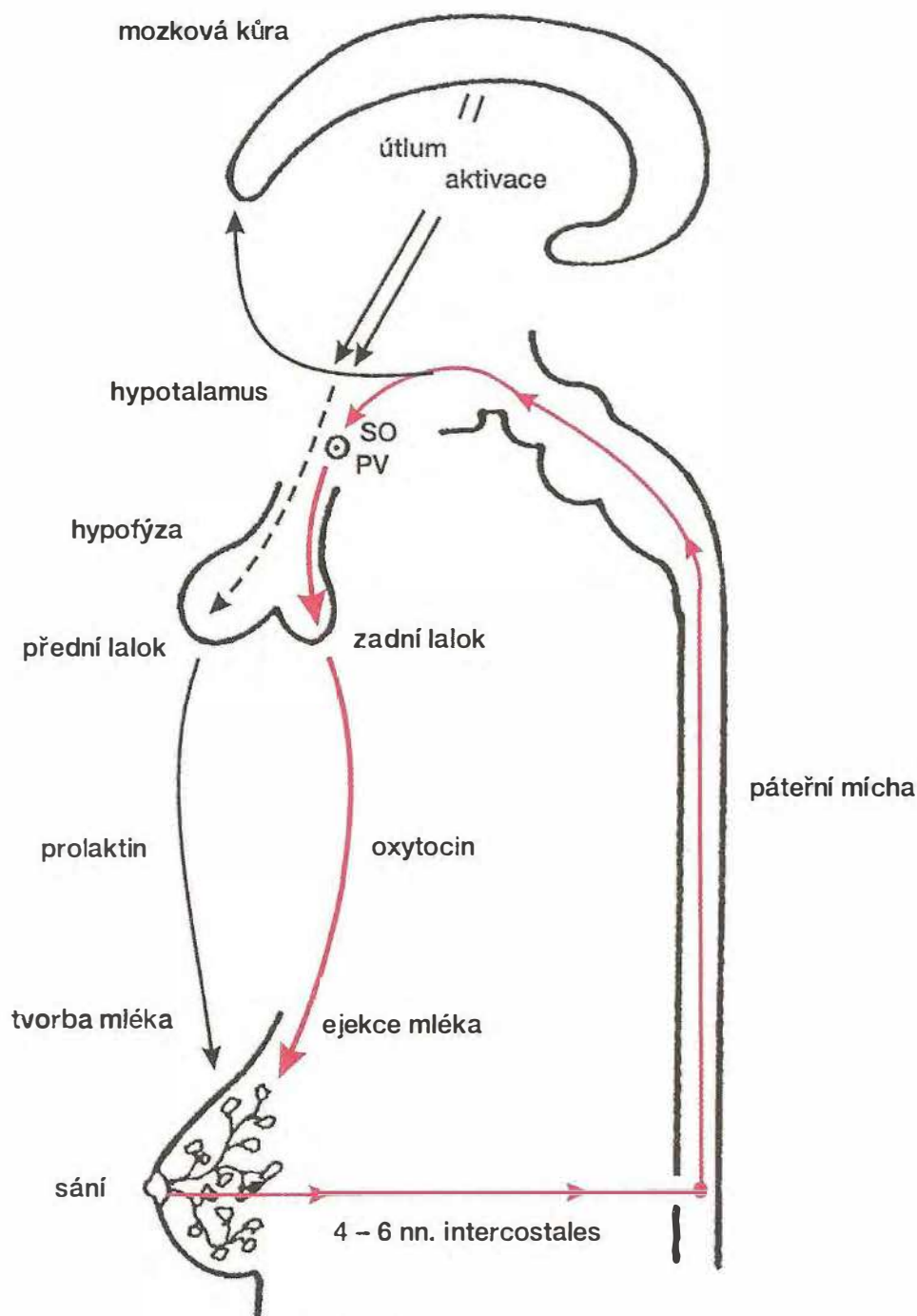
Vývoj ovarií z indiferentních gonád začíná během 9. týdne embryonálního života.

Diferenciaci pohlavních vývodů začíná po 7. týdnu embryonálního života. Vlivem endogenních androgenů se z Wolfova vývodu vyvíjí epididymis, ductus deferens, seminární vajíčky a ductus ejaculatorius. Vejcovody a uterus se tvoří z Müllerova vývodu bez hormonálního ovlivnění.

Vývoj zevních genitálií je shodný do 8. týdne embryonálního života. Vlivem androgenů se diferencují mužské zevní pohlavní orgány. Pro diferenciaci je nezbytná přítomnost androgen-dependentních receptorů na membránách buněk. Ženský typ zevních genitálií se opět vyvíjí bez hormonálního vlivu.

15.3.8 Fétus

Koncem 7. týdne je již vytvořen základ většiny orgánů. Nejvíce funkcí začíná již v embryonálním (do 8. týdne po oplodnění) nebo časném fetálním období (od 9. do 26. týdne).



Obr. 15.11 Schéma hormonálního ovlivnění činnosti mléčné žlázy v období kojení Červeně – reflexní sekrece oxytocinu (ejekční reflex).

- 1. Fetální růst** je podmíněn rychlým dělením buněk a jejich diferenciací. Hlavním metabolickým substrátem nutným pro růst tkání a získání energie jsou glukóza, laktát a aminokyseliny. Ovlivnění růstu je dáno růstovými faktory.
- 2. Fetální krevní oběh** – primitivní cévy a srdce jsou vytvořeny již 3. týden po oplodnění. Srdce začíná tepat ke konci 3. týdne nebo na začátku 4. týdne po

oplození. Koncem 7. týdne gestace je již celý kardiovaskulární systém vytvořen a pak pokračuje pouze růst srdce a cév.

Zvláštnosti fetální cirkulace jsou (viz kap. 6, obr. 6.2):

- přítomnost foramen ovale – v septu mezi pravou a levou síní – kterým protéká krev z v. cava inferior do levé síně,
- spojení mezi a. pulmonalis a obloukem aorty – ductus arteriosus – kterým teče krev z plicnice (tj. z pravé komory) do aorty,
- spojení mezi umbilikální vénou a v. cava inferior – ductus venosus – kterým přitéká krev z placenty bohatá na kyslík,
- přítomnost placenty.

Srdeční frekvence má 20. týden gestace hodnotu asi 155 tepů/min, lehce klesá před porodem asi na 140/min. Komory fétu pracují paralelně a celkový srdeční výdej činí asi 350 ml/min/kg hmotnosti fétu.

- 3. Plíce fétu** nejsou pneumatizovány, ale jsou vyplněny tekutinou, kterou plíce vytvářejí. Dýchací pohyby dané rytmickou kontrakcí bránice a mezižebních svalů se objevují od 11. týdne gestace s průměrnou frekvencí 50/min a i když nemají význam pro výměnu dýchacích plynů jsou důležité pro vývoj svaloviny. Pro normální funkci plic je nezbytné vytvoření dostatečného množství surfaktantu v době před porodem.
- 4. Ledviny** se vyvíjejí během 4. týdne gestace. První moč se tvoří 9.–10. týden gestace a 18. týden dosahuje hodnot 7–14 ml/den, 30. týden asi 250 ml/den, v době těsně před porodem asi 60 ml/den. Moč je zpočátku hypotonická. Hormonální regulace se vlivem vazopresinu, aldosteronu, atriálního natriuretického faktoru uplatňuje od druhé poloviny fetálního vývoje a úplně vyzraje až několik měsíců po narození.
- 5. Gastrointestinální systém** fétu přijímá amniotickou tekutinu, jejíž množství je ke konci gestace až 600–1000 ml/den a souvisí s množstvím vytvořené moče. Ze zbytků neabsorbovaných látek z amniotické tekutiny a ze sekretů gastrointestinálního traktu se tvoří mekonium (smolka).

15.4 Úvod do fyziologie novorozence

Novorozenecké období (v širším slova smyslu) trvá 28 dnů. Hmotnost novorozence je 3000–4000 g, délka kolem 50 cm. Kritériem donošenosti dítěte jsou mimo jiné: hmotnost, nehty dosahují ke konečkům prstů, přiměřeně vyvinuté svalstvo, u chlapců varlata sestoupá do šourku, u děvčat labia maiora překrývající labia minora.

Po porodu, po přerušení pupečníku, prudce poklesne u novorozence pO_2 a stoupne pCO_2 . Navození spontánního dýchání se vysvětluje komplexním podrážděním při změně prostředí, tj. především přechodem do atmosférického vzduchu a poklesem teploty okolí. Spontánní dýchání většinou nastane do 20–30 sekund po porodu.

Prvním vdechem vzniká v plicích podtlak a vzduch proudí do plic. Přestavbou cirkulace (uzavřením foramen ovale a ductus arteriosus), klesá plicní rezistence, zvyšuje se průtok krve plicemi, což umožňuje resorpci tekutiny z alveolů. Postupně se vytváří **funkční reziduální kapacita**.

Frekvence dýchání je 50/min, dechový objem je asi 16 ml, minutová ventilace 600–640 ml. Frekvence srdeční asi 120–150/min. Počet erytrocytů 7–8krát $10^{12}/l$, počet leukocytů 16–18krát $10^9/l$. Tlak krve novorozence je průměrně 60/40 mmHg, během několika měsíců stoupá na hodnoty 90/60 mmHg.

Ke klinickému hodnocení stavu novorozence se používá skóre podle Apgarové (stupnice 0–10 bodů), kdy se hodnotí – srdeční frekvence, dýchání, svalový tonus, reakce na podráždění, barva kůže v 1., v 5. a v 10. minutě (tab. 15.2). Novorozenec je v dobrém stavu, je-li skóre 7–10 bodů.

Tab. 15.2 Skóre podle Apgarové

Body	0	1	2	Skóre
srdeční frekvence	nepřítomna	< 100/min	> 100/min	
dýchání	nepřítomno	pomalé, nepravidelné	dobré, křik	
svalový tonus	chabý	částečná flexe končetin	aktivní pohyby	
reakce na podráždění	žádná	grimasa	kýchání, křik, kašel	
barva kůže	cyanóza, bledost	tělo růžové, končetiny cyanotické	dítě celé růžové	

15.5 Sexuální chování

Fyziologické reprodukční děje (jejichž základem je rozmnožovací pud) jsou u člověka podstatně ovlivněny rozumovou složkou chování. Sexuální chování je pak výrazem pudové i racionální komponenty. Základem sexuálního chování je sexuální motivace, charakterizovaná třemi základními složkami:

1. sexuální identifikací (sexuální role),
2. sexuální orientací (erotická preference),
3. sexuálními emocemi (sexuální vzrušení, orgasmus, zamilovanost).

Sexuální identifikace

Základem sexuální identifikace je pocit příslušnosti k ženskému nebo mužskému pohlaví, který je formován již prenatálně (mezi 3. a 6. měsícem) vlivem pohlavních

hormonů během vývoje centrálního nervového systému. Vývoj sexuální identifikace pokračuje i po porodu vlivy prostředí.

Sexuální orientace

Normální sexuální orientace se projevuje vysokou citlivostí a vnímavostí jedince na sekundární pohlavní znaky pohlavně zralých jedinců opačného pohlaví.

Sexuální emoce

Sexuální emoce jsou komplexem dějů zahrnujících sexuální vzrušení, orgasmus (pocitové vyvrcholení) a emoce zamilovanosti.

Sexuální vzrušení je základní emocí, která je mimo složku pocitovou doprovázena u mužů erekcí a u žen lubrikací (zvlhnutím poševní sliznice), zvětšením klitorisu, malých stydkých pysků a změnou polohy dělohy. Může být navozeno nejenom podněty taktilními, zrakovými či prostřednictvím dalších smyslů, ale i pouhými představami sexuálního objektu (autoerotika).

Orgasmus – pocitové vyvrcholení při koitálním aktu nebo při nekoitální stimulaci erotogenních zón či při masturbaci je individuálním fenoménem jak ve sféře pocitové, tak v somatických projevech (např. intenzitě stahu svalů pánevního dna, pochvy nebo uretry), tak i ve vegetativních projevech (např. vzestup krevního tlaku, tachykardie, hyperventilace). U mužů je orgasmus většinou následován ejakulací.

Podle intenzity pocitových prožitků můžeme orgasmus dělit na „malý“, prožitkově méně intenzivní, bez refrakterní fáze (vnímavost k sexuálnímu dráždění přetrvává), s možností opakování, a „velký“, prožitkově intenzivnější. Po velkém orgasmu nastupuje pocit sexuálního uspokojení (satisfakce), vyjádřený celkovým uvolněním, které je provázeno sníženou vnímavostí k dalšímu sexuálnímu dráždění. Při sexuálním vzrušení, orgasmu a pocitu sexuálního uspokojení bylo zjištěno zvýšené uvolňování endorfinu.

Zamilovanost – erotické zaujetí sexuálním objektem je emocí, jejíž vznik závisí především na určité vyzrálosti centrálního nervového systému, a to bez přímého vztahu k přítomnosti pohlavních hormonů.

Součástí sexuálního chování v lidské společnosti je i vytvoření pevného párového vztahu, který je nejvýhodnější pro péči o děti. Soulad mezi partnery i po stránce sexuální však nevzniká většinou okamžitě, vyvíjí se a také nemusí být definitivní. Rozdíl v sexuálním chování mužů a žen má sice biologický podklad, ale významně se uplatňují i vlivy společenské a ekonomické a zejména spirituální dimenze člověka. Na rozdíl od mužů nemůže žena i při vyšším počtu sexuálních partnerů zvýšit reprodukční výkonnost (danou počtem potomků). Vyšší rodičovský vklad žen se projevuje i v sexuálním výběru a přirozeně větší péčí o děti.

16 Fyziologie centrální nervové soustavy

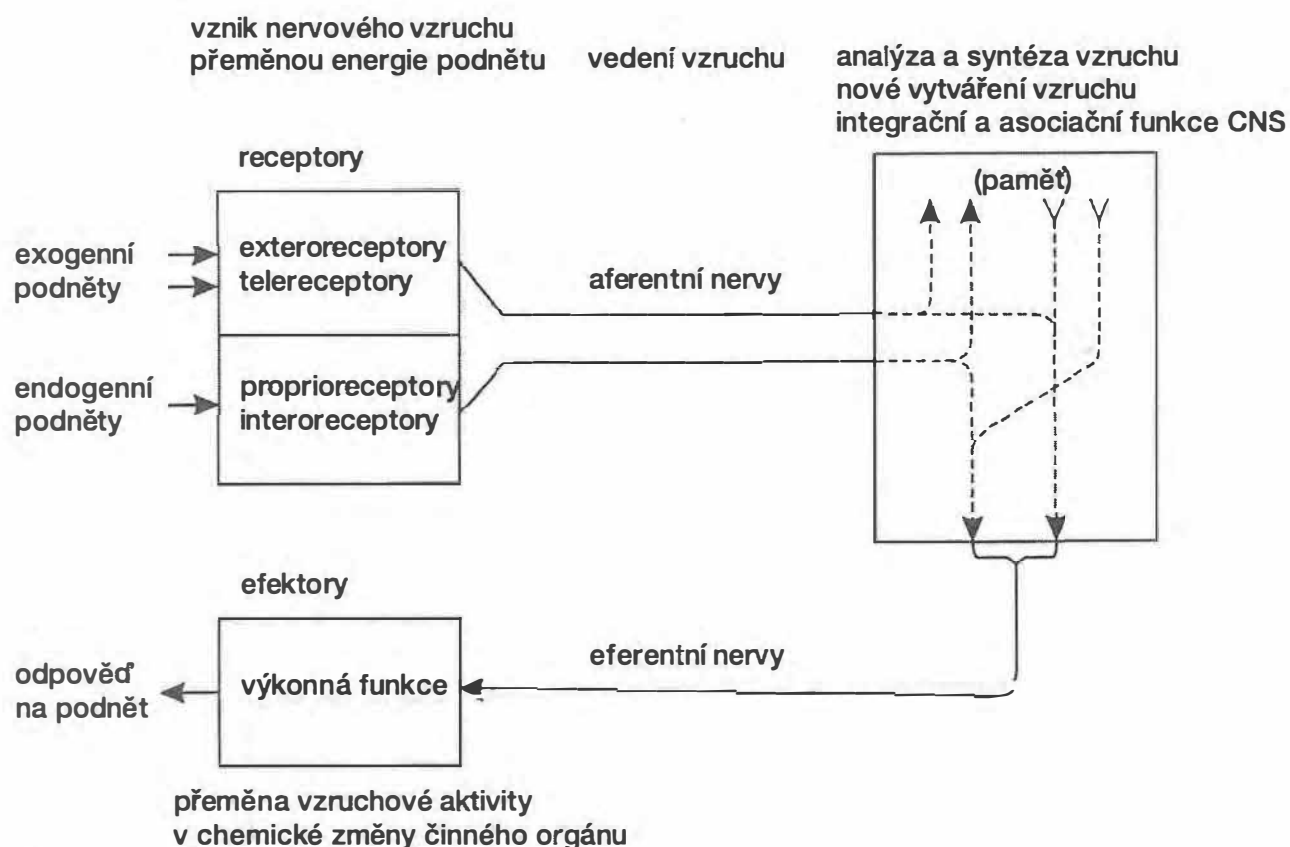
16.1 Obecné a speciální funkce CNS

Centrální nervová soustava (CNS) je nejvýše postaveným řídicím a integrujícím systémem v organismu. Z toho tedy logicky vyplývá, že kromě řady obecných funkčních a morfologických rysů, společných prakticky pro všechny systémy a funkční celky organismu, je CNS charakterizována i řadou specifických funkcí a strukturálních odlišností.

Z hlediska **hierarchie** stojí CNS nejvýše. Řídí nebo alespoň zasahuje do funkce všech orgánů a koordinuje jejich činnost a vzájemné vztahy tak, aby odpovídaly potřebám celého organismu. Přestože tvoří z hlediska **regulace** funkcí organismu nedílný funkční celek se soustavou humorální, řada jejích základních vlastností ji předurčuje do čela tohoto komplexního neurohumorálního systému. Vyniká především přesností a rychlostí registrace obrovského kvanta informací o stavu vnitřního a zevního prostředí organismu v jedné časové jednotce. Další významnou vlastností CNS je preciznost a rychlost zpracování těchto vstupních údajů a jejich další analýza za využití předchozích informací akumulovaných v **paměťových stopách** (obr. 16.1). Analýza je následována syntézou, která umožňuje vytvoření konečné výstupní informace či instrukce pro výkonné orgány (včetně systému humorálního). Tyto instrukce jsou vždy cíleny tak, aby v každém okamžiku, za jakéhokoliv zatížení a podmínek zevního prostředí, byla zachována homeostáza organismu.

Další specifickou vlastností CNS je její **identita**. Třebaže je funkce každé CNS založena na jednotných a přesně specifikovaných principech, je výsledná činnost CNS každého jedince naprosto jedinečná a nezaměnitelná. Výrazné rozdíly ve fenotypu CNS jsou výsledkem působení obrovského množství vlivů a informací na genotyp během vývoje. Variabilita fenotypů je kromě rozdílnosti genetických faktorů dána především funkční a morfologickou komplikovaností CNS. Řada vlivů, které během vývoje na nervový systém působí, je jím přímo indukována.

Variabilita CNS je v přímém vztahu k další specifické vlastnosti nervového systému, **plasticitě**. Jako plasticita CNS jsou označovány dvě základní skupiny funkčních změn. První skupina charakterizuje přizpůsobení změnám prostředí (**adaptace**), jejímž výsledkem je změna exprese genotypu ve fenotyp. Tento typ plasticity se tedy výrazně podílí na utváření **jedinečnosti** CNS. Druhým typem jsou projevy plasticity, vyplývající z funkční zátěže systému. Zde je podstatná především rychlost nástupu funkčních změn a jejich reverzibilita.



Obr. 16.1 Schéma funkce nervové soustavy

Specifickou vlastností nervové soustavy je rovněž její **úloha trofická**. Je podstatná nejen pro udržení její vlastní integrity, ale i pro udržení integrity všech orgánů a soustav v organismu, které inervuje. Je rovněž jedním z důležitých regulátorů růstu orgánů, jejich metabolismu a funkce. Trofická úloha nervového systému je však především podstatná pro vlastní nervovou tkáň, mj. vzhledem k tomu, že zralé neurony v CNS nemají schopnost plnohodnotné regenerace.

Praktická nemožnost regenerace neuronů CNS je další specifitou tohoto systému. Po narození sice dochází k dalšímu vývoji struktury a funkce neuronů včetně větvení axonů a dendritů a změnám jejich zapojení, jejich počet je však již konečný. Naopak počet nervových buněk v postnatálním období i za zcela fyziologických podmínek klesá a zaniklé neurony již mohou být nahrazeny pouze neuroglíí. Trofika nervového systému je tedy jedním z rozhodujících činitelů pro udržení minimálního možného poklesu počtu neuronů.

16.1.1 Vývoj CNS

Obecně platí, že „ontogenetický vývoj je jistým opakováním fylogeneze“. Tento předpoklad však nelze zcela generalizovat. Ontogeneze totiž některá stadia fylogeneze

přeskakuje, popřípadě vede poněkud jinou cestou. Obdobně je tomu i v případě nervového systému.

Fylogenetický vývoj CNS je na jedné straně determinován změnami zevního prostředí organismu a na druhé straně nutností přizpůsobit regulační mechanismy organismu jeho stále komplikovanější strukturu.

Ontogenetický vývoj CNS. Prenatální vývoj CNS se v zásadě řídí principy vývoje trubicové nervové soustavy při výrazné akcentaci principu cefalizace a především kortikalizace. Trubicová úprava CNS je v podstatě zachována ve spinální míše. Hlavní oddíly mozku – rhombencephalon, mesencephalon a prosencephalon – se postupně vyvíjejí ze tří primárních mozkových váčků. Základy spinálních ganglií a ganglií některých hlavových nervů vznikají z tzv. gangliové lišty. Ta je i zdrojem Schwannových buněk, melanocytů a buněk piaie matris a arachnoidey.

16.1.1.1 Funkční projevy prenatálního vývoje CNS

V posledních letech se objevila řada experimentálních studií, které naznačují, že percepční, kognitivní, paměťové, emoční a komunikativní schopnosti novorozeného dítěte jsou mnohem větší, než se dříve předpokládalo. Je tedy zřejmé, že i v průběhu intrauterinního života není plod pouze pasivní, ale že se aktivně účastní komunikace s matkou. Současné klinické nálezy ostatně tuto představu prokazují (tab. 16.1).

Tab. 16.1 Motorické a kognitivní projevy prenatálního vývoje CNS

<i>gestační věk</i>	<i>motorické funkce</i>	<i>kognitivní funkce</i>
2. měsíc	– svalové kontrakce – reakce na taktilní podněty	
3. měsíc	– pohyby dolních i horních končetin, úst a hlavičky	
6.–8. měsíc	– reakce na taktilní, akustické, vizuální a chuťové podněty	– schopnost „učit se“, tzn. vytvářet podmíněné reflexy (nepodmíněná reakce na silný zvuk + jemná vibrace = podmíněná reakce na vibraci), – vytváří se „komunikace“ mezi matkou a plodem – „citové prožitky“

16.1.1.2 Funkční projevy postnatálního vývoje CNS

Porod, tj. přechod dítěte z chráněného intrauterinního života do zcela nového a zdaleka ne tak ideálního a bezpečného prostředí, je pro nezralý organismus z fyziologického hlediska značnou zátěží. Mozek novorozence váží přibližně 400 g a je morfolo- gicky i funkčně nezralý. V některých oblastech mozku začíná myelinizace. Přechod do prostředí bohatého na různé podněty však výrazně stimuluje a do značné míry i usměrňuje vývoj CNS (tab. 16.2, obr. 16.2).

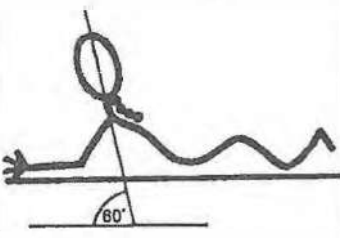
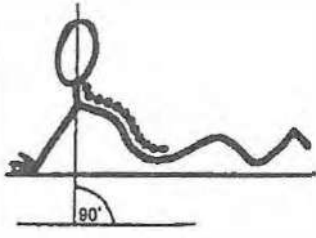



Tab. 16.2 Motorické a psychické projevy postnatálního vývoje CNS

<i>postnatální období</i>	<i>motorické funkce</i>	<i>psychické funkce</i>
1. měsíc novorozenecké období	– nepodmíněné reflexy	– schopnost učit se – schopnost nonverbální komunikace
2.–12. měsíc kojenecké období	– podmíněné reflexy – rychlý rozvoj motoriky (zejména lokomoce)	– schopnost verbální komunikace – sociální interakce
2.–3. rok batolecí období	– rychlý rozvoj chůze – rozvoj jemné motoriky (ruka, prsty)	– rychlý rozvoj řeči – rozvoj hry
4.–6. rok předškolní věk	– udržování rovnováhy – rozvoj jemné motoriky	– rozvoj samostatnosti – další rozvoj řeči – „věk hry“
7.–11. rok mladší školní věk	– kordinace pohybů – růst svalové síly	– čtení, psaní, počítání – rozvoj paměti a učení – rozvoj představitosti
12.–20. rok období dospívání	– rychlý tělesný růst – kordinace pohybů	– formálně abstraktní myšlení – emoční labilita – rychlý sociální vývoj (vývoj sexuálních funkcí)
21.–25. rok časná dospělost	– dokončení předchozího vývoje	– sociální způsobilost k založení rodiny
26.–45. rok střední dospělost	– pokles svalové síly	– odpovědnost – sebedůvěra – schopnost dokonalé komunikace
46.–65. rok pozdní dospělost		
nad 65. rok stáří	– poruchy jemné i hrubé motoriky	– poruchy paměti – poruchy adaptace

Během kojeneckého období mozek rychle roste, především díky aktivně gliální populaci, nervové buňky se diferencují, klesá hydratace mozku.

Koncem prvního roku života má mozek přibližně dvojnásobnou (cca 800 g) hmotnost. Vrozeně nepodmíněné reflexy jsou stále rychleji nahrazovány reflexy podmíněnými. Mozková kůra nabývá stále více na významu. Stále více se uplatňuje řeč a výrazný je rovněž tzv. psychomotorický vývoj.

Ve třech letech se hmotnost mozku přibližně ztrojnásobuje (cca 1200 g) a ve funkci se stále více uplatňuje schopnost abstrakce a schopnost učení. Dítě si začíná uvědomovat svou osobnost a stává se sociálním tvorem.

	3. měsíc	6. měsíc	9. měsíc	12. měsíc
vzpřimovací reakce (vývoj)	 <p>na předloktích</p>	 <p>na extendovaných HK</p>	<p>8. - 9. měsíc staví se u nábytku</p> <p>- zapne hýžďové svalstvo</p> <p>leze po čtyřech</p>	<p>samostatná chůze (18. měsíc nejzazší norma)</p>
zapínání extenzorů:	<p>extenzory paravertebrální vzpřimovací svalstvo</p> <p>- až mezi lopatky</p>	<p>- do lumbální krajiny</p>	<p>- zapne adduktory stehna</p>	
rovnovážné reakce	<p>(2. měsíc) vyrovnávání hlavičky při trakční zkoušce (Prechtů) = tah za ručky do posazování</p>	 <p>nestabilní sed s infantilní kyfózou</p>	 <p>stabilní sed bez infantilní kyfózy</p>	

Obr. 16.2 Základní motorické projevy kojeneckého období, používané pro testování motorického vývoje

U šestiletých dětí dosahuje hmotnost mozku dolní hranice dospělého člověka (1250 g). Mozkové hemisféry jsou výrazně rozbrázděny. Dokončuje se arborizace neuronů a rovněž jejich myelinizace. Výrazně se zlepšuje paměť. V činnosti mozkové kůry se uplatňuje schopnost vnitřního útlumu. Šestileté dítě začíná rozlišovat mezi tím, co říká a myslí.

V pubertě se mozek zvětšuje především v čelních lalocích a váží přibližně 1400 g. Výrazně pokročil psychomotorický vývoj.

Hmotnost mozku přibývá do 25–30 let. Přitom stále klesá hydratace a neuronů nepřibývá. Hmotnost dosahuje 1300–1500 g. Morfologická struktura je ukončena. Stále se zlepšuje činnost mozkové kůry.

Přibližně od 50 let hmotnost mozku klesá, počet neuronů se však snižuje zřejmě již podstatně dříve. Úbytek neuronů není však z funkčního hlediska příliš významný. Daleko důležitější roli hraje reorganizace a postupné snižování hustoty dendritické arborizace, především korových neuronů.

16.2 Vnitřní prostředí CNS

Specifické funkce centrálního nervového systému (CNS), jako jsou funkce senzoricke, motorické, integrační a asociační mohou být vysvětleny vzájemnou interakcí neuronů. Aby tato interakce mohla být účinná, musí být neurony chráněny před poškozením. *Neurony musí být izolovány od nežádoucích elektrických signálů, musí pro ně být vytvořeno vhodné prostředí z hlediska iontového složení a musí jim být zajištěn přísun energie pro metabolické procesy a tvorbu vzruchů.* Tyto podmínky jsou zajišťovány řadou extraneuronálních elementů uvnitř a okolo CNS. Mezi tyto extraneuronální komponenty patří především mozkomíšni mok, extracelulární prostor a neuroglie, přičemž „**non-neuronální**“ buňky tvoří přibližně **50 %** veškerého celulórního objemu CNS.

16.2.1 Hematoencefalická bariéra

Regulaci kinetiky přesunu látek z krve do tkáně CNS, z krve do mozkomíšního moku (likvoru), jakož i z likvoru do nervové tkáně označujeme obecně pojmem hematoencefalická bariéra.

Tento termín ovšem zahrnuje i transport látek opačným směrem, tedy výstup látek **z mozku do krve**.

Kromě **hematoencefalické bariéry** (krev → tkáň CNS) bývá definována **bariéra hematolikvorová** (krev → likvor), případně **bariéra likvorencefalická** (likvor → tkáň CNS).

Existenci specifické kinetiky přesunu celé řady látek mezi krevním oběhem a vlastní tkání CNS potvrzují mj. značné **rozdíly koncentrací** těchto látek v krvi a likvoru (tab. 16.3).

Při hodnocení této kinetiky je přitom vždy třeba brát v úvahu, že systém hematoencefalické bariéry je výsledkem komplexní interakce mezi nervovým parenchymem na straně jedné a krví a likvorem na straně druhé.

16.2.1.1 Morfologický podklad hematoencefalické bariéry

Jak již bylo řečeno, pod širší pojem hematoencefalické bariéry spadá jak kinetika přesunu látek mezi krví a tkání CNS, tedy „vlastní“ bariéra hematoencefalická, tak i bariéra hematolikvorová a případně i bariéra likvorencefalická. Přitom každá z těchto bariér je založena na jiném strukturálním podkladu.

Bariéra hematoencefalická

Morfologický podklad hematoencefalické bariéry tvoří především struktura mozkových kapilár, které se značně liší od ostatních kapilár systémových (obr. 16.3). Významnou roli též hraje organizace neuroglie.

Tab. 16.3 Srovnání složení plazmy (krve) a likvoru

<i>látk</i>	<i>plazma</i>	<i>likvor</i>
bílkoviny	60–80 g/l	200–400 mg/l
A/G kvocient	1,5–2	3
glukóza	4,4–6,7 mmol/l	2,5–4,5 mmol/l
urea	3,2–6,1 mmol/l	2,0–7,0 mmol/l
lipidy	4–9 g/l	10–30 mg/l
Cl ⁻	98–106 mmol/l	123–128 mmol/l
Na ⁺	137–147 mmol/l	144–152 mmol/l
K ⁺	3,8–5,1 mmol/l	2,0–3,0 mmol/l
Ca ²⁺	2,2–2,8 mmol/l	1,1–1,3 mmol/l
Mg ²⁺	0,7–1,3 mmol/l	2,2–2,5 mmol/l
HCO ₃ ⁻	24–35 mmol/l	24–32 mmol/l
pH	7,4	7,33
osmolalita	289 mOsm/l	
specifická hmotnost	1024–1028	1003–1008
buňky (lymfocyty)	max. 4000/mm ³	max. 5/mm ³

Tyto strukturální odlišnosti je možno shrnout do čtyř základních bodů:

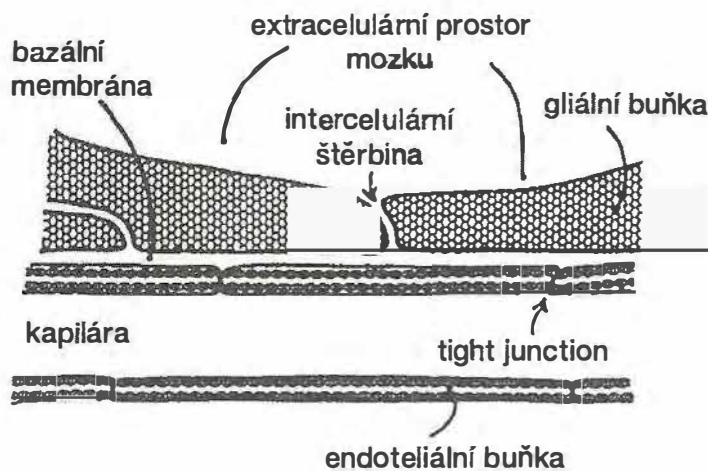
1. *Přítomnost pravých „tight junctions“* mezi endotelovými buňkami kapilár. Buňky endotelu mozkových kapilár jsou na sebe těsně navázány a je tím prakticky znemožněn prostup jakýchkoliv látek intercelulárními prostory z kapiláry.
2. *Absence fenestrací.* Na rozdíl od kapilár systémových nemají mozkové kapiláry fenestrovanou stěnu, což také znemožňuje průnik molekul jinudy, než transportem přes membrány endotelíí.
3. *Nízká aktivita transportních vezikulů a pinocytózy.* Omezení endocytotické a exocytotické aktivity na obou pólech buněk endotelu, a zejména na membráně lumenální, vede ke snížení počtu transportních vezikulů ve stěně mozkové kapiláry a výrazně redukuje hlavně transport makromolekul.
4. *Velmi těsný kontakt mezi výběžky astrocytů.* Kolem kapiláry téměř chybí perikapilární prostor. Astrologie vytváří okolo kapilár v celém jejím průběhu jakýsi val.

Základní funkční charakteristika hematoencefalické bariéry. Z uvedených bodů vyplývají především tyto funkční souvislosti:

1. *Existence buněčné polarity a asymetrie ve funkci lumenální a ablumenální membrány.* Mnohem aktivněji probíhá transport ve směru mozek-krev.
2. *Téměř vyloučený prostup vysokomolekulárních roztoků hematoencefalickou bariérou.* Přestup makromolekulárních látek z krve do mozkové tkáně je výrazně omezen hlavně vzhledem k existenci tight junctions mezi endotelovými buňkami kapilár a

absenci fenestrací v kapilárách. Jediná možnost transportu je proto prostřednictvím pinocytózy a transportních vezikulů. Aktivita těchto procesů je však velmi nízká.

3. *Význam transcelulární cesty pro nízkomolekulární roztoky.* I malé molekuly mohou jen velmi omezeně pronikat mezibuněčnými kontakty. Transport krev mozek je velmi podobný transmembránovému transportu, nebo ještě spíše transport transepitelovému.



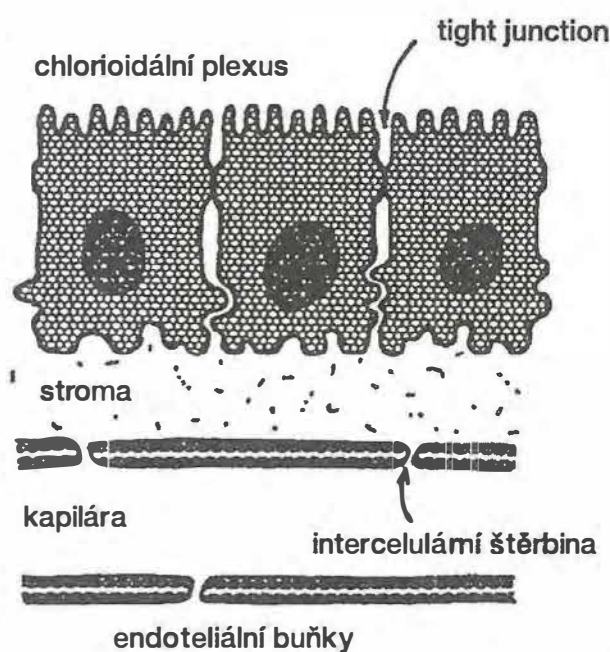
Obr. 16.3 Hematoencefalická bariéra

Endotelové buňky mozkových kapilár jsou pevně spojeny prostřednictvím „tight junctions“. Bazální membrána zřejmě nehraje v rámci bariéry podstatnější roli (upraveno podle Ralla, 1971).

Bariéra hematolikorová

Morfologický substrát hematolikorové bariéry, tj. procesů probíhajících především v plexus chorioideus, je zcela odlišný (obr. 16.4).

1. *Kapiláry v plexus chorioideus jsou permeabilní.* Tato permeabilita je podmíněna zejména tím, že:
Endotelové buňky kapilár v této oblasti jsou propojeny kontakty typu gap junction. Vzájemné spojení buněk je proto podstatně permeabilnější, a to zejména pro nízkomolekulární látky.
 Ve stěně kapilár jsou fenestrace. Morfologická struktura kapilár v plexus chorioideus je tudíž obdobná struktuře systémových kapilár.
Uvnitř buněk endotelu jsou přítomny četné mikrovezikuly. Transcelulární transport je tedy též aktivnější než v „typických“ mozkových kapilárách.
2. *Omezení permeability je dáno převážně těsným intercelulárním spojením mezi epitelovými buňkami plexus chorioideus.* Buňky plexus chorioideus, jsou vzájemně spojeny mezibuněčnými kontakty typu **tight junctions**.
3. *Tato spojení jsou však permeabilnější než tight junctions mozkových kapilár v jiných oblastech.* Tento značný vzestup permeability je významný především pro **tvorbu likvoru** právě v plexus chorioideus. Na druhé straně je mj. tato oblast určitým „slabým místem“, kde může být hematoencefalická bariéra poměrně snadno narušena.



Obr. 16.4 Hematolymphatická bariéra (upraveno podle Ralla, 1971)

Většina látek nemůže pronikat do likvoru, aniž by nebyly transcelulárně transportovány buňkami chorioidálního plexu.

Bariéra likvorencefalická

Existence strukturálního podkladu likvorencefalické bariéry je diskutabilní. Jediným nesporným znakem jsou relativně **úzké extracelulární prostory** mezi jednotlivými buňkami v CNS a jejich výběžky.

Jestliže však posuzujeme likvorencefalickou bariéru z hlediska **kinetiky** přesunu látek a nikoliv pouze z hlediska morfologického, potom je její definice jako samostatné jednotky určité opodstatnění má.

16.2.1.2 Transportní mechanismy hematoencefalické bariéry

Přestup látek přes struktury hematoencefalické bariéry uskutečňuje a reguluje celá řada transportních mechanismů:

1. *Prostá difuze a prostup iontovými kanály.* „Pasivně“ prostupují hematoencefalickou bariérou látky **lipoidní**, některé **malé neutrální molekuly**, jako O_2 a CO_2 , a voda.
Pro vodu byl již mj. popsán specifický vodní kanál – akvaporin (viz kap. 1.1.11). Zčásti přestupují z krve do mozku bez účasti aktivních transportních systémů i některé malé ionty, hlavně Na^+ a Cl^- .
2. *Aktivní transport.* Aktivní transport přes hematoencefalickou bariéru má některá specifika. Předně je většinou **stereospecifický**. To znamená, že například je aktivně do mozku transportována **D-glukóza**, avšak nikoliv L-glukóza.

Transport určité látky je často inhibován molekulami strukturálně podobnými.

Ve strukturách, které tvoří morfologický substrát hematoencefalické bariéry, byla dosud popsána řada těchto specifických transportních systémů. Patří sem transportní mechanismus pro **hexózy (např. D-glukóza)**, **monokarboxylové kyseliny (laktát)**, **velké neutrální aminokyseliny (L-tyrozin)**, **kyselé aminokyseliny (L-glutamát)**, **bazické aminokyseliny (L-arginin)**, **některé puriny (adenin)**, **některé nukleosidy (adenozin)** a celou řadu dalších solutů.

Na **abluminální membráně**, tj. na membráně na straně mozkového parenchymu, je lokalizována **Na⁺-K⁺ pumpa (Na⁺-K⁺ ATPáza)**. Tímto mechanismem je umožněn aktivní transport sodíku do mozkové tkáně, resp. do likvoru, a aktivní transport draslíku do krve. Obdobným mechanismem je z krve do mozku transportováno i **magnezium**.

3. *Další enzymatické systémy.* Transport některých biologicky aktivních látek, jako **serotonin a acetylcholin**, je částečně blokován **enzymy** endotelových buněk.

Mozkové kapiláry obsahují monoaminoxidázu a acetylcholinesterázu, které rychle metabolizují serotonin a acetylcholin, resp. je neutralizují konverzí na inaktivní formu. Podobně dochází k enzymatické inaktivaci **enkefalinů** a dalších **peptidů**. Tato „**enzymatická bariéra**“ funguje velmi efektivně, řada substrátů je však zřejmě transportována přes tight junctions a enzymatické systémy tak obchází.

16.2.1.3 Regionální rozdíly v hematoencefalické bariéře

Rozdíly ve vaskularizaci jednotlivých oblastí CNS

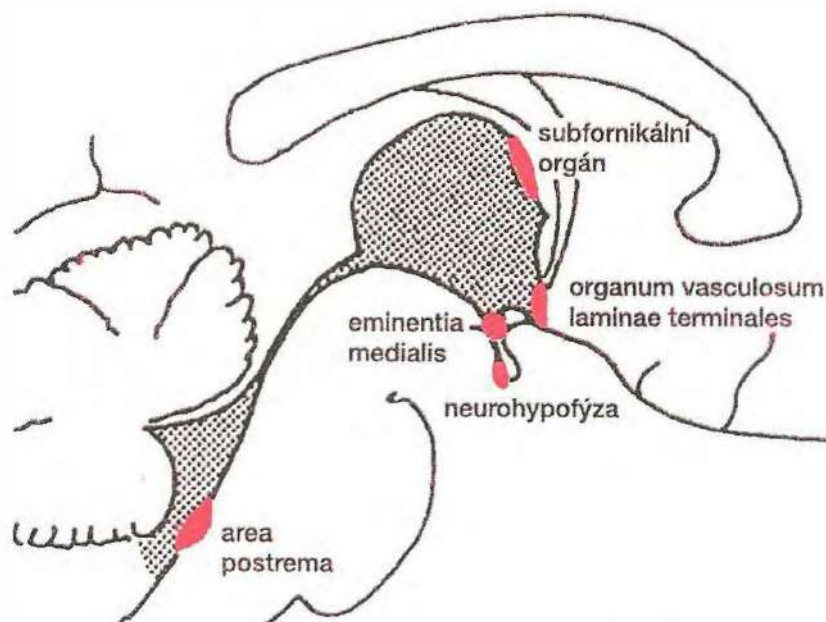
Denzita kapilár je v šedé hmotě 2–5krát vyšší než v hmotě bílé. Mimoto jsou popsány výrazné rozdíly ve vaskularizaci jednotlivých oblastí šedé hmoty.

„Cirkumventrikulární orgány“

*V některých oblastech označovaných jako „cirkumventrikulární orgány“ byla prokázána struktura kapilár zcela odlišná od typických kapilár CNS. Patří sem již dříve zmíněný **plexus chorioideus**, dále **subfornikální orgán**, **organum vasculosum laminae terminales**, **eminentia medialis**, **epifýza**, **neurohypofýza** a **area postrema** (obr. 16.5).*

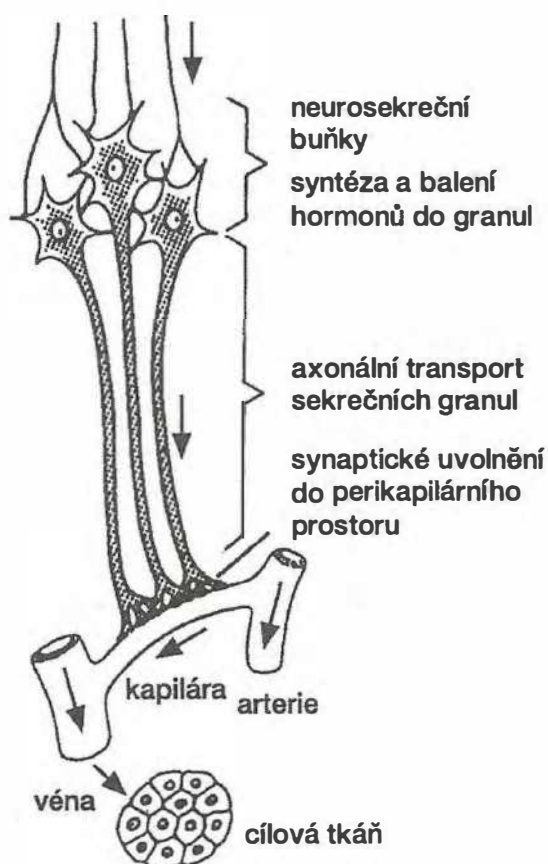
V těchto oblastech jsou kapiláry **fenestrovány**, jejich endotelové buňky jsou propojeny kontakty typu **gap junctions** a obsahují mnoho transportních vezikulů. Těmito kapilárami proniká celá řada látek, léků, iontů a peptidů. Fenestrované kapiláry v cirkumventrikulárních orgánech umožňují přestup hormonů z krve a na druhé straně neurosekreci (obr. 16.6).

Také **ependymové buňky** v této oblasti, tj. buňky tvořící výstelku komor, jeví určité odlišnosti. Ependym na povrchu cirkumventrikulárních orgánů je pokryt značným počtem řasinek. Navíc jsou zde do ependymu zabudovány specializované gliové buňky zvané „**tancyty**“, které vysílají dlouhé výběžky do okolního neuropilu (obr. 16.7).

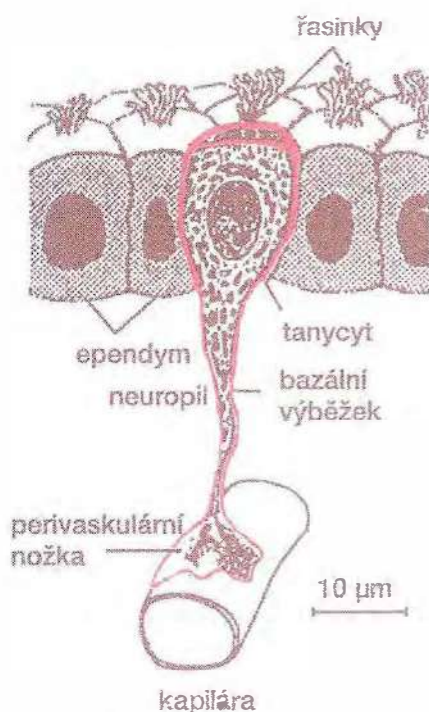


Obr. 16.5 Schéma lokalizace cirkumventrikulárních orgánů v lidském mozku (upraveno podle Simpsona, 1989)

Subfornikální orgán, organum vasculosum laminae terminales, eminentia medialis a neurohypofýza jsou lokalizovány v sousedství třetí komory. Area postrema náleží na komoru čtvrtou.



Obr. 16.6 Schéma neurosekrece (upraveno podle Eckerta a kol., 1993)



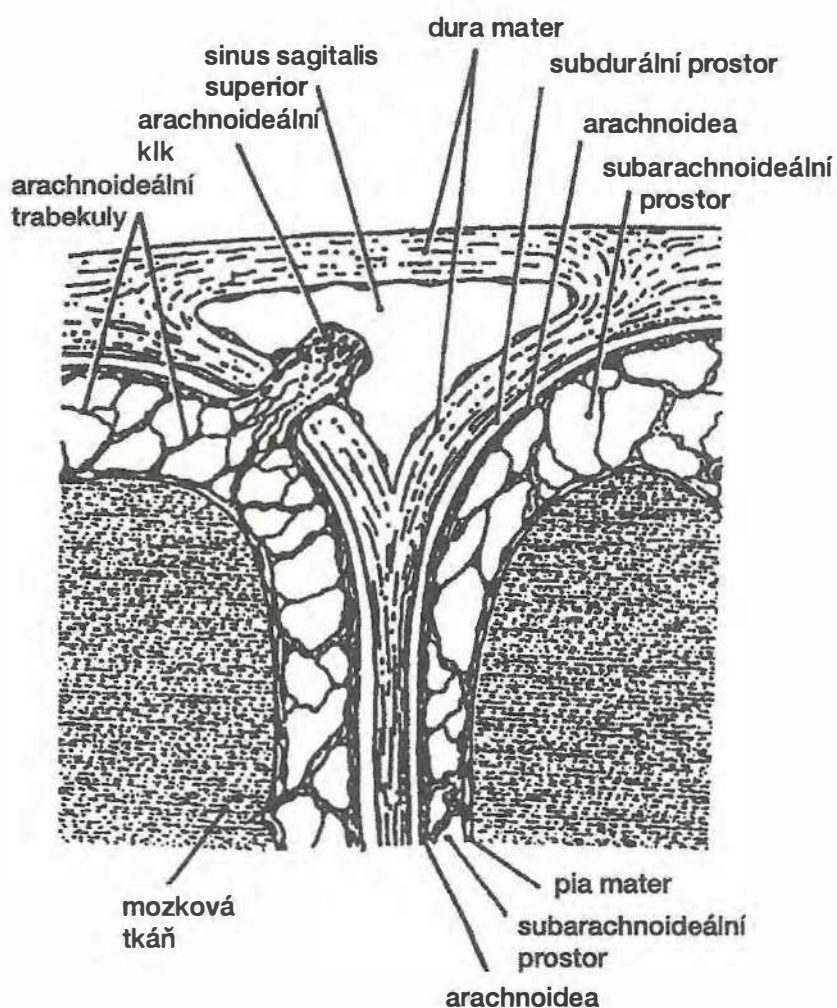
Obr. 16.7 Schéma tanycytu mezi buňkami ependymu cirkumventrikulárního orgánu (upraveno podle Krstiče, 1984)

Bazální výběžek této specializované gliové buňky je zakončen na povrchu mozkové kapiláry.

16.2.2 Mozkomíšní mok (cerebrospinalní tekutina, likvor)

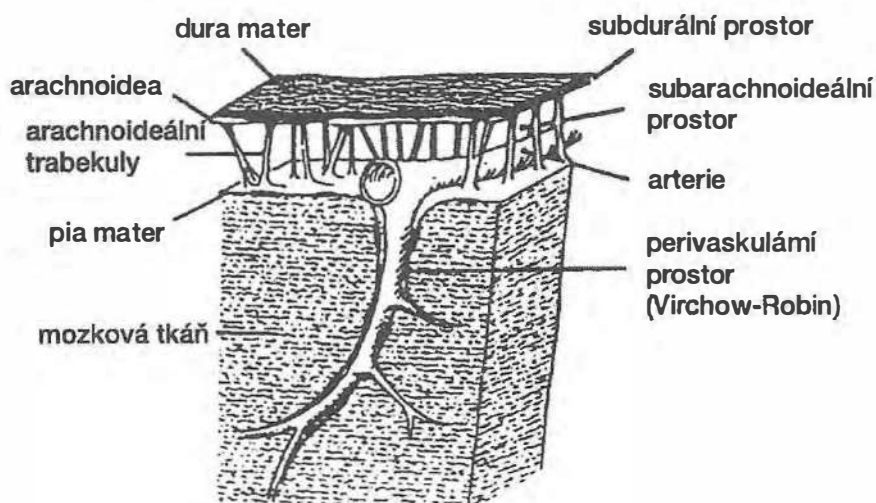
Centrální nervový systém je obklopen třemi membránami (listy) mening (obr. 16.8). **Pod durou mater je subdurální prostor** obsahující velmi malé množství tkáňové tekutiny. Tento prostor je zevnitř ohraničen **arachnoideou**, kterou odděluje od třetí pleny zvané **pia mater subarachnoideální prostor** obsahující **mozkomíšní mok**. Mimoto však subarachnoidálním prostorem procházejí cévy, které se zde větví a pokračují dále dovnitř mozkového parenchymu. Rovněž subarachnoidální prostor, resp. pia mater, tyto cévy sleduje a vytváří tzv. **Virchowovy-Robinovy prostory** (obr. 16.9).

Subarachnoidální prostor nekomunikuje s prostorem subdurálním, ale souvisí s komorovým systémem prostřednictvím mediálních a laterálních apertur (foramina Magendie a Luschkae) ve stropě čtvrté komory (obr. 16.10). Arachnoidea a pia mater jsou na povrchu mozku v úzkém vzájemném kontaktu prostřednictvím arachnoideálních trabekul. Na bázi mozku jsou však obě membrány zřetelně odděleny a vytvářejí cerebelomedulární cisternu (cisterna magna). Likvor tedy cirkuluje v prostoru vymezeném subarachnoideálním prostorem a komorovým systémem (obr. 16.10).



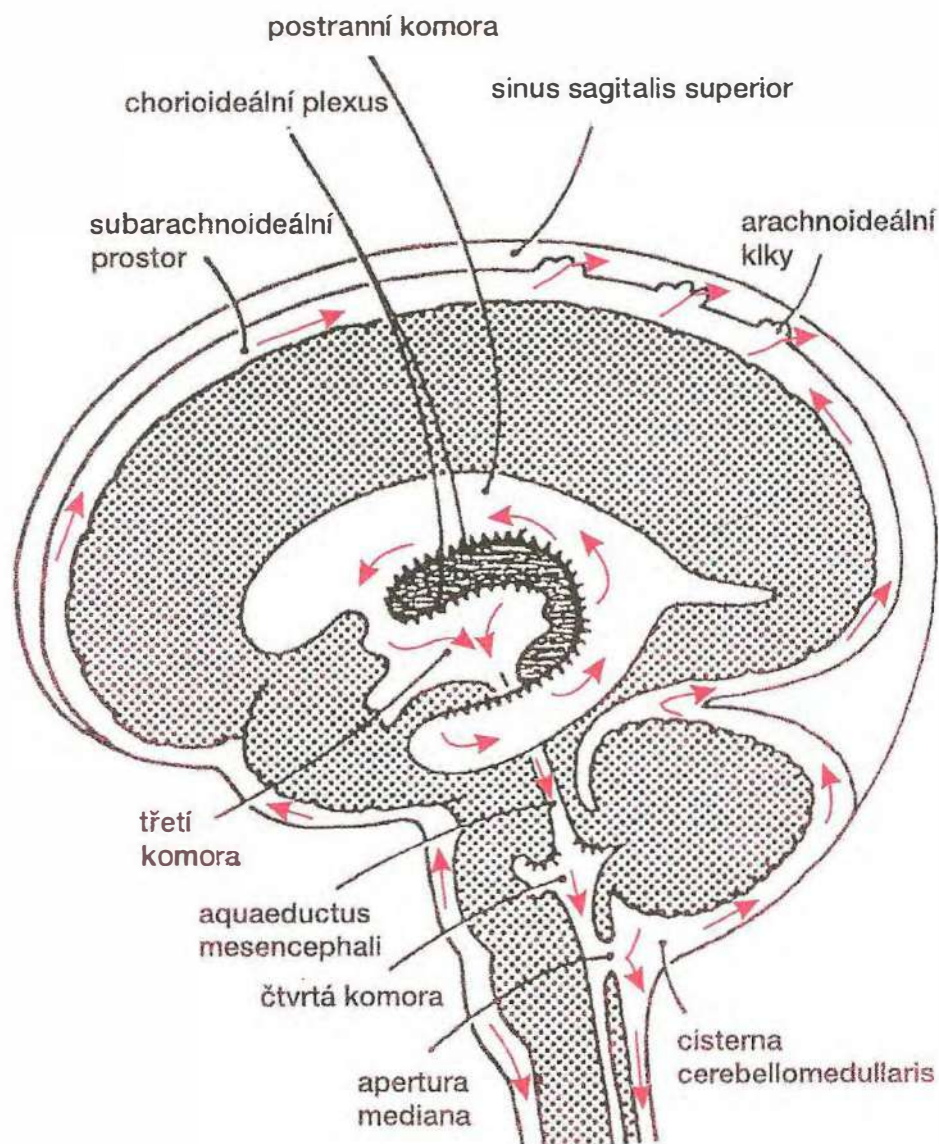
Obr. 16.8 Subarachnoideální prostor (upraveno podle Weeda, 1923)

Koronární řez v oblasti sinus sagitalis.



Obr. 16.9 Subarachnoideální prostor

Vztah mozkových arterií a arterií k listům mening a subarachnoideálnímu prostoru.



Obr. 16.10 Schéma cirkulace likvoru (upraveno podle Gatzke, 1970)

Komunikace mezi komorovým systémem a subarachnoideálním prostorem.

16.2.2.1 Tvorba mozkomíšního moku

Většina likvoru se tvoří v **chorioideálním plexu**, především v *postranních komorách a třetí komoře*. Mozkomíšní mok tvořený v postranních komorách cirkuluje přes interventrikulární foramina (foramina Monro) do třetí komory a odtud přes aquaeductus mesencephali (aqueductus Sylvii) do komory čtvrté. Ze čtvrté komory likvor proudí do dvou cisteren při bázi mozku a dále pak do subarachnoideálního prostoru na povrchu mozku a páteřní míchy (viz obr. 16.10). Likvor je tvořen kontinuálně v množství asi **0,5 ml/min**, tj. 720 ml za 24 hodin. Vzhledem k tomu, že celkový objem likvoru činí asi **120 ml** (100–180 ml), musí být veškerý likvor obměněn přibližně každé **čtyři hodiny** (4–6 hodin).

16.2.2.2 Reabsorpce likvoru

Cerebrovaskulární tekutina je převážně absorbována do venózního systému prostřednictvím arachnoideálních klků ve velkých venózních sinusech na konvexitě mozku (viz obr. 16.8, 16.10). Klky jsou tvořeny labiryntem buněk, které separují likvor do krve.

Elektronmikroskopicky byly v buňkách klků prokázány velké **vakuoly**, zčásti se otevírající do likvoru a zčásti do krve. Pokud je tlak cerebrospinalní tekutiny v subarachnoideálním prostoru vyšší než tlak v sinus sagitalis, je likvor transportován po svém **tlakovém gradientu** prostřednictvím vakuol v mezoteliálních buňkách do krve. Pokud však je subarachnoideální tlak nižší než v sinusu, je refluxu krve do likvorových cest zabráněno kolapsem transportních vakuol. Absorpci mozkomíšního moku dále napomáhá onkotický tlak plazmatických proteinů, protože v likvoru je za fyziologických poměrů velmi nízká koncentrace bílkovin.

16.2.2.3 Složení mozkomíšního moku

Normální likvor je čirá a bezbarvá tekutina o specifické hmotnosti 1003–1008 (viz tab. 16.3). Za fyziologických podmínek nepřevyšuje **počet buněk v likvoru 5 v 1 mm³**. Bývají zde přítomny pouze buňky mononukleární řady, tj. **malé lymfocyty** a případně i monocyty. V likvoru mohou být někdy patrné epitely podobné pláсты velkých arachnoideálních buněk. **pH mozkomíšního moku činí přibližně 7,33** a je udržováno na prakticky konstantní hodnotě i při značných změnách pH plazmy.

Mozkomíšní mok obsahuje mnohem **méně bílkovin než plazma**. Koncentrace proteinů je nejvyšší v lumbální oblasti (400 mg/l), v komorách činí jen 100 mg/l a v cisterna magna přibližně 200 mg/l. Tento rozdíl v koncentraci bílkovin je způsoben likvorovým proudem ve směru kraniokaudálním. Koncentrační rozdíl se netýká jenom proteinů, ale shora dolů se zvyšuje koncentrace většiny rozpustných i nerozpustných komponent mozkomíšního moku.

Z hlediska složení se dále cerebrospinalní tekutina od plazmy liší výraznější prealbuminovou frakcí. Množství beta-globulinů je v likvoru zhruba dvojnásobné než množství gamma-globulinů. Též **lipidů** je v mozkomíšním moku podstatně **méně** než v plazmě, přibližně 300krát. Normální hladina **cukrů** v likvoru je u dospělého člověka o něco **nižší** než v krvi nalačno. Oproti tomu je fyziologická koncentrace **chloridů** v mozkomíšním moku významně **vyšší** než v plazmě (123–128 mmol/l). Vysoká hladina chloridů v likvoru je ovlivňována biochemickými procesy uvnitř neurogliových buněk. V důsledku aktivního transportu **sodíku** (Na^+ - K^+ ATPáza) z krve do mozkomíšního moku je zde jeho koncentrace poněkud vyšší (144–152 mmol/l). Vyšší obsah Na^+ a Cl^- činí likvor vůči krevní plazmě poněkud hypertoničtější, což napomáhá přesunu vody přes plexus chorioideus do mozkomíšního moku. Obsah **kalcia** v likvoru je podstatně nižší než v plazmě a odpovídá zhruba ionizované frakci vápníku v krvi. Oproti tomu koncentrace **magnezia** v mozkomíšním moku je **vyšší** než v krvi.

16.2.2.4 Likvorový tlak

Vleže činí tlak mozkomíšního moku při lumbální punkci 0,7–1,4 kPa (70–140 mm H₂O), v sedě jsou hodnoty likvorového tlaku přibližně dvojnásobné.

Tlak likvoru není stabilní, podléhá určitým **oscilacím**. Jsou to jednak na dýchání závislé pomalé vlny amplitudy 0,1–0,2 kPa (10–20 mm H₂O) a jednak rychlejší oscilace, jež mají amplitudu pouze 0,02–0,04 kPa (2–4 mm H₂O). Tyto vlny jsou v podstatě odrazem pulzace cerebrálních arterií a mají význam pro reabsorpci likvoru.

16.2.2.5 Ochranná funkce mozkomíšního moku

Cerebrospinalní tekutina slouží jako polštář mezi měkkou a choulostivou tkání mozku a rigidní kalvou. Likvor nadnáší mozek, rozkládá jeho váhu a rovněž **tlumí a distribuuje sílu případného úderu do hlavy**.

Likvor dále **vyrovnává změny objemu mozkové tkáně a změny náplně cév**. Kromě funkce ochranné hraje ovšem likvor i nezastupitelnou roli **trofickou a distribuční**.

16.2.3 Extracelulární prostor CNS

Extracelulární prostor tvoří 15–20 % mozku (nepočítaje likvor). Z funkčního hlediska je nejpodstatnější udržení stálé koncentrace jednotlivých složek extracelulární tekutiny (ECT). Elektrické vlastnosti neuronů a synaptické mechanismy jsou totiž ovlivňovány extracelulární koncentrací jednotlivých iontů. Malé změny koncentrace K⁺ v extracelulárním prostoru mohou vést buď k hyperpolarizaci, nebo k depolarizaci neuronů.

Regulační mechanismy v CNS jsou však tak účinné, že průměrná koncentrace K⁺ v ECT mozku se nezmění ani tehdy, zdvojnásobí-li se hladina kaliumu v plazmě. Lokální hodnota K⁺ v ECT se v závislosti na intenzitě aktivity neuronů v jednotlivých oblastech pohybuje asi mezi **3–10 mmol/l**. Rozhodující roli v řízení kaliové rovnováhy přitom hraje zejména **neuroglie**.

16.2.4 Neuroglie

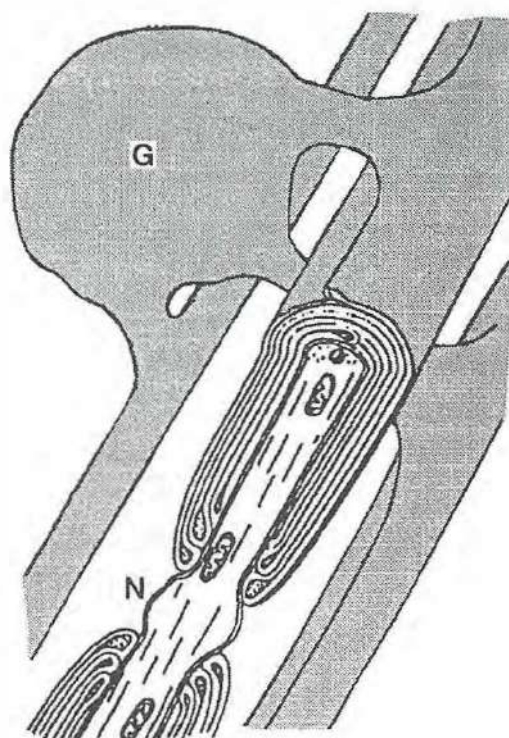
Buněčná populace CNS je tvořena kromě neuronů buňkami neurogliálními (viz též kap. 2). Gliální populaci v mozku lze rozdělit do tří základních skupin. Jsou to jednak již zmíněné **ependymové buňky** neuroektodermového původu, jednak malé neurogliální buňky (**mikroglie**) a buňky velké (**makroglie**).

Mikroglie jsou mezodermového původu. Jeví výraznou pohyblivost a jsou schopny fagocytózy. Mikroglie se podílejí v CNS hlavně na obranných a úklidových reakcích. Makroglie jsou neuroektodermového původu a patří k nim dva odlišné typy buněk: **oligodendroglie** a **astrocyty**. Oba tyto typy gliových buněk hrají významnou roli při udržování **homeostázy** v mozku.

16.2.4.1 Oligodendroglie

Oligodendroglie (oligodendrocyty) leží mezi skupinami myelinizovaných axonů v bílé i šedé hmotě mozku a také okolo neuronů jako tzv. **satelitní buňky**. Cytoplazma oligodendroglie také obklopuje malé nemyelinizované neurony. Především však oligodendroglie vytvářejí **myelinové pochvy** kolem axonů v CNS. Hrají tak podobnou roli jako Schwannovy buňky v periferním nervovém systému.

Zatímco však jedna Schwannova buňka tvoří myelin pouze pro jeden periferní axon, jedna buňka oligodendroglie vytváří myelin až pro 35 centrálních axonů (obr. 16.11).



Obr. 16.11 Vztah oligodendroglie k myelinizovaným axonům v CNS (upraveno podle Bunge a kol., 1961)

G – oligodendroglie, N – Ranvierův zářez (nodium)

Myelinová pochva je nezbytná pro saltatorní vedení vzruchu a vykazuje jisté izolační vlastnosti. Zejména díky vysokému obsahu lipidů totiž zabraňuje nekontrolovanému šíření vzruchu mezi jednotlivými axony (viz též kap. 2). Jak oligodendroglie, tak i buňky Schwannovy zřejmě řídí přítomnost iontových kanálů v axonech obalených myelinem. Současné elektrofyziologické studie prokázaly přítomnost napěťově řízených **iontových kanálů** v těchto gliových buňkách. Nabízí se představa, že buňky tvořící myelin dodávají axonům mj. právě iontové kanály. V normálních myelinizovaných axonech je v internodiu mezi Ranvierovými zářezy jen málo sodíkových kanálů. Myelin patrně signalizuje „stop“ osazení internodální oblasti sodíkovými kanály.

16.2.4.2 Astrocyty

Astrocyty (astroglie) jsou rozvětvené makroglie hvězdicovitého tvaru. Některé jejich výběžky těsně nasedají na těla neuronů a dendrity v oblastech mezi tisíci synaptických zakončení. Další výběžky vytvářejí gliovou nožku, jíž pokrývají bazální membránu kapilár a arteriol. Výběžky a těla astrocytů tvoří na povrchu mozku tzv. **membrana limitans gliae superficialis**, která odděluje neurony na vnějším povrchu mozku od pia mater.

Astrocyty jsou propojeny prostřednictvím **gap junctions**. Podobně jako gap junctions mezi jinými buněčnými elementy a v ostatních částech těla i astrocytální gap junctions umožňují průchod elektrického proudu a prostup relativně velkých molekul z jednoho astrocytu do druhého. Gap junctions byly rovněž popsány mezi astrocyty a oligodendroglíí. Oproti tomu nebyly popsány gap junctions mezi glií a neurony.

16.2.4.3 Základní funkce neuroglie

Ve vyvíjecím se mozku byl popsán speciální typ neuroglie, nazvaný „**radiální glie**“, jenž se rozprostírá od stěn komor až k povrchu mozkové kůry. Zdá se, že neurony tvořící se v blízkosti komor migrují podél radiální glie do své definitivní pozice v kortexu. Pokud je mozek ireverzibilně poškozen, je zničená oblast primárně nahrazena hustou sítí glie, tzv. „**astrocytární jizvou**“. Existence gliových nožek na povrchu kapilár a těsné vztahy ostatních výběžků astrocytů k neuronům svědčí pro to, že astrocyty mají **nutritivní funkci**. Protože prostory mezi synapsí jsou vyplněny astrocytárními výběžky, astrocyty izolují jednotlivé synaptické vstupy a brání nekontrolované synaptické interakci. Glie také **odstraňuje neurotransmitery** z extracelulárního prostoru.

16.2.4.4 Vlastnosti membrány neuroglie

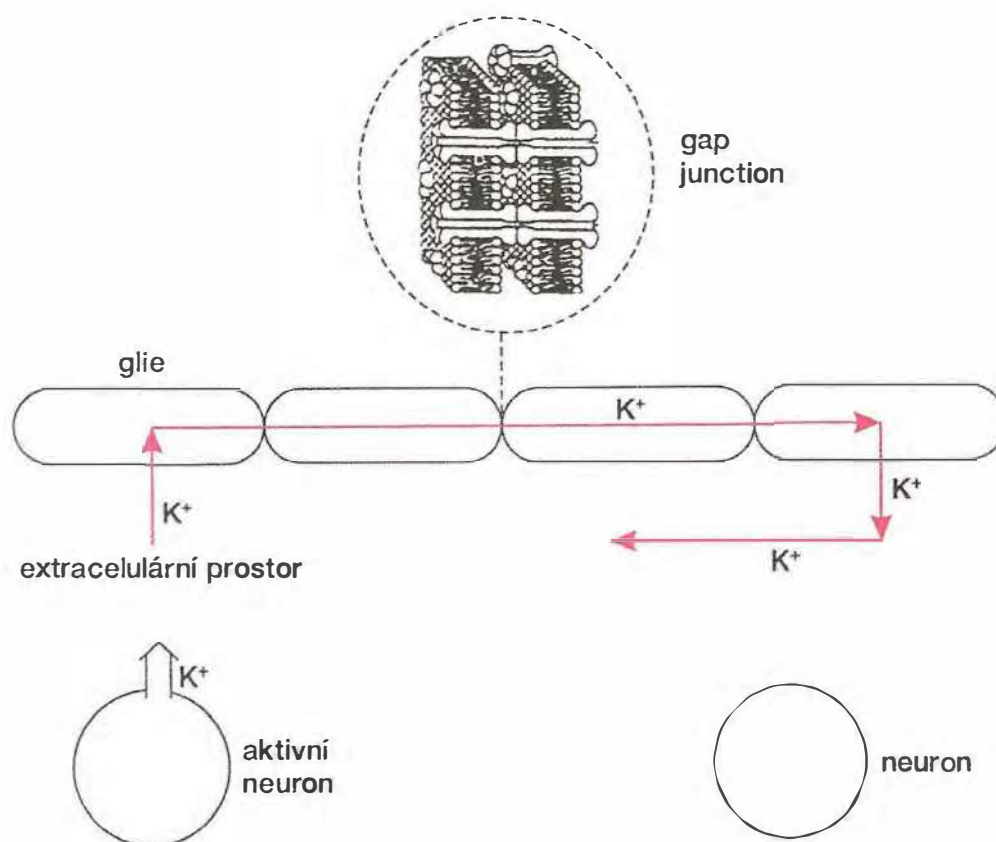
Glie mají mnohem negativnější klidový membránový potenciál než je membránový potenciál většiny neuronů (až o 20 i 30 mV). Jejich klidový potenciál je téměř stejný jako rovnovážný potenciál pro K^+ . Značně negativní klidový membránový potenciál je způsoben selektivní permeabilitou membrány neuroglie pro kalium. Propustnost gliové membrány pro kalium je nesrovnatelně větší než pro ostatní ionty. Změny koncentrace Na^+ a Cl^- proto klidový potenciál významně neovlivňují. Počet kaliových kanálů v astrocytech není stejný na celém povrchu buňky. Astrocytární výběžky, směřující ke kapilárám a povrchu mozku jsou pro kalium mnohem prostupnější než ostatní části buňky. Variabilita v hustotě kaliových kanálů v membráně glie však nemá vliv na klidový potenciál, ale podílí se na **kontrole extracelulární koncentrace iontů**. Zvýšená permeabilita membrány pro kalium v astrocytárních nožkách na povrchu arteriol je důležitá pro lokální **regulaci průtoku krve**. V mozkových arteriolách dochází totiž k lokální dilataci v závislosti na vzestup koncentrace K^+ .

16.2.5 Regulace extracelulární koncentrace kalia

Během polarizační fáze a fáze následné hyperpolarizace akčního potenciálu nervové buňky uniká z neuronu do intercelulární štěrby **malé** množství kalia (*několik pmol kalia na cm^2 a akční potenciál, tj. několik desítek tisíc K^+ na každý μm^2 membrány*). Rychlá, opakovaná aktivace neuronů však koncentraci kalia v ECT stále zvyšuje. Tento přírůstek intersticiálního kalia musí být odstraňován, aby nedocházelo k protražované depolarizaci neuronů a synaptických zakončení. Jinak by byl narušen mechanismus vzniku akčních potenciálů a regulace výdeje transmitterů. *Nadbytek kalia je z ECT odstraňován třemi odlišnými mechanismy. Jedná se o difuzi, tok kaliového proudu přes glii a aktivní transport zpět do nervové buňky.*

Bylo prokázáno, že samotná difuze je zhruba stokrát pomalejší, než by bylo pro snížení koncentrace kalia potřeba. Hlavní mechanismy, které brání kritickému vzestupu koncentrace K^+ iontů, jsou proto transcelulární gliální kaliový proud a aktivní transport.

Transcelulární gliální proud bývá, vzhledem k tomu, že reguluje hladinu kalia v extracelulárním prostoru, označován jako „prostorové pufrování“. Gap junctions mezi gliovými buňkami umožňují volný intercelulární pohyb malých iontů jako je kalium. Klidový membránový potenciál neuroglie je blízký rovnovážnému potenciálu pro kalium. Výrazné zvýšení neuronální aktivity vede ke vzestupu lokální extracelulární koncentrace K^+ až na přibližně 10–12 mmol/l, k depolarizaci membrány glie v blízkosti aktivní oblasti a ke vtékání kaliových iontů do depolarizované gliové buňky. Vzhledem k tomu, že depolarizovaná glie je spojena se sousední nedepolarizovanou buňkou intercelulárním spojením typu gap junction, kaliové ionty proudící do buňky slouží jako nosič nábojů pro méně depolarizované oblasti gliálního syncytia, kde glii opouštějí. Kalium tedy vytéká z gliálního syncytia do extracelulárního prostoru v místech s relativně nízkou neuronální aktivitou, a tedy i nízkou koncentrací K^+ v ECT. Přesunem kaliových iontů je přitom depolarizována glie v oblastech vzdálenějších od primárního vzestupu extracelulární koncentrace K^+ (obr. 16.12). Extracelulární část elektrického okruhu je dále uzavřena tokem natriových a chloridových iontů. Tímto způsobem je **kalium distribuováno extracelulárním prostorem**. Aby byl transcelulární transport kalia přes glii efektivní, musí být neuroglie pro draslík vysoce permeabilní. Jak již bylo řečeno, je v membráně astroglie mnoho napětově řízených kaliových kanálů. Tato skutečnost ještě facilituje prostorové pufrování kalia.



Obr. 16.12 *Prostorové pufrování kalia*

V oblasti se zvýšenou aktivitou neuronů dochází ke zvýšení extracelulární koncentrace K^+ , k depolarizaci membrány glie a ke vtékání kaliových iontů do depolarizované gliové buňky. Protože depolarizovaná glie je spojena se sousedními nedepolarizovanými buňkami kontakty typu „gap junction“, kalium proudí do méně depolarizované oblasti gliálního syncytia, kde glii opouští. Kalium je tak transportováno do oblasti s nižší neuronální aktivitou a tedy i nižší koncentrací K^+ v ECT.

Aktivní transport posléze zajišťuje přesun redistribuovaného kalia do neuronů a glie.

Během normální aktivity mozku nepřekročí extracelulární koncentrace kalia 10 až 12 mmol/l. Výše uvedený mechanismus řízení hladiny kalia je efektivní právě jen do této koncentrace. Experimentálně je však možno dlouhodobou stimulací, která vyvolává excesivní hyperaktivitu neuronů, nebo přímou aplikací kalia na kortex zvýšit hodnotu K^+ na více než 30 mmol/l. Překročí se tak kapacita mechanismů řídících extracelulární hladinu kalia. Kalium difunduje do okolí a v místech, kde stoupne jeho koncentrace, dojde k depolarizaci všech neuronů. Depolarizace vede k dalšímu vytékání K^+ iontů z buňky a tento proces se šíří kůrou mozku. Vysoká koncentrace kalia v ECT dále zřejmě stimuluje uvolnění značného množství neurotransmiterů a neuromodulátorů. Tento jev se nazývá „**šířící se (kaliová) deprese**“ a vede ke generalizovanému útlumu neuronální aktivity a tak i funkce CNS.

Šířící se deprese je pravděpodobně jedním z mechanismů, které vedou ke ztrátě vědomí po některých úrazech hlavy.

16.3 Senzorické funkce

16.3.1 Senzibilita buněk, způsoby předávání informací

Dráždivost je schopnost reagovat na změny prostředí, na podněty, vůči kterým je organismus vnímavý neboli senzibilní. Senzibilita je tedy předpokladem dráždivosti, kdy buňky přijímají informace a kódují je, na což navazují metabolické a efektorové funkce. Vstupní informace v podobě chemických signálních látek mohou proniknout k buňce z jejího bezprostředního okolí (změna skladby extracelulární tekutiny), z větší vzdálenosti krevním oběhem (hormony, antigeny, farmaka), anebo – ke specializovaným čichovým či chuťovým buňkám – ze zevnějšku. Specifickým signálem pro jiné specializované receptorové buňky (např. mechanoreceptory, fotoreceptory...) je odlišný druh energie (podněty mechanické, světelné, zvukové, termické). Rychlejší nervová signalizace prostřednictvím vzruchové aktivity, resp. vzruchových vzorců (různě rychlý sled akčních potenciálů a jejich členění do skupin) kóduje spojitě změny membránového potenciálu neuronu nebo specializované čidlové buňky. Je vedena nervovými vlákny přes synapse, kde je obvykle převáděna chemicky, k dalším neuronům nebo k svalovým či sekrečním, event. neurosekrečním, buňkám.

16.3.1.1 Receptory buňky a jejich úloha

Účinný signál k navození určité funkce buňky musí přivodit fyzikálně chemickou změnu v jejím složení, resp. metabolismu. Chemický signál (signální molekula) je nejdříve identifikován (**rozpoznávací fáze, rekognice**, po které nastává vlastní aktivace) na povrchu nebo uvnitř buňky na specifických vazebných místech pro určité molekuly daných látek. Vazebná místa se označují jako **receptory**. Jsou to bílkovinné látky, na něž se vážou specificky s vysokou afinitou signální molekuly, které musejí být odlišeny od množství jiných molekul. Působící signální molekula se nazývá ligand, agonista nebo první posel (zejména u hormonů). Látkám, které jejich vazbě brání, se říká antagonisté nebo blokátory. Buňky různých typů mají odlišné soubory různých receptorů.

Při navázání totožného ligandu však nereagují všechny typy buněk stejně. Záleží tu i na **typu receptoru** (např. při vazbě acetylcholinu na nikotinové či muskarinové receptory). Jindy je dáno **odlišným receptorovým mechanismem** (např. vazba acetylcholinu na muskarinové receptory v srdečním svalu a v některých endokrinních žlázách) nebo tím, **ve které části buňky** jsou tyto receptory umístěny (např. dopaminové DA 1 receptory luminální a bazolaterální membrány buňky proximálního tubulu).

Množství receptorů pro určitou látku (u jedné buňky cca 500–100 000) může kolísat. Např. při zvýšení koncentrace některých hormonů ubývá počtu receptorů (inhibiční

regulace, **down regulation**), při poklesu koncentrace naopak počet receptorů vzrůstá (pozitivní regulace, **up regulation**). Při poruše receptorů mohou vzniknout různé choroby (např. nefrogenní diabetes insipidus při absenci receptorů pro antidiuretický hormon (ADH)).

Signální molekuly látek nerozpustných ve vodě, resp. rozpustných v tučných difundují snadno buněčnou membránou a vážou se na nitrobuněčné receptory v cytosolu, resp. v jádru. (O vazbě cytosolových a membránových receptorů s ligandy viz kap. 14 a kap. 1). Obdobou ligandu při dráždění fotoreceptorů je světlo. Lze dodat, že díky receptorům je **adsorptivní endocytóza zprostředkovaná receptory** vysoce specifická ve výběru endocytovaných látek. Oproti tomu pinocytóza, tj. **konstitutivní endocytóza či endocytóza tekuté fáze** je na receptorech nezávislá, a proto také nespecifická. I **fagocytóza** může být specifická za jejich účasti, anebo nespecifická bez ní.

Vazba chemických látek, změna polarizace buněčné membrány nebo jejího mechanického pnutí představuje tedy **úvodní fázi transdukčního procesu** a zároveň i **první krok při zpracování informací** na úrovni buňky. Zevní signály, ať jsou jakéhokoliv druhu, pak vždy nacházejí odezvu v jejím **změněném metabolismu**. Stručně naznačenými způsoby se realizuje receptivní funkce různých druhů buněk, která je podkladem vnímavosti. V případě, že jsou tyto buňky specializovány pro určitou receptivní funkci, používá se označení receptor pro celou buňku.

16.3.1.2 Jednoduchá čidla a smyslové orgány

Soubory receptorových buněk vytvářejí jednoduchá nebo složitější čidla. Kódované informace mohou z nich být **předávány buď humorálně** (jednoduchá čidla), **nebo nervově** (některá jednoduchá čidla a smyslové orgány).

Příkladem **humorálního** přenosu jsou hlavní buňky příštítných tělísek, které jsou jednoduchým čidlem, senzorem hladiny ionizovaného vápníku a secernují při jejím poklesu parathormon, který ji upravuje. Přenos informací při systémové regulaci ve vnitřním prostředí může probíhat také **nervově** prostřednictvím jednoduchých čidel, z nichž vycházejí nervová vlákna do podkorových center CNS. Např. z chemoreceptorů v glomus caroticum a aorticum, registrující pO_2 , pCO_2 a pH se šíří vzruchová aktivita vlákny n. glossopharyngeus a n. vagus do dýchacího centra. Taková signalizace může vycházet i z mechanoreceptorů (presoreceptory v arcus aortae a v karotickém sinu, různé volumoreceptory, receptory rozepětí plic).

Regulační funkci **jednoduchých čidel** si neuvědomujeme. Naproti tomu **smyslové orgány** (zrak, sluch atd.) zpracovávají informace ze zevního prostředí, které jsou předávány do podkorových struktur (zde probíhá jejich předběžná integrace, nebo tu mají centrum sensorické reflexy) a dále do mozkové kůry. Zprostředkují **vyšší smyslové či sensorické funkce** a poskytují tak **smyslový obraz skutečnosti**. Ten není její kopií: jde o výběr, aktivní selekci určitých prvků, a to v souladu s tím, co je v dané situaci pro organismus důležité. Tomu napomáhají pomocné mechanismy (např. oční pohyby).

16.3.1.3 Subjektivní fyziologie smyslových orgánů

Obecné pojmy

Subjektivní smyslová fyziologie zkoumá vnímání v kategoriích počitků a vjemů. **Počitek** je základní prvek vnímání zobrazující jednotlivou vlastnost vnímaného předmětu (např. počitek barvy, vůně) a nemůže být dále dělen. **Vjem** je komplex počitků, do kterého se promítá zkušenost a emotivita.

Počitky a vjemy řadíme podle příbuznosti (specifity smyslových orgánů) k různým **modalitám** (zraková, sluchová...), v nichž pak rozlišujeme čtyři základní dimenze vnímání: **kvalita** související se specificitou typů receptorů smyslového orgánu (tyčinky – jas, čípky – barvy), **intenzita** určená silou podnětu, **prostorovost** vyjádřená možností lokalizovat podnět a rozlišovat tvary, a **časovost** umožňující vnímat trvání a pohyb podnětu.

Specificita smyslových orgánů – adekvátní a neadekvátní podnět

Morfologické a fyzikálně chemické vlastnosti receptorů určují **periferní specificitu** smyslových orgánů (maximální citlivost vůči podnětu), kdy k podráždění stačí minimální množství energie. Nejúčinnějším podnětům (formám energie) pro daný receptor se říká **adekvátní podněty**. **Neadekvátní podněty** představují méně účinné formy energie. Při neadekvátním dráždění proximálních úseků sensorické dráhy se projeví **centrální specificita** tím, že vznikne vjem odpovídající danému smyslu či modalitě (chorda tympani – chuť). K projevům centrální specificity lze řadit i preferenční vnímavost centrálních sensorických neuronů pro určité charakteristiky adekvátního podnětu, např. na směr jeho pohybu. To souvisí s určitým zapojením daného neuronu.

Senzorický práh

Nejmenší vnímaná změna některé charakteristiky podnětu určuje senzorický práh. Rozeznáváme tedy intenzitní, prostorový a časový práh. Ze vzájemného poměru hodnot určitého parametru dvou různých podnětů zjistíme tzv. **relativní (rozdílový, přírůstkový, diferenciacní) práh** (viz níže). Nejnižší hodnota nějaké charakteristiky nejúčinnějšího adekvátního podnětu (např. nejnižší množství energie), kterou lze vnímat za optimálních podmínek (např. v místě maximální hustoty tyčinek při adaptaci na tmu), vyjadřuje **absolutní či minimální senzorický práh (minimum perceptibile)**.

Rozdílový práh a Weberovo pravidlo – zákon Weberův-Fechnerův – Stevensova mocninová funkce

Aby se v nadprahové oblasti daly právě odlišit dva různě silné podněty, je nutné, aby hodnoty jejich intenzit byly v určitém minimálním vzájemném poměru (přírůstek hodnoty intenzity S silnějšího podnětu k intenzitě podnětu základního S). Ten je ve velkém rozsahu intenzit stálý: $\Delta S/S = \text{konst.}$ Tento vztah se označuje jako **Weberovo**

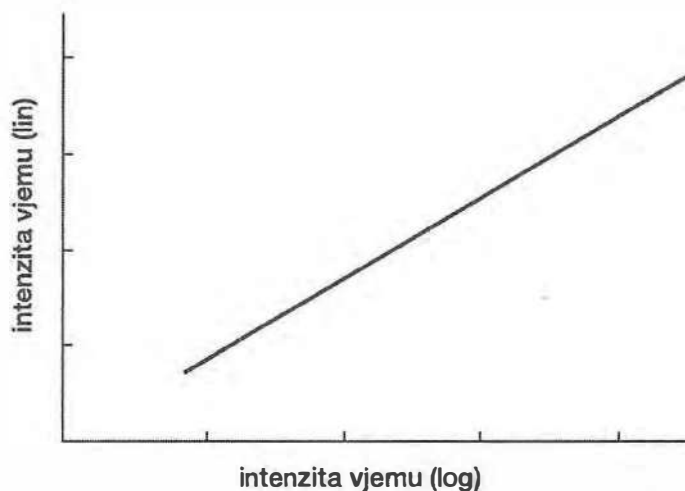
pravidlo (Weberův zlomek). Zobrazuje rozdílový (relativní, přírůstkový, diferenciální) práh.

E. H. Weber zjistil, že lze postřehnout nejmenší rozdíl v hmotnosti, když k 29 g přidáme 1 g (přírůstek intenzity o $1/29$). Nepostřehneme ji však, porovnáme-li 59 a 60 g či 89 a 90 g. Rozdíl však poznáme při komparaci 58 a 60 g (přírůstek o $2/58 = 1/29$) nebo 87 a 90 g atd.

Weberovým pravidlem vysvětlíme, proč pětigramový rozdíl v hmotnosti dvou dopisů rozeznáme lehce, kdežto týž rozdíl v hmotnosti dvou kufrů nikoliv, anebo proč vidíme hvězdy v noci a ne ve dne. Základní intenzita podnětu je tu odlišná, i když její přírůstek je stejný.

G. T. Fechner odvodil z Weberova pravidla obecný vztah mezi intenzitou vjemu (V) a intenzitou podnětu (S): $V = k \cdot \log S/S_0$, resp. $V = k \cdot \log S + C$, kde k a C jsou konstanty, S_0 je prahová intenzita podnětu.

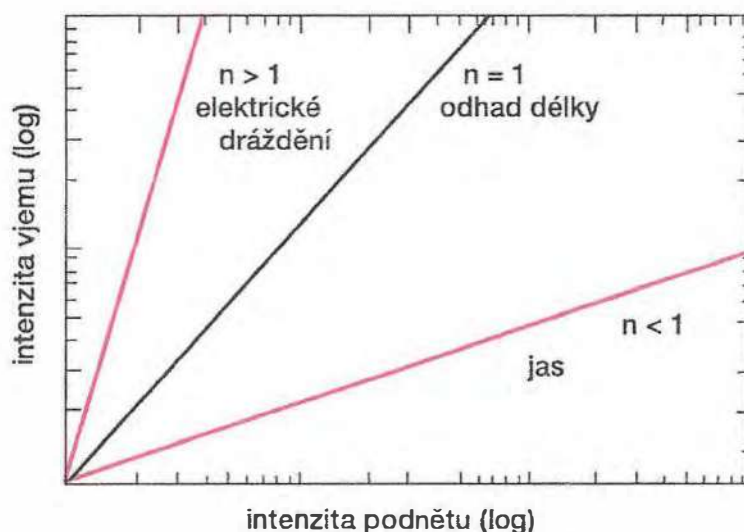
Podle tohoto **Weberova-Fechnerova zákona** se intenzita vjemu zvyšuje lineárně, když intenzita podnětu vzrůstá logaritmicky. Intenzita vjemu je tedy úměrná logaritmu intenzity podnětu. Jinak řečeno, **intenzita vjemu je logaritmickou funkcí intenzity podnětu**. Na grafu, kde osa x (intenzita podnětu) má logaritmickou a osa y (intenzita vjemu) lineární stupnici, se tato funkce zobrazí jako přímka (obr. 16.13). W.-F. zákon platí spíše u podnětů střední intenzity.



Obr. 16.13 Weber-Fechnerův zákon

Intenzita vjemu je logaritmickou funkcí intenzity podnětu: vzrůstá-li intenzita podnětu logaritmicky (osa x), intenzita vjemu roste lineárně (osa y). Osa x má logaritmickou, osa y lineární stupnici.

Lépe a ve větším rozsahu intenzit vyjadřuje tuto závislost **Stevensova mocninová funkce**: $V = k(S - S_0)^n$, resp. $V = k \cdot S^n$, kde exponent n dostatečně charakterizuje funkci smyslového orgánu. Na grafu s logaritmickou stupnicí na obou osách se tato závislost zobrazí jako přímka, kdy exponent je její směrnici. Když je exponent menší než 1 ($n < 1$), má přímka méně strmý průběh než v opačném ($n > 1$) případě (znázorněno červeně na obr. 16.14).



Obr. 16.14 Stevensova mocninová funkce

Obě osy s logaritmickou stupnicí. Exponent n je směrnici dané přímky a charakterizuje funkci smyslového orgánu.

Závislost intenzity vjemu na intenzitě podnětu podle W.-F. zákona nebo Stevensovy funkce je zřejmě dána membránovými strukturami receptorů. Od receptorů výše má však předávání informací lineární charakter: např. počet akčních potenciálů nervového vlákna je přímo úměrný amplitudě receptorového potenciálu.

16.3.1.4 Objektivní smyslová fyziologie

Receptory – receptorový a vzruchotvorný potenciál – vzruchová aktivita

Vstupním článkem sensorických drah jsou receptory, čivé, čidlové, resp. smyslové buňky. Můžeme je klasifikovat:

1. podle struktury

- buněčná (opouzdřená) tělíska
- volná nervová zakončení:
 - myelinizovaných vláken
 - nemyelinizovaných vláken

2. podle lokalizace a působení podnětů

- somatické:
 - exteroceptory
 - dálkové, distanční, telereceptory,
 - kontaktní
 - proprioreceptory:
 - ve svalech, šlachách, kloubech,
 - vestibulární
- útrobní:
 - visceroreceptory

- interoreceptory – (sem patří i vestibulární rr.)
- angioreceptory

3. podle druhu adekvátního podnětu

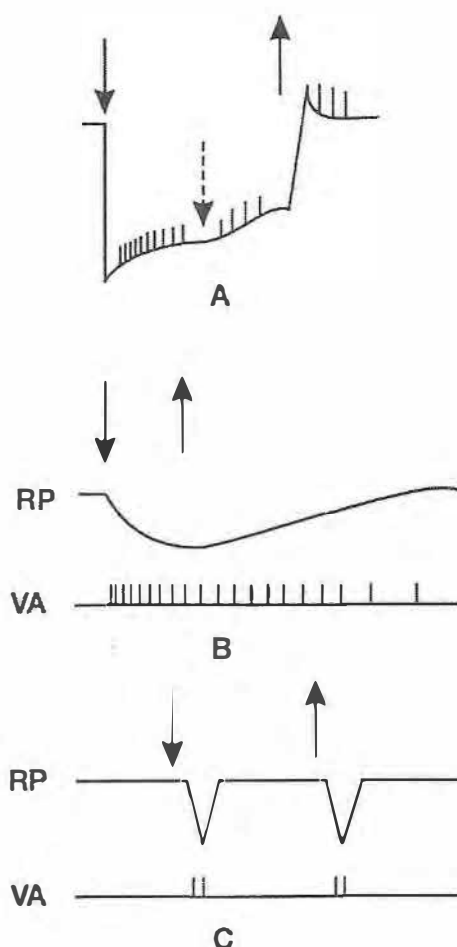
- mechanoreceptory
- chemoreceptory
- radioreceptory
 - fotoreceptory
 - termoreceptory

4. klinicky

- speciální smysly (podle hlavových nervů)
- povrchová citlivost kožní
 - hmatová
 - pro teplo a chlad
 - pro bolest
- hluboká citlivost
 - svalů, šlach a kloubů
 - útrobní

Receptory zachycují s vysokou citlivostí specifické podněty. **Transformují** jejich energii transdukčním mechanismem na energii organismu vlastní (chemické procesy), což vede ke změně propustnosti membrány iontovými kanály, a tedy i polarizace receptorové membrány (receptorový potenciál). Receptor, jakožto převodník, **převádí** spojitou veličinu – amplitudu – receptorového potenciálu na veličiny diskrétní, různě rychlý sled akčních potenciálů, vzruchovou aktivitu.

Receptorový potenciál (RP) je děj relativně pomalý (oproti akčnímu potenciálu nervového vlákna), odstupňovaný podle intenzity podnětu (viz výše), resp. v případě jeho dynamické složky i podle jeho rychlosti. Neplatí tu tedy zákon „vše nebo nic“. Elektrotonicky se šíří k místu vzniku akčních potenciálů (AP). Trvá buď po celou dobu působení podnětu, tj. tonicky (obr. 16.15A), popř. ji přetrvává (obr. 16.15B), anebo se objeví krátce (cca 2 ms) při jeho začátku i konci, tj. fázicky (obr. 16.15C). Rozeznáváme **dynamickou, fázickou složku RP** v podobě přestřelení na začátku a **složku statickou, tonickou (plató)** během působení podnětu. Po jeho skončení se někdy objeví **off-efekt** (obr. 16.15A). Statická i dynamická komponenta se může objevit i izolovaně (obr. 16.15B, 16.15C). Z kybernetického hlediska jsou receptory reagující jen pomalou fází RP **proporcionálními (P) regulátory**, receptory reagující rychlou fází **diferenciálními, ev. derivačními (D)** a receptory reagující smíšeně **proporcionálně diferenciálními či derivačními (PD) regulátory**. Většinou mají RP charakter depolarizace, která je podmíněna hlavně tokem sodných iontů do buňky. U vláskových buněk souvisí depolarizační RP s influxem K^+ a potom i Ca^{2+} (obr. 16.16).



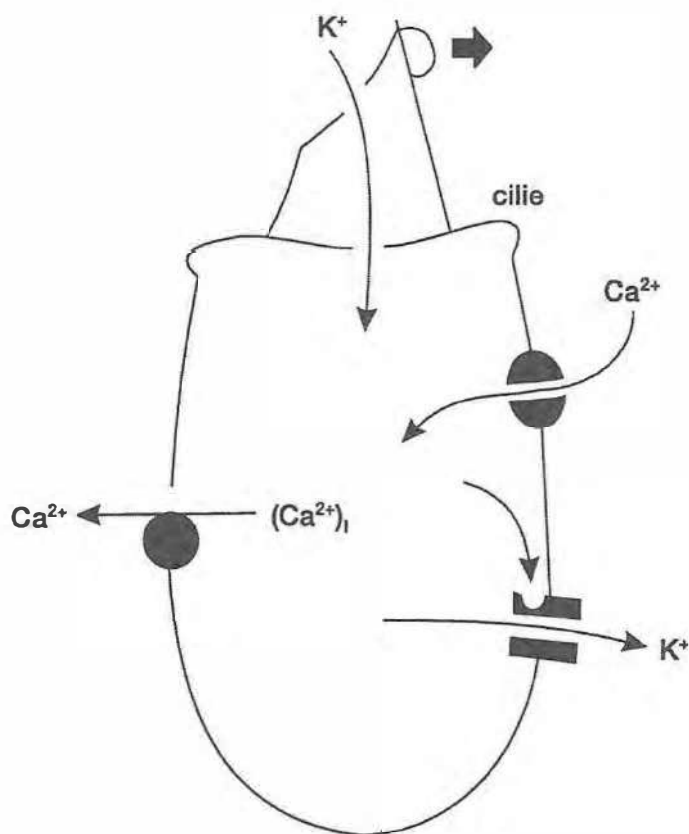
Obr. 16.15 Receptorový potenciál (RP) a vzruchová aktivita (VA) příslušného nervového vlákna

A – RP trvá po dobu působení podnětu (plné šipky). Úvodní dynamické překmitnutí RP, přechod ve statickou fázi. Během ní částečná adaptace. Návrat k výchozí hodnotě po skončení podnětu (off-efekt). PD-regulátor. VA početnější v úvodní fázi RP, mizí při přechodu dynamické ve statickou fázi („silent period“ – přerušovaná šipka), pak je méně početná (adaptace). Po skončení podnětu následný výboj (afterdischarge).

B – RP bez dynamické složky (= P-regulátor). Pomalá adaptace ve statické fázi. RP trvá ještě po skončení podnětu a zvolna se vrací k výchozí linii. Off-efekt chybí. VA pomalu řídne a přetrvává po skončení podnětu.

C – RP s izolovanou dynamickou komponentou na začátku a konci podnětu. Rychle se adaptuje. D-regulátor. Omezený počet AP na vrcholu RP na začátku a konci podnětu.

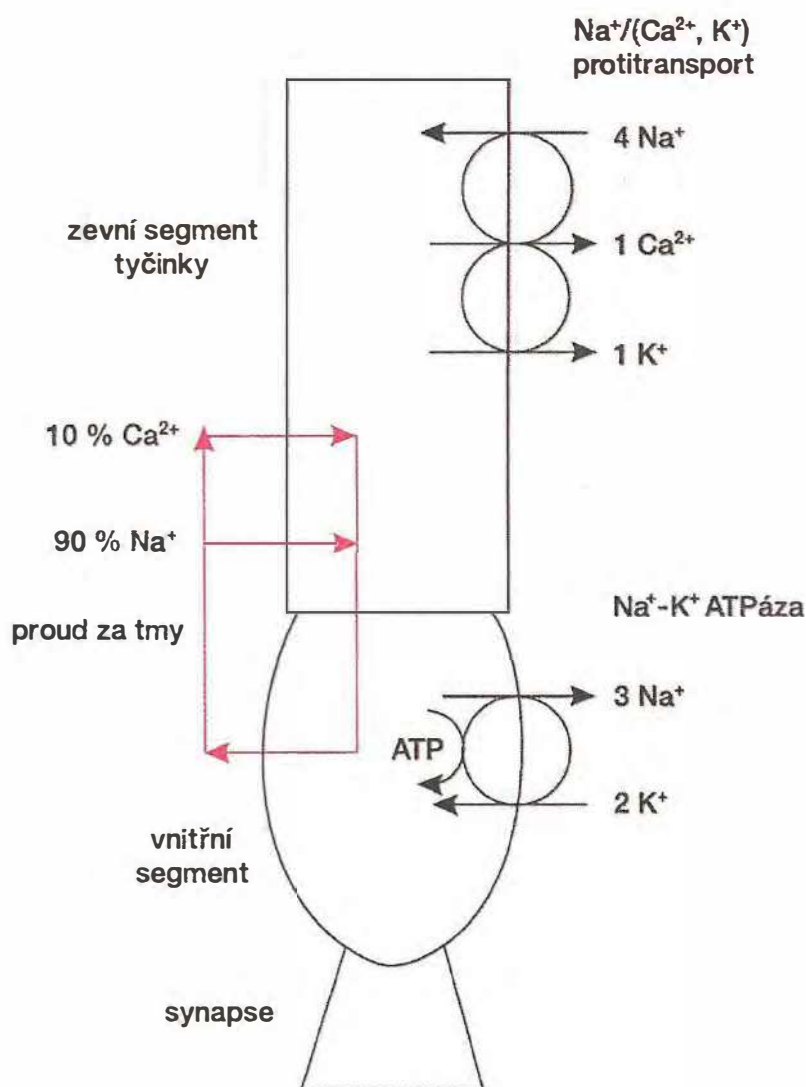
Depolarizační RP může být zároveň **potenciálem vzruchotvorným**, čili **generátorovým** (GP = obdoba EPSP v CNS, viz kap. 2.2.3 a 2.1.3.1), který po dosažení nadprahové depolarizace vede ke vzniku AP. Je to tehdy, když vzruchová aktivita (AP) vzniká v počátečním úseku axonu vycházejícího přímo z receptoru (= primárního sensorického neuronu). Je-li tělo receptoru spojeno s vláknem sekundárního sensorického neuronu synapsí (např. chuťové receptory), je GP od RP oddělen a vzniká s přidruženou vzruchovou aktivitou až postsynapticky.



Obr. 16.16 Depolarizační RP vláskových buněk sluchových a vestibulárních (upraveno podle Hudspetha 1989).

Při ohybu streocilií (tlustá šipka) proudí do buňky K^+ otevřenými iontovými kanály z endolymfy. Membrána se depolarizuje a napěťové Ca^{2+} kanály se otevřou. Influx Ca^{2+} depolarizaci ještě zvýší. Intracelulární vzestup Ca^{2+} aktivuje Ca^{2+} senzitivní K^+ kanály bazolaterální membrány: K^+ proudí z buňky ven, membrána se počíná repolarizovat. Tím se oslabí stupeň aktivace napěťových Ca^{2+} kanálů. Hladina Ca^{2+} v buňce dále klesne jednak jejich ukládáním do zásobáren plazmatického retikula, jednak aktivním transportem Ca^{2+} ATPázou z buňky (vlevo). Když je v buňce Ca^{2+} málo, Ca^{2+} -senzitivní kanály se uzavřou, a membránový potenciál nabývá původní hodnoty.

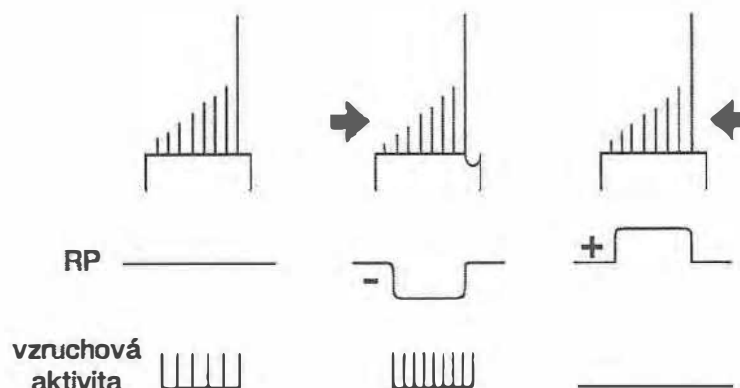
Místem vzniku GP a tedy i AP v sítnici jsou až gangliové, resp. amakrinní buňky (terciární sensorický neuron). Fotoreceptory, bipolární a horizontální buňky AP neprodukují a reagují na světlo jen pomalými změnami membránového potenciálu. Všechny fotoreceptory sítnice obratlovců jeví **hyperpolarizační RP**. V klidu za tmy tu proudí Na^+ (zčásti i Ca^{2+} a Mg^{2+}) z vnitřního do zevního segmentu receptoru kanály, které jsou otevřené díky cGMP. Tento „proud za tmy“ je za světla blokován hydrolýzou cGMP, což vede k hyperpolarizaci fotoreceptoru (obr. 16.17).



Obr. 16.17 Klidový membránový potenciál tyčinky (upraveno podle Faina a Matthews, 1990)

Je udržován stálým influxem Na^+ (cca 90 %), Ca^{2+} (cca 10 %) a malým množstvím Mg^{2+} (tzv. dark current – proud ze tmy) z vnitřního do zevního segmentu receptoru. Zároveň je aktivně transportován Na^+ z buňky ATPázou v membráně vnitřního segmentu (vpravo dole), a Ca^{2+} a K^+ protitransportem $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}, \text{K}^+$ v segmentu vnějším. Vypuzování Mg^{2+} není objasněno. Proud za tmy je světlem přerušen a tak vznikne hyperpolarizační RP.

Depolarizační nebo hyperpolarizační RP v závislosti na směru dráždění lze pozorovat u vláskových vestibulárních nebo sluchových receptorů. Když se vlásky (stereocilie) ohnou směrem k excentricky ležícímu kinociliu vestibulárních receptorů, resp. k bazálnímu tělísku (zbytek kinocilia) sluchových buněk, vznikne **depolarizační excitační RP**, kdežto při ohybu opačným směrem **hyperpolarizační inhibiční RP** s útlumem vzruchové aktivity (obr. 16.18). U chuťových receptorů není závislost polarity RP na povaze podnětu zcela jasná.



Obr. 16.18 RP

Depolarizační RP (-) vláskových buněk se zmnožením AP při ohybu stereocilií směrem ke kinociliu. Hyperpolarizační RP (+) s útlumem AP při jejich ohybu směrem od kinocilia.

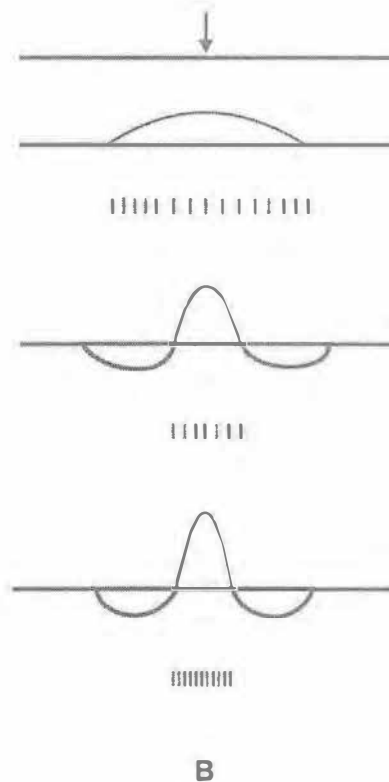
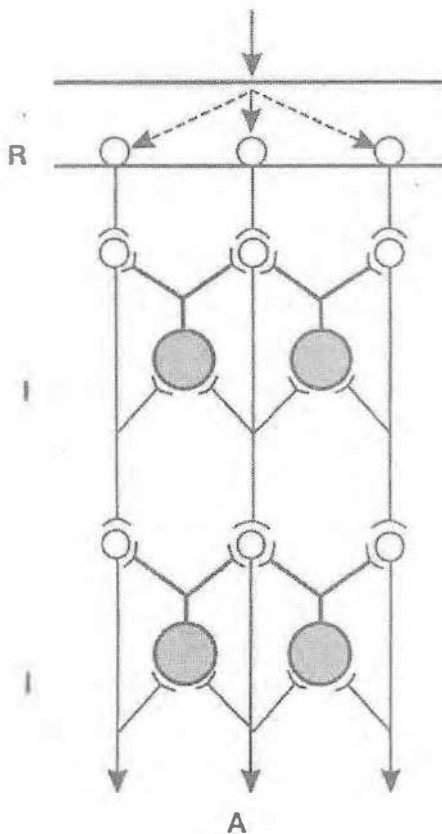
Frekvence vzrušovací aktivity je většinou lineární funkcí amplitudy GP, resp. RP. Je vyšší v jeho úvodní dynamické fázi, snižuje se až mizí na přechodu ve fázi statickou. Tato pauza (silent period) je delší při větší rychlosti podnětu. U svalových vřetének např. zvýrazňuje údaj o přechodu úvodního rychlého protažení svalu do nové délky. Ve statické fázi se – oproti fázi dynamické – frekvence AP sníží a stabilizuje. Po skončení podnětu (off-efekt) vzrušovací aktivita zaniká, popř. při vysokých intenzitách se ještě objeví **následný výboj (afterdischarge)**. U receptorů reagujících jen rychlou fází RP (cca 2 ms) na začátku i konci podnětu (Vaterova-Paciniho tělíška) se k jeho vrcholům druží bez vztahu k intenzitě podnětu nejvýše 2–3 AP (viz obr. 16.15).

Adaptace receptorů

Působí-li déle podnět stálé intenzity na receptor, amplituda RP se různě rychle snižuje, a frekvence AP v příslušném vlákně klesá. Receptor se adaptuje. U **tonicky reagujících receptorů**, které se pomalu adaptují (pomalý pokles amplitudy RP), vzrušovací aktivita nemusí vymizet úplně ani po dlouhé době (**neúplná adaptace**, viz obr. 16.15). Tyto receptory registrují především intenzitu déle působících podnětů (z kožních mechanoreceptorů např. Merkelovy terče registrující tlak na kůži). U **fázicky reagujících** rychle se adaptujících **receptorů** (rychlý pokles RP) nastává **adaptace úplná**. Takové receptory zaznamenávají okamžitou změnu intenzity stimulace či její rychlost (Vaterova-Paciniho tělíška – letmý dotyk kůže nebo rychlé vibrace). Tato periferní receptorová adaptace úzce souvisí se strukturou receptoru. Aferentní vlákna „tonických“ receptorů jsou tenčí a méně vodivá než „fázických“. Centrální neurony senzoryckých drah jeví adaptaci (**centrální adaptace**), která trvá – podobně jako adaptace daného vjemu – déle než periferní **adaptace receptorová**.

Vzájemná interakce sousedících receptorů, laterální inhibice a receptivní pole

Díky konvergenci a sumaci AP na synapsích dalších neuronů může mít vzruchová aktivita vycházející ze sousedních receptorů excitační charakter. Může však mít i inhibiční povahu, která je dána funkcí **interneuronů**, tvořících někdy horizontální vrstvy (např. horizontální buňky sítnice). Při **laterální inhibici** se z neuronu spojeného s maximálně drážděným receptorem šíří vzruchy jeho axonem, který vydává kolaterály k interneuronům. Ty tlumí vzruchovou aktivitu neuronů, spojených se sousedními receptory, na něž bodové dráždění působí mnohem méně. Tak je vnímání této stimulace na senzitivní ploše (excitační oblast) ohraničeno **útlumovou zónou**. Excitační oblast se ještě zúží po dalším inhibičním přepojení (obr. 16.19A, B).



Obr. 16.19A Morfologický podklad laterálního útlumu

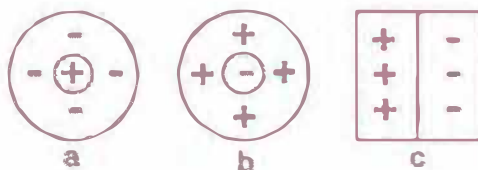
Podnět dráždí nejvíce (plná šipka) prostřední receptor (R) a jen málo receptory postranní. Kolaterály neuronů situovaných ve střední části dráždí interneurony, znázorněno šedě (I), které tlumí aktivitu nejen prvního prostředního neuronu, ale především neuronů postranních, které jsou z periferie drážděny podstatně méně (přerušované šipky). Totéž se opakuje při dalším přepojení ve druhé vrstvě interneuronů.

Obr. 16.19B Vznik útlumové zóny v sousedství té části senzitivní plochy, odkud je prostřední receptor maximálně drážděn

Útlumová zóna po přepojení v 1. a 2. vrstvě interneuronů. Krátkými čárkami schematicky vyznačena četnost VA v rozsahu zužující se excitační oblasti.

Laterální inhibice se uplatňuje při funkčním členění receptivních polí sensorických neuronů. **Receptivní pole (RF)** je ta část senzitivní plochy či prostoru, odkud lze vzbudit nebo utlumit aktivitu jediného neuronu ležícího kdekoli v sensorické dráze (RF receptoru, sensorického neuronu podkorové, primární i asociační korové oblasti...). RF neuronů ležících blízko sebe se překrývají: daný bod může náležet několika RF. V oblasti překryvu je pak informace kódována několika sousedními neurony synchronizovaně. Velikost RF značně kolísá (např. centrum RF gangliových buněk fovey měří cca 2 úhlové minuty, v periférii sítnice 2°, v asociačních oblastech zrakové kůry až 100°!). RF mají reciproční antagonistické oblasti: jednak excitační, jednak – díky tlumivým interneuronům – inhibiční. Mohou být uspořádána koncentricky, kdy dráždění centra excituje a dráždění periferie tlumí aktivitu, anebo je tomu naopak.

Některé korové neurony mají tyto antagonistické oblasti uspořádány symetricky podle osy (obr. 16.20). Reciproční strukturace RF umožňuje zesílené **vnímání simultánního kontrastu**. Odpověď neuronu při stimulaci jeho RF závisí na povaze podnětu, jeho kvalitě, orientaci, směru pohybu apod. U řady somatosenzorických neuronů (např. v míše nebo v talamu) mechanismem **sestupného, descendentního útlumu** (např. z mozkové kůry, periakveduktové šedi...) se jejich RF zmenší. Je to dáno výraznější inhibicí zakončení vláken, která vycházejí z periferie RF (obr. 16.21). RF kožních, svalových a kloubních nociceptorů sestávají z několika roztroušených bodů, mezi nimiž jsou němé oblasti, avšak RF příslušných nadřazených spinálních neuronů jsou už homogenní, což je dáno konvergencí několika aferentních vláken.

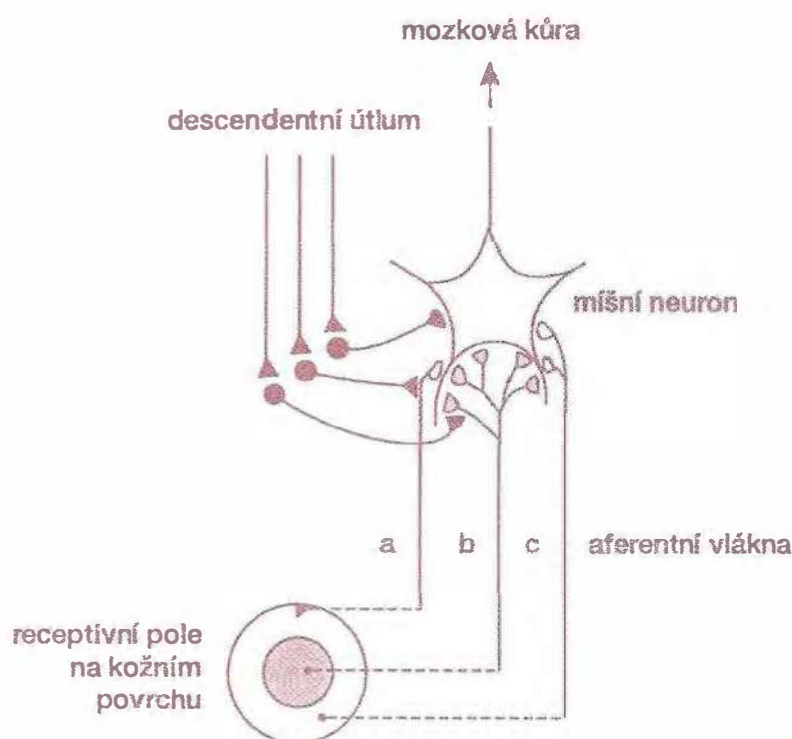


Obr. 16.20 Receptivní pole s koncentrickým uspořádáním antagonistických excitačních a inhibičních oblastí (a, b), jejich rozložení podél osy receptivního pole (c)

Při stimulaci excitační oblasti reaguje neuron salvou AP na začátku podnětu (on-reakce), při stimulaci tlumivé oblasti až po jeho odeznění (off-reakce).

16.3.2 Somatoviscerální citlivost

Řadíme sem **kožní citlivost** (mechanorecepce, termorecepce a nocicepce), **hlubokou citlivost** (propriocepce) a **vnímání bolesti** v celém organismu. Somatoviscerální citlivost je zprostředkována rozptýlenými receptory a aferentními vlákny v různých nervech a dráhách. Není soustředěna do kompaktního orgánu. Vnímáme kvalitu a intenzitu podnětu, který můžeme lokalizovat. Kožní vjemy mají emocionální přízvuk. Některé kožní reflexy mají regulační charakter (termoregulace) a realizují se popř. bez účasti vědomí.



Obr. 16.21 Sestupný útlum z kůry mozkové nebo z mozkového kmene (upraveno podle Zimmermanna, 1983)

Působí především na zakončení aferentních nervových vláken, která vycházejí z periferie RF (a, c), na povrchu kůže a mají synaptická spojení s příslušným somatosenzorickým neuronem. Zakončení aferentních vláken z centra RF (b) jsou relativně početnější, znázorněno šedě, a proto schopná excitovat daný neuron i při descendentním útlumu.

Kožní smysly

V kůži a podkoží jsou receptory reagující na mechanické, termické a bolestivé podněty. Leží hlavně kolem **citlivých bodů** o hustotě 2 (tepelné), 13 (chladové), 25 (dotykové) a 200 (bolestivé) na 1 cm^2 .

16.3.2.1 Mechanorecepce

Patří sem vnímání dotyku či tlaku, vibrací a lechtání. Absolutní dotykový práh je řádu 10^{-9} J při deformaci kůže o $10 \text{ }\mu\text{m}$. Prostorová rozlišitelnost dvou bodů při měření simultánního prahu (současný dotyk) činí kolem 1 mm až několika cm podle místa na kůži, při měření následného prahu asi $1/4$ této hodnoty. Mechanorepceci zprostředkují mechanoreceptory různého typu a funkce (vnímání dotyku a tlaku), vnímání rychlejších vibrací tělíska Vaterova-Paciniho, pomalejších Meissnerova tělíska, lechtání volná zakončení nemyelinizovaných vláken. Fyziologicky je lze třídit podle rychlosti adaptace.

Extrémně rychle se vůči dotykovým podnětům adaptují Vaterova-Paciniho tělíska. Reagují krátce na působící dotyk, na vibrace (nejlépe kolem 200 Hz), avšak nemají

směrovou citlivost. Leží v hlubších vrstvách škáry. **Středně rychle** se adaptují (Rapidly Adapting – **RA receptory**) Meissnerova tělíska. Reagují na pomalejší vibrace než VP tělíska a také nejsou směrově citlivá. K RA receptorům řadíme i receptory vlasových folikulů, reagující v závislosti na rychlosti ohýbání vlasu.

Pomalou se adaptující receptory SA (Slowly Adapting) jsou Merkelovy terče (**SA I**), event. sdružené do hmatových nebo vlasových destiček, a Ruffiniho tělíska (**SA II**). Vzruchová aktivita SA I receptorů při působení tlakového podnětu je úměrná jeho intenzitě. Mají naznačenou citlivost na rychlost nástupu působení podnětu a směrovou citlivost při natažení kůže. Ta je více vyvinuta u SA II receptorů, které však zase mnohem méně reagují na rychlost podnětu. Aktivita SA I a SA II je modulována termickými podněty (chladné předměty mají zdánlivě větší hmotnost). RA a SA I receptory mají RF spíš menší. Jejich prahové dráždění vyvolávající 1 AP v aferentním vláknu je uvědoměle pocíťováno. Stimulace vláken z RA receptorů navodí pocit pomalých vibrací v rozsahu RF, kdežto z SA I pocit trvalého tlaku. VP tělíska a SA II receptory mají naopak RF veliká (např. celý prst). Dráždění vláken VP tělísek je vnímáno jako rychlé vibrace a Ruffiniho tělísek (SA II) jako dotyk či tlak.

Všechna **aferentní vlákna** těchto mechanoreceptorů jsou myelinizována, mají průměr 6–11 μm a vedou rychlostí 30–72 m/s. Jsou řazena do skupiny II podle Lloyda, podle Gassera mezi vlákna A α , dříve A β . Některá z volných zakončení nemyelinizovaných vláken (s tloušťkou 0,3–1,5 μm a vodivostí 0,2–0,4 m/s) slouží termoreceptci či nocicepci. Jiná reagují na dotyk malé intenzity. Reagují po delší latenci, a to na velmi pomalý pohyb po kůži (lechtání). Jsou směrově citlivá. Jejich aktivita doznívá po skončení podnětu (afterdischarge), což souvisí s vjemem přetrvávajícím lechtání.

I když lze vyhledat podnět, kdy dominuje odpověď jednoho mechanoreceptoru, při kožním vnímání je drážděna celá kožní mozaika. Přitom spolupůsobí i pohyb ohmatávaného předmětu. Už v periferii se člení AP do časově a prostorově modulovaných vzorců.

16.3.2.2 Termorecepce

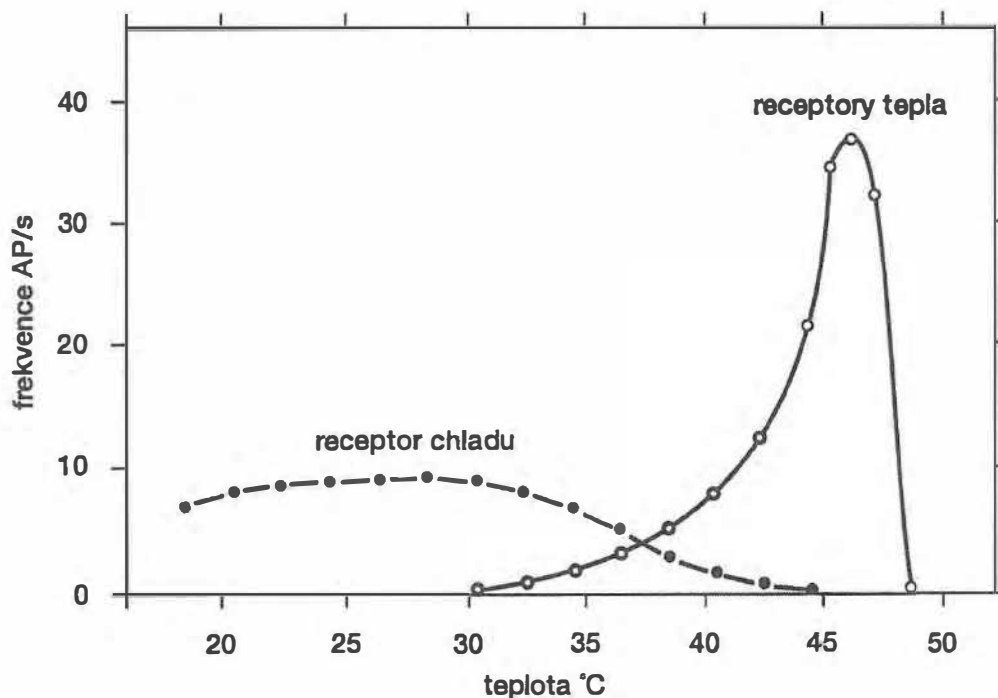
Termoreceptory kůže zprostředkují vnímání teplotních změn a také behaviorální a autonomní reakce, které se podílejí na regulaci tělesné teploty. Při termoregulaci působí i termoreceptory v útrobach a CNS (hypotalamus). Útrobní termoreceptory se však nepodílejí na vědomém vnímání teploty, na termoreceptci v užším slova smyslu.

Kožní termorecepce zahrnuje **dvě kvality: vnímání tepla a chladu**. S tím souvisí existence vzájemně oddělených tepelných a chladových bodů a **specifických tepelných vláken** (nemyelinizovaných, typu IV, resp. C) a **chladových receptorů** (zakončení nemyelinizovaných a také – a to více – myelinizovaných vláken typu III, resp. A δ). Reakční doba k vybavení pocitu chladu je kratší. Selektivní blokádu aferentních vláken lze izolovaně potlačit vnímání chladu nebo tepla. U člověka leží chladové receptory v epidermis a těsně pod ní, tepelné v horní a střední škáře. Kožní termoreceptory registrují proto tepelné změny zevního prostředí i okolních tkání. Záleží i na vedení tepla: kovové předměty se zdají chladnější než dřevěné. Mimoto existují nespecifické termoreceptory reagující na bolestivé teplo a chlad (polymodální C

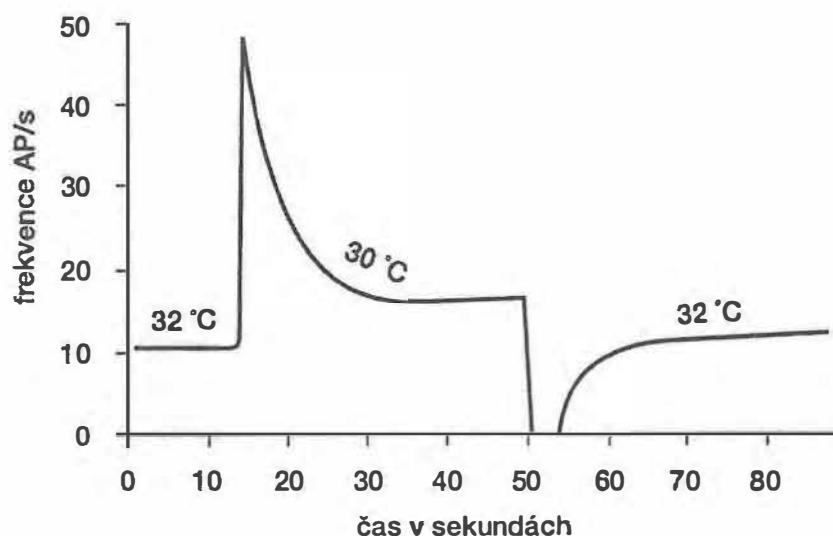
nociceptory). Též aktivita SA I a SA II mechanoreceptorů je modulována změnami teploty.

Statická komponenta termorecepce je zřejmá při působení stálé teploty a při jejím pomalém vzestupu a poklesu. Projeví se trvalou tonickou vzruchovou aktivitou závisící na úrovni teploty (obr. 16.22): receptory tepla reagují mezi 30–48 °C s maximem kolem 45 °C, chladové mezi 10–45 °C, kdy křivka je více protáhlá a s maximem u 28 °C. V rozsahu 30–40 °C se obě křivky překrývají: oba druhy termoreceptorů jsou tu aktivní, ač v různém stupni. Fungují jako P regulátory. Při extrémních teplotách má statická vzruchová aktivita charakter pulzací (u chladových receptorů při nízkých, u receptorů tepla při vysokých).

Při **dynamických teplotních změnách** fungují termoreceptory jako D regulátory. Reagují fázicky. Záleží tu hlavně na velikosti a rychlosti vzestupu či poklesu teploty. Krátce po začátku podnětu se četnost AP prudce zvýší (u chladových při ochlazení, u receptorů tepla při zahřátí), nebo naopak sníží. V průběhu stimulace se adaptuje na novou úroveň teploty, které odpovídá jiná statická frekvence AP. Po skončení stimulace (off-efekt) se počet AP opět prudce zvýší nebo sníží, ale opačně než na začátku (obr. 16.23). Při vysokých teplotách (cca 55 °C) lze pozorovat přechodnou reakci chladových receptorů (paradoxní pocit chladu) a při ochlazení odpověď receptorů tepla.



Obr. 16.22 Statická funkce chladových a tepelných receptorů při konstantní teplotě (upraveno podle Hensela a Kenshala, 1969)



Obr. 16.23 Dynamická funkce chladových receptorů (upraveno podle Guytona, 1991)

Při okamžité změně teploty z 32 na 30 °C (levá část křivky) se počet AP výrazně zvýší a pak se adaptuje. Při opětovém ohřátí na 32 °C (pravá část křivky) se množství AP nápadně sníží až k úplné inhibici a znovu se adaptuje.

Když vnoříme ruku do přiměřeně teplé vody, po určité době se zdá voda méně teplá, avšak neutrální pocit se nedostavuje. Tehdy mluvíme o **neúplné adaptaci**. Sem patří např. i dlouhodobý pocit studených nohou. Když při nižší výchozí teplotě se pocit neutrální teploty nakonec dostaví, jde o **úplnou adaptaci**. V závislosti na výchozí teplotě se mění práh pro vnímání tepla a chladu. Máme-li jednu ruku v teplé a druhou ve studené vodě a pak je obě vnoříme do vlažné vody, vnímáme chlad té ruky, která byla původně v teplé, a teplo ruky, která byla ve studené vodě. **Periferní adaptace** měřená počtem AP aferentních vláken trvá kratší dobu (sekundy) než subjektivní **centrální adaptace** (minuty).

16.3.2.3 Bolest

Bolest je nepříjemný vjem, který signalizuje hrozící nebo probíhající poruchu integrity organismu (tkání) škodlivými podněty. Z toho vyplývá její ochranná funkce. Pomáhá při diagnóze některých chorob a informuje o průběhu hojení. Vedle **senzoricko-diskriminativní komponenty** (vlastní nocicepce) se při vnímání bolesti uplatňuje složka **centrální, afektivní či emocionální** (strach, hysterické stavy, odvrácení pozornosti), složka **vegetativní či autonomní** (porucha trofiky tkání, zvýšená sekrece epinefrinu, vzestup TK, zrychlení tepu a dýchání, nauzea, pocení, mydriáza), která je výrazná při svalové, a zejména pravé viscerální bolesti a motorická (obrané flexorové reflexy, únikové reakce, úlevná poloha kloubů). **Adaptace** na bolest je zanedbatelná až nulová.

Bolest dělíme na somatickou, útrobní a centrální. **Somatická je povrchní** (kožní, sliznic tělních otvorů) a **hluboká** (svalů, kloubů a pojiva). K povrchní patří jednak rychlá, ostrá, tzv. **první bolest** (např. při vpichu do kůže), která je dobře lokalizovaná, zprostředkovaná hlavně volnými zakončeními myelinizovaných **A δ vláken** (III. skupina) a vedoucí spíše k únikovým reakcím. Pak je to pomalu odeznívající, tupá nebo palčivá a špatně ohraničená, tzv. **druhá bolest**, která následuje asi 1 s po bolesti první. Je signalizována zakončeními nemyelinizovaných **C vláken** (IV. skupina). Je spojena spíše se zaujímáním úlevné polohy. K povrchní bolesti lze řadit i **svědění** vyvolané zejména intradermálním působením histaminu a zprostředkované C vlákny. Dráždění bolestivých bodů se při nižších intenzitách projeví svěděním a při vyšších bolestí. Jindy je však svědění vnímáno při všech intenzitách. To svědčí pro různé mechanismy obou vjemů, podobně jako okolnost, že svědění lze vyvolat jen z nejpovrchnějších vrstev epidermis, kdežto bolest i z vrstev hlubších. Stimulace jednotlivých nociceptivních vláken A δ vyvolá pocit bodavé bolesti v jejich RF, u C vláken pocit palčivé bolesti a někdy svědění. Somatickou hlubokou bolest při algických podnětech mechanických i chemických (ischemie, bradykinin) přenášejí vlákna III. a IV. skupiny. Vzruchová aktivita aferentních vláken je v míše přepojena na γ -motoneurony, čímž se zvýší svalový tonus. Svalová bolest je úporná a křečovitá. První i druhá bolest tu má povahu tupé bolesti, a lze ji obtížně lokalizovat.

Útrobní či viscerální bolest se dělí na pravou viscerální a na parietální (nepravou viscerální).

Parietální bolest vzniká v parietálním peritoneu, pleuře a perikardu. Tyto parietální serózní blány jsou inervovány nervovými vlákny, které sem pronikají z povrchu těla. Parietální bolest tedy má charakter somatické povrchní (první a druhé) bolesti. Poranění parietálního peritonea je velmi bolestivé, kdežto viscerálního nikoliv. Podobně jsou vysoce citlivé meningy, ale tkáň mozku vůbec ne. Tak je tomu i u parenchymových orgánů (játra, slezina, plíce...).

Pravá viscerální bolest se objeví nejčastěji např. při nadměrném protažení a zvláště při izometrické kontrakci (spazmy, koliky) břišních orgánů, při tahu za ligamenta a cévy, ischemii, přímém lokálním působení některých chemických látek (např. v žaludku nebo i v cévách), zánětlivých a nekrotických procesech. Důležitou úlohu při zprostředkování těchto bolestivých vjemů hraje bradykinin tvořený při poranění. Pravá útrobní bolest je tupá, svíravá nebo palčivá, špatně ohraničená. Často se promítá jako přenesená bolest do tzv. Headových zón na povrchu kůže (viz níže). Může mít vystřelující charakter (např. do levé paže při infarktu myokardu).

Centrální bolest vzniká při dráždění nociceptivních drah proximálně od nociceptorů. Můžeme pozorovat **projikovanou bolest** v inervační oblasti drážděného nervu, např. n. ulnaris uloženého povrchně v krajině lokte, nebo kořenové bolesti při iritaci zadních kořenů míchy. Po amputaci části končetiny vznikne někdy **fantomová bolest** z dráždění centrálního pahýlu aferentního nervu. Kruté centrální bolesti vzniknou při somatosenzorických lézích v talamu („talamická bolest“), ale i na spinální úrovni,

při poškození jader v prodloužené míše, pontu, mezencefalu a v mozkové kůře parietální oblasti. Je to zřejmě dáno disinhibicí spontánní aktivity při blokádě „nebolestivé“ exteroceptivní aference, kterou je normálně jejich nocicepční aktivita tlumena. Obecně vzato, receptory bolesti, které jsou zakončeními myelinizovaných vláken (A δ III. skupina – některá však vedou ještě rychleji) lze klasifikovat jako mechanické nociceptory s vysokým prahem, kdežto v případě nemyelinizovaných zakončení jako polymodální nociceptory reagující na bolestivé podněty mechanické, chemické i termické (cca nad 40 °C a pod 10 °C). Selektivně lze blokovat mechanické nociceptory tlakem na nerv, polymodální anestetiky.

Kožní A δ mechanické nociceptory (jejich vlákna) tvoří 50 % kožní A δ aference. Reagují na 2–3krát vyšší tlak než dotykové opouzdržené mechanoreceptory. Jejich RF jsou menší na konečcích prstů (kolem 2 mm²) než na proximálních částech končetin (až 200 mm²). Existují však také A (myelinizované) nociceptory, které reagují buď na horko, nebo na velký chlad a snad také na chemické podněty. **Kožní C polymodální nociceptory** představují u člověka až 90 % kožní C aference. Mají RF menší než 1 mm. Jejich mechanický práh je trochu vyšší než u A δ zakončení. Na horko odpovídají nejlépe v rozsahu 50–60 °C. Některé z C nemyelinizovaných receptorů reagují jen na mechanické podněty, jiné jsou výrazně citlivé na chlad. Nociceptivní myelinizovaná vlákna III. skupiny **ve svalech** tvoří 23 % svalové aference, IV. skupiny 43 %. Rozdíl v odpovědích obou skupin na podněty různé kvality (tlak, protažení, horko, bradykinin, ischemie) není ostře vyznačen. Některá vlákna odpovídají dokonce na nebolestivé mechanické podněty (kontrakce a protažení). 48 % vláken III. skupiny a 34 % IV. skupiny odpovídá na bolestivé pohyby **v kloubech**.

V případě **viscerálních nociceptorů**, jejichž A δ a C vlákna vedou do míchy se sympatickými a parasympatickými nervy, není dosud zcela jasno, nakolik jsou specifické, tj. reagují-li výlučně na bolest, anebo zároveň také na nebolestivé podněty menší intenzity, a mohou tak být vstupním prvkem různých regulačních reflexů. V řadě případů však byly pozorovány specifické útrobní nociceptory, které v jednom orgánu koexistují s populací receptorů reagujících na nízké i vysoké intenzity podnětů a s populací, která odpovídá jen při intenzitách nízkých (dotyk). Velké množství nociceptorů v normální tkáni kůže, svalů i útrobu při bolestivé stimulaci vůbec nereaguje (**němé „spící“ nociceptory**). Začínají odpovídat až po poškození tkáně. Je to dáno **senzibilizací**, která je zčásti podkladem **hyperalgie**, zvýšeného vnímání bolesti, kdy opouzdržené taktilní mechanoreceptory se naopak desenzibilizují. Při poranění či zánětu se místně zvýší koncentrace K⁺ (což vede k depolarizaci nociceptorů), koncentrace histaminu z žírných buněk, prostaglandinů a leukotrienů, serotoninu z trombocytů, katecholaminů, H⁺ a hlavně **bradykininu**. Některé z nich působí přímo na nociceptory, jiné nepřímo aktivací jiných struktur (sympatická postganglionární vlákna, leukocyty), v nichž se tvoří látky senzibilizující nociceptory.

Bradykinin vzniká působením proteolytických enzymů z porušených buněk na globuliny (kininogeny) v plazmě a má řadu účinků. Např. zvyšuje tvorbu a uvolňování prostaglandinů (PGE₂, PGI₂) z mnoha buněk (postgangliových neuronů sympatiku), což senzibilizuje nociceptory aktivací jejich cAMP systému. Působí též vazodilataci (edém) a uvolňuje neuropeptidy, zvláště látku P. Hlavně ale zvyšuje excitabilitu nociceptorů

aktivací cAMP a následnou inhibicí Ca^{2+} dependentní K^+ vodivosti, která je podkladem pozitivního (hyperpolarizačního) následného potenciálu. To umožňuje rychlou sekvenci AP. Tyto účinky jsou uskutečněny vazbou bradykininu na jeho buněčné receptory typu B2. Vazbou jeho metabolitu (des-Arg9-bradykininu) na receptory B1, přítomné jenom v poškozených buňkách, jsou pravděpodobně za přítomnosti interleukinů (z makrofágů) projevy senzibilizace udržovány dlouhodoběji.

Při aktivaci nocicepčních vláken se v nich šíří vzruchy centripetálně, na jejich zpětných kolaterálách ke kožním arteriolám centrifugálně („**axonový reflex**“ nemající centrum). Z nich se přitom uvolňuje **látka P**. Blokuje K^+ kanály nervových zakončení, působí vazodilatačně a zvyšuje permeabilitu kapilár. Vazodilatace při bolestivém poškození tkáně vzniká také, a možná spíše, přímým působením látky P a ATP uvolňovaných z aferentních nocicepčních zakončení bez účasti axonového reflexu.

V **průběhu senzibilizace** se v místě poškození snižuje nociceptorový práh a zvyšuje se vyvolaná vzrušovací aktivita aferentních vláken (**primární hyperalgezie**), kdy podněty původně nebolestivé se stávají bolestivými (**allodynie**). RF nociceptorů se mohou rozšířit, takže je patrná zóna zvýšené dráždivosti i v okolí (**sekundární hyperalgezie**), na čemž se zřejmě podílejí i centrální vlivy (RF míšních neuronů se také zvětšují). Nakolik se tu uplatní periferní či centrální mechanismus, záleží patrně i na druhu nocicepčního podnětu.

Vedle **periferní senzibilizace** na úrovni nociceptorů existuje **centrální senzibilizace** v míše, kde jsou neurony (zejména v I., II. a V. Rexedově lamině) dlouhodobě drážděny vzrušovací aktivitou aferentních vláken, a reagují prodlouženými EPSP, které se stupňovitě zvyšují při opakovaném dráždění, kdy i vzrušovací aktivita jejich axonů je početnější (tzv. **reakce vznícení – windup**). Během centrální senzibilizace se v těchto neuronech indukuje tvorba jaderných protoonkogenů a genů regulujících růst. Byla např. prokázána exprese C-Fos protoonkogenu, která není patrná při absenci bolestivých podnětů. Trvalé bolestivé dráždění prodlužuje centrální senzibilizaci ještě do doby, kdy noxa už nepůsobí.

Vnímání bolesti zabraňuje tzv. **endogenní systém analgezie**, který je součástí centrálních sestupných zpětnovazebných systémů řídicích a ladících percepční mechanismy v nižších etážích somatosenzorických drah. Je situován v řadě oblastí mozku (např. somatosenzorická nebo prefrontální kůra, hypotalamus, locus coeruleus, ncl. raphe magnus, parabrachiální oblast rostrálního pontu, ncl. tractus solitarii v prodloužené míše), z nichž některé se výrazně uplatní v řízení autonomních funkcí (s tím zřejmě souvisí např. zvýšení prahu bolesti při zvýšení TK).

Zvláštní význam má **periaxveduktová šed'** (substantia grisea centralis) v mezencefalu. Jejím drážděním lze vyvolat **inhibici** především na spinální úrovni (v zadním rohu, zvláště v lamina II – substantia gelatinosa, či v subnucleus caudalis, resp. ncl. interstitialis spinálního trigeminového traktu, kdy mechanismem tohoto descendentního útlumu se **zmenšují RF nociceptivních neuronů** v zadním rohu (viz obecnou část). Dráha bolesti může však být tlumena i na jiných místech (intralaminární jádra

talamu, retikulární jádra v pontu). V tomto systému se uplatňují vedle GABA jako mediátory anebo spíše neuromodulátory **endogenní opioidní peptidy** (např. enkefaliny, dynorfin, β -endorfin) na synapsích interneuronů, které mohou navodit **postsynaptickou inhibici** míšních neuronů nebo **presynaptickou inhibici** jejich aferentních vláken. Ta je spojena se **sníženým uvolňováním excitačního mediátoru** (např. látka P) při vzestupu kaliové či chloridové vodivosti, která brání vtoku Ca^{2+} do buňky. Uvedené neuromodulátory prodlužují délku inhibice (IPSP). Endogenní opiáty působí také tlumivě v poškozené periferní tkáni přímo na podrážděné nociceptory nebo nepřímo přes zakončení postganglionárních vláken. Kromě endogenních opiátů (tohotožný účinek lze docílit i podáním morfinu) působí tlumivě na míšní nociceptní neurony při stimulaci nucleu raphe **serotonin**, jindy, např. při dráždění locus coeruleus, **noradrenalin** (stresová analgezie), **somatostatin** atd.

Jako důležité budivé mediátory při nociceptním přenosu informací působí glutamát (při reakcích na krátké podněty) a aspartát (při delším dráždění).

Vrátková teorie řízení bolesti předpokládá, že nociceptní neurony v zadním rohu jsou **prostřednictvím interneuronů** v substantia gelatinosa – fungujících jako vrátka – tlumeny vzruchovou aktivitou tlustých vláken kódující taktilní informace (**vrátka jsou přitom uzavřena**), a to mechanismem **presynaptické inhibice**. Vzruchová aktivita tenčích nociceptních vláken A δ a C tuto inhibici ruší (**vrátka se otvírají**). K uzavření vrátek přispívají sestupné vlivy z endogenního systému analgezie. Otvíráním a zavíráním vrátek je podle této představy buď usnadňován, anebo blokován přístup informací o působící bolesti do podkorových center a do mozkové kůry, a tím regulováno i vnímání bolesti.

Inhibiční účinek aktivity tlustších vláken na nociceptní neurony je podkladem jevu, kdy taktilní dráždění kůže uleví bolesti v blízkém okolí.

16.3.2.4 Systém hluboké citlivosti – propriorecepce

Rozlišujeme 3 kvality propriorecepce:

1. **polohový smysl (statestezie)** informuje o vzájemné poloze částí těla a postavení kloubů,
2. **pohybový smysl (kinestezie)** kóduje vzájemný pohyb částí těla a rozsah a rychlost pohybu v kloubech,
3. **silový smysl** umožní odhad svalové síly a odporu během konaného pohybu.

Tyto funkce zajišťují v periférii hlavně svalové proprioreceptory: **svalová vřetenka** modulující spinální motoriku zprávami o délce svalových vláken a **Golgiho šlachová tělíska** o jejich napětí (o jejich zapojení viz kap. 16.4), zčásti mechanoreceptory v kůži nad klouby a v poživu kolem kloubů a nepatrně kloubní receptory.

Svalové vřetenko je na obou polárních koncích připojeno šlašinkami na perimysium normálních extrafuzálních svalových vláken v okolí. Je tedy vůči nim zapojeno **paralelně**. Obsahuje modifikovaná svalová intrafuzální vlákna (cca 10) s jádry uloženými ve středním ekvatoriálním vaku, která jsou obtočena zakončeními primárních aferentních nervových myelinizovaných nejrychleji vedoucích, tzv. anulospirálních, vláken typu Ia. Směrem k periférii intrafuzálního vlákna jsou větvičkovitá zakončení sekundárních, pomaleji vedoucích, aferentních vláken typu II. Z míšních γ -, popř. β -motoneuronů vedou k vřetenkům fuzimotorická vlákna téhož označení, jejichž aktivita vede k izolovanému stahu intrafuzálních vláken.

Podle typu intrafuzálních a fuzimotorických vláken a jejich funkcí rozeznáváme vřetenka:

1. s nejtlustšími intrafuzálními vlákny, s nukleárním vakem obsahujícím množství jejich jader (bag1 vlákna, tj. s vakem I. typu) a s knoflíkovými zakončeními (p_1 a p_2) γ - a β -vláken. Reagují dynamicky na rychlost protažení a rychle se adaptují (**D regulátory**).
2. s tenčími intrafuzálními bag2 vlákny s vakem II. typu, v kterém je méně jader. Vedle anulospirálních vláken se tu více uplatní pomaleji vedoucí aferentní vlákna II. skupiny s větvičkovitými zakončeními. Zakončení γ -vláken je tu difuzní. Reagují spíše staticky, tonicky a jejich adaptace je pomalejší (**PD regulátory**).
3. vřetenka s řetězovitými intrafuzálními vlákny (řetězovitě uspořádaná vlákna). Anulospirální intrafuzální vlákna tu vesměs chybějí, sekundární s větvičkovitými zakončeními II. skupiny drtivě převažují, γ -vlákna zakončují difuzně. Reagují tonicky a pomalu se adaptují (**P regulátory**). Rovněž aktivita fuzimotorických vláken jednotlivých typů vřetének je dynamická nebo statická. Ve svalových vřetenkách je tedy jeden systém vláken zařízen na vnímání statických změn (trvalé protažení svalu) s adaptací pomalou, a druhý na rychlost protažení (dynamická změna) s rychlou adaptací.

Golgiho šlachová tělíska jsou umístěna ve šlachách v blízkosti začátku svalu v **sériovém zapojení**. Aferentní nervová vlákna Ib vycházejí z prostoru mezi svazčky kolagenních šlachových vláken souvisejících asi s 10 extrafuzálními svalovými vlákny. Reagují při napětí svalového úponu při natažení svalu i při izometrické či izotonické kontrakci statickým typem odpovědi. Adaptují se pomalu (**P regulátory**) a chrání sval před přepětím.

Nervová vlákna z anulospirálních zakončení (Ia) končí v míše monosynapticky na alfa-motoneuronech, které reflexně působí kontrakci téhož svalu. Vedle toho končí na inhibičních interneuronech, které tlumí aktivitu α -motoneuronů antagonistů. Aferentní vlákna z větvičkovitých zakončení (II) mohou takto působit na α -motoneurony (flexorů excitačně, extenzorů inhibičně) celé končetiny. Přispívají tonickou aktivitou k průběhu reflexu. Vlákna z Golgiho tělísek (I b) tlumí přes 1–2 interneurony aktivitu téhož svalu a disynapticky excitují α -motoneurony antagonistů (viz Fyziologie hybnosti).

Při úmyslných pohybech jsou zároveň aktivovány α - i γ -motoneurony (**alfa-gamma koaktivace**) následně i extra- intrafuzální vlákna (γ -vlákna s krátkým zpožděním, neboť vedou pomaleji); γ -inervace přitom brání ochablosti vřetének, která pak mohou plnit svou ladicí funkci. Stejný úkol má koaktivace α - β . Např. při pohybu proti náhlému odporu aktivita α -motoneuronů ustává, ale γ -motoneuronů pokračuje (\rightarrow protažení vřeténka). Zvýšená aktivita anulospirálních vláken dráždí α -motoneurony, což vede k zesílení kontrakce a překonání odporu.

V **kloubech** a jejich přídatném aparátu existují 4 typy receptorů: I. typ se podobá Ruffiniho tělískům a jeho aktivita závisí na poloze kloubu a rychlosti pohybu v něm. II. typ připomíná Vaterova-Paciniho tělíska a registruje pohyby bez směrové citlivosti. III. typ s pomalou adaptací a nejasnou funkcí je podobný Golgiho tělískům. IV. typ jsou volná nervová zakončení, která přenášejí bolest.

Nyní se soudí, že kloubní citlivost je hlavně zprostředkována svalovými proprioceptory a ne receptory kloubními, které reagují hlavně v extrémních polohách kloubů. Poloha a pohyb kloubu jsou percipovány i při jeho náhradě endoprotézou.

16.3.2.5 Aferentní dráhy somatické a hluboké citlivosti

Senzorická somatická aferentní nervová vlákna (modifikované dendrity) trupu, končetin a zadní části hlavy, která vedou podráždění z kůže, svalů, šlach, kloubů atd., patří pseudounipolárním neuronům míšních ganglií, z nichž pronikají axony zadními kořeny do míchy. Některá aferentní nemyelinizovaná „bolestivá“ vlákna jsou i v kořenech předních.

Obličejová část hlavy s dutinou ústní, hltanem atd. je inervována pseudounipolárními neurony v ganglion Gasseri (n. V), ggl. geniculi (n. VII), n. glossopharyngei (n. IX) a n. vagi (n. X). Jejich vzestupné kolaterály končí v pontinním, hlavním jádru n. V. (analogie jader zadních provazců), sestupné v jeho jádru spinálním s podobným funkčním členěním jako v zadním rohu míchy. Proprioceptci tu slouží jeho mezencefalické jádro.

Viscerální aference vede jednak spolu s eferentními sympatickými nn. splachnici bez přerušení ve vegetativních gangliích do rr. communicantes albi a k buňkám spinálního ganglia (1. neuron) a odtud zadními kořeny do míchy (zadní roh a zona intermedia). Jednak probíhá spolu s eferentními parasympatickými, hlavně vagovými vlákny. Na rozdíl od právě zmíněné dráhy však nezprostředkuje informace o bolesti, ale přináší zprávy o vnitřním prostředí pro realizaci vegetativních reakcí. Její první neuron je situován v příslušném senzitivním gangliu hlavového nervu (VII., IX., X.) a je dále napojen na neurony v tr. solitarius. V sakrální oblasti probíhá s eferentními parasympatickými nn. pelvici.

Již v zadních kořenech je zřejmý princip topologického uspořádání. Každý zadní kořen inervuje určitou část kůže (dermatom). Sousední dermatomy se překrývají. V zadním rohu míšním mají aferentní vlákna synapse s míšními neurony či interneurony a některá pokračují nepřerušene drahou zadních provazců. O vláknech, která jsou v synaptickém spojení s motoneurony, byla už zmínka. Z některých interneuronů vedou krátká či dlouhá propriospinální vlákna k moto- a interneuronům sousedních

segmentů. Ze sekundárních senzoričkových míšních neuronů vycházejí aferentní dráhy do podkoří, např. spinotalamická, spinoretikulární, spinocerebelární, a také k sympatickým a parasympatickým neuronům (vegetativní reflexy). Je důležité, že na některých neuronech mohou **konvergovat vlákna z kůže a útrobu**, kdy se bolest z určitého vnitřního orgánu přenáší na určitou část povrchu těla (**přenesená bolest**) v tzv. **Headových zónách**.

Šedá hmota míchy je členěna do **Rexedových lamel**. Zadní roh tvoří lamely I.–VI. Taktilní podněty z pomalu i rychle vedoucích vláken jsou kódovány převážně neurony v III. a IV. lamině. V I., II. a V. reagují neurony hlavně na bolestivé podněty (Aδ i C aference). Jsou to širokopásmové (odpovídající na celou škálu intenzit podnětu od nebolestivých až k bolestivým) a vysokoprahové, specifické nociceptivní neurony. V I. zóně jsou též neurony zásobené z „nebolestivých“ receptorů chladu a tepla. Aktivitu vřetének (Ia vlákna) registrují hlavně neurony v VI.–IX. lamině, aktivitu šlachových tělísek v V.–VII. lamině. V části VI. a VII. lamely je zahrnuta zona intermedia (vegetativní centra). Ve zbývajících lamelách předního rohu jsou motoneurony, resp. interneurony, které jsou s nimi v kontaktu, avšak též neurony aktivované mechanoreceptory a nociceptory. Žádná lamela není tedy výlučně spjata s určitým druhem vnímání.

Dráha zadních provazců jde ipsilaterálně z neuronů spinálních ganglií, zčásti i z neuronů zadního rohu, do jader zadních provazců v somatotopickém uspořádání (ze sakrálních segmentů mediálně, z vyšších laterálněji). Po přepojení míří s mediálním lemniskem (lemnisková trať) do kontralaterálního ncl. ventralis posterior lateralis (VPL) talamu s malým přesahem do zadního talamického komplexu a odtud do areí kůry 3a, 3b, 1 a 2. **Slouží jemnému taktilnímu čítí** (dotyk, tlak, pomalé a rychlé vibrace) a **proprioceptci**. V těchto jádrech v pars rotunda leží v chomáčích **neurony s malými RF**, reagující jako mechanoreceptory s pomalou (Merkelovy terče, Ruffiniho tělíska) a rychlou adaptací (Vaterova-Paciniho a Meissnerova tělíska). V pars glomerulosa jsou naproti tomu **neurony s velkými RF** a konvergují na nich vzruchy vybavené různými podněty, a to i bolestivými. U neuronů zadních provazců je výrazná **laterální inhibice**, což umožňuje jemnou diskriminaci. Proprioceptivní část dráhy z rychle se adaptujících svalových a kloubních receptorů je stejná s dráhou „taktilní“.

Dráha z pomalu se adaptujících receptorů horních končetin je s ní také totožná, ale z končetin dolních je s vlákny z kožních mechanoreceptorů napojena na dorzální spinocerebelární trakt (DSCT), který před vstupem do mozečku vydává kolaterály do jádra Z před ncl. gracilis. Odtud míří tato trať do přechodné zóny (VI) mezi ventrolaterálním jádrem (VL) a VPL talamu s pravděpodobným přepojením do areí 3a a 2 kůry, kde je konečný cíl svalové aference. Jejich drážděním vzniknou kinestetické iluze o změněném postavení údů. Trigemínová vlákna jdou do ncl. ventralis post. med. (VPM).

Tractus spinothalamicus je aferentní dráha sloužící **vnímání bolesti a změny teploty**, z menší části i taktilního čítí a kloubního smyslu. Kaudální dermatomy jsou tu zastoupeny dorzolaterálně, rostrální ventromediálně. Jednostranná léze míchy se pod místem poruchy projeví ztrátou tepelné a bolestivé citlivosti na druhé straně.

Taktilní citlivost zaniká na straně léze (nezkřížené zadní provazce) spolu s motorikou (**Brownův-Séquardův syndrom** – viz kap. 16.4). V segmentu míchy, kde spinotalamická dráha začíná, přechází přední komisurou do předních a laterálních provazců druhé strany a míří do talamu (VPL, zadní talamický komplex) a intralaminárních jader (IL). Z VPL míří do somatosenzorické kůry, z IL do 24. arey kůry (cingulum). Na vstupu spinotalamických neuronů v míše konvergují obvykle aference z různých receptorů. Jejich RF jsou menší než u jader zadních provazců. Jejich aktivita je modulována **endogenním systémem analgezie**. Malá porce vláken je přepojena v nc. cervicalis lateralis do dráhy zadních provazců (koordinace funkce obou drah).

V **jádrech VPL a VPM talamu** reagují neurony na jednotlivé druhy podnětů podobně jako je tomu u neuronů jader zadních provazců nebo neuronů v míše, z nichž vychází spinotalamický trakt. **Laterální inhibice** je tu však ještě výraznější, podobně jako **projev komplexity odpovědi** (např. reakce nejen na polohu kloubu, ale zároveň i na rychlost pohybu v něm). VPL se podílí i na vzniku mozkových rytmtů.

Spinoretikulární dráha je první částí tzv. nespecifického systému, kde konvergují vzruchy z mnoha smyslových orgánů, a který není anatomicky a funkčně ohraničen jako systémy specifické (např. kožní cití, zrak). Somatotopické členění tu není, vedení vzruchů je pomalejší, RF obrovská. Jeho funkce vystupuje např. při **vnímání bolesti**, různých stavech **bdělosti**, **afektu** a **orientačních reakcích**. Na rozdíl od dřívějšího pojetí (předpoklad spojení specifických drah s retikulární formací jejich kolaterálami) nyní vysvítá význam spinoretikulární dráhy vedoucí z míchy **přímo do ascendentní aktivační části retikulární formace mozku kmene s dalším spojením do „nespecifického“ talamu (např. IL)**. Probíhá většinou v míše se spinotalamickou drahou a má projekci snad do všech částí retikulární formace. Je aktivována hlavně bolestivými podněty: následnou aktivací aktivační části retikulárního systému je např. znemožněn spánek.

Bolestivé reakce zprostředkuje i **tr. spinomesencephalicus**, vedoucí podráždění z I. Rexedovy zóny do retikulární formace mezencefala s odbočkami k periakveduktové šedi (endogenní systém analgezie), dále k hypotalamu (vegetativní reakce) a talamu (např. IL) se spojením do cingula (area 24).

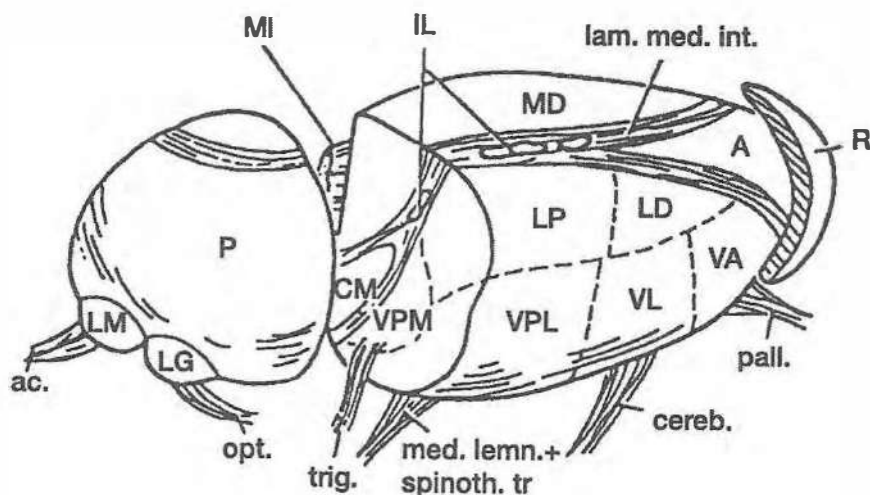
Zhruba lze říci, že spinotalamická dráha jdoucí do laterálního talamu (hlavně VPL) a dále do somatosenzorické kůry informuje hlavně o **lokalizaci bolesti** (event. 1. bolest). Část projekce spinotalamické, spinoretikulární a spinomesencefalické, která míří do mediálního talamu (IL) a pak do předního cingula (area 24), zprostředkuje **vnímání nepříjemnosti a protivnosti bolestivých pocitů** (event. 2. bolest).

Vedle dráhy lemniskové (zadních provazců) jsou to spinocerebelární trakty, které vedou informace o propriocepci z míchy, ne však do talamu, ale do mozečku. Končí tam mechovými vlákny u zrnitých buněk. Dorzální (**DSCT**) a ventrální (**VSCT**) vedou vzruchy z proprioceptorů dolních končetin a dolní části trupu. Kuneocerebelární (**CCT**) a rostrální trakt (**RSCT**) z horní poloviny těla. Aktivita neuronů VSCT a RSCT

je vedle toho modulována činností interneuronů zapojených ve flexorových reflexech. Na úrovni jader zadních provazců se proprioceptivní aference dělí: lemniskem do VPL a somatosenzorické kůry jsou signalizovány **převážně tonické reakce (poloha, postoj)**, pedunkulem do mozečku, talamu (VL) a motorické kůry **reakce fázické při pohybu**, jehož další průběh je tak modulován.

Talamus

Talamus je rozsáhlý a členitý soubor jader v dorzálním diencefalu. Má přibližně vejčitý tvar. Druží se k němu i metatalamická jádra, corpus geniculatum laterale a mediale. Pravý talamus je od levého oddělen třetí komorou. Lamely bílé hmoty (lamina medullaris interna) ve tvaru Y oddělují přední, mediální a laterální skupiny jader (obr. 16.24). Talamus má oboustranné spojení s mozkovou kůrou a s podkorovými strukturami (retikulární formace, bazální ganglia, mozkový kmen, mozeček, hypotalamus, limbický systém, mícha).



Obr. 16.24 Talamus (upraveno podle Brodala, 1981)

Členění pravého talamu u člověka při pohledu z dorzolaterální strany:

ac – sluchová aference, opt. – zraková aference, trig. – trigeminová aference, med. lemn. + spinoth. tr. – mediální lemniscus + spinotalamická dráha, cereb. – mozečková aference, pall. – aference z palida, lam. med. int. – lamina medialis interna, IL – intralaminární jádra, LM – corpus geniculatum med., LG – corpus geniculatum lat., P – pulvinar thalami, MI – střední čára, resp. jádra střední čáry, CM – centrum medianum, VPM – nc. ventralis posterior medialis, VPL – nc. ventralis posterior lateralis, VL – nc. ventralis lateralis, VA – nc. ventralis anterior, R – nc. reticularis, A – nc. anterior, MD – nc. mediodorsalis, LD – nc. lateralis dorsalis, LP – nc. lateralis posterior

Fyziologicky není talamus pouhou převodní stanicí, ale důležitým integračním centrem sensorických, motorických, autonomních a nespecifických systémů (viz též kap. 16.8). Je to „brána vědomí“. Jsou tu např. propouštěny, upravovány či tříděny informace v závislosti na stupni bdělosti nebo způsobu chování, a to tvarováním

vzorců vzruchové aktivity, kdy se mění četnost akčních potenciálů, jejich uspořádání do skupin (salvy) apod. Na tomto ladění se podílejí různé soubory vláken, které sem přicházejí, a interneurony v daných jádrech talamu. Podstatnou úlohu přitom hrají vlastnosti buněčných membrán rozdílných talamických neuronů bohatě vybavených různými typy membránových kanálů, receptorů a mediátorů. **Záleží např. na tom, zda polarizace daného neuronu nastupuje rychle či pomalu, jak dlouho trvá, jakým mechanismem může být zkrácena nebo prodloužena, kdy je dosažena její úroveň k vybavení AP, popř. rytmické vzruchové aktivity, salv vzruchů apod.** Účinek některých mediátorů je rychlý, u jiných je tomu naopak. Aktivace **AMPA receptorů** probíhá rychleji než **receptorů NMDA** a aktivace různých iontových kanálů má odlišný časový průběh, obdobně jako následné EPSP a IPSP.

Mezi talamickými jádry bývají rozlišována jádra specifická, nespecifická (difuzní) a asociační. To je však rozdělení relativně přibližné.

Ke **specifickým strukturám** řadíme jádra, která jsou zapojena do aferentních sensorických drah (např. zraková – corpus geniculatum laterale, sluchová – corpus geniculatum mediale, somatosenzorická – ncl. ventralis posterior lateralis VPL), odkud vycházejí vlákna do příslušných primárních areí mozkové kůry. Přitom však je třeba vzít v úvahu, že např. ve zrakovém corpus geniculatum lat. retinogenikulátové neurony představují jen 10–20 % celkové aference (**specifický vstup**). Na ostatních vstupech tohoto jádra se podílí jednou čtvrtinou ncl. reticularis thalami, polovinou kortikogenikulátová projekce, a zbytek je reprezentován aferentací z mozkového kmene a z hypothalamu. Tyto **nespecifické vstupy** ladí průchodnost tímto jádrem např. při různé úrovni bdělosti či pozornosti.

Tak např. neurony ve specifickém corpus geniculatum laterale reagují při zvýšené pozornosti vůči zrakovému podnětu tonicky. Akční potenciály se opakují pravidelně v rytmickém sledu po celou dobu, kdy podnět působí. Jejich membránový potenciál má přitom nižší úroveň (**relativní depolarizace**). K tomu přispívá dráždění nespecifických excitačních vstupů (hlavně z parabrachiální oblasti mozkového kmene nebo ze zrakové kůry kortikotalamickou projekcí). Tak je zajištěn spolehlivý přenos informací z periferie do zrakové korové oblasti. Naopak ve spánku či poklesu pozornosti, když excitace z uvedených struktur pomíjí, membránový potenciál vzrůstá (**relativní hyperpolarizace**). Genikulátové neurony reagují přitom více méně nepravidelně krátkými úsečnými salvami několika akčních potenciálů. Tyto salvy souvisejí s rychlým influxem Ca^{2+} skrze T typ kalciových napěťových kanálů (**kalciové spiky**). Během depolarizace je tento influx inaktivován.

Aferentní projekce je v těchto „specifických“ jádrech uspořádána topologicky, tj. v **bodové projekci** („bod vedle bodu“), kdy sousední místa sensorické periferie (např. sítnice, kůže) jsou reprezentována na sousedních místech přesně vymezené oblasti v CNS. Podobně je organizována i projekce z mozkové kůry do talamu.

Mezi specifická jádra talamu, která zprostředkují přepojení aferentní vzruchové aktivity z periferie do mozkové kůry, patří ještě **zadní talamický komplex**, což je

mnoho heterogenních útvarů (ncl. suprageniculatus, ncl. limitans, část mediálního genikuláta, ncl. ventralis intermedius, část pulvinaru). Je aferentován z tractus spinothalamicus a lemniscus medialis. Eferentní vlákna vedou odtud do inzulární kůry za sluchovou oblast. Tento komplex se účastní při vnímání kožních (bolestivých) podnětů.

K specifickým jádrům talamu řadíme též jádra, která slouží motorice. Představují tzv. **motorický talamus**, který lze rozdělit na část, do které přicházejí vlákna z bazálních ganglií, resp. z palida (ncl. ventralis lateralis, pars oralis – VLo a ncl. ventralis anterior – VA), a na oblast, do níž míří projekce z **mozečkových jader** (ncl. ventralis lateralis, pars caudalis VLc, dále pak orální část somatosenzorického ncl. ventralis posterior lat. – VPLo a tzv. area X). Eferentní projekce odtud směřuje do motorických a premotorických korových areí. Jak bylo nedávno zjištěno, v obou oddílech motorického talamu je patrná detailní somatotopie podle projekce z jednotlivých kloubů nebo svalových skupin. Neurony VPLo a VLc (mozečková oblast) reagují ve větším počtu na pasivní rotaci v kloubu nebo na svalovou palpaci (propriocepce) než neurony VLo a VA (palidová oblast). Mozečková oblast je totiž napojena buď přímo (odpovědi s kratší latencí), anebo nepřímo přes pretektum nebo mozeček (odpovědi s delší latencí) na aferentní projekci z míchy. Palidová oblast motorického talamu však není spinální projekcí zásobena. Aktivita neuronů v tomto sektoru je zřejmě buzena prostřednictvím palidotalamické nebo kortikotalamické projekce. Zdá se tedy, že neurony palidového teritoria se účastní **přípravy pohybu**. Mozečková oblast spíše řídí **jemnost provedení pohybu samotného**, a to působením na svalová vřeténka, a tím i na průběh napínacích reflexů. Její dráždění zvyšuje svalový tonus.

Jako **nespecifická (difuzní)** bývají obvykle označována ta **jádra**, o kterých se předpokládalo, že do nich ústí jen topograficky neorganizované difuzní projekce (např. z retikulární formace mozkového kmene) a vycházejí z nich vlákna, která difuzně zásobují rozsáhlé partie mozkové kůry a ladí tak je jejich dráždivost při různých stavech bdělosti, resp. pozornosti jako součást ascendentního retikulárního aktivačního systému (**ARAS**). Jde tu o **ncl. reticularis thalami, intralaminární jádra** (tj. kaudální jádra ncl. centromedianus, ncl. parafascicularis a rostrální ncl. centralis medialis et lateralis) a **jádra střední čáry** (dorzální ncl. paraventricularis anterior et posterior a ventrální ncl. rhomboidalis a ncl. reuniens). V nedávné době však bylo zjištěno, že **intralaminární jádra** – a také **jádra střední čáry** – vedle uvedeného masivního nespecifického vstupu z retikulární formace, a to zejména z jejich cholinergních neuronů, jsou aferentována také z přesně vymezených korových i mimokorových oblastí v topografickém „specifickém“ uspořádání. S tím souvisí i výrazná vzájemná odlišnost funkce jednotlivých intralaminárních jader (např. řízení směru pohledu, nocicepce nebo sympaticky zprostředkované kardiální reflexy). Jednotlivá intralaminární jádra, spolu s jádry střední čáry, jsou také zapojena, popř. také za účasti jader motorického talamu (ncl. ventralis anterior, ncl. ventralis lateralis), do okruhů, které spojují bazální ganglia s mozkovou kůrou (viz kap. 16.4), a to ve zcela specifickém

topologickém uspořádání v příslušných strukturách. Jde tu např. o řízení motoriky kosterních nebo očních svalů. Když však jednotlivá intralaminární jádra a jádra střední linie jsou aktivována současně přílivem vzruchů z RF nebo z ncl. reticularis thalami, pak mohou měnit úroveň aktivity celého systému, který propojuje bazální ganglia s talamem a s mozkovou kůrou. Senzorické informace z periferie, které procházejí intralaminárními jádry a jádry střední linie, mají však zřejmě odlišný charakter než informace předávané „specifickými“ talamickými jádry (např. ncl. ventralis posterior lateralis – VPL). Nejde tu především o jemnou diskriminaci, ale spíš o orientaci nebo afektivní přízvuk tohoto vnímání (viz 1. a 2. zrakový systém).

Také v „difuzním“ **retikulárním talamickém jádru**, kterým procházejí všechna vlákna z talamických jader do kůry, mnohá z nich vydávají kolaterály k retikulárním neuronům. Přitom ncl. reticularis působí inhibičně (GABA) na ta jádra, odkud tyto kolaterály vycházejí. Takto zpětnovazebně může být modifikována vzruchová aktivita, která míří do mozkové kůry z dorzálního talamu, kde retikulární jádro nastavuje úroveň bdělosti, popř. zprostředkuje selektivní zaměření pozornosti. Významně se přitom podílí na **vzniku EEG, zejména alfa-rytmu**. Nedávno bylo však zjištěno, že i zde existuje topologická projekce, členěná např. do zrakového nebo somatosenzorického okrsku. Tak např. z primární zrakové arey 17 a z jednotlivých asociačních zrakových korových polí se projikují vlákna bodově do určitých okrsků retikulárního jádra. Podobně je tomu s projekcí, která sem přichází ze zevního genikuláta nebo např. z ncl. lateralis posterior, resp. z pulvinaru. Tak může být regulována úroveň aktivity v přesně vymezených částech tohoto jádra.

Jako **asociační jádra** lze kvalifikovat ta jádra, která jsou součástí nervových drah, které nemají přímé spojení s periferií a nejsou napojena na primární korové projekční oblasti. Nepřímé spojení s periferií může být přítomné ve větší či menší míře. Tyto dráhy vycházejí z určitého vymezeného okrsku mozku a po přepojení v příslušném talamickém jádru (ev. s dalšími interpolacemi v daném okruhu) ústí tato projekce opět do výchozího okrsku. Např. **ncl. lateralis dorsalis (LD)** přijímá aferenci z parietální kůry (asociační area 5, 7) a z gyrus cinguli (area 32, 24, 32) a vysílá vlákna opět do parietální oblasti. Aferentním vstupem z gyrus cinguli (součást limbického systému) do tohoto jádra je naznačena jeho účast při emočních reakcích. **Ncl. anteriores** (ncl. anteroventralis, anterodorsalis a anteromedialis) jsou důležitou součástí limbického systému (jeho mediální části), resp. **Papezova okruhu** (hipokampus – corpora mammillaria – ncl. anteriores – gyrus cinguli – hipokampus). Přinejmenším projekce z ncl. anteriores do gyrus cinguli je topograficky bodově organizována. Papezův okruh je základní strukturou, která má vztah k emocím. **Amygdala, napojená na ncl. medialis dorsalis (MD) a dále zejména na prefrontální kůru (area 9, 10, 11), tvoří bazolaterální část limbického systému**. Ncl. medialis dors. je především aferentován z prefrontální kůry, pak také z amygdaly, která zprostředkuje autonomní, endokrinní a motorické reakce ve spojení s různými druhy motivací a emocí. Další aference (do MD) přicházejí z piriformní kůry, septa a mezencefalického tegmenta. Jeho eferentní

spoje míří zpět do prefrontální kůry a také do amygdaly. Protože do amygdaly míří též aferentní projekce z čichové oblasti (bulbus olfactorius, primární čichová kůra), kdy jde vlastně o pokračování této specifické smyslové dráhy, je zřejmé, že čichové podněty mohou přes amygdalu a MD také modifikovat aktivitu neuronů v prefrontálním kortexu. Čichové vjemy přitom vzbuzují reakce s emočním zabarvením. Zároveň se však MD uplatňuje i v mechanismech krátkodobé paměti. Při lézi tohoto jádra lze pozorovat její poruchy (Korsakovova psychóza). **Pulvinar thalami ve spojení s ncl. lateralis posterior** má rozsáhlá reciproční spojení s asociačními oblastmi v parietálním (area 5, 7), temporálním (area 20, 21) a v okcipitálním (area 18, 19) laloku, kdy jde o přesnou topologickou organizaci těchto projekcí. Do tohoto komplexu míří ještě vlákna z primární somatosenzorické oblasti kůry. Z mimokorových zdrojů sem přicházejí vlákna z míchy (tr. spinothalamicus), ale hlavně ze zrakové dráhy, a to ve zřetelné bodové projekci, podobně jako např. v retinogenikulátovém úseku zrakové aferentace. Ze sítnice do pulvinaru vede zraková dráha interpolovaná v colliculus superior, resp. v pretektu, která pak má spojení do zrakových asociačních korových polí. Představuje část tzv. **druhého zrakového systému**, který se podílí na mechanismech vnímání pohybu a zrakové orientace (viz kap. 16.3.3). Zapojení pulvinaru je v tomto ohledu tedy vysoce specifické, i když není realizováno hlavní zrakovou dráhou ze sítnice přes corpus geniculatum lat. do primární zrakové kůry v area 17.

Somatosenzorická korová oblast

Je označována jako S I či Sm I (arey 3a, 3b, 1 a 2). Je to primární sensorická oblast. Má specifickou aferentaci z talamu (VPL, VPM). Je tu somatotopicky zastoupena kontralaterální polovina povrchu těla, kdy neúměrně větší prostor s větší hustotou neuronů tu zaujímají oblasti kůže s větším nahromaděním receptorů pro taktilní vnímání (prsty ruky, rty, obličej) a s nižším prahem rozlišitelnosti. Tuto situaci znázorňuje **senzorický homunkulus**. V menší sekundární **oblasti S II** při horním okraji Sylviovy brázdy s aferencí z primární S I jsou reprezentovány obě poloviny těla. Somatotopie je tu vyznačena méně. Suplementární **oblast S III** přiléhá k S I na vnitřní straně hemisféry (area v parietální asociační kůře). Reprezentuje druhostrannou polovinu těla a má vztah k zrakovým funkcím (řízení pohybu podle pohybu sledovaného předmětu). Ze somatosenzorické oblasti zčásti (40 % vláken) vychází pyramidová dráha. Proto se mluví o senzomotorických (Sm) areách. O „bolestivé“ projekci do předního cingula (area 24) viz výše.

Funkční jednotky somatosenzorické kůry jsou **ohraňené sloupce (kolumny)** asi 500 μm v průměru), procházející kolmo všemi jejími vrstvami, jako je to např. i ve zrakové či motorické kůře. **Neurony v kolumně mají RF podobně uspořádaná a situovaná a reagují na podráždění jednoho typu receptoru.** Kožní cití je kódováno v areách 3b a 1. Existují také neurony reagující složitěji, např. při pohybu určitým směrem. Není jisté, existuje-li takové členění do sloupců v případě tepelného či bolestivého dráždění. Termoreceptivní neurony reagují buď jen na trvalou úroveň,

anebo na rychlou změnu teploty. Propriocepce má zastoupení v polích 3a a 2. Kloubní receptory vzbuzují tonické odpovědi v Sm I při určité poloze kloubu či fázické při pohybu. Po lézi arey S I se ztráta citlivosti může zčásti restituovat. Trvale však bývá postiženo jemné diskriminační čítí.

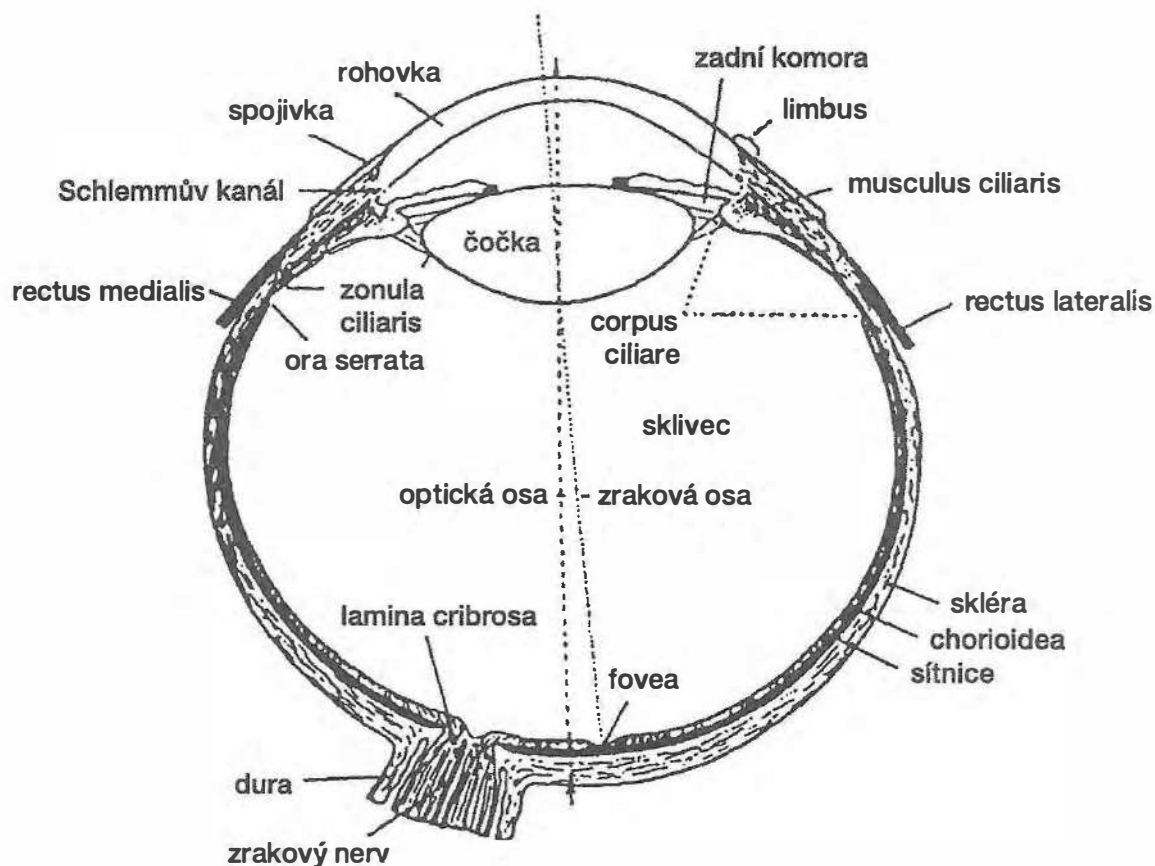
16.3.3 Zrak

Zrakem vnímáme světlo (cca 400–750 nm) a různé jeho barvy, od absolutního prahu (cca 10^{-17} J) až po vysokou úroveň osvětlení (v poměru 1 : 10^{11}). Zrak je však především zaměřen na rozlišování kontrastu (černobílého a barevného), a tím i kontur. Tomu ještě pomáhají pohyby oka. Bez nich by bylo vidění značně defektní. Stavba oka je na obr. 16.25. Tvar oka je dán pevností obalů (rohovka, skléra) a nitroočním tlakem (2,0–2,9 kPa = 15–22 torrů), závisejícím na tvorbě komorové vody v corpus ciliare, která odtéká Schlemmovým kanálem do vodních vén (jediné vény, jimiž neprotéká krev).

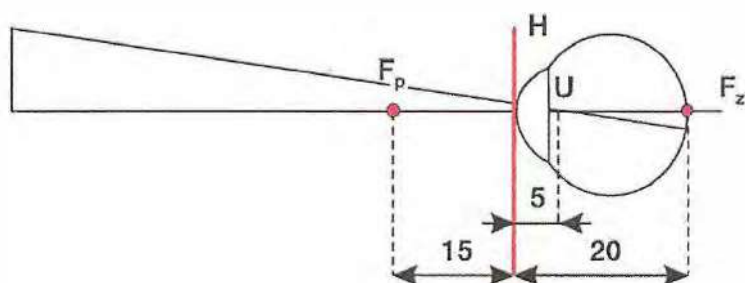
Oko je složený optický systém (rohovka, komorová voda, čočka, sklivec). Jeho hlavní bod leží na přímce (optická osa), procházející předním předmětovým (F_p), zadním obrazovým (F_z) ohniskem a středem kulové plochy (rohovky) v místě přechodu centrálního paprsku z jednoho prostředí do druhého. V hlavním bodu stojí kolmo na optickou osu hlavní rovina H. Paprsek z horního okraje předmětu prochází uzlovým bodem U, tj. optickým středem, aniž se láme (obr. 16.26). Zraková osa se odchyluje od optické osy asi o 5° a prochází foveou (obr. 16.25). Lomivost čočky v dioptriích (D) se stanoví z převrácené hodnoty ohniskové vzdálenosti v metrech. Lomivost 1 D odpovídá ohniskové vzdálenosti 1 m, 2 D 0,5 m atd. Protože přední ohnisko leží asi 17 mm před okem, **celková lomivost oka** je 1/0,017 m, tj. necelých 59 D. Rohovka se tu podílí více (43 D) než čočka (16 D), jejíž lomivost se však může zvětšit akomodací, v dětství až o 16 D.

16.3.3.1 Zraková ostrost (vizus)

Minimum separabile je mírou zrakové ostrosti. Vyjadřuje schopnost odlišit dva body v prostoru ve vzájemné minimální vzdálenosti. Vzdálenost jejich obrázků na sítnici závisí na jejich vzdálenosti mezi sebou i na jejich vzdálenosti od oka, tj. na úhlu, který svírají paprsky vycházejí z těchto bodů. Čím je tento úhel menší (minimum separabile), tím je zraková ostrost větší. Záleží přitom na hustotě a zapojení fotoreceptorů v daném místě sítnice, ovšem vedle zdatnosti optického aparátu oka a průhlednosti, intenzity osvětlení, kontrastu, ev. na neporušené zrakové dráze. **Minimální zorný úhel (minimum separabile)** má nejnížší hodnotu ve fovea centralis (asi $50''$, čili prakticky **1 úhlová minuta** – vzdálenost obrázků na sítnici je přitom necelých 5 μm a mezi dvěma podrážděnými čípkou zůstává jeden nepodrážděný). Hustota receptorů (čípků) je tu nejvyšší, a jejich zapojení na bipolární a gangliové buňky cca v poměru 1 : 1. V tomto zorném úhlu vidíme ze vzdálenosti 6 m charakteristické detaily písmen Snellenových optotypů v řádce označené D = 6 m, kdy **normální vizus (centrální zraková ostrost)** $V = 6/6$.



Obr. 16.25 Pravé oko na horizontálním řezu



Obr. 16.26 Redukované oko v nejjednodušší podobě (upraveno podle Holubáře z Donderse, 1957).

F_p , F_z – přední a zadní ohnisko, H – hlavní rovina, U – uzlový bod; vzdálenost v mm

V periferii sítnice je minimální zorný úhel větší – na 1 gangliovou buňku konverguje více receptorů, a zraková ostrost je tu ve srovnání s foveou nižší. Centrální ostrost zraku je fyziologicky snížena při sníženém osvětlení (adaptace na tmu), kdy foveální čípky jsou vyřazeny z funkce (**fyziologický centrální skotom**).

16.3.3.2 Zrakové vady (ametropie)

V případě normální délky oka (rohovka-fovea = 24 mm) a jeho normální lomivosti (cca 59 D) je obraz vzdáleného bodu (bez akomodace) na sítnici ostrý – **emetropie**. Punctum remotum je v nekonečnu, punctum proximum v konečné vzdálenosti před okem. Když je oko příliš krátké nebo méně lomivé, jde o **hypermetropii (dalekozrakost)** osovou nebo lomivou. Vzdálený bod má zápornou hodnotu (leží za okem), a blízký bod leží dál než u emetropa. U **myopie (krátkozrakosti)** je oko příliš dlouhé nebo více lomivé. Vzdálený bod je v konečné vzdálenosti, blízký blíže k oku. Na rozdíl od těchto sférických ametropií u astigmatismu (= bod se zobrazí čárkou) nejsou lomné plochy rohovky a čočky stejně lomivé ve všech rovinách. Poledníky jsou lomné plochy rohovky a čočky stejně lomivé ve všech rovinách. Poledníky maximálního a minimálního zakřivení stojí na sobě kolmo při **pravidelném astigmatismu**. Je-li vertikální zakřivení větší – jako v malé míře u **fyzilogického astigmatismu** – jde o **pravidelný astigmatismus podle pravidla**. V opačném případě je to **pravidelný astigmatismus proti pravidlu**. Při **nepravidelném astigmatismu** je lomná plocha nepravidelně deformována (např. zánětem).

16.3.3.3 Akomodace

Je to dynamický děj, při kterém se zvyšuje lomivost čočky, což pomáhá k zaostření blízkých předmětů. M. ciliaris, inervovaný parasympaticky z n. III, se kontrahuje. Tím se uvolní tah závěsného aparátu čočky. Ta se **vlastní elasticitou** vyklene zejména na přední ploše, nepatrně na zadní (změna Purkyňových obrázků). Blízký bod stanovíme při maximální akomodaci, vzdálený při jejím uvolnění (viz praktika). Rozdíl vzdálenosti mezi nimi (P–R) vyjádřený v dioptriích je **akomodační šíře**. U emetropa se akomodační šíře rovná dioptrické hodnotě blízkého bodu. S věkem, kdy čočka tuhne, akomodační schopnosti z původních 16 D v dětství ubývá vzdor normální funkci m. ciliaris. Akomodační šíře tedy klesá a blízký bod se vzdaluje od oka (= presbyopie, vetchozrakost). Od určitého stupně je nutno mít na čtení brýle (spojky). Akomodace je též indukována konvergencí bulbů. Sama také ke konvergenci vede. Cykloplegika jsou látky blokující stah m. ciliaris, a tím i akomodaci (např. parasimpatikolytika jako atropin). Naopak např. eserin blokádu acetylcholinesterázy stah m. ciliaris stupňuje.

16.3.3.4 Zornice

Vedle akomodace slouží k dokonalému zobrazení na sítnici také proměnlivá šíře zornice, otvoru v duhovce, v níž jsou dva hladké svaly. Její kruhový sfinkter inervovaný parasympaticky z n. III. a dilatátor ovládaný sympatikem řídí její šíři. Při osvětlení se pupila zúží (**mióza**). Mióza omezí přesvětlení sítnice až na 1/16, zvýší hloubku ostrosti jako fotografická clona, omezí sférickou a chromatickou aberaci oka. Mióza vznikne na osvětleném oku (**přímá zornicová reakce**) i na oku druhém (**nepřímá, konsenzuální reakce**). Nepřímá reakce je dána spojením oka vlákny n. optiku s pretektální oblastí obou stran přes chiasma a eferentním spojením jednoho pretektu s Edingerovými-Westphalovými jádry oboustranně. **Zornice se zúží i při pohledu do blízka, kdy mióza je těsně**

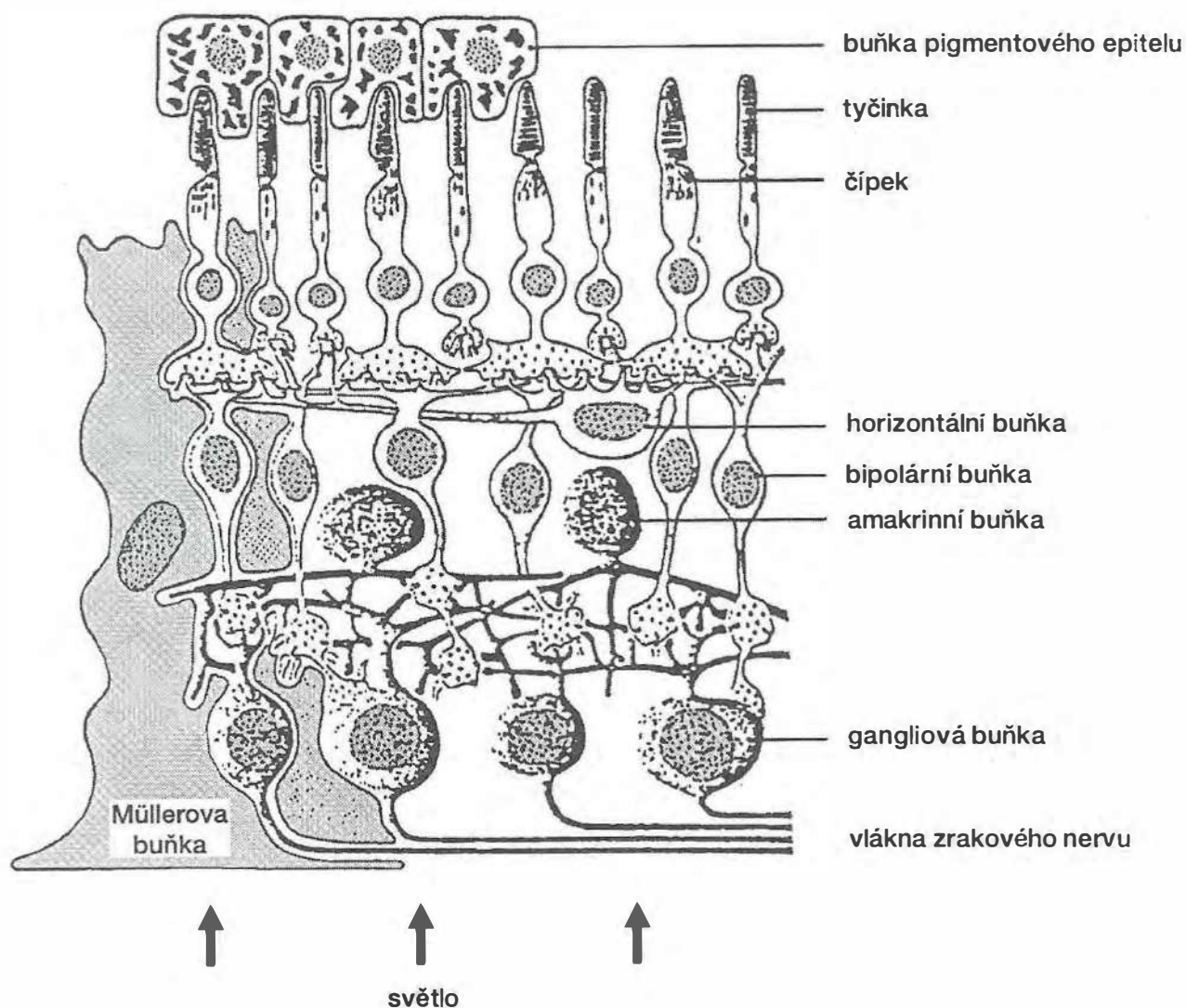
spjata s akomodací a konvergencí. Ve tmě se zornice rozšíří (**mydriáza**) relaxací sfinkteru a aktivací dilatátoru sympatikem. Centrem této reakce je Budgeovo ciliospiální centrum v míše (C8–Th2). Mydriáza vznikne i při podnětech sluchových či bolestivých (**psychosenzorický reflex**) a také při **probouzecí reakci (arousal)** navozené z vzestupně aktivační části retikulární formace. Ve spánku pod vlivem parasympatiku je zornice úzká. Šíře pupil je **ukazatelem hloubky narkózy**. V prvním a druhém stadiu je v mydriáze, ve třetím chirurgickém v mióze a ve čtvrtém paralytickém opět v mydriáze, podle toho, převládá-li tonus sympatiku či parasympatiku. Šířka pupily se mění při celkovém nebo místním (tu po jejich transportu rohovkou) podání některých farmak – miotika a mydriatika.

16.3.3.5 Sítnice

Sítnice je vlastní světločivou vrstvou oka. Světlo se dostává k zevním segmentům fotoreceptorů, tyčinek a čípků (obr. 16.27), zanořeným v jejím pigmentovém epitelu. Jeho buňky se účastní výměny tekutin mezi zevně ležící cévnatkou a sítnicí, výživy vrstvy fotoreceptorů, fagocytózy jejich terčů a resyntézy rhodopsinu. Podílejí se na jejich světelné izolaci. **Největší hustota čípků je ve fovea centralis** (zraková ostrost), kde zcela chybějí tyčinky. Maximální hustota tyčinek je ve vzdálenosti 20° od fovey. Směrem do periferie, rychle ubývá čípků, zvolna tyčinek. Z gangliových buněk vychází zrakový nerv, na jehož papile sítnice chybí (slepá skvrna). Receptory jsou s gangliovými buňkami spojeny četnými interneurony (buňky bipolární, horizontální, amakrinní, interplexiformní, bplexiformní). **V místě fovey** je toto spojení čípků nejkratší přes jednu bipolární buňku. **Z tyčinek** naopak vede z bipolární ke gangliové buňce přes jednu či více buněk amakrinních. Důležitou úlohu výztužnou a metabolickou mají Müllerovy gliové buňky.

Zrakové pigmenty

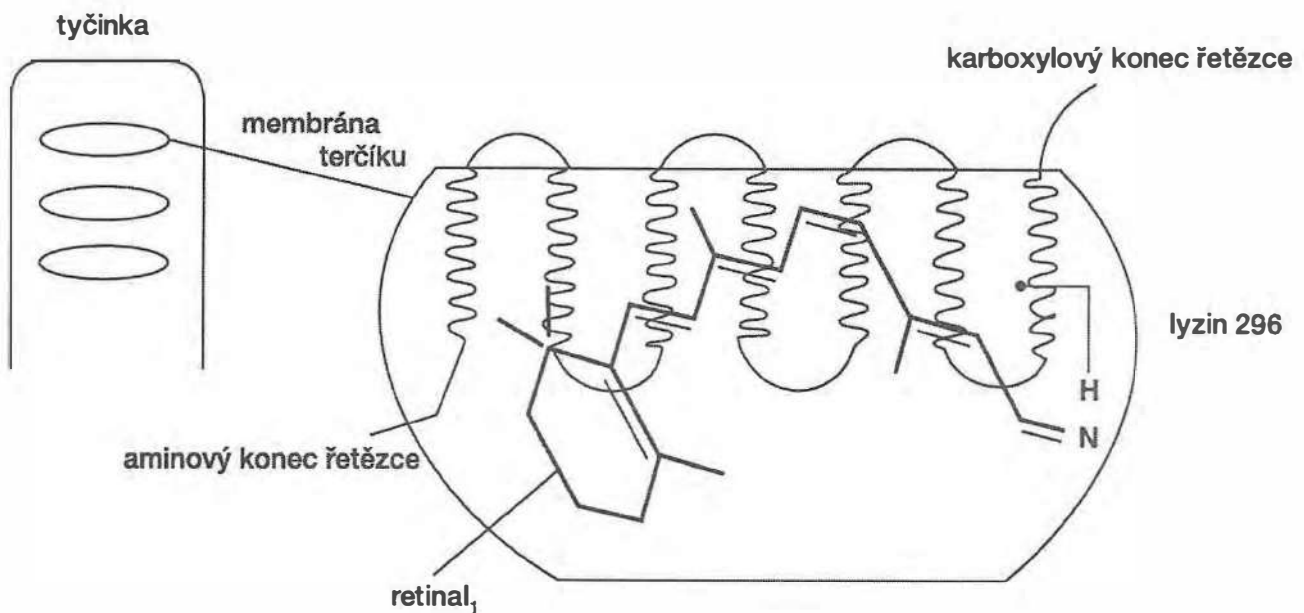
V terčících zevních segmentů fotoreceptorů jsou fotolabilní zrakové pigmenty. V lidské sítnici jsou **tři druhy čípků** s maximální citlivostí v krátkovlnné (415–440 nm), středovlnné (520–540 nm) a dlouhovlnné (550–270 nm) části spektra. Křivky jejich spektrální citlivosti se překrývají. Maximum spektrální citlivosti **tyčinkového pigmentu rhodopsinu** je cca 500 nm. Rhodopsin je membránový glykoprotein (348 aminokyselin – obr. 16.28). Chromoforová skupina, aldehyd vitamínu A₁ (retinal₁), je u všech těchto pigmentů stejná. Struktura bílkovinné složky – opsinu – je však odlišná.



Obr. 16.27 Zjednodušené schéma stavby sítnice (upraveno podle Dowlinga a Boycott, 1966)

Rozklad rhodopsinu světlem – transdukční proces – podráždění fotoreceptoru

Rhodopsin na světle prodělává rychle konformační změny (batho-, lumi-, meta I., II., III.-rhodopsin) a bledne. První konformační změnou v molekule rhodopsinu je **izomerizace 11-cis retinalu na all-trans formu**. Na konec se all-trans retinal odštěpí od opsinu a vstoupí do pigmentového epitelu. Resyntéza rhodopsinu s opětovou konverzí na 11-cis retinal v pigmentovém epitelu a připojením opsinu v zevních segmentech fotoreceptorů, kam je 11-cis retinal opět transportován, je podkladem adaptace na tmu. Trvá přes 25 minut.



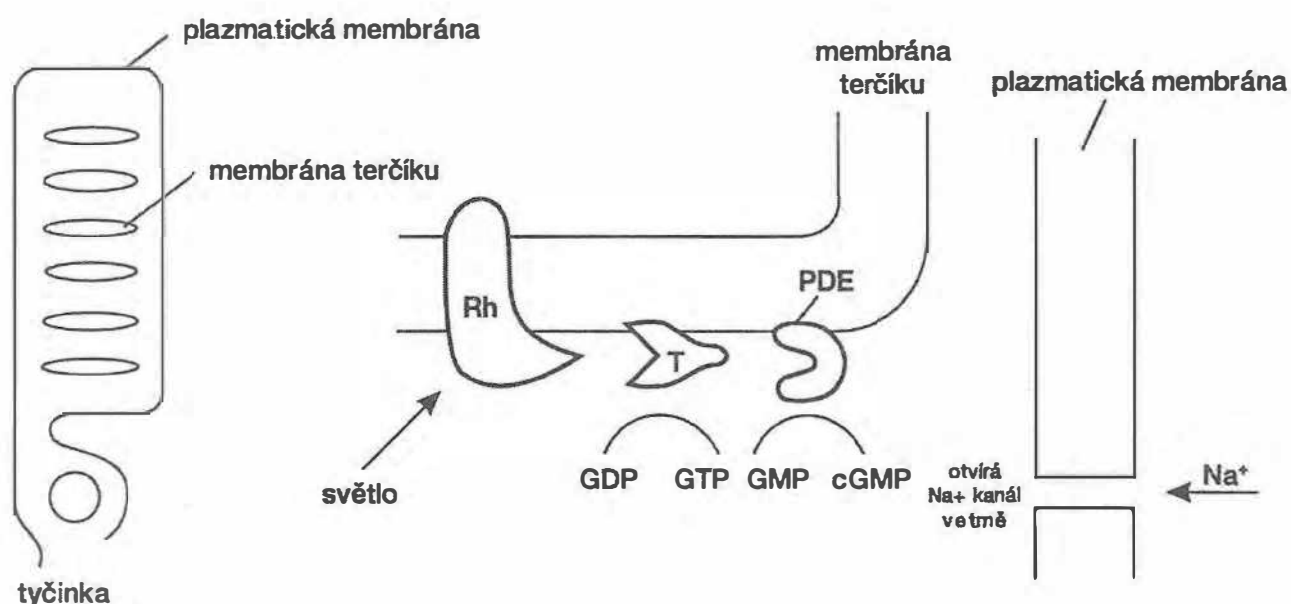
Obr. 16.28 Zakotvení molekuly rhodopsinu v membráně terčičku tyčinky

Molekula rhodopsinu je čepovitě uložena v lipidovém dvojvrství membrány terčičku a přesahuje ji zevně i dovnitř terčičku, kde jsou aminokyseliny uspořádány do sedmi α -šroubovic, a 11-cis retinal₁ je prostřednictvím Schiffovy báze vázán k ϵ -aminokyselině lyzinu 296. Retinal₁ je orientován přibližně paralelně s rovinou membrány terčičku. Části polypeptidového řetězce vyčnívající z terčičku ven spojují α -šroubovice. Na intradiskální straně je aminový konec řetězce. Na cytoplazmatické straně (vnější strana terčičku) je karboxylový konec řetězce.

Při transdukčním procesu (obr. 16.29) je důležitá interakce all-trans metarhodopsinu II., meziprojektu při štěpení rhodopsinu, s G₁ proteinem transducinem, jehož podjednotka α váže za tmy guanozindifosfát (GDP). **Setkáním transducinu s metarhodopsinem II** je katalyzována výměna molekuly GDP za molekulu guanozintrifosfátu (GTP). Tím se aktivuje **fosfodiesteráza** (PDE) hydrolyzující cyklický guanozinmonofosfát (cGMP), který za tmy udržuje otevřené kanály, jimiž proudí ionty Na⁺, Ca²⁺, (event. Mg²⁺) do zevního segmentu fotoreceptoru (tzv. dark current – proud za tmy – viz. obr. 16.17.), což se projevuje jeho trvalou depolarizací ve tmě, s čímž souvisí i stálé uvolňování mediátoru na synapsích světločivých buněk s bipolární a horizontálními buňkami. Následkem hydrolyzy cGMP na 5'GMP při osvětlení se Na⁺-Ca²⁺ kanály uzavřou, „dark current“ ustane a vznikne **hyperpolarizační fotoreceptorový potenciál**, což pak v dalším blokuje také uvolňování mediátoru na receptorových synapsích.

Během transdukčního procesu jedna molekula metarhodopsinu II aktivuje 200 molekul transducinu a jedna molekula PDE hydrolyzuje 2000 molekul cGMP (tj. amplifikace 10⁶krát).

Důležitou úlohu v transdukčním procesu hrají **Ca²⁺ ionty**. Jejich cytoplazmatická koncentrace v zevním segmentu fotoreceptoru za světla při hydrolyze cGMP s následným uzavřením Na⁺-Ca²⁺ kanálů (viz výše) klesá. Přitom na snížení hladiny Ca²⁺ se podílí i stálý (při osvětlení i za tmy) eflux Ca²⁺ protitransportním systémem Na⁺ (Ca²⁺, K⁺) – viz obr. 16.17.



Obr. 16.29 Schéma transdukčního procesu

Rh – světlem aktivovaný rhodopsin, tj. metarhodopsin, II, T – regulační vazebný G protein transducin, PDE – fosfodiesteráza.

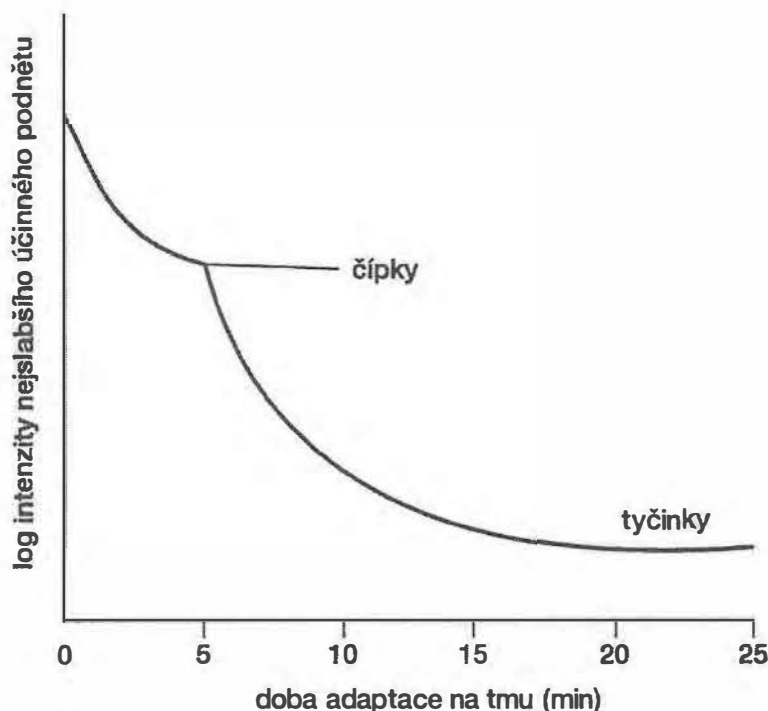
Intracelulárním poklesem koncentrace Ca^{2+} iontů je prostřednictvím vazebních proteinů (GCAPs – **g**uanylyl **c**yclase **a**ctivity **p**roteins) aktivována membránová **guanylátcykláza**, která řídí syntézu cGMP z GTP. Vzniklý cGMP pak může regulovat úroveň cytoplazmatické hladiny Ca^{2+} rozdílným stupněm propustnosti Na^+ - Ca^{2+} kanálů při delším či kratším působení světelného podnětu nebo jeho různé intenzitě.

Inaktivace transdukčního procesu je dána tím, že vazba transducinu na GTP je inhibována jeho vlastní GTPázovou aktivitou, a tím, že metarhodopsin II. je fosforylován z ATP rhodopsinovou kinázou na karboxylovém konci molekuly rhodopsinu. Na fosforylovaný metarhodopsin se váže arestin, bránící jeho vazbě na transducin.

Adaptace na tmu

Adaptace na světlo nastává okamžitě. Adaptace na tmu trvá déle než 25 minut (resyntéza rhodopsinu) a probíhá ve dvou fázích. Citlivost fotoreceptorů na světlo se zvyšuje, práh klesá (k podráždění tyčinky stačí 1 foton, čípku až stovky fotonů – čípky jsou tedy méně citlivé). Pokles práhu je výraznější u tyčinek. V první fázi adaptace (5–10 minut) se projeví na adaptační křivce rychlá adaptace čípků, potom pomalá tyčinek (obr. 16.30). Funkce sítnice se přitom mění: od vidění fopického (za světla), kdy je citlivost ke světlu nízká, ale jsou dobře rozeznatelné barvy, jemné tvary (zraková ostrost) a rychlé blikání, k vidění skotopickému (za šera), kdy je světelná citlivost vyšší, ale ostatní zmíněné funkce jsou sníženy. Potlačením funkce foveálních čípků vznikne **fyzilogický centrální skotom**. Zhoršené rozlišování tvarů souvisí i s tím, že za tmy mizí antagonistický vztah centra a periferie receptivních polí gangliových buněk. Maximum spektrální citlivosti oka se během adaptace posouvá

z oblasti cca 550 nm ke kratším vlnovým délkám kol 500 nm (maximální citlivost rhodopsinu). Barvy krátkovlnného úseku spektra se přitom zdají světlejší – **Purkyňův jev**. Při nedostatku vitamínu A se adaptace na tmou zpomalí (**hemeralopie – šeroslepost**). Světelný práh je zvýšen.



Obr. 16.30 *Adaptační křivka*

Postupný pokles světelného práhu za tmy, adaptace čípků, adaptace tyčinek.

Receptivní pole a funkce neuronů sítnice

RF receptorů zrakového systému (viz kap. 16.3.1.4) jsou částí prostoru či sítnice, odkud lze ovlivnit jejich aktivitu. RF je vlastně zorným polem daného neuronu. **RF fotoreceptoru** je jednoduché: fotoreceptor reaguje v rozsahu svého RF vždy hyperpolarizací (fotoreceptorový potenciál). Podobně **horizontální buňky** reagují pomalými změnami membránového potenciálu (většinou hyperpolarizací) při dráždění celého RF. Dráždění centra a periferie **RF bipolárů** již vede k opačným reakcím jejich membránového potenciálu (centrum +: depolarizace; periferie -: hyperpolarizace; anebo obráceně). Reakce centra je dána spojením s receptory, periferie s horizontálními buňkami. Ty zajišťují spolu s amakrinními buňkami horizontální spojení v sítnici. Teprve amakrinní a gangliové buňky produkují AP. **RF gangliových buněk** jsou koncentrická (viz obr. 16.20). Počátek osvitů centra (on-reakce) zvýší a jeho konec (off-reakce) sníží počet AP, kdežto osvit periferie naopak. U druhého typu gangliových buněk (off-centrum) je tomu obráceně. **Při adaptaci na tmou mizí reciproční**

uspořádání a gangliová buňka odpovídá za blokády laterálního útlumu tak jako při osvitu centra v celém rozsahu RF.

Magnocelulární a parvocelulární projekční systém

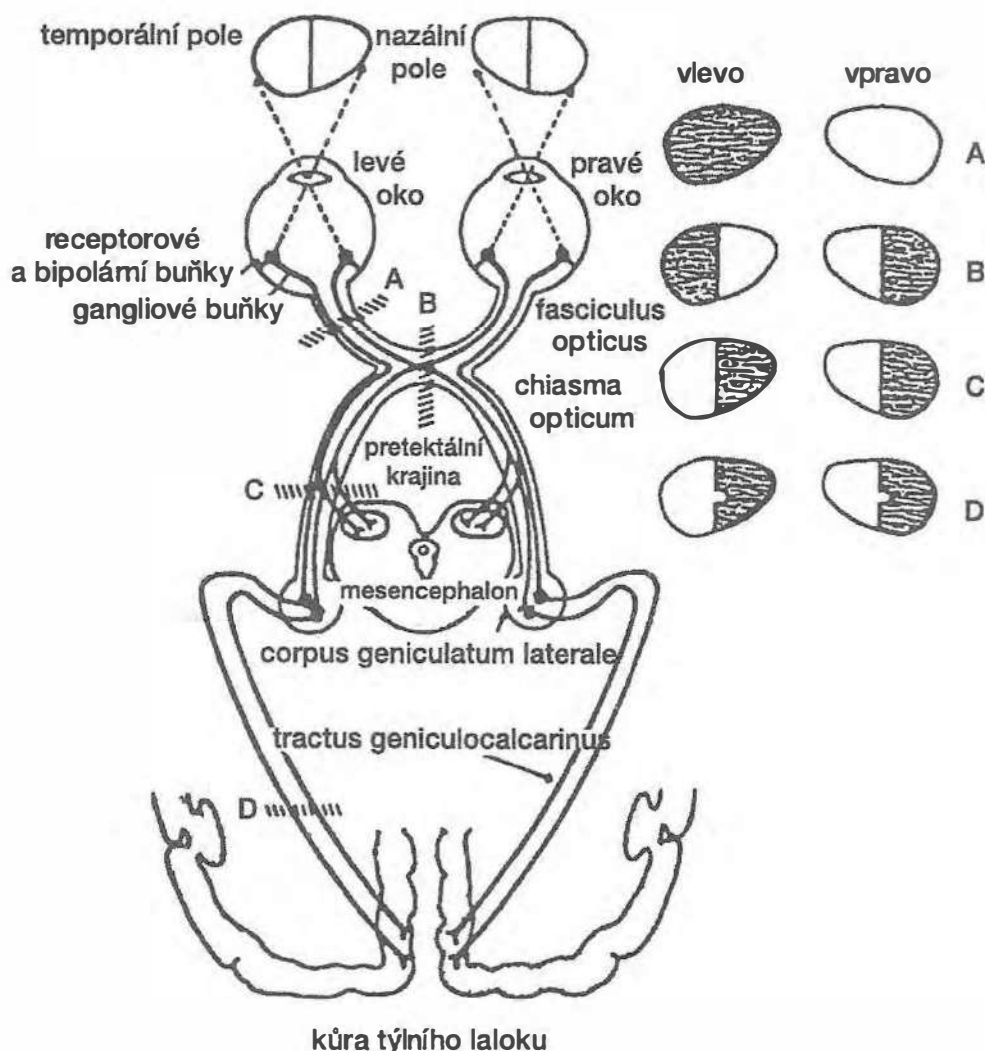
Menší gangliové buňky (spíše ve středu sítnice) a nadřazené neurony ve zrakové dráze mají menší RF, jejich vlákna vedou pomaleji, reakce na barvy je selektivní a sumace světelné intenzity v rozsahu RF je lineární (tzv. **X neurony**). U **větších Y neuronů** s nelineární sumací je tomu naopak. Zrakový systém tak lze zhruba členit na parvocelulární (P) a magnocelulární (M) oddíl s odlišnými funkcemi. **P projekce** míří do parvocelulárních (3.–6.) vrstev zevního genikuláta a do hlubších partií ($4C\beta$) 4. vrstvy primární zrakové kůry (area 17). **M projekce** míří do magnocelulárních (1.–2.) genikulátových a povrchnějších ($4C\alpha$) částí 4. vrstvy 17. arey. **P systém** slouží spíše jemnému rozlišování tvarů a barev, **M systém** vnímání pohybu a zrakové orientaci.

16.3.3.5 Zraková dráha

Asi 130 milionů tyčinek a 6 milionů čípků konverguje na cca milion vláken optiku. Jejich část míří do area praetectalis (zornicový reflex), do jader přídatného systému v tegmentu (okulomotorika), ncl. suprachiasmaticus v hypotalamu (cirkadiánní rytmy). Významné spojení je přes colliculus sup. a pulvinar thalami převážně do asociačních zrakových areí, tzv. **druhý zrakový systém**, sloužící při vnímání pohybu a orientaci zrakem. Na této funkci se však více podílí korová projekce z area 17 do parietální oblasti (area 7a). **Hlavní projekce vede do laterálního genikuláta a pak do primární 17. arey (V1)**. V genikulátu je uspořádána topograficky do sloupců odpovídajících určitému místu sítnice. RF těchto neuronů mají výraznější tlumivou oblast. U člověka jde zhruba polovina vláken do protilehlého a polovina do stejnostranného genikuláta. V tractus opticus jsou vlákna ze stejnostranných polovin sítnic. Do pravé hemisféry přichází projekce z pravých polovin sítnic, tj. z levých částí zorných polí, do levé opačně. S průběhem zrakové dráhy souvisí i **povaha výpadů (skotomů) v zorných polích** při její lézi na různé úrovni (obr. 16.31), které vyšetřujeme perimetrem (viz Praktická cvičení).

Tvar RF korových neuronů je většinou protáhlý, obdélníkový či eliptický. U jednoduchých neuronů jsou on a off oblasti RF symetrické podél osy (viz obr. 16.20c). Maximum reakce je při pohybu předmětu přes hranici těchto oblastí. Při pohybu předmětu kolmo na tuto osu (symetrické dráždění on a off oblastí) neuron nereaguje. Tím je dána směrová selektivita. U neuronů s komplexnějšími RF např. šířka podnětu nesmí přesahovat jeho hranice, jiné jsou detektory úhlů apod. RF primárních korových zrakových neuronů jsou **za relativně bdělého stavu menší** (větší rozlišovací schopnost) než při synchronizovaném EEG spánku. Tonická aktivita v genikulátu se přitom mění v salvy.

Primární area 17 je členěna do sloupců (funkční jednotky) jako např. somatosenzorická oblast, ale složitěji (obr. 16.32). **Sloupce (kolumny) okulární dominance (R, L)** leží střídavě vedle sebe a jsou aktivovány z pravého či levého oka. **Sloupce kódující orientaci podnětu** jsou řazeny kolmo na sloupce oční dominance, jsou jejich součástí, a v jednom sloupci všechny neurony reagují shodně na určitou orientaci podnětu, která se u různých sloupců postupně mění asi o 10° ve vzdálenosti 20–50 μm na povrchu kůry. Do kolumnárního systému jsou vsazeny **čepy (blobs)**, vycházející z 4A a 4C vrstvy kůry



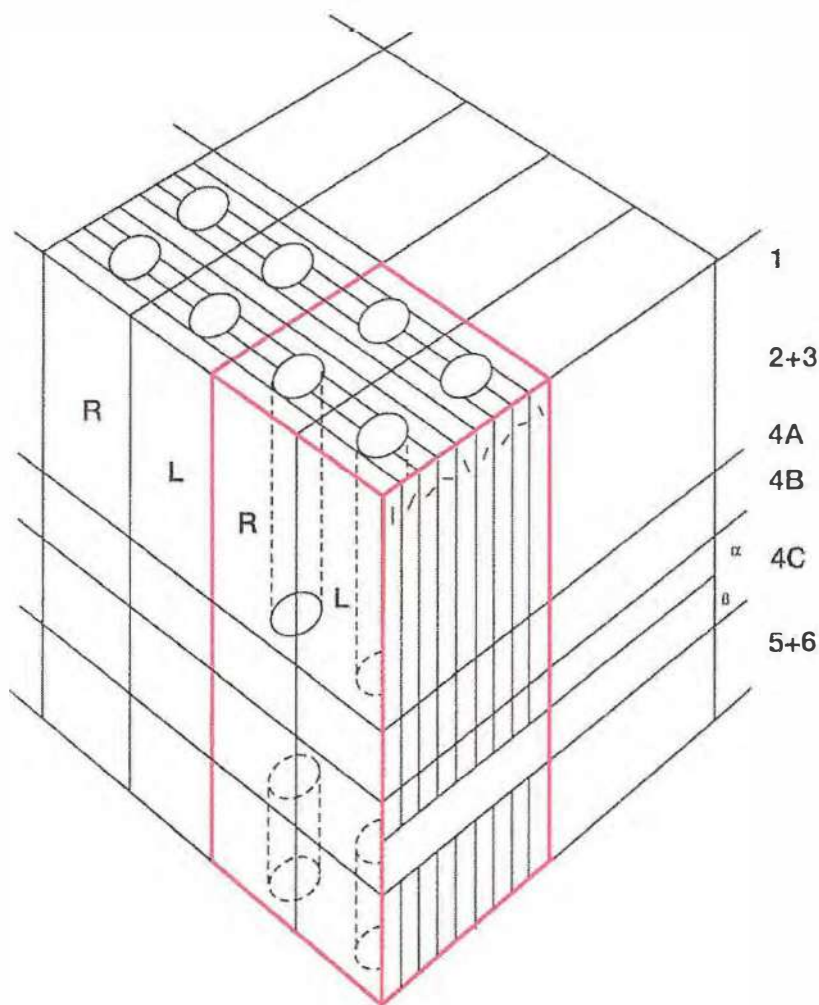
Obr. 16.31 Schéma zrakové dráhy, projekce temporálních částí zorných polí na nazální poloviny sítnice a nazálních částí zorných polí na temporální poloviny sítnic (upraveno podle Ganonga, 1976)

Vpravo – výpady perimetru při lézích zrakové dráhy naznačené šrafovanými čarami.

A – absolutní totální skotom levého oka, **B** – oboustranný výpád temporálních částí zorných polí (bitemporální heteronymní hemianopsie), **C** – výpád pravých polovin zorných polí (pravostranná homonymní hemianopsie), **D** – neúplný výpád pravých polovin zorných polí (inkompletní pravostranná hemianopsie – s úsporou makulárního vidění)

a kódující barvu. Jejich neurony vykazují dvojitou oponenci při vnímání doplňkových barev a účastní se též při kódování okulární dominance. **Hyperkolumna**, sloupec vyššího řádu, zahrnuje dva sloupce okulární dominance, řadu sloupců s různými orientačními preferencemi a 4 čepy.

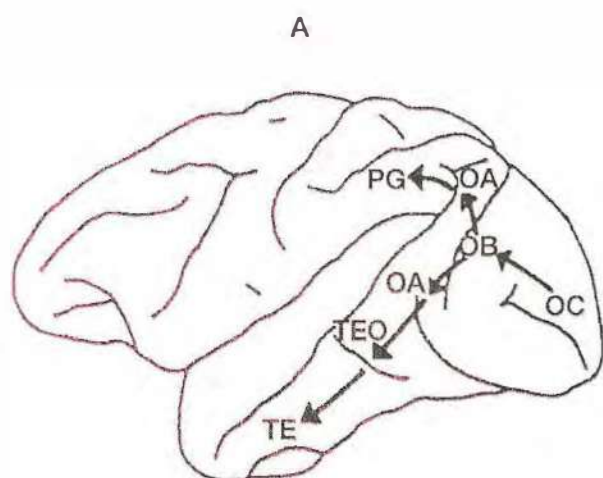
Asociační zrakové oblasti jsou bohatěji členěny, než odpovídá dělení Brodmannovu (arey 18, 19). Např. oblasti V2–V4 jsou součástí arey 18, oblast MT arey 19. Přesahují také rozsáhle okcipitální lalok do laloku temporálního a parietálního. Celkem je jich asi 20, ale jejich další popis není uzavřen. Jsou organizovány jako **hierarchická kaskáda**.



Obr. 16.32 Schéma funkční organizace primární zrakové kůry (upraveno podle Livingstonové a Hubela, 1984)

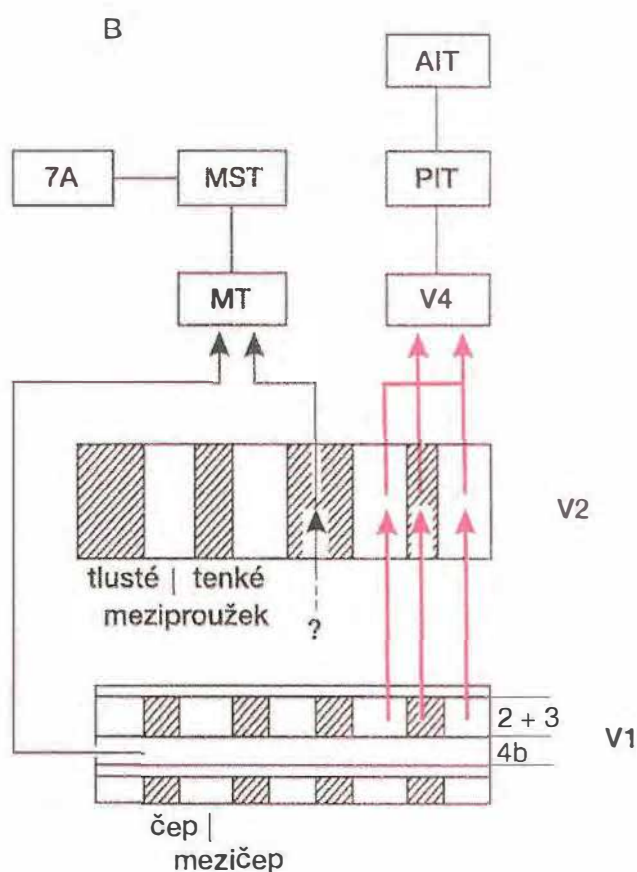
Vpravo – označení jejích vrstev. Sloupce dominance pravého (R) a levého (L) oka. Sloupce kódující orientaci zrakového podnětu (označeny *nahoře* čárkami v různém sklonu). Čepy vycházející z vrstvy 4A a 4C kódující barvy. Hyperkolumna obsahuje 2 sloupce kódující dominanci (RL), 4 čepy kódující barvu a řadu sloupců s orientační selektivitou (označeno červeně).

Ve vyšších areách jsou RF větší, a jejich neurony jsou drážděny komplikovanějšími podněty. Existují 2 vzestupné linie (obr. 16.33). Jedna míří z area 17 (V1) přes tlusté proužky arey V2 do mediálního temporálního pole MT a mediálního horního pole MST a odtud **do parietální kůry (7a)**: slouží vnímání pohybu. Část druhé linie míří z čepů arey V1 do tenkých proužků arey V2 a dále do V4: kóduje barvu. Toutéž cestou, ale z oblasti mezi čepy (interblobs) arey V1 do prostor mezi tlustými a tenkými proužky (interstripes) arey V2, dále do arey V4. Ta je napojena na projekci z centra sítnice parvocelulárním systémem vláken. Odtud pokračuje spoj do zadních (PIT-TEO) a předních (AIT-TE) partií **dolního temporálního laloku**. Slouží jemnému rozlišování tvarů.



Obr. 16.33A Dva zrakové korové projekční systémy vycházející z area 17 (OC) (upraveno podle Mishkina a spol., 1983)

Jeden míří do parietálního políčka 7a (PG), druhý do arey PIT (TEO) a AIT (TE) v inferotemporální kůře.



Obr. 16.33B Schematické znázornění dvou zrakových projekčních systémů, jejich počátek je v area 17 (V1) a přepojení ve zrakové oblasti V2 (upraveno podle Maunsella a Newsoma, 1987)

Vzestupná část z čepů (blobs) ve druhé a třetí vrstvě arey V1 směřuje k neuronům v tenkých proužcích V2 (kódování barev). Vzestupná dráha z 2. a 3. vrstvy z oblastí mezi čepy (interblobs) arey V1 vede do prostor mezi tenkými a tlustými proužky arey V2 (kódování tvarů). Průběh drah sloužících kódování barev a tvarů je znázorněn červenou barvou. Dráha z vrstvy 4B arey V1 vede přímo do MT. Do tohoto pole ústí ještě vlákna neuronů z tlustých proužků arey V2 (vnímání pohybu).

16.3.3.6 Barevné vidění

Aditivním mísením (tj. promítnutím z různých zdrojů na stejnou plochu) tří základních barev, červené, zelené a modré, lze získat jakýkoliv barevný odstín. Existují **tři druhy čípků** s různými zrakovými pigmenty, které maximálně absorbují v určitých oblastech spektra (viz výše) a zprostředkují tak vnímání v celém rozsahu viditelného spektra podle toho, v jakém poměru a s jakou účinností (sytost barvy) je dráždí barevný podnět. Normální vidění barev je tedy **trichromatické**. Je-li některý barevný mechanismus oslaben, jde o **anomální trichromacii** (protanomalie – červená, deuteranomalie – zelená, tritanomalie – modrá). Chybí-li zcela, jde o **dichromatické vidění** (červená – protanopie, zelená – deuteranopie, modrá – tritanopie).

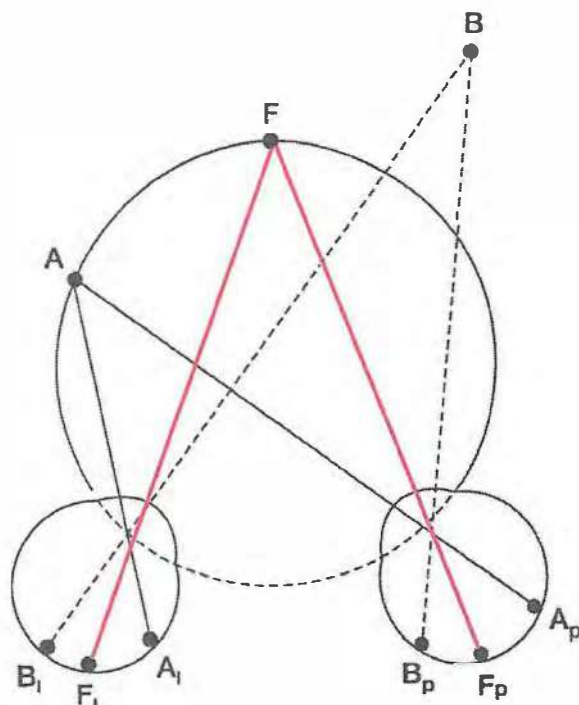
Monochromát (achromát) nerozezná barvy vůbec. Dále o poruchách barvocitu viz Praktická cvičení v doporučené literatuře.

Vedle toho jsou v sítnici a zrakové dráze **neurony reagující opačně při působení dvou doplňkových barev**. Některé horizontální buňky jeví pomalou hyperpolarizaci při dráždění zeleným (modrým) a depolarizaci při dráždění červeným (žlutým) světlem v celém rozsahu RF. U některých bipolárů je v jejich RF již naznačena **reciprocita jejich reakcí** i při stimulaci doplňkovými barvami, hyperpolarizace při expozici relativně krátkovlnných podnětů (zelená, jindy modrá) v centru RF a dlouhovlnných (červená, žlutá) v jejich periférii. Podobně je tomu u amakrinních buněk, které produkují AP. I mnohé gangliové buňky (X typu) jeví tuto reciprocitu: osvit centra RF jednou doplňkovou barvou frekvenci AP zvýší a osvit periférie RF stejnou barvou ji sníží, kdežto při stimulaci druhou doplňkovou barvou je tomu vždy naopak. **Tato oponence může být i dvojitá**: centrum RF se dráždí či tlumí párem doplňkových barev (např. zelená on, červená off), zatímco dráždění periférie RF vede k opačným reakcím. V laterálním genikulátu působí červenozelený (red-green: +R-G, -R+G) a žlutomodrý (yellow-blue: +YB, -Y+B) oponentní systém. Přitom např. je nejvíc drážděn daný neuron větší vlnovou délkou než příslušný cípek, čímž je zesilováno vnímání červené barvy. Korové neurony čepů v area VI jsou nadány dvojitou oponencí. V hlavním „barevném“ okrsku V4 je barevné kódování složitější. Rozsáhlá periferní oblast jejich RF např. moduluje jejich aktivitu podle toho, jak jsou rozloženy barvy v okolí.

16.3.3.7 Binokulární vidění

Obrázky, které se promítají do obou očí, se mohou spojit v jednotný vjem (jednoduché či jednotné binokulární vidění). Binokulárně fixovaný bod se zobrazí ve fovea centralis obou očí. Jejich **zrakové či zorné osy (hlavní směrové přímky)** procházející foveami a uzlovými body v osách zornic, jsou při pohledu do dálky paralelní. Při pohledu do blízka (akomodace, konvergence, mióza) konvergují a protínají se v bodě, který fixujeme (naznačeno červeně na obr. 16.34). Jeho poloha má zásadní význam pro průběh linie horopteru (viz níže). Bod je vidět ve středu binokulárního zorného pole ostře a jednoduše. Jeho **obrázky z obou očí fúzují**, tj. splývají ve zrakové kůře v jednotný vjem. Dále vidíme jednoduše, i když méně ostře, všechny body ležící na horopteru (obr. 16.34), z nichž každý se projikuje párově vedlejšími směrovými přímkami na **korespondující (identické) body obou sítnic**. Každý z dvojice korespondujících bodů leží ve stejné vzdálenosti a horizontálně ve stejném směru, tj. homonymně vpravo či vlevo od fovey obou sítnic. Z těch míst vychází spojení k binokulárním neuronům jedné hemisféry. Jeden binokulární neuron má tedy 2 RF a je napojen na daná korespondující místa oboustranně. Tak je **horopter** geometrickým místem bodů, které se zobrazují na korespondujících bodech a jsou viděny jednotně. Je schematicky představován kružnicí. Ta prochází fixovaným bodem na jehož vzdálenost také akomodujeme, a uzlovými body obou očí. Všechny body, které neleží na horopteru se promítají na **nekorespondující, disparátní body** sítnic a jsou

viděny dvojitě. Horopter je při pohledu do blízka konkávní plocha. Při pohledu do dálky přechází v rovinu.



Obr. 16.34 Horopter

Korespondující body F_1 - F_p , A_1 - A_p , disparátní body B_1 - B_p . F_1 , F_p – levá a pravá focea, F – fixovaný bod, A – bod na horopteru, B – bod mimo horopter. Definice horopteru viz text.

Když leží daný bod ve střední čáře za fixovaným bodem, a tedy i za horoptermem, vznikne **diplopie (dvojitě vidění) nezkřížená**: při fixaci hrotu tužky nám uniká vzdálený bod při zavření jednoho oka na téže straně. Opačně je tomu při **diplopii zkřížené**, kdy daný bod leží před horoptermem. Diplopie vzniká již při malém vychýlení bulbu nebo poruše motility okoohybných svalů.

Při malém stupni disparace sítnicových obrázků, tj. při malé vzdálenosti daného bodu od horopteru, **není tento bod vnímán dvojitě, ale prostorově** před anebo za horoptermem (fixovaným bodem). To je podkladem **prostorového stereoskopického vidění**. Prahová hodnota hloubkové ostrosti zrakové (schopnost rozlišit hloubkový rozdíl dvou bodů) činí cca 10" při disparaci sítnicových obrázků cca 1 μm .

Jednoduché binokulární vidění je zprostředkováno binokulárními neurony, jejichž RF jsou shodně organizována a orientována. Objekt se promítá přesně do excitačních oblastí jejich RF. Při nepatrné disparaci aktivita neuronů ustává. Prostorovému vidění slouží neurony, jejichž aktivita je maximální při určité míře disparace obrázků.

Monokulární hloubkové rozlišování je nepřesné. Pomáhá tu zkušenost (perspektivní zkrácení, znalost velikosti objektů, vržený stín apod.).

16.3.3.8 Oční pohyby

Pohyby oka jsou realizovány souhrou šesti okohybných svalů. V horizontále pohybují okem m. rectus med. a lat. Ve vertikále vzhůru je to m. rectus sup. a obliquus inf. M. rectus inf. a obliquus sup. táhnou bulbus dolů. Mm. recti přitom táhnou také trochu dovnitř, obliqui zevně. Pohyby očí jsou vzájemně vázány, jsou párově spřažené. Při pohybu týmž směrem jde o **konjugované pohyby (verze)**, v protisměru **disjungované pohyby (vergence: konvergence a divergence)**.

Konjugované pohyby sakadické (trhavé) mají úkol zachytit obraz stacionárního předmětu ve fovea centralis. Mohou být rychlou složkou **vestibulárního** (viz kap. 16.3.5.2, 16.3.5.3 a Praktická cvičení v doporučené literatuře) či **optokinetického nystagmu**. Při pomalé fázi optokinetického nystagmu oči sledují pohyb předmětu jedním směrem, při rychlé se vracejí do výchozí polohy. Fixační sakády jsou malého rozsahu, provázeny pauzami s pomalým očním posunem, na němž je superponován rychlý mikrotremor (asi 150 Hz) malé amplitudy, přispívající ke stálému pohybu obrázku na sítnicové mozaice. Velké sakády mohou být provázeny pohyby hlavy. Centrem horizontálních sakadických pohybů je **rostrální část PPRF** (paramediální pontinní retikulární formace), vertikálních **MRF** (mezencefalická oblast retikulární formace). Na přesunu obrázku z periferie sítnice do fovey (foveace) se podílí ncl. colliculus superior. K modulaci sakadických pohybů přispívá řada korových (např. frontální zrakové pole – area 8) i podkorových (např. mozeček – přesné zacílení) struktur.

Konjugované pomalé sledovací pohyby mají za úkol uchovat foveální fixaci pomalu se pohybujícího předmětu. Jsou programovány – za modulace z jiných struktur – z **dorzalaterálního pontinního jádra**.

Vestibulo-okulární reflex, jehož centrem jsou vestibulární jádra, stabilizuje sítnicový obraz při pohybu hlavy.

Úkolem **konvergence**, sdružené s akomodací a miózou, je odstranit disparaci sítnicových obrázků při pohledu do blízka. Jejím centrem jsou dvě skupiny neuronů:

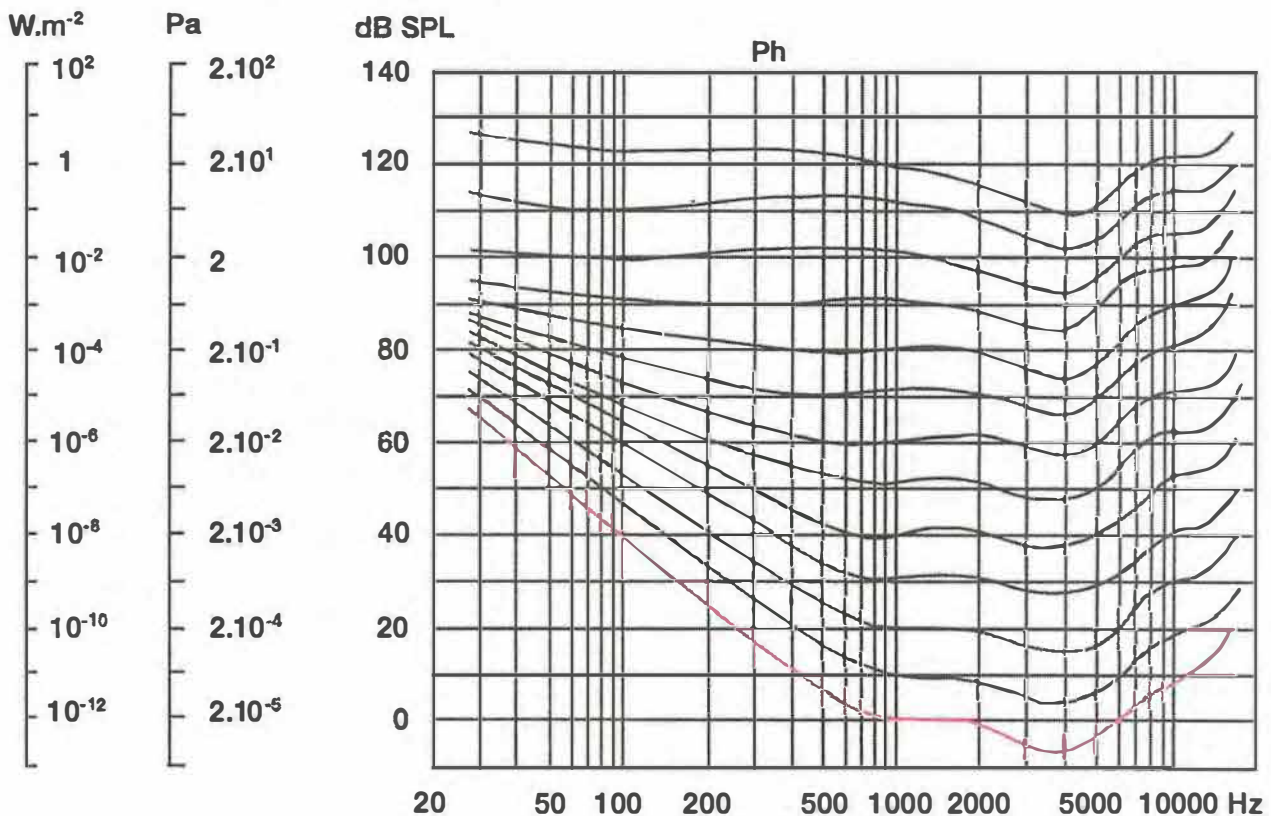
1. těsně dorzálně od ncl. III. (zde najdeme i neurony pro divergenci),
2. rostrálně od colliculus sup.

16.3.4 Sluch

Sluch a zrak jsou nástroji lidské komunikace. Sluch je nejcitlivější smysl (absolutní práh cca $5 \cdot 10^{-18}$ J). Sluchem vnímáme zvuk, který vzniká kmitáním těles, ve frekvenčním rozsahu od 16 Hz do 20 000 Hz. Zvuky dělíme na pravidelné (hudební, tóny) a nepravidelné. Vznikající vlnění lze znázornit sinusoidou, jejíž frekvence udává výšku tónu (referenční tón = 1000 Hz). Při kmitání molekul vzduchu (vlnění) vznikají ve zvukovém poli oblasti jejich zhuštění a zředění. To je zdrojem střídavého akustického tlaku, udávaného v newtonech na metr, tj. v pascálech. Takto vyjádřený sluchový

vý práh je $2 \cdot 10^{-5}$ Pa. Intenzita zvuku (Wm^{-2}) je úměrná čtverci akustického tlaku ($I p^2$), přičemž absolutní práh je $10-12 Wm^{-2}$. **Hladina zvuku (L)** v hodnotách akustického tlaku (p) vyjádřená v decibelech SPL (Sound Pressure Level) je dvacetinásobným dekadickým logaritmem poměru daného akustického tlaku k tlaku referenčnímu (prahovému): $L = 20 \log p/p_0$ dB SPL (viz Nárys fyziologie člověka, díl V. a Praktická cvičení v doporučené literatuře).

Protože ucho není při různých výškách tónu stejně citlivé (obr. 16.35), byla zavedena stupnice subjektivně vnímané **hladiny hlasitosti** ve fonech (Ph), která se kryje se stupnicí decibelovou (hladina zvuku) jen při frekvenci kolem 1000 Hz (referenční tón), kdy je ucho nejcitlivější. Při frekvencích nižších či vyšších je hodnota decibelová (hladina zvuku) vyšší než fonová (hladina hlasitosti). Křivky spojující stejné hodnoty hladiny hlasitosti se nazývají **izofony** (např. červeně znázorněná prahová, tj. nulová izofona, kdy ovšem 0 dB nebo 0 Ph neznamena absenci zvuku, ale výslednou hodnotu zmíněného logaritmického poměru). Tóny o stejné hladině zvuku (v dB SPL) leží na přímkách rovnoběžných s abscisou. Vyšetřením na audiometru zjišťujeme citlivost sluchu při různých frekvencích tónů (= audiogram – viz Praktická cvičení v doporučené literatuře). O převodních a percepčních poruchách sluchu viz tamtéž.



Obr. 16.35 Závislost hlasitosti tónů na jejich frekvenci. Izofony

Červeně – nulová izofona znázorněna. Hladina zvuku v dB SPL, hladina hlasitosti ve Ph.

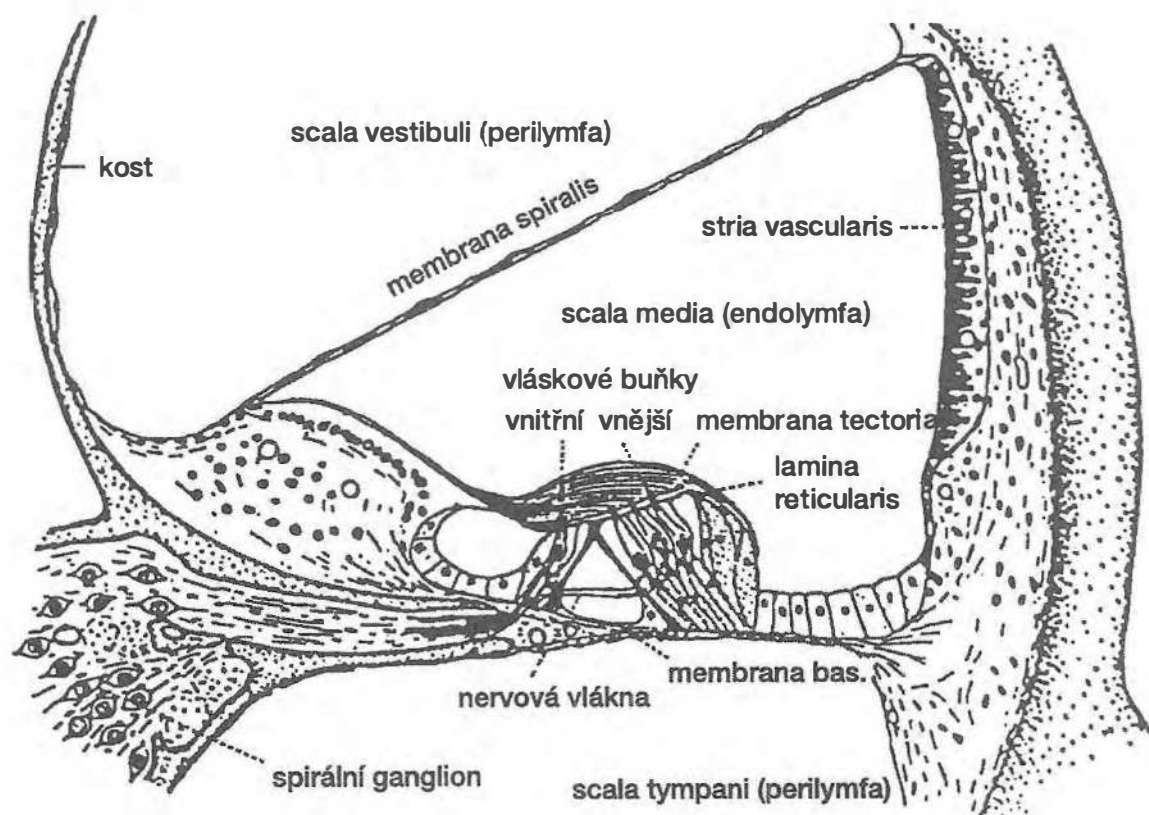
16.3.4.1 Ušní převod zvuku – střední ucho

Zvuk přichází do ucha boltcem, zevním zvukovodem a rozkmitá bubínek (nejmenší výchylka 10^{-13} m při 0 dB). Jeho kmity se převádějí systémem středoušních kůstek (kladívko, kovadlinka, třmínek) na membránu oválného okénka hlemýždě. Tím je dán **přenos energie z plynného prostředí do tekutého**, tj. do perilymfy ve scala vestibuli. Rozsah kmitů oválného okénka je přitom sice menší než bubínku, ale je jich síla (tlak) je větší (účinek zvuku se zvýší o 10–20 dB). Tlak je totiž síla působící na jednotku plochy, a plocha bubínku je větší než oválného okénka. Vedle toho je raménko páky připojené k bubínku (rukojeť kladívka) delší než její druhé rameno (dlouhý výběžek kovadlinky). Tuhost a impedance (odpor) převodního systému se zvýší při **akustickém reflexu** současným stahem m. tensor tympani (inervovaný z n. V.) a m. stapedius (n. VII.). Tensor tympani táhne rukojeť kladívka dovnitř a tlačí tak třmínek proti oválnému okénku. Stapedius naopak odtahuje třmínek od membrány okénka. Akustický reflex je aktivován silnějšími zvuky. Chrání sluch před přehlušením (obdoba zornice).

Eustachovou trubicí se vyrovnává tlak mezi středouším a vnější atmosférou. M. tensor veli palatini rozšiřuje při polykání a zívání ústí trubice. M. levator veli palatini ji zužuje. Polykáním při změnách barometrického tlaku (v letadle) lze pomoci k vyrovnání tlaku ve středouší. Při výbuchu lze zčásti zamezit poškození bubínku otevřením úst. Zduření sliznice Eustachovy trubice (rýma) tomuto mechanismu brání.

16.3.4.2 Vnitřní ucho – percepce zvuku

Vnitřní ucho leží ve skalní kosti. Vedle hlemýždě, kde je sluchový Cortiho orgán, je tu ještě statokinetické čidlo. Hlemýžď sestává ze tří kanálků, spirálově stočených kolem centrálního modiolu (obr. 16.36). **Scala vestibuli** (horní oddíl) vede od oválného okénka až k vrcholu hlemýždě, helikotrematu, kde se spojí s dolním oddílem (**scala tympani**) vycházejícím od kulatého okénka. Oba oddíly obsahují perilymfu mající složení podobné jako jiné extracelulární tekutiny. Střední oddíl (**scala media, ductus cochlearis**) je vyplněn **endolymfou** (která se jako jediná extracelulární tekutina **vysokým obsahem K^+** , 145 mmol/l, podobá tekutině intracelulární) a je oddělen od scala vestibuli Reissnerovou spirální membránou a od scala tympani membránou bazilární. Endolymfa se tvoří ve stria vascularis, jediném vaskularizovaném epitelu, v laterální stěně blanitého hlemýždě, perilymfa ultrafiltrací krevní plazmy. Na bazilární membráně je **Cortiho orgán s vnějšími a vnitřními vláskovými buňkami (receptory)**. Jejich cilie procházejí retikulární membránou a zanořují se (cilie vnějších vláskových buněk) do tektoriální membrány, překrývající Cortiho orgán, nebo (cilie vnitřních receptorů) jsou s ní ve volnějším kontaktu. Z vnějších vychází 5 % a z vnitřních 95 % vláken sluchového nervu. Jsou to sekundární nervové buňky, na nichž jsou synapse s aferentními vlákny bipolárních neuronů v kochleárním ganglion spirale, uloženém v modiolu. Jejich aktivita může být tlumena **eferentními vlákny** Oortova svazku, mířícími k dendritům vnitřních a hlavně k tělům zevních vláskových buněk.



Obr. 16.36 *Scala media a Cortiho orgán (upraveno podle Wrighta a Davise, 1970)*

Při působení zvuku pohyby třmínku rozkmitají membránu oválného okénka hlemýždě, a tím i perilymfu ve scala vestibuli. Protože je tekutina nestlačitelná, střídavý tlak se přenáší Reissnerovou membránou do endolymfy ve scala media. Rozkmitá se i bazilární membrána s Cortiho orgánem, a kmity se šíří do scala tympani. Následně se střídavě vyklenuje membrána kulatého okénka do středoušní dutiny a zpět. **Čím je tón vyšší, tím blíže k bázi hlemýždě (tj. k třmínku)** se vyrovnává tlak přes bazilární membránu. Na bazilární membráně vznikají tzv. **postupující vlny**, šířící se od oválného okénka k helikotremlu a dosahující maxima na charakteristickém místě v závislosti na frekvenci (**princip tonotopie**). Vyšší tónové frekvence dosáhnou maxima blíže k třmínku, nízké blíže k helikotremlu. Bazilární membrána působí jako **frekvenční analyzátor**. Její tuhost a šíře se směrem k helikotremlu zvětšuje, a tím klesá i rychlost šíření vln. Postupující vlna se podobá pulzové vlně v arteriích.

Postupující vlna rozkmitá i tektoriální a retikulární membránu. Při jejich **pohybu vzhůru** se posouvá tektoriální membrána vůči retikulární laterálně, tj. od modiolu, a tím směrem k bazálnímu tělísku (= zbytek kinocilia) se ohýbají i stereocilie. Vznikne tak **budivý depolarizační receptorový potenciál** vláskové buňky. Při pohybu směrem dolů se děje vše opačně: cilie se ohýbají mediálně a vzniká **hyperpolarizační receptorový potenciál s útlumem AP**.

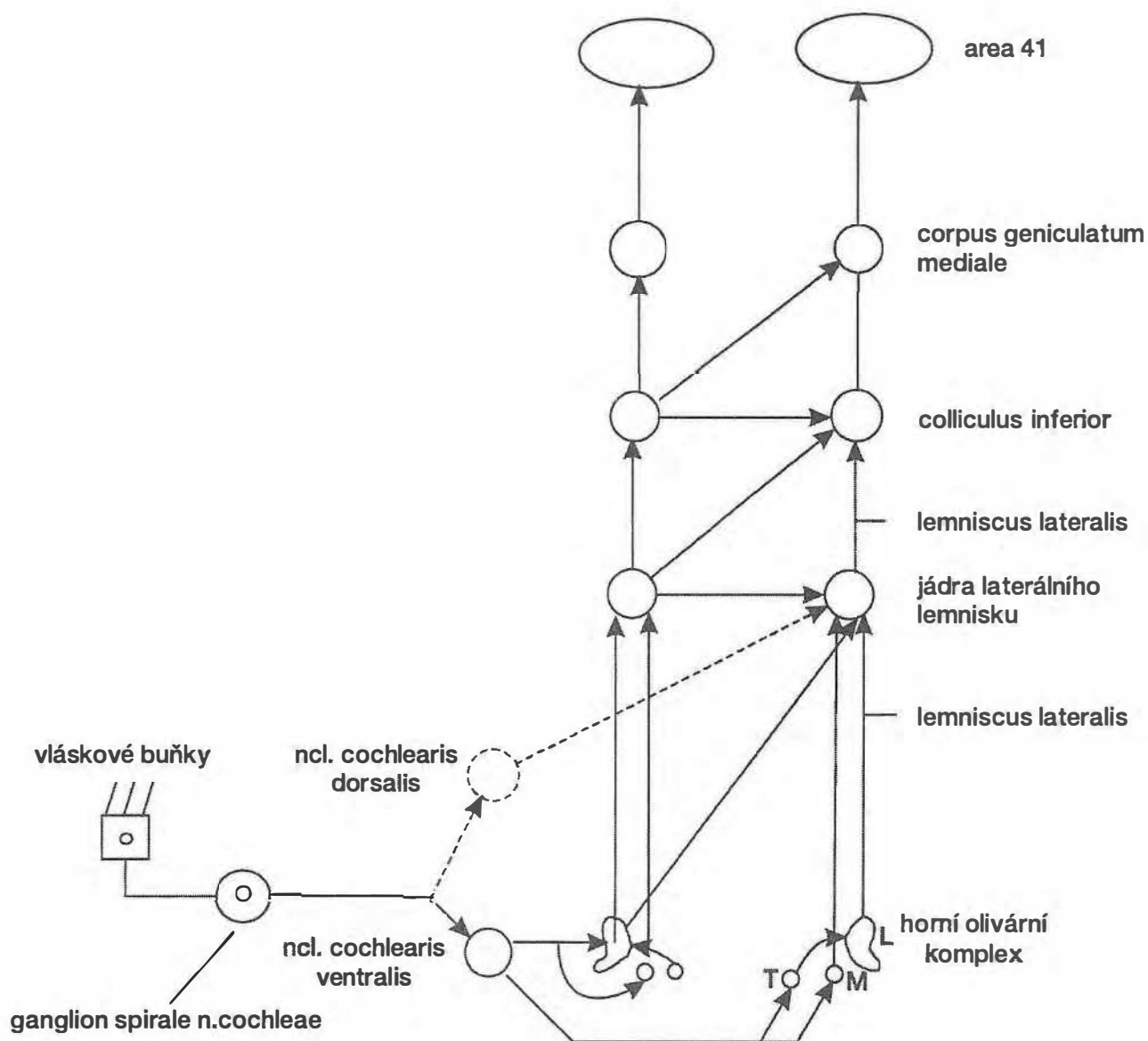
Klidový potenciál zevních vláskových buněk je -70 mV a vnitřních -50 mV. **Endokochleární potenciál** (endolymfa vůči perilymfě) činí $+80$ mV. Mezi vnitřním prostorem vláskové buňky a endolymfou je tedy normálně rozdíl 150 mV ($70 + 80$ mV) či 130 mV ($50 + 80$ mV). Iontový podklad vzniku receptorového potenciálu bez účasti Na^+ je na obr. 16.16. Prahové vychýlení stereocilií o $0,3$ nm navodí hodnoty RP hodnoty $0,1$ mV. Vlášková buňka působí jako **tenzometr, průtahoměr**. Mezi sousedními stereociliemi jsou pružiny, které otvírají a zavírají jejich kanály. Tento mechanický transdukční proces je velmi rychlý. RP mají fázickou střídavou AC složku, která kopíruje frekvenci sluchového podnětu, a složku tonickou, stejnosměrnou (DC), danou trvalou depolarizací membrány receptoru v průběhu podnětu. AC složka RP je podkladem extracelulárně snímaných **kochleárních mikrofonních potenciálů (CM)**. Záznam CM v reproduktoru registruje věrně záznam zvuků (lidské řeči), které na ucho působí. DC složka je podkladem extracelulárně snímaného stejnosměrného negativního sumačního potenciálu.

Princip tonotopie není jen funkcí bazilární membrány. I při záznamu RP z vláskových buněk nebo AP vláken sluchového nervu vidíme, že **vysoké frekvence jsou zastoupeny při bázi kochley** a nižší směrem k helikotrematu. Tonotopické členění je i ve vyšších etážích sluchové dráhy. Prahové frekvenční křivky (pásma prahových frekvencí, ladicí křivky...) sluchových neuronů mají při prahovém dráždění ostrý vrchol odpovídající frekvenci tónu (charakteristická frekvence). Při vyšší intenzitě se křivka rozšiřuje též do oblastí nižších než však vyšších frekvencí.

Nejdůležitějším prvkem v tonotopické organizaci kochley jsou však zevní vláskové buňky, jejichž délka roste od její báze k vrcholu. Jsou nadány kontraktibilitou. Obsahují kontraktilní bílkoviny. Jejich pohyby snižují viskózní odpor endolymfy, a tím i tření v mechanickém aparátu Cortiho orgánu a zvyšují frekvenční selekci i citlivost vnitřních vláskových buněk. Ty jsou **vlastními receptory**, kdežto zevní vláskové spíš efekторы, které modulují sluchové vnímání i díky eferentnímu útlumu z Oortova svazku, jehož vlákna na nich převážně končí.

16.3.4.3 Sluchová dráha – kódování zvuku

Průběh sluchové dráhy je velmi zjednodušeně naznačen na obr. 16.37. **Vlákna sluchového nervu** vycházející z kochleárního ganglia odpovídají nejlépe na tóny určité výšky podle toho, z kterého místa v daném závitě hlemýždě vycházejí. Při větší hlasitosti se počet AP v příslušném vláknu zvýší. Jsou přitom aktivována i vlákna další. Ve vyšších sluchových centrech tomu tak vždy není. Přistupuje tu ještě kódování lokalizace zvuku a dalších charakteristik sluchových podnětů. Komplikované zvuky mají často větší signální význam než čisté tóny. Je např. důležité, mají-li začátek náhlý či pozvolný, jak dlouho trvají, opakují-li se, v jakém směru kolísá jejich amplituda či frekvence (amplitudová a frekvenční modulace), což může signalizovat pohyb zdroje a jeho rychlost vzhledem k naslouchajícímu. Zhruba lze říci, že **v čím vyšší etáži sluchové dráhy neuron leží, tím složitější podněty budí jeho aktivitu**, přičemž určitý počet neuronů tu na čisté tóny nereaguje vůbec nebo málo.



Obr. 16.37 Velmi zjednodušené schéma sluchové dráhy

T – nc. corporis trapezoidis, M – mediální jádro, L – laterální jádro (S – segment)

Část vláken sluchového nervu míří v zevní části oblongáty do ventrálního, část do dorzálního kochleárního jádra. **Dráha jdoucí ventrálním kochleárním jádrem** do horního olivárního komplexu má přesné tonotopické členění. Slouží frekvenční analýze zvuku v horní olivě. Díky aferenci z obou uší je tu poprvé uskutečněna binaurální interakce nutná k prostorové lokalizaci zvuku. **Dorzální kochleární jádro** má jinou funkci. RF některých neuronů připomínají RF gangliových buněk sítnice: je jejich aktivita určité frekvencí buzena, jinou (sousední) tlumena. Jiné neurony reagují jen útlumem, jiné při frekvenční modulaci apod.

V **dolním kolikulu** jsou vedle tonotopicky řazených neuronů reagujících na určitou frekvenci i neurony, které reagují na směr frekvenční modulace (např. od nižší frekvence k vyšší) a její frekvenční pásmo. Podobně je tomu s reakcemi při amplitudově modulo-

vaných tónech. Vzruchová aktivita se zvýší při natrénovaných úkonech signalizovaných zvukovým podnětem. Kolikulus je totiž sluchovým reflexním centrem. V okrajových strukturách tohoto jádra konvergují somatické a vestibulární vstupy se sluchovou aferencí, obdobně jako v **corpus geniculatum mediale**, kde najdeme i specifické reakce na dosti komplikované podněty (např. hlasové).

Primární sluchová kůra leží přibližně v oblasti temporální arey 41 (A I) v Heschlových závitech. K ní se přimykají 3–4 asociační pole zhruba v teritoriu arey 42.

I v oblasti A I je tonotopické uspořádání na povrchu kůry v paralelních **izofrekvenčních proužcích** (určitá frekvence není zastoupena jedním bodem), kdy nízké kmitočty jsou zastoupeny spíše vpředu. V **asociačních oblastech** není tonotopie tak pravidelná: někdy jsou zastoupeny např. jen nízké kmitočty, nebo jeden neuron odpovídá na různě vysoké tóny. V A I je kůra – jako v jiných primárních areách – členěna do **vertikálních sloupců**, v jejichž rozsahu např. neurony reagují na tóny určité výšky – izofrekvenční kolumny, ústící do izofrekvenčních proužků. Existují kolumny se stejnými reakcemi podle druhu dominance pravého či levého ucha. Kolumny se stejným druhem **binaurální interakce** (sumace či suprese) tvoří na povrchu proužky jdoucí kolmo na izofrekvenční proužky.

Asi 50 % neuronů A I nereaguje na jednoduché tóny. Reagují např. na široké pásmo frekvencí, určitý druh modulace ap., jak řečeno výše. Někdy je neuron buzen opakovaním podnětu, jindy tlumen. Některé vyžadují obrácení pozornosti k zdroji zvuku, jiné závisejí na stupni bdělosti a na specifickém druhu hlasového projevu (**analýza řeči**). Selektivita reakcí se může měnit. Aktivita neuronů sekundárních oblastí vykazuje ještě větší specifitu reakcí; většina (75 %) na jednoduché tóny neodpovídá.

Lokalizace zvuku a zvuková orientace v prostoru souvisí s **binaurálním slyšením**, kdy jedno ucho je v relativně větší vzdálenosti od zdroje zvuku než druhé. Ke vzdálenějšímu uchu přichází zvuk o něco později a je trochu slabší. Rozeznáme rozdíly v intenzitě 1 dB a zpoždění 30 μ s. To odpovídá rozdílu vzdálenosti zdroje zvuku o 3° od střední čáry. V horní olivě, dolním kolikulu a sluchové kůře byly zjištěny **neurony reagující na určitou míru této binaurální disparace**. Vzhledem k hojnému propojení sluchové dráhy obou stran vznikne jednostranná hluchota jen při lézi kochleárních jader a perifernějších struktur.

16.3.5 Vestibulární systém

Vestibulární systém slouží k **detekci úhlového a lineárního zrychlení hlavy**, a tím k **udržování rovnováhy** v závislosti na její poloze a k **relativní stabilizaci obrázku na sítnici**. Reflexně řídí kompenzační (vyrovnávací) **pohyby končetin a očí** k tomu účelu. Reguluje též **svalový tonus**, zvláště extenzorů.

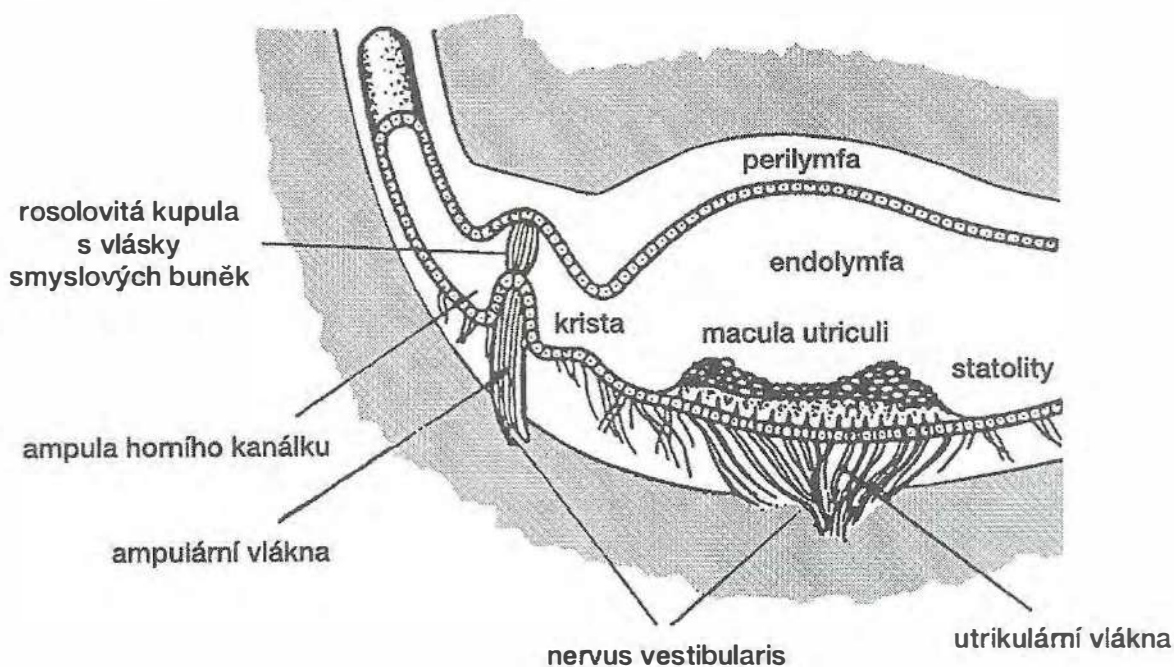
16.3.5.1 Statokinetické čidlo

Periferní částí vestibulárního systému je statokinetické čidlo (= **vestibulární aparát**). Je uloženo v zadní části blanitého labyrintu vyplněného endolymfou a obklopeného perilymfou, mezi nimiž lze změřit stejnosměrný potenciál. Tři polokruhové kanálky (hori-

zontální, přední a zadní svislý) jsou **čidlem kinetickým**, makulární orgány utrikulus a sakulus **statickým**.

Oba horizontální kanálky leží v jedné rovině, jeden excituje, druhý tlumí. Podobnou funkční jednotkou je přední svislý kanálek jedné a zadní svislý druhé strany. Na jednom konci je kanálek rozšířen v ampulu ústící do utrikulu (obr. 16.38). Z crista ampullaris vyčnívají cilie vláskových buněk (receptorů) do rosolovité kupuly uzavírající ampulu. V utrikulu a sakulu jsou receptory ve vyvýšeninách epitelu (= makuly). Utrikulární makula leží horizontálně, sakulární vertikálně. Cilie vláskových buněk kryje rosolovitá otolitová membrána zatížená otolity (CaCO_3).

Když pohyb endolymfy ohýbá stereocilie směrem k okrajovému kinociliu, vznikne v kanálkových a makulárních receptorech **depolarizační RP**, při opačném směru pohybu **hyperpolarizační RP** (viz obr. 16.18). V horizontálních kanálcích leží kinocilia na straně buňky přivrácené k ampule či k utrikulu. Proud lymfy k ampule tedy dráždí, opačný tlumí (**směrová citlivost**). V předním a zadním kanálku jsou kinocilia receptorů odvrácena od ampuly. Proto je naopak dráždí ampulofugální proud. V utrikulu jsou kinocilie na straně vláskových buněk **přivrácené ke striole**, která dělí otolitovou membránu na dvě části: v sakulu **na straně od ní odvrácené**.



Obr. 16.38 Průřez ampulou předního svislého kanálku a utrikulem (upraveno podle Kruty a Kolmera, 1957)

Vláskové buňky kanálků reagují fázicky excitací či útlumem při rotačních pohybech hlavy na **úhlové zrychlení**. Na začátku pohybu se endolymfa díky své setrvačnosti opoždí za pohybem stěn v kanálku, sune se proti směru otáčení a tlačí na kupulu, jež se prohne. Tím se ohnou i stereocilie. Jejich vláskové buňky se podráždí, počet AP ve vláknech n. vestibularis vzrůstá. Při dalším otáčení se za několik sekund pohybuje endolymfa stejně rychle a stejným směrem jako stěny kanálku. To je dáno

její viskozitou. Její tlak na kupulu, mající stejnou měrnou hmotnost i setrvačnost jako endolymfa, ustane. **Vlastní elasticitou kupuly se její prohnutí vyrovná**, a počet AP klesá. Po zástavě otáčení endolymfa proudí na druhou stranu než na začátku, a vše se děje opačně. Kinetické čidlo registruje počátek a konec rotace, akceleraci a deceleraci (= **dvousměrný úhlový akcelerometr**).

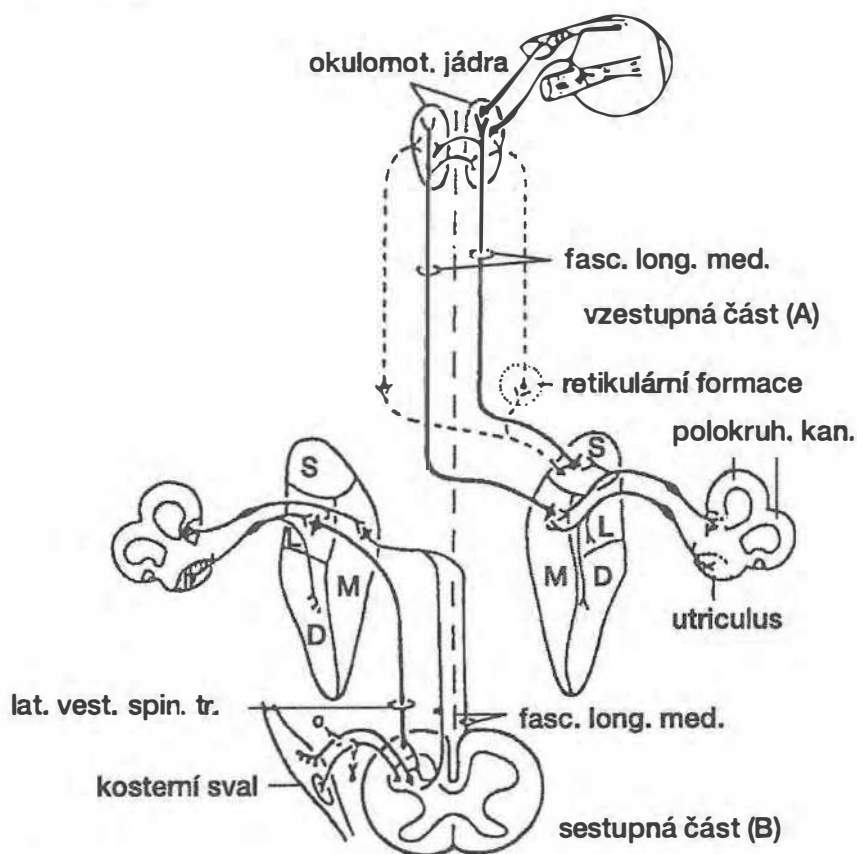
Makulární čidla reagují na působení gravitace, resp. na **gravitační zrychlení (forma přímočarého lineárního zrychlení)**. Na utrikulus a sakulus působí stále gravitace. Makula utrikulu leží vodorovně, kdy na receptory nepůsobí žádné síly, které by je dráždily. Při pohybu hlavy se však otolitová membrána posune, stereocilie se ohnou a vláskové buňky v závislosti na směrové citlivosti a poloze hlavy se podráždí (**depolarizační RP**) nebo utlumí (**hyperpolarizační**). To je spojeno s tonickým urychlením nebo zpomalením frekvence AP v n. vestibularis. Jejich adaptace je velmi pomalá. Vláskové buňky mohou reagovat také fázicky na lineární zrychlení při rychlých pohybech hlavy. Pro výsledný pohyb otolitové membrány je rozhodující její setrvačnost, určená měrnou hmotností, která je dvakrát větší než u endolymfy. Tato čidla fungují jako **multidimenzionální akcelerometr a polohoměr**. Makula utrikulu reaguje na pohyby hlavy dopředu, dozadu a ke stranám, makula sakulu na pohyb nahoru a dolů.

16.3.5.2 Vestibulární dráhy

Vláskové buňky vestibulárního aparátu mají synapse s dendrity bipolárních buněk v ganglion vestibulare Scarpaie, jejich axony jdou vestibulárním nervem. Ten spolu s kochleárním nervem tvoří n. VIII (n. statoacusticus), který v mostomozečkovém úhlu vstupuje do prodloužené míchy (**jednostranná hluchota sdružená s poruchou rovnováhy upozorňuje na chorobný proces v této oblasti!**). V prodloužené míše se vestibulární nerv dělí na vzestupnou a sestupnou část, které ústí do vestibulárních jader. Jiná, primární vestibulární vlákna jdou přímo do vestibulárního mozečku a descendentního facilitačního systému retikulární formace. Hlavní vestibulární **jádra** (horní **Bechtěrevovo**, laterální **Deitersovo**, mediální **Schwalbeovo**, descendentní dolní **Rollerovo**) jsou složitým centrem při řízení rovnováhy a svalového tonu. Jsou spojena s řadou struktur CNS (mícha, jádra okohybných nervů, mozeček, talamus a odtud somatosenzorická a somatomotorická kůra). Kanálky jsou napojeny hlavně na horní a mediální a event. laterální jádro, makuly na descendentní, laterální, event. mediální jádro. Ze sakulu jde projekce do tzv. y-jádra a odtud do jádra n. III.

Z vestibulárních drah (obr. 16.39b) je důležitá **laterální dráha** z laterálního jádra, kam míří informace z makulárních čidel a kde neurony reagují nejlépe na sklon hlavy ke stranám. Odtud míří ipsilaterálně k dendritům α - a γ -motoneuronů míchy (lamina VIII a VII). Při dráždění jsou α - a γ -**motoneurony extenzorů excitovány**, kdežto **flexorů tlumeny** skrze interneurony. Tonus extenzorů na stejné straně se zvýší. **Mediální dráha** z mediálního jádra, jehož neurony reagují hlavně na otáčení v horizontální rovině díky napojení na **kinetické čidlo**, vede do míchy sestupnou částí fasciculus longitudinalis medialis a působí útlum míšních motoneuronů šíjových svalů.

Vestibulární dráhy k jádrům okohybných nervů (obr. 16.39A) ve vzestupné části fasciculus longitudinalis med. zprostředkují **vestibulo-okulární reflex**, popř. **vestibulární nystagmus**. Každý kanálek je ve spojení s tím párem okohybných svalů, které působí spřažené pohyby očí v jeho rovině. Na řízení oční motoriky se podílejí i makulární čidla. Některá vlákna vytvářejí vedlejší spojení (s retikulární formací, např. s PPRF, tj. integračním centrem horizontálních sakadických pohybů, s mozečkem a dalšími strukturami). Ve vestibulárních jádrech je též porovnávána aktivita kódující oční pohyby s aktivitou z šíjového a končetinového svalstva jdoucí vestibulospinálními vlákny. Neuronové vestibulárních jader reagující na otáčení hlavy mohou být aktivovány též **optokinetickými podněty**.



Obr. 16.39 Schéma hlavních vzestupných (A) a sestupných (B) vestibulárních spojení (upraveno podle Brodala, 1981)

S, L, M, D – horní, laterální, mediální, descendentní vestibulární jádro

Vestibulocerebelární projekce jde k zrnitým buňkám archi- a paleocerebela, které pak dráždí Purkyňovy buňky. Ty působí tlumivě zpětně na vestibulární jádro, a tím jemně ladí posturální mechanismy a okulomotoriku.

Podobnou úlohu má **vestibuloretikulární projekce** přepojovaná mj. v PPRF a MRF, kde jsou generovány sakadické pohyby očí, resp. rychlá komponenta vestibulárního a optokinetického nystagmu.

Vestibulární **projekce talamokortikální** zprostředkuje vnímání poruch rovnováhy. Vede přes VPL talamu do oblasti 2. korové arey (oblast 2 V), kde konverguje s vestibulárními, zrakovými a proprioreceptivními impulzy. To umožňuje vědomou orientaci v prostoru a regulaci motoriky končetin.

16.3.5.3 Labyrintové reflexy

Tonické a fázické reflexy z hlediska celkové motoriky jsou popsány v kap. 16.4. Pokud jde o oční motoriku, statickým labyrintovým reflexem je tzv. **zpětné stáčení očí**, vyvolávané z utrikulu (snad i ze sakulu). Je vybavováno sklonem hlavy k rameni. Je to kompenzační tonický pohyb očí ve směru opačném k úklonu hlavy. Při úklonu vlevo je patrný torzní a horizontální pohyb očí vpravo, ve vertikále levého oka vzhůru a pravého dolů.

Statokinetickými reflexy jsou vestibulo-okulární reflex (**VOR**) a **vestibulární nystagmus**, vybavované z polokruhových kanálků. **VOR** je reakcí na nevelké rotační pohyby hlavy a má uchovat polohu obrázků na sítnici. Je to pohyb očí v protisměru k pohybu hlavy. Rozsah kompenzačního pohybu očí odpovídá rozsahu pohybu hlavy. Vestibulární nystagmus vzniká při delším otáčení: **pomalá fáze (vestibulární)** představuje kompenzační pohyb očí vzhledem k poloze hlavy. Může být doplněna očními pohyby vzbuzenými optokinetickými podněty. **Rychlá fáze nystagmu** (centrální, ovládaná z PPRF nebo MRF) staví oči do výchozího postavení a míří na druhou stranu. **Směr pomalé komponenty** je dán směrem proudění endolymfy, podobně jako směr tonických úchylek svalových a pádů. Rychlá komponenta (směr nystagmu), podobně jako pocit závratí, míří na druhou stranu. Podrobněji o tom i o kalorickém a galvanickém dráždění vyvolávajícím nystagmus – viz Praktická cvičení (v doporučené literatuře).

16.3.6 Chemické smysly – čich a chuť

Oba tyto smysly jsou uzpůsobeny pro detekci chemických látek, což může sloužit stejnému cíli, např. při výběru určitých složek potravy. Liší se však anatomicky i funkčně.

16.3.6.1 Čich

Čichová sliznice ležící v dorzální a zadní části dutiny nosní na horní skořepě (**regio olfactoria**) je nažloutlá (vitamin A) a tenčí než okolní sliznice (**regio respiratoria**). V čichové sliznici uložené receptory, obklopené hlenem, jsou **bipolární buňky**. Na apikálním pólu mají poněkud rozšířený dendrit s nepohyblivými ciliemi. Axony (fila olfactoria) jdoucí z receptorů jsou tenké a nemyelinizované (C vlákna). Čichové buňky jsou tedy primárními receptory, kdy **RP je totožný se vzruchotvorným potenciálem (GP)**. U člověka je jich řádově 10^7 . Fila olfactoria jdou skrze membrana cribriformis do bulbus olfactorius.

Čichová sliznice neleží na hlavním směru proudu vzduchu. Pravděpodobnost kontaktu čichově aktivních plynných látek s čichovou sliznicí se zvýší při rychlých

inspiracích (turbulence). Citlivost vůči různým pachům není v celé sliznici stejná. K čichovým receptorům mohou proniknout i látky difundující z dutiny ústní. Při jídle se tedy překrývají čichové a chuťové vjemy: zvyšují chuť k jídlu a vzbudí sekreci šláv. Při blokadě čichu (např. rýma) je výsledný vjem chudší; pouhou chutí nelze řadu pokrmů rozeznat.

Čichové aktivní látky (odoranty) se dostávají k ciliím receptorů vrstvou hlenu, obsahujícího **proteiny vážící odoranty** (OBP – odorant binding proteins). Lipofilní či hydrofobní čichově aktivní látky se stávají působením OBP rozpustnými ve vodě. Rychlost transportu je dána velikostí molekuly komplexu látky s OBP, viskozitou hlenu (řízena cholinergně a β -adrenergně) a mechanickými překážkami (spleť cilií). Čichový signál se takto zesílí už v úvodní fázi.

Transdukční proces začíná interakcí odorantu se specifickým receptorem v ciliární membráně čichové buňky. Tím se aktivuje Golf-protein. Jeho podjednotka váže v klidu GDP. Při interakci G proteinu s membránovým receptorem je katalyzována výměna GDP za GTP. Tak je aktivována adenylátcykláza působící konverzi cytoplazmatického ATP na cAMP. Při aktivaci jedné molekuly membránového receptoru může vzniknout přes 10^5 molekul cAMP (zesílení). cAMP aktivuje proteinovou kinázu, která fosforyluje polypeptidy Na^+ kanálu, a tím ho otvírá. Na^+ proudí dovnitř buňky, a vzniká **depolarizační RP, totožný s GP**, který vede ke vzniku AP. Vzruchová aktivita se šíří ve fila olfactoria. Na sumárním záznamu z mnoha receptorů (= **elektroolfaktogram**) je patrna pomalá depolarizace se superponovanými AP. Celkový čichový vjem je zřejmě dán odlišnou povahou membránových receptorů čichových buněk a následnou interakcí jejich vzruchové aktivity v čichové dráze.

Čichové dráhy

V glomerulech bulbus olfactorius konverguje cca 10^3 vláken čichového nervu na apikální dendrity jedné z **mitrálních nebo štětečkovitých buněk (další zesílení signálu)**. **Interneurony** jsou tu tzv. periglomerulární buňky a zrnité buňky (bez axonu), obojí s recipročními synapsemi zprostředkujícími obousměrný převod vzruchu a různé druhy útlumu (laterální, autogenní, rekurentní) přepojovacích neuronů. Do těchto interakcí jsou ještě zapojeny tzv. neurony s krátkými axony, a pak **eferentní spoje** z vyšších center, které tu regulují čichové vjemy podle stavu organismu.

Z bulbus olfactorius vede tato dráha jednak přední komisurou do bulbu druhé strany, jednak přes tractus olfactorius lat. do předního čichového jádra, tuberkula, amygdaly, septa, retikulární formace, hypotalamu a členité čichové kůry (prepiriformní a piriformní kortex a area entorhinalis = area 28). **Projekce do čichové kůry neprobíhá přes thalamus**. Čichová kůra má tři vrstvy: apikální dendrity pyramidových neuronů v první vrstvě jsou aktivovány vlákny jdoucími po jejím povrchu (**rozdíl proti aktivaci neokortexu**). Neurony čichové dráhy mohou být buzeny různými odoranty. Nezdá se však, že by byly specificky aktivovány nějakými základními pachy. Spojení s hypotalamem svědčí o vztahu čichového vnímání s řadou autonomních funkcí, a s limbickým systémem o emocionálním zabarvení různých reakcí.

Práh pro detekci odorantů je v průměru 10^{-9} mol/l látky ve vzduchu, s krajními hodnotami 10^{-13} a 10^{-15} mol/l. Někdy může jedna molekula podráždit jeden receptor.

Při pomalé centrální adaptaci čichu se asi za minutu sníží vnímaná intenzita pachu, rychlá (receptorová) trvá necelou sekundu. Pro některé pachy existuje zkřížená adaptace: působení jednoho pachu zvýší práh pro jiný odorant.

Citlivost čichu věkem ubývá. **Anosmie** je úplná ztráta čichu, **hyposmie** je snížení jeho ostrosti. **Parosmie** je zkreslené čichové vnímání, např. při chorobných procesech v blízkosti čichové dráhy. Proto je diagnosticky cenná. **Makrosmáti** (pes) mají dobře vyvinutý čich, **mikrosmáti** (člověk) méně. Dospělí kytovci (delfín) jsou **anosmáti** – nemají čich.

16.3.6.2 Chuť

Chuťové receptory jsou sdruženy v chuťových pohárcích umístěných v chuťových papilách. Jsou čtyři kvality chuti: sladko, slano, kyselo a hořko. Na špičce jazyka je nejnižší práh pro **sladko**, na špičce a po stranách jazyk vpředu pro **slano**, pro **kyselo** po stranách jazyka vzadu a pro **hořko** při kořeni jazyka. Sladce chutnají glukóza, sacharóza a sacharin, ale také některé další látky. Čistě slanou chuť má jen NaCl. Jako kyselé se jeví disociující látky (kyseliny). Hořké jsou např. alkaloidy (chinin, atropin, strychnin), různé glykosidy a kationty (Mg^{2+}). Jen látky rozpustné ve vodě budí chuťové vjemy. Žlázky v brázdičkách papil vylučují tekutinu, která je ve styku s pohárky. Chuťové prahy jsou v rozsahu cca 10^{-2} až 10^{-6} M/l. Nejnižší je pro hořký sulfát chininu. Při nižších koncentracích chutná NaCl sladce.

Mikrovilární útvary na apikálním pólu chuťových buněk ční do chuťového póru, kudy se k receptorům dostávají chuťové látky. Receptory jsou v synaptickém kontaktu s obnaženými zakončeními nervových vláken typu A δ . Chorda tympani z n. VII. inervuje přední dvě třetiny jazyka, n. IX. zadní třetinu, n. X. mimojazykové pohárky dutiny ústní vzadu. Jedno vlákno může inervovat 4–8 receptorů (konvergence) a jeden receptor může být inervován více vlákny (divergence).

Transdukční proces vedoucí ke vzniku RP začíná interakcí chuťové látky s tekutinou v póru a je odlišný pro různé kvality chuťového vnímání. **Kyselost** látky je dána koncentrací vodíkových iontů, které blokují výtok K^+ napěťovým kanálem v apikální membráně. Při vyšší koncentraci Na^+ (**slano**) vstupují tyto ionty pasivně do buňky a jsou pak odtud pumpovány ATPázou v bazolaterální membráně ven. Cukry (**sladko**) aktivují membránový receptor: je stimulována adenylátcykláza a vzniklý cAMP pak blokuje K^+ kanál v bazolaterální membráně. U **hořkých látek** patrně cyklický nukleotid vede k uvolnění intracelulárního Ca^{2+} . Všechny tyto pochody končí influxem Ca^{2+} bazolaterální membránou a změnou polarizace.

Existují tři typy RP:

- depolarizační (A),
- hyperpolarizačně-depolarizační (B),
- hyperpolarizační (C).

Při dráždění NaCl je nejčastější typ A, typ B spíše při dráždění kyselými, typ C sladkými a hořkými látkami. Záleží i na koncentraci dané substance. Porovnáním různé amplitudy či polaroty odpovědí při působení látek čtyř chuťových kvalit na jeden receptor získáme **profil jeho odpovědi**. Podle různého počtu AP lze jej obdobně znázornit pro různé látky při registraci z jednoho vlákna (např. chorda tympani). Existují sice aferentní vlákna reagující jen na jeden druh podnětu, častější jsou však vlákna polymodální. Dráždění periferie jejich RF může zvyšovat nebo tlumit jejich vzruchovou aktivitu.

Chuťová dráha

Aferentní chuťová vlákna jsou periferními výběžky neuronů nn. VII., IX. a X. v ganglion geniculi, petrosus a nodosus. Jejich centrální výběžky končí v **ncl. tractus solitarii** v oblongátě, kde lze registrovat kromě chuťových i reakce čichové. Odtud existuje přepojení (ev. přes ncl. parabrachialis v pontu) do parvocelulární části talamické **ncl. ventralis posterior medialis (VPMpc)**, jádra, kam míří trigeminová projekce. Chuťová dráha sem jde s mediálním lemniskem. Ncl. tractus solitarii má ještě projekci do centrálního jádra **amygdaly a laterálního hypotalamu**, odkud jsou řízeny autonomní reflexy související s přijímáním potravy (slinění, motilita žaludku, sekrece žaludeční šťávy, exo- a endokrinní sekrece pankreatu, žvýkání, polykání).

Korová projekce leží ve dvou oblastech:

1. Bilaterálně somatotopicky v parietální oblasti (**TN I**), v taktilní zóně somatosenzorické projekce jazyka arey S I. Hraje úlohu v **prostorovém rozlišování chuťových podnětů**.
2. Ipsilaterálně v předním operkulárním-inzulárním kortexu (**area TN II**) bez somatotopického či chemotopického uspořádání. Area TN II. odpovídá za **vnímání chuťových kvalit**.

Adaptace chuti je určena odpovědí receptoru. Asi 3 s po dosažení vrcholu RP klesá jeho úroveň na 60–70 %. Nejrychlejší je po NaCl, pak po chininu, glukóze, nejpomalejší po HCl. Záleží ovšem na koncentraci látky a době působení. Podobný průběh má i centrální adaptace zjišťovaná elektrofyziologicky a psychologicky. Při zkřížené adaptaci se např. po podání NaCl sníží citlivost i vůči jiným slaným látkám.

Ageusie je úplný zánik chuti, **hypogeusie** neúplný. **Chuťová slepota** je dána geneticky: není vyvinuto vnímání fenylthiokarbamidu (PTC) a některých sloučenin se skupinou N - C = S v molekule. Anestetika potlačují vnímání všech kvalit chuti, kyselina gymnemová sladko, amilorid slano. **Při depleci sodíku a při léčbě mineralokortikoidy se projeví hlad po slaném**. Postupem věku a po silném kouření chuť slábne.

16.4 Fyziologie hybnosti

Schopnost pohybu provází člověka prakticky celý život. Rozvíjí se od časného intrauterinního období a vývoj motoriky zrcadlí vývoj nervové soustavy. Přitom funkční vývoj se realizuje ve skocích, od jednoho uzlového bodu k dalšímu. První spontánní pohyby byly sonograficky pozorovány ke konci 6. embryonálního týdne. První reflexní odpověď je možno vybavit u sedmitýdenního lidského embrya z cervikální oblasti míchy a manifestuje se odklonem hlavy (viz tab. 16.1). Prenatální hybnost je tedy zprvu bulbo-spinální. Rychle (v polovině 8. týdne) následuje zvyšování svalového napětí. A jestliže ke konci 8. týdne intrauterinního života jsou již založeny prakticky všechny svaly, mohou se rozvíjet geneticky dané motorické vzorce. Pochopitelně je v popředí reflexní posturální motorika. Tak je tomu i krátce postnatálně, i když se záhy celá řada pohybů realizuje jako volní činnost (viz tab. 16.2 a obr. 16.2).

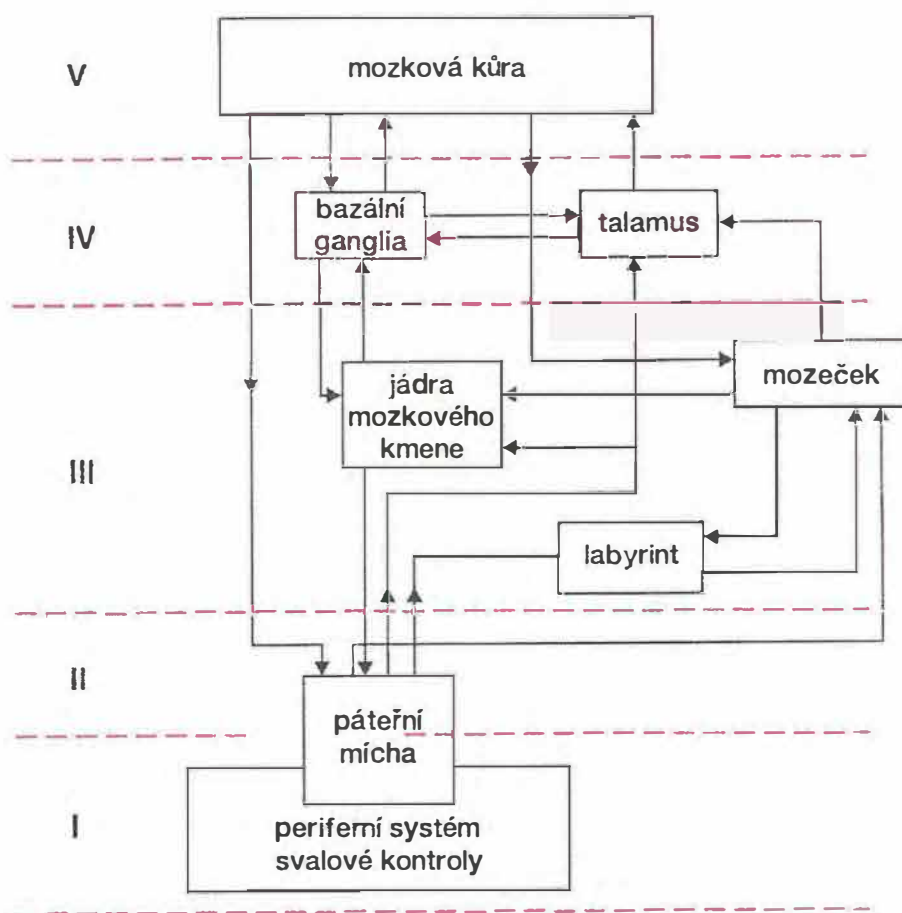
Pohybový projev člověka je nejen vysoce organizovaná funkce, ať již zajišťuje vzpřímenou polohu, nebo umožňuje změnu místa, získávání potravy, rozmnožování, práci, ale je i úzce spjat s psychickou činností (řeč, písmo, gestikulace, grimasy). Kosterní svalstvo přitom ovládá somatická složka nervové soustavy. Její aktivita se projevuje svalovou činností.

16.4.1 Řízení hybnosti

Činnost kosterního svalstva je vždy řízena jako jediný funkční celek. Jednotlivé pohybové projevy sice můžeme zjednodušeně rozdělit do kategorií s odpovídající anatomickou a funkční organizací (tab. 16.4), ale zároveň si musíme být vědomi toho, že zejména u člověka se na řízení motoriky podílejí prakticky všechny oddíly CNS, počínaje mozkovou kůrou a konče páteřní míchou (obr. 16.40).

Tab. 16.4 Klasifikace pohybu u člověka

<i>kategorie</i>	<i>pohybový projev</i>	<i>motorické jednotky</i>	<i>řízení</i>
1. motilita sloužící postoji a lokomoci	převaha extenze alternující s flexí	velké, převládá statická funkce	subkortikospinální a vermis mozečku
2. motilita sloužící práci a jídlu	flexně rotační pohyb horních končetin	velké i malé, převládá fázická funkce	kortikospinální a sub- kortikospinální, mo- zečkové hemisféry
3. motilita sloužící sdělování	mimika, řeč	malé, převládá dife- renciace činnosti	kortikobulbární



Obr. 16.40 Blokové schéma řízení motoriky

Římské číslice označují pět etází řízení.

Základem veškeré hybnosti je svalový tonus, zajišťovaný činností páteřní míchy. Na něm je vybudován systém postojových a vzpřimovacích reflexů (**motorický systém polohy, opěrná motorika**), při jehož řízení se účastní retikulární formace, statokinetické čidlo a mozeček (vestibulární a spinální mozeček). Motorický systém polohy je pak základem složité soustavy úmyslných pohybů (**motorický systém pohybu, cílená motorika**), řízené činností mozkové kůry, bazálních ganglií a korového mozečku. Přitom všechny nervové vlivy, které způsobují svalovou kontrakci se uplatňují ve své konečné podobě prostřednictvím motoneuronů z jader hlavových nervů nebo z páteřní míchy.

16.4.2 Opěrná motorika

Zajišťování polohy těla nebo jeho částí má reflexní charakter (*opěrná motorika = reflexní motorika*). Primárně je řízeno hybnými centry mozkového kmene, především retikulární formací (RF), a to prostřednictvím koordinace polohových, postojových a vzpřimovacích reflexů. Příslušná aferentace přichází z proprioreceptorů, z extero-receptorů a ze statokinetického čidla. Souhrn informací významných pro hybnost,

jejich zpracování a integrace v CNS až po výstup projevující se svalovou činností bývá nazýván **senzomotorika**.

16.4.2.1 Řízení hybnosti páteřní míchou

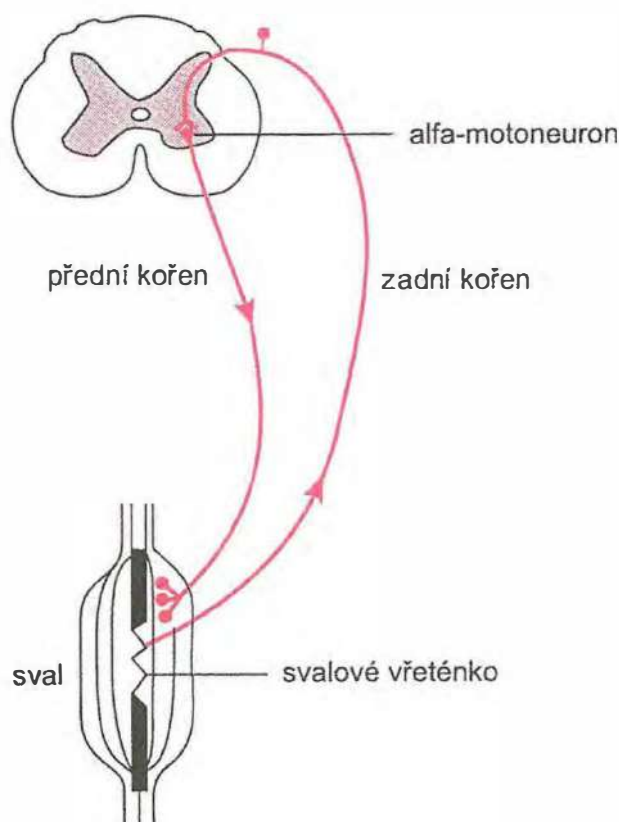
Mícha představuje nejnižší reflexní motorické ústředí. Informace důležité pro reflexní svalovou činnost přicházejí jednak z proprioreceptorů uložených ve svalech a šlachách, jednak z exteroceptorů uložených v kůži.

Míšní reflexy

Reflexní odpověď je označována podle příslušných receptorů:

1. Proprioreceptivní reflexy (myotatické, napínací)

Představují základní element spinální motoriky. Jsou monosynaptické, vzruch je při nich přiváděn přímo na homonymní alfa-motoneuron příslušného svalu (obr. 16.41). Začínají tedy a končí v témže svalu. Z toho také vyplývá název proprioreceptivní (tj. „vlastní“) reflexy.

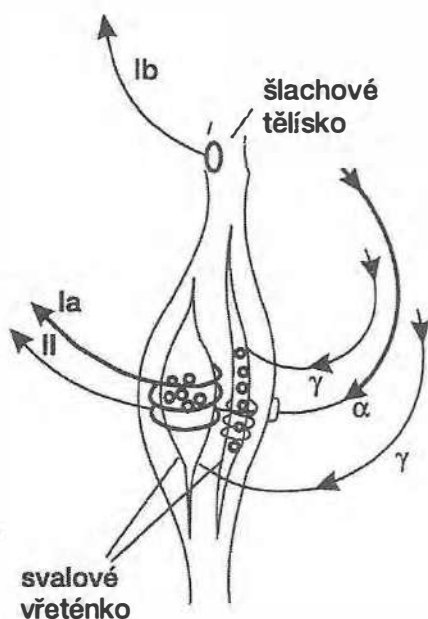


Obr. 16.41 Schéma jednoduchého zapojení proprioreceptivního reflexu

Receptory proprioreceptivních reflexů jsou svalová vřeténka a šlachová tělíška. **Svalová vřeténka** (viz též kap. 16.3) jsou uložena v podélné ose svalu (paralelní zapojení), a tudíž reagují na protažení svalu. Čím více je sval protažen, tím je ve svalových vřeténkách větší podráždění. Vzruchy přiváděné z vřetének působí

facilitačně přímo na alfa-motoneurony vlastního svalu. Svalová vřeténka informují CNS jak o rychlých (fázických) změnách délky svalu (při pohybu), tak i o změnách dlouhodobých, tonických (při udržování určité polohy). Při zkrácení svalu naopak dráždivost svalových vřetének klesá. To platí i pro svalový stah (kontrakci), kdy se však současně zvyšuje dráždivost šlachových tělísek.

Signály ze svalových vřetének jsou odváděny do míšního segmentu dvěma typy vláken, která se liší rychlostí vedení a způsobem zakončení. Silná vlákna, s rychlým vedením impulzů (Ia), končí v centrální oblasti obou typů svalových vřetének (nuclear bag fibers, nuclear chain fibres) anulospirálním zakončením. Toto zakončení se také označuje jako primární. Tenká vlákna končí na rozhraní centrální (senzitivní) a periferní (kontraktilní) oblasti keříčkovitým zakončením. Toto zakončení se také označuje jako sekundární (vlákna typu II – obr. 16.42).



Obr. 16.42 Schéma inervace svalových vřetének a šlachových tělísek

Oba typy vláken jsou drážděny při natažení svalových vláken vřeténka. To znamená, že při protažení svalu se zvyšuje frekvence akčních potenciálů v obou typech vláken. Při zkrácení svalu frekvence akčních potenciálů klesá. Oba typy vláken tedy informují CNS o délce svalu. Při změnách délky svalu se však objevují rozdíly mezi oběma typy vláken. Při natažení svalu je frekvence potenciálů v Ia vláknech mnohem vyšší než ve vláknech II. Při zkrácení svalu je frekvence v Ia vláknech nulová, zatímco ve vláknech typu II přetrvává nízká frekvence akčních potenciálů. To znamená, že změny ve frekvenci akčních potenciálů u vláken Ia lépe odrážejí změny délky svalu a rychlost, s jakou se tato délka mění. Ia vlákna tedy signalizují dynamické změny délky svalu (dynamická senzitivita). Naproti tomu vlákna typu II prakticky postrádají dynamickou senzitivitu a přenášejí informace o statické délce svalu. Oba typy vláken se rovněž liší svou terminační oblastí v míšní šedi.

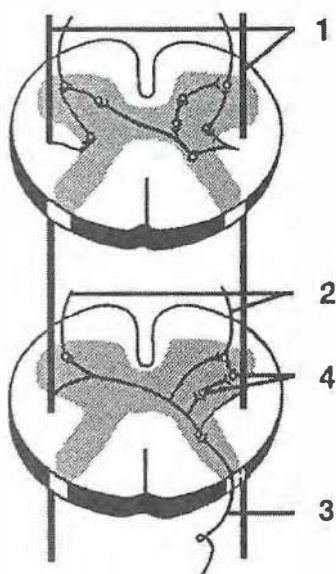
Šlachová tělíska (viz obr. 16.42) jsou se svalovými vlákny zapojena v sérii. Aktivují se při napnutí šlachy za kontrakce svalu nebo zvýšením svalového napětí. Informace ze šlachových tělísek jsou vedeny vlákny označovanými Ib (viz obr. 16.42) a působí útlum alfa-motoneuronů svého svalu, a tím chrání sval i šlachu před přetížením.

2. Exteroreceptivní reflexy („cizí“)

Podnětem k jejich vybavení je dráždění dotykových a bolestivých čidel v kůži. Taktilní podněty (např. na chodidle) zvyšují reflexně napětí extenzorů. Tyto **extenzorové reflexy** tvoří základ postojových reakcí.

Bolestivé podněty reflexně aktivují flexory (odtažení, únik), a proto jsou takto vyvolané **flexorové reflexy** označovány také jako *obranné reflexy*.

Na integraci exteroreceptivních reflexů se podílí vždy velký počet interneuronů a více míšních segmentů: jsou to *reflexy polysynaptické a plurisegmentální* (obr. 16.43).



1 Obr. 16.43 Schéma segmentálních a plurisegmentálních míšních reflexů

1 – dráhy spino-spinální, 2 – eferentní motorická vlákna, 3 – aferentní (senzitivní) vlákna, 4 – interneurony

Gama-systém

Protážení centrální části svalových vřetének, kde jsou umístěna senzitivní nervová zakončení, může být způsobeno nejen natažením celého svalu, ale i kontrakcí intrafuzálních vláken, inervovaných motorickými gama vlákny. Úroveň dráždivosti svalových vřetének je tedy řízena napětím intrafuzálních svalových vláken inervovaných vlákny typu A δ z tzv. gama-motoneuronů předních rohů míšních (viz obr. 16.42 a obr. 16.44). Tato regulace je závislá na stupni natažení svalu a má charakter autoregulačního zpětnovazebného systému, který řídí dráždivost receptoru v závislosti na intenzitě a kvalitě podnětu. Nazývá se **gama-systém**.

Dráždivost svalových vřetének se tak stále přizpůsobuje velmi proměnlivým změnám délky svalu. Svalová vřeténka vykonávají v podstatě funkci komparátoru, který stále

porovnává vlastní délku s délkou okolních svalových vláken. Když se sval zkracuje, klesá dráždivost svalových vřetének. Gama-systém přitom zajišťuje současné, přiměřené zkrácení intrafuzálních svalových vláken, a tím i zachování dráždivosti svalových vřetének při nové výchozí délce svalu.

Obr. 16.44 Schéma uplatnění γ -inervace

Vlevo – svalové vřeténko odpovídá na γ -stimulaci, vpravo – bez stimulace γ -vlákny



Kontrakce svalu může být vyvolána buď **přímým podnětem** z alfa-motoneuronů, nebo **nepřímo – reflexně**, prostřednictvím podnětů z **gama-motoneuronů**.

Účelem této dvojí regulace svalové kontrakce je především zajištění přiměřeného svalového napětí a jeho řízení při různém zatížení svalu. Gama-systém se proto významně uplatňuje při posturálních reflexech, při udržování a řízení tonusu antigravitačních svalů. Prostřednictvím gama-systému se uplatňují vlivy extrakortikospinální.

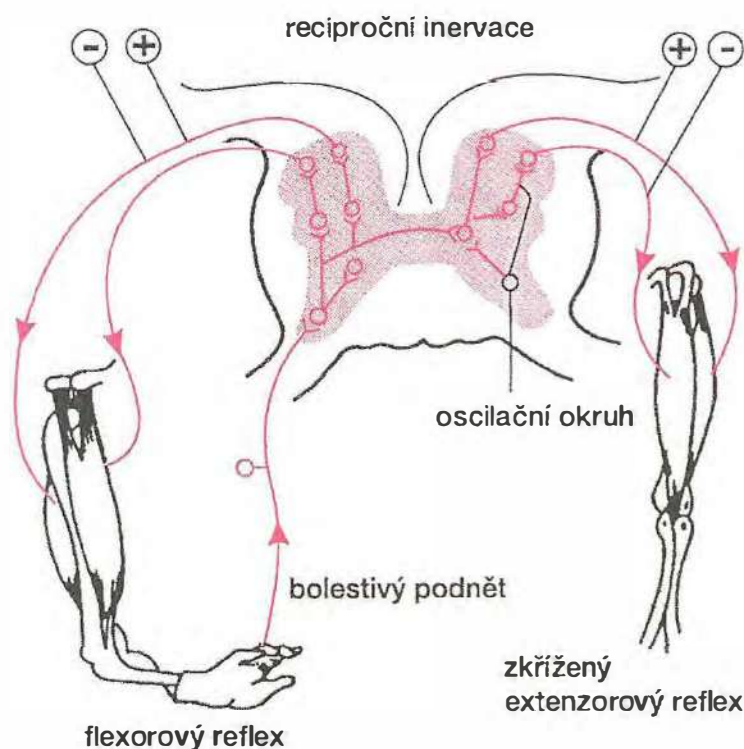
Gama-systém je řízen retikulární formací (především facilitační oblastí), jejímž prostřednictvím se uplatňují také regulační vlivy z mozečku, z bazálních ganglií a z mozkové kůry.

Reciproční inervace

Při každém pohybu musí být dokonalá souhra mezi jednotlivými svalovými skupinami. Při kontrakci agonistů (synergistů) se musí současně tlumit tonus antagonistů. Jinak by se nemohl uskutečnit žádný koordinovaný pohyb. Tento útlum, tzv. **reciproční inervace**, je řízen především činností míšních interneuronů (obr. 16.45). Reciproční inervace se uplatňuje u *zkříženého extenzorového reflexu*: flexe jedné končetiny, způsobená např. drážděním bolestivým podnětem, je provázena současnou extenzí končetiny druhé (obr. 16.45). To umožňuje zachování vzpřímeného postoje a rovnováhy. Tento reflexní děj je současně **základním prvkem lokomoce**. Při chůzi se pravidelně střídá flexe jedné končetiny s extenzí končetiny protilehlé.

Interneurony (vmezežené, interpolované neurony) představují integrační oblast páteřní míchy. Jejich těla jsou uložena v bazálních částech zadních rohů šedé hmoty míšní.

V interneuronech se facilituje nebo tlumí základní aktivita. Tím vzniká labilní stav umožňující rychlé výkyvy funkce. Interneurony zajišťují reciproční inervaci, iradiaci, cílenost pohybu atd. Současně mají velký význam při koordinaci základních reflexů spinálních (proprioceptivních a exteroceptivních) s úmyslnými pohyby, tj. s vlivy z vyšších oblastí CNS, především z mozkové kůry. Převážná většina informací, které dostávají motorické buňky, je zprostředkována a předem zpracována interneurony.



Obr. 16.45 Zkřížený extenzorový reflex

Interneurony jsou dvojího druhu: jedny jsou **excitační**, tj. uvolňují mediátor, který způsobuje depolarizaci subsynaptické membrány. Druhé jsou **inhibiční**, tj. jejich mediátor vede k hyperpolarizaci. Inhibiční interneurony zajišťují zpětnovazební a aferentně kolaterální útlum (obr. 6.46a). Patří k nim také *buňky Renshawovy*, charakterizované tím, že jsou drážděny kolaterálami vlastního motoneuronu, na který působí tlumivě (zpětná tlumivá vazba – rekurentní útlum). Interneurony jsou zvláště četné v místech, odkud je řízena činnost svalů horních a dolních končetin, tzv. **intumescence krční a bederní**. Činnost interneuronů je stále ovlivňována informacemi z vyšších regulačních systémů, zprostředkovanými sestupnými míšními drahami.

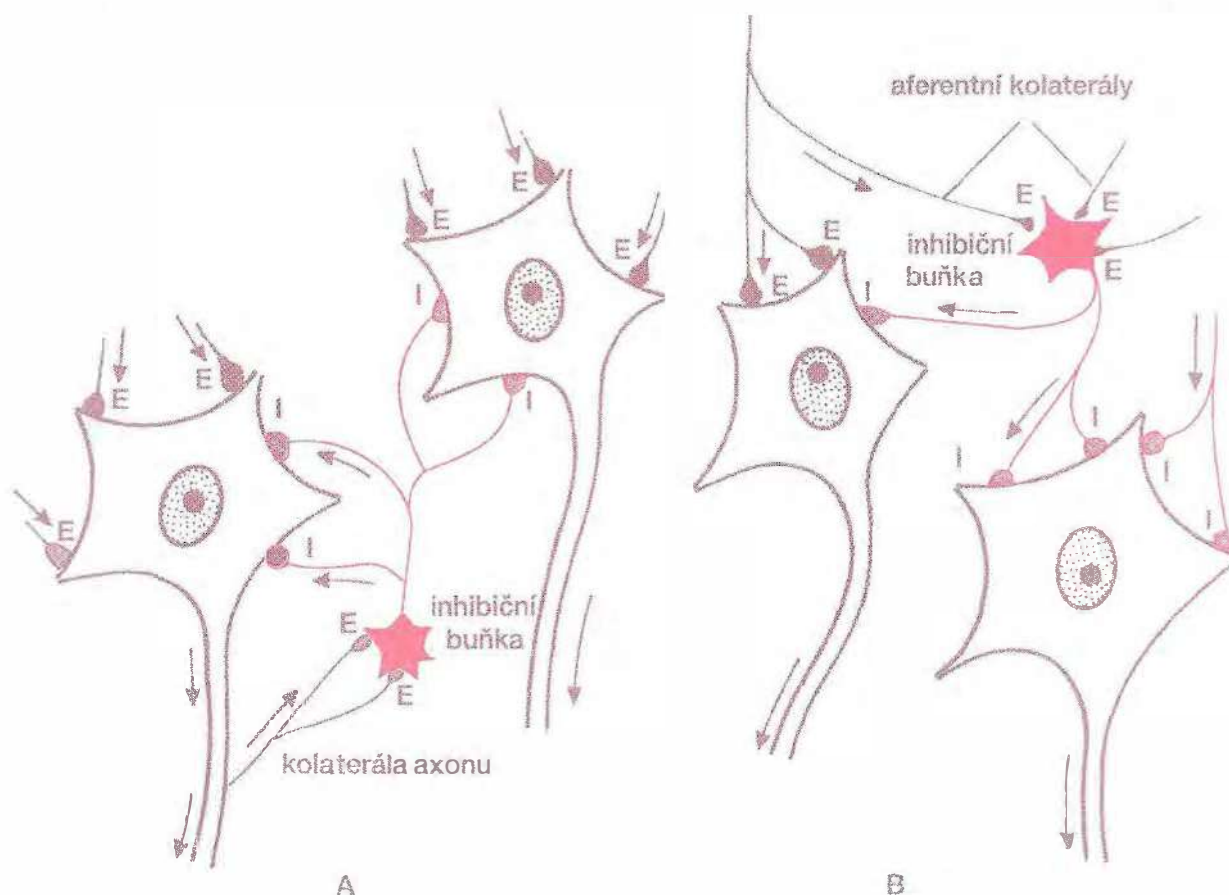
Činnost alfa-motoneuronů – Konečná společná dráha

Všechny nervové vlivy, které způsobují svalovou kontrakci, se uplatňují ve své konečné podobě prostřednictvím alfa-motoneuronů.

Míšní alfa-motoneurony dělíme na velké a malé. **Velké alfa-motoneurony** mají větší rychlost vedení vzruchu a inervují rychlá svalová vlákna (s krátkou kontrakční dobou 30–40 ms). **Malé alfa-motoneurony** vedou vzruch pomaleji a zásobují pomalá svalová vlákna (kontrakční doba 80–90 ms).

Na motoneurony jednoho míšního segmentu se sbíhá velké množství informací jak z proprioreceptorů a exteroceptorů, tak z jiných míšních segmentů a vyšších oddílů CNS (obr. 16.46b). Na povrchu každého z motoneuronů je průměrně 5500 synapsí. Podněty mají excitační a inhibiční charakter. Všechny tyto vlivy konvergují určují činnost alfa-motoneuronu. *Vlivy z vyšších oblastí CNS a z proprioreceptorů se tedy*

koordinují na úrovni spinální míchy, a to především činností spinálních interneuronů, a formují se do své konečné výstupní podoby funkcí alfa-motoneuronů. Alfa-motoneurony tedy představují konečnou dráhu mnoha řídicích somatických soustav.



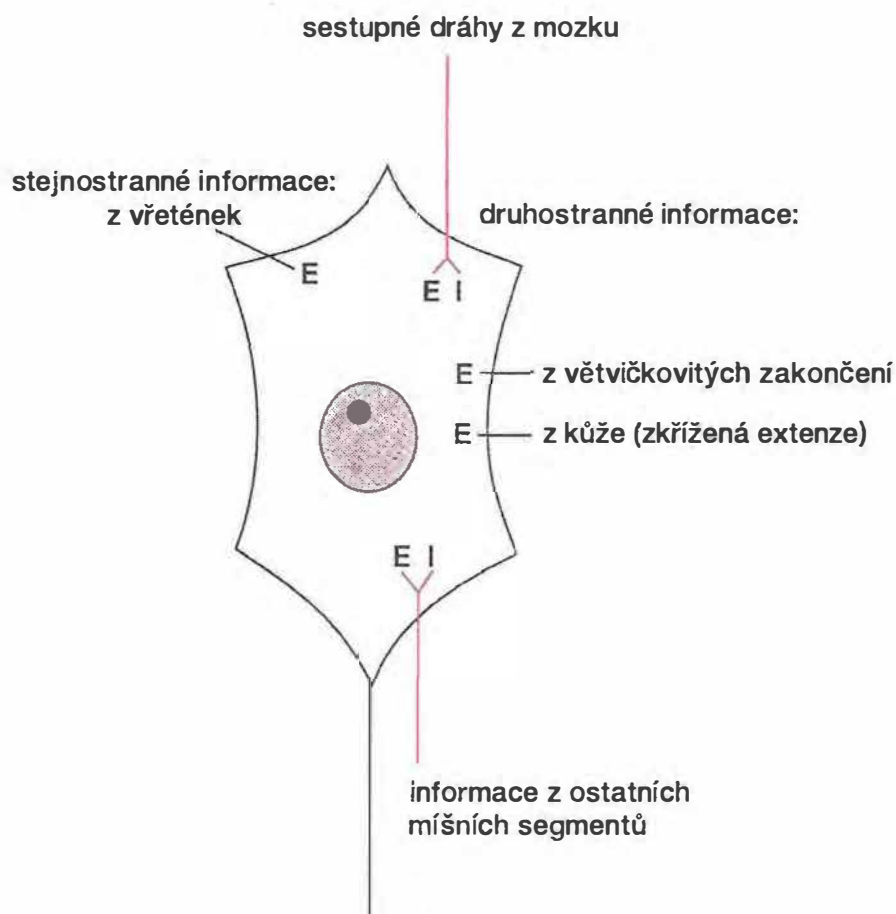
Obr. 16.46a Schéma obou typů funkčního řazení inhibičních neuronů

A – Uspořádání zpětnovazební (eferentní – kolaterální), B – Uspořádání dotředivě kolaterální (aferentně – kolaterální)

E – excitace, I – inhibice

Význam vyšetřování míšních reflexů

Funkční a strukturní vztahy mezi určitými míšními segmenty a příslušnými svalovými skupinami umožňují použít vyšetřování (proprioceptivních a exteroceptivních) reflexů (zda reflexní odpověď lze vybavit, jakou má intenzitu nebo charakter) v lékařské praxi pro zjišťování celistvosti reflexních oblouků, případně lokalizaci patologických procesů v míše. Kromě toho se za patologických stavů zpravidla vyskytuje reflexní zvýšení napětí v určitých svalových skupinách, což je významný diagnostický příznak. Tak např. zánět mozkových blan (meningitida) je provázen zvýšením tonusu šíjových svalů, zánět pobřišnice (peritonitida) je provázen zvýšením tonusu svalstva břišního. Tyto reflexní děje jsou samozřejmě účelovým obranným mechanismem, který brání pohybu, a tím dráždění zanícené tkáně („ochranný svalový korzet“).



Obr. 16.46b Schematické znázornění excitační (E) a inhibiční (I) podnětů motoneuronu pro extenzory

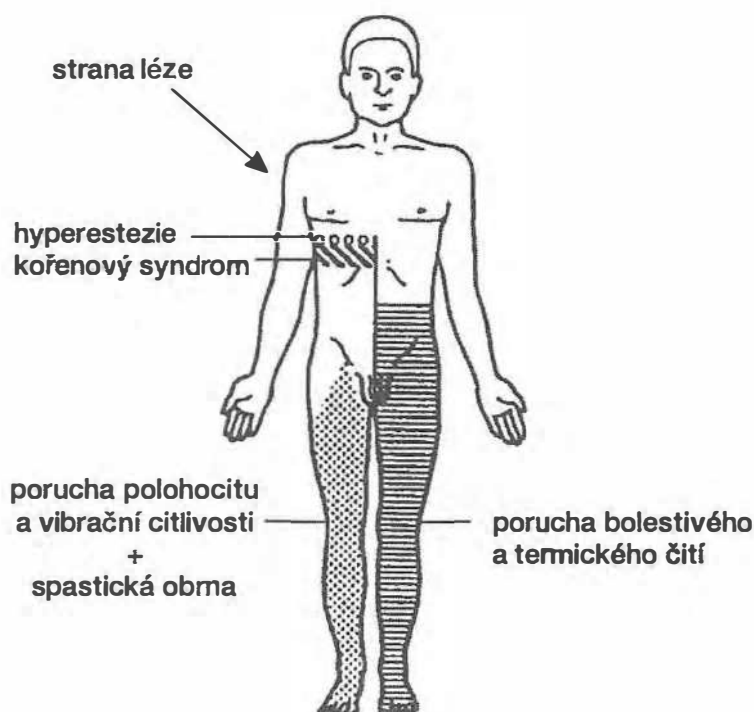
Spinální motorika při poškození míchy – míšní šok

Při **úplném** transverzálním přerušení míchy je pod místem poškození ztracena schopnost vykonávat volní pohyby a je vyražena veškerá citlivost. Bezprostředním následkem náhlého přerušení páteřní míchy, např. úrazem, je **míšní šok**, provázený úplným útlumem její činnosti z vyrazení vlivu vyšších oblastí centrálního nervového systému. Útlum reflexní činnosti (areflexie) spinální míchy je při šoku pouze dočasný, u člověka trvá průměrně 2–3 týdny. Výsledným obrazem po přerušení míchy je flexní spastická obrna. Míšní šok se nevyvine, jestliže transverzální míšní léze vzniká pomalu (např. z tlaku nádoru). Následkem je opět spastická obrna, která se však vyvíjí značně pomalu. Při **částečném** laterálním přerušení páteřní míchy se vyvine **Brownův-Sequardův syndrom** se změnami na obou stranách pod místem léze (obr. 16.47).

16.4.2.2 Řízení hybnosti mozkovým kmenem

Mozkový kmen – především retikulární formace (RF) – je centrem reflexní motoriky.

Prodloužená mícha a most Varolův jsou důležitými průchodícími a přepojovacími stanicemi dostředivých a odstředivých nervových drah, uplatňující se významně při řízení pro život nezbytných nepodmíněných reflexů: dýchacích, srdečních, cévních a trá-



Obr. 16.47 Brownův-Sequardův syndrom při transverzální lézi páteřní míchy vpravo

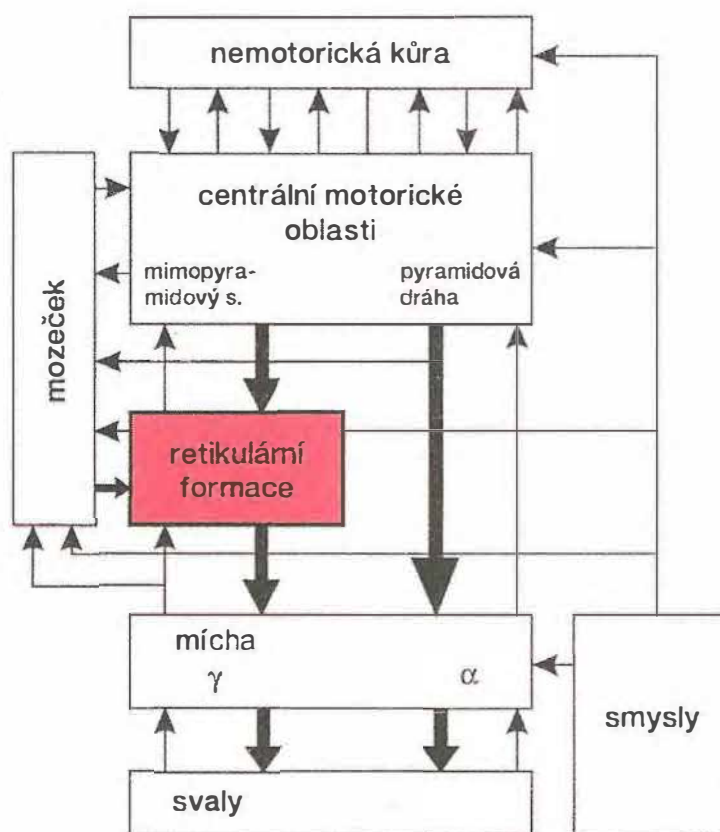
vicích, jsou zde uložena jádra V.–XII. hlavového nervu, která – kromě funkce senzitivní, sekreční a motorické (mimika, fonace, řeč) – umožňují obranné reflexy: kašel a kýchání, zvracení, reflexy korneální a okulokardiální.

Střední mozek má především význam pro udržení vzpřímené polohy těla. Dále jsou v něm jádra III. a IV. hlavového nervu (okohybné nervy) a je ústředím orientačních zrakových a sluchových reflexů (otáčení hlavy a těla na světelný a sluchový podnět). Retikulární formace středního mozku (spolu s RF prodloužené míchy, mostu a mezi-mozku) tvoří důležité podkorové ústředí, významné pro hybnost a pro difuzní aferentaci vzruchů z čidel do vyšších částí CNS.

Podíl retikulární formace na řízení motoriky

RF tvoří velmi důležitý integrační funkční systém. Má mnoho vztahů jak k nejvyšším oblastem mozku včetně mozkové kůry, tak i k činnosti spinální míchy. Podle toho se dělí na tzv. **vzestupný** (ascendentní) a **sestupný** (descendentní) **systém RF**. RF řídí mnoho funkcí somatických a autonomních a vzájemně je koordinuje. Buňky RF mají i schopnost vytvářet vzruchy **automaticky**, tj. bez vnějších podnětů. Za fyziologických podmínek je však vzruchová aktivita výrazně ovlivňována jinými oblastmi CNS (viz kap. 6 a 7).

Zapojení RF do řízení motoriky zachycuje obr. 16.48. V míše ovlivňuje jak činnosti *alfa-motoneuronů*, tak i *gamma-motoneuronů*; RF se tedy účastní jak řízení úmyslných, tak i neúmyslných pohybů. Funkčně se sestupný systém RF dělí na dvě oblasti: facilitační a inhibiční.



Obr. 16.48 Blokové schéma zapojení retikulární formace do centrálního řízení motoriky

Facilitační oblast je aktivována ze:

- statokinetického čidla,
- vestibulárního mozečku,
- kolaterál specifických sensorických drah,
- mozkové kůry.

Facilitační oblast zvyšuje dráždivost míšních center somatických reflexů. Facilitačně působí především na reflexní tonus antigravitačních svalů, zatímco tonus flexorů většinou tlumí. Facilitační účinek RF se uplatňuje prostřednictvím interneuronů. Jeho vlivem se zvyšuje dráždivost motorických neuronů a aktivuje se jejich počet. Facilitační oblast má velký význam pro *udržení vzpřímeného postoje a polohy těla vůbec.*

Inhibiční oblast je aktivována:

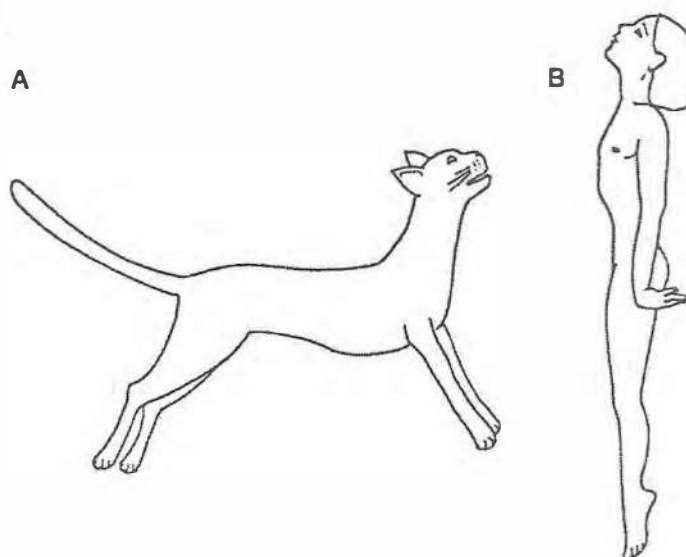
- spinálním mozečkem,
- bazálními ganglii,
- mozkovou kůrou.

Tato oblast RF tlumí míšní reflexy, a to především reflexní tonus extenzorů. Má tlumivý vliv i na úmyslné pohyby.

Decerebrační rigidita

Význam součinnosti retikulární formace s vyššími oddíly CNS pro zajištění náležitého tonusu antigravitačních svalů názorně demonstruje přerušení mozkového kmene v lamina quadrigemina při zachování vestibulárních jader. Tím se vyřadí vlivy z vyšších oddílů CNS, které aktivují inhibiční oblast, takže nastane převaha facilitačního systému RF nad systémem inhibičním. V důsledku toho stoupne tonus extenzorů, zatímco jejich antagonisté jsou ochabli. Tento stav decerebrační rigidity, popsáný poprvé u kočky, nazval Sherrington „karikaturou stoje“: končetiny jsou strnule nataženy, hlava zvrácena dozadu, ocas zdvižený. U lenochoda, pro jehož základní postoj jsou rozhodující flexory, se decerebrační rigidita projeví stočením do klubíčka. Také u člověka je při poškození lamina quadrigemina, např. úrazem, infekcí, nebo nádorem extenzorová rigidita vyznačena především na dolních končetinách, které jsou nataženy a stočeny dovnitř. Horní končetiny jsou sice rovněž nataženy, ale zvýšeným tonem flexorů jsou současně drženy v pronaci (obr. 16.49).

Obr. 16.49 Decerebrační rigidita u kočky (A) a u člověka (B)



Postojové reflexy

Základem reflexní motoriky je posturální aktivita, jejímž rozhodujícím prvkem je kontrakce antigravitačního svalstva (fyziologických extenzorů). Výchozí **svalový tonus** je udržován na určité úrovni především exteroceptivními a propioceptivními spinálními reflexy, gama-systémem a RF. Posturální reflex se může týkat:

1. *omezené části těla*, např. jedné končetiny (tzv. **lokální statické reakce**); např. dráždění taktilních receptorů na plosce nohy a současně propioceptorů v mm. interossei při opření nohy o podložku, zvyšuje reflexně tonus svalů téže dolní končetiny tak, že se stává pevnou oporou, která snadno unese hmotnost celého těla.

Velký význam při lokálních statických reakcích má vliv gravitace, tj. váha končetiny a celého těla. Při těchto reflexech není zvýšen pouze tonus extenzorů. Má-li být kloub pevně fixován (např. kolenní kloub při stoji), musí nastat také současná a přiměřená kontrakce protilehlých svalových skupin, tj. flexorů.

2. *více končetin* (tzv. **segmentální statické reakce**); typickým příkladem je zkřížený extenzorový reflex jako základní prvek lokomoce.
3. *svalstva více končetin, šíje a trupu* (tzv. **celkové statické reakce**); aferentace z šíjových svalů vyvolává *tonické šíjové reflexy*, ze statického čidla vede k *tonickým labyrintovým reflexům* a z kinetického čidla vyvolává *fázické, čili zrychlovací, labyrintové reflexy*.

Pro uplatnění tonických a fázické labyrintových reflexů je nezbytně nutná integrační funkce retikulární formace mozkového kmene.

Tonické reflexy labyrintové mají základní význam pro udržení vzpřímeného postoje v klidu. Fázické labyrintové reflexy, vyvolané drážděním kinetického čidla, pomáhají zajišťovat postoj při rychlých a rozmanitých pohybech. Pohyb hlavy určitým směrem zpravidla předchází pohybu těla. Tak čidlo kinetické informuje CNS o změně rovnováhy dříve, než tato skutečně nastane. Tím umožňuje nejen účelné, ale také velmi rychlé a pohotové uplatnění všech kompenzačních mechanismů.

Kinetické čidlo, jako zdroj informací o pohybech hlavy, je také velmi důležité pro **řízení činnosti okohybných nervů**, a tím i okohybných svalů. Zajišťuje tak neúmyslné fixační mechanismy oka. Vztah kinetického čidla k řízení okohybných svalů je zvláště výrazný při nadměrném nebo nepřiměřeném dráždění statokinetického čidla a projevuje se jako nystagmus.

Vzpřimovací reflexy

Představují vyšší koordinaci statických reakcí, se kterými mají shodnou aferentaci. Základní význam pro jejich řízení má činnost RF, zvláště v oblasti středního mozku, a informace ze statokinetického čidla o přesné poloze a pohybech hlavy v prostoru. Regulujícím podnětem je stálý směr působení **gravitace**.

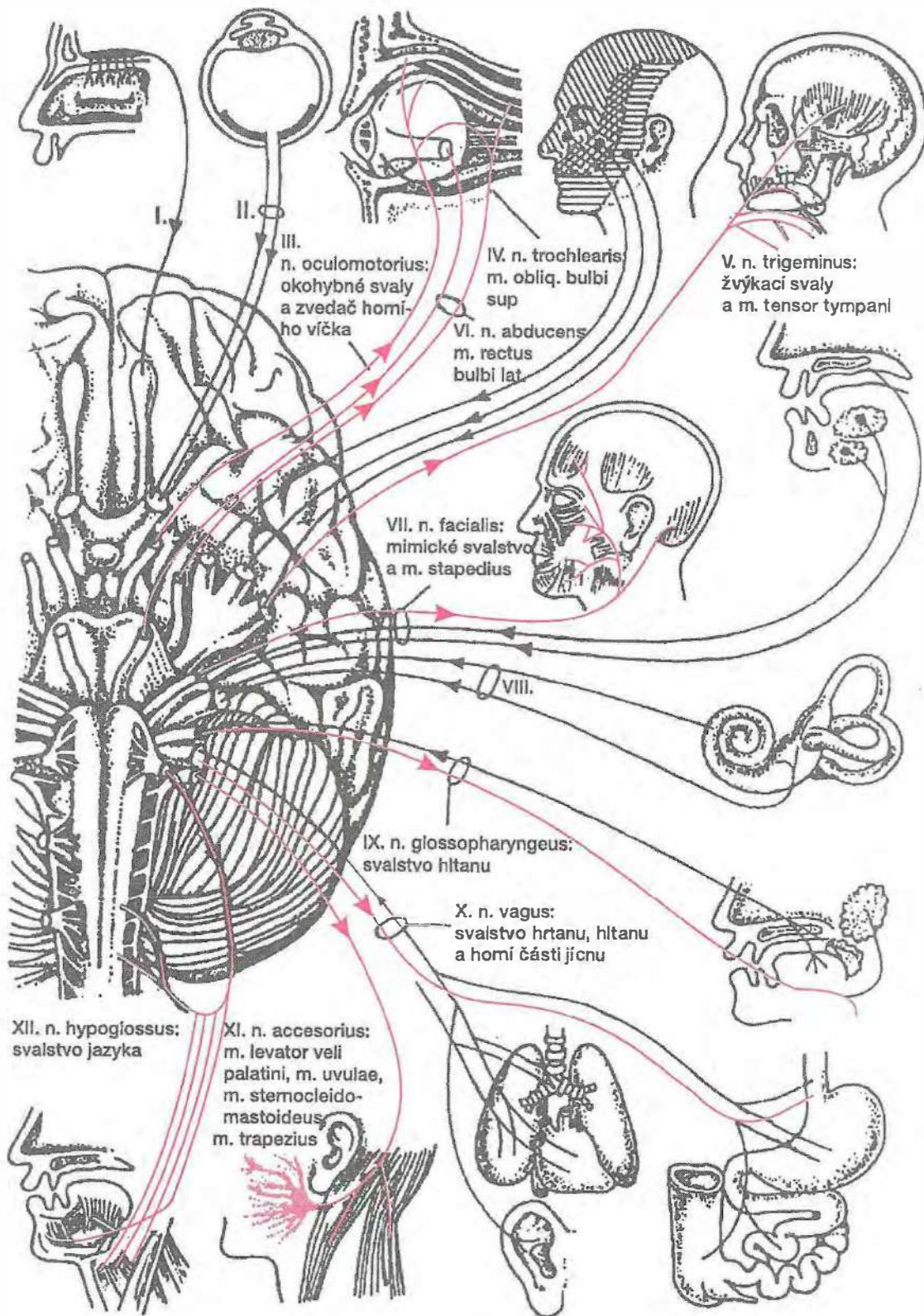
Změna polohy hlavy vede ke změně působení hmotnosti statolitů, a tím k dráždění smyslových buněk ve statických makulách. Informace o těchto změnách upravuje tonus šíjového svalstva tak, že hlava, resp. statické čidlo, se vrací do původní, tj. vzpřímené polohy. Přitom jsou současně drážděny proprioreceptory v šíjových svalech. Informace o změně tonusu těchto svalů způsobuje přes sestupný systém RF upravení svalového tonusu antigravitačních svalů končetin a trupu tak, aby vyvážení těžiště těla odpovídalo poloze hlavy. Vzniká řetězová reakce, v níž má primární význam činnost statického čidla, resp. poloha hlavy, vzhledem k působení zemské tíže.

Informace z taktilních exteroceptorů vzbuzuje tzv. **tělové vzpřimovací reflexy**. Působí na tonus šíjového svalstva i na tonus svalstva trupu a končetin.

Podkorové regulační systémy nemohou samy o sobě zajistit u člověka vzpřímenou polohu. K jejímu dokonalému řízení je nezbytně nutná také činnost mozkové kůry.

16.4.2.3 Motorické funkce hlavových nervů

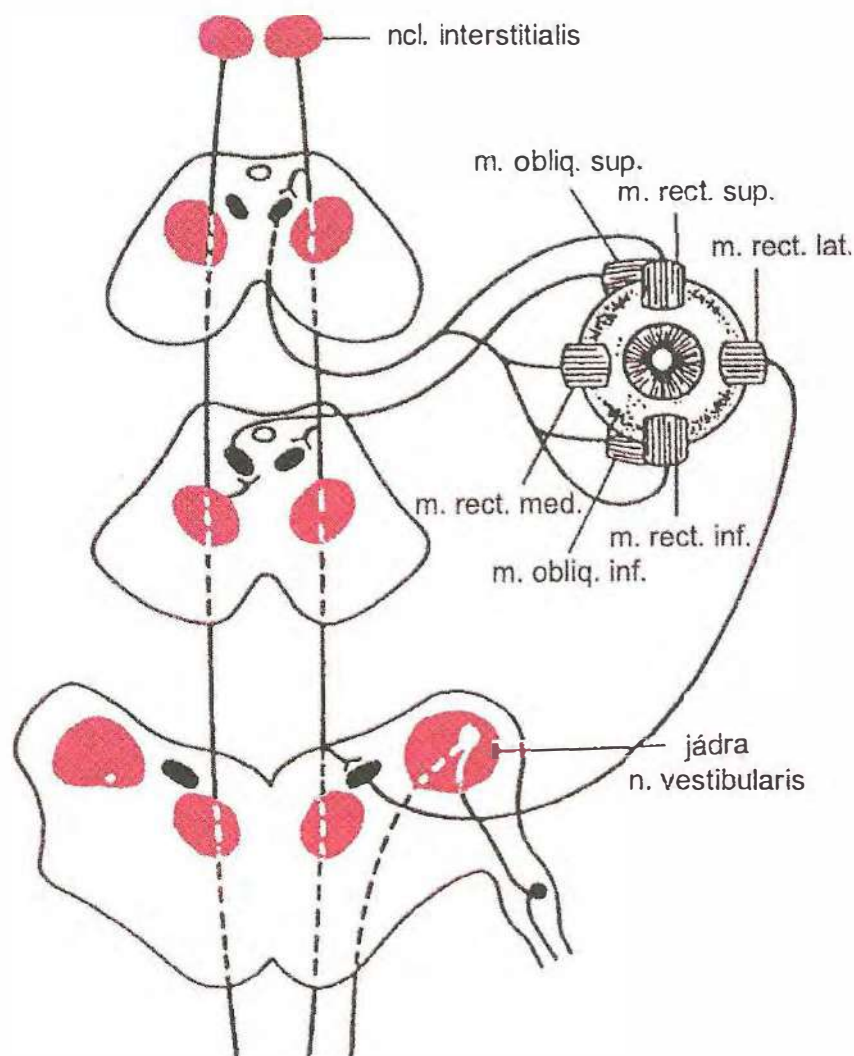
Motorické funkce hlavových nervů jsou v přehledu na obr. 16.50. Důležité motorické funkce zajišťují okohybné nervy. Funkce všech okohybných nervů je přesně koordi-



Obr. 16.50 Motorické funkce hlavových nervů (vykresleno červeně)

nována. Párové jádro n. III. spolu s jádry n. IV. a VI. řídí přesně a jemně pohyby očních bulbů tak, aby nazíraný předmět byl stále fixován a současně, aby se zrakové osy obou očí promítaly na žlutou skvrnu, tj. do místa nejostřejšího vidění. Nepárové (Perlioovo) jádro n. III. a colliculi superiores zajišťují **konvergenci** očí.

Pro fixaci obou zrakových os na zvoleném bodu má velký význam informace o pohybech hlavy, kterou zajišťuje kinetické čidlo. Ani při nejrychlejších pohybech hlavy v nejrůznějších směrech se nevychýlí zrakové osy od pozorovaného předmětu, ale naopak stále udržují fixační bod. Vzniká tzv. **kompensační postavení očí** (obr. 16.51) zajišťované **neúmyslnými fixačními mechanismy**. Volní řízení očních pohybů zajišťuje mozková kůra na základě současného kompletního zhodnocení a porovnání především podnětů zrakových, ale i sluchových, taktilních, čichových atd. s předchozí zkušeností. Děje zajišťující výslednou projekci zrakových os se nazývají **úmyslné fixační mechanismy**.

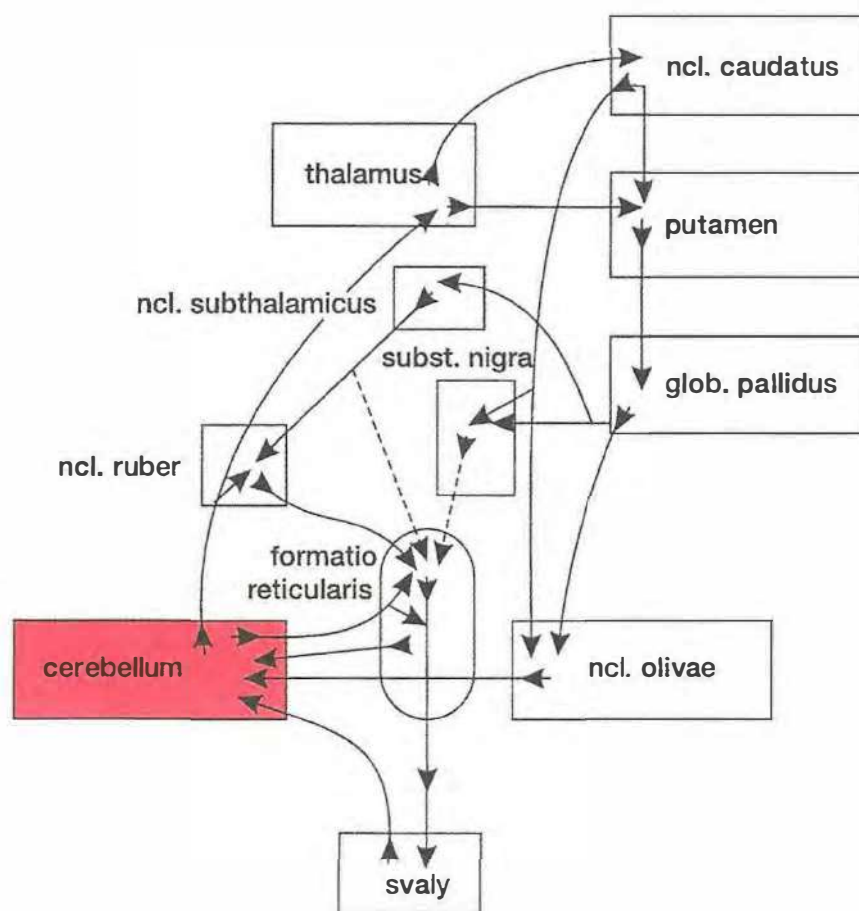


Obr. 16.51 Spojení zajišťující kompenzační postavení očí

16.4.2.4 Podíl mozečku na řízení opěrné motoriky

Mozeček je důležitým *integračním a koordinačním centrem reflexní, mimovolní hybnosti i úmyslných pohybů* (viz obr. 16.40). Optimalizaci hybných reflexů polohy zajišťuje vestibulární a spinální část mozečku.

Vestibulární mozeček je nutný k udržování vzpřímené polohy těla. Integruje informace ze statokinetického čidla se signály z proprioreceptorů a z mozkové kůry. Společně s retikulárním systémem (aktivuje sestupný facilitační systém retikulární formace – obr. 16.52) zajišťuje vzpřimovací reflexy. Jeho poškození vede k těžkým poruchám rovnováhy. Řízení úmyslných pohybů je však přitom jen málo změněno.



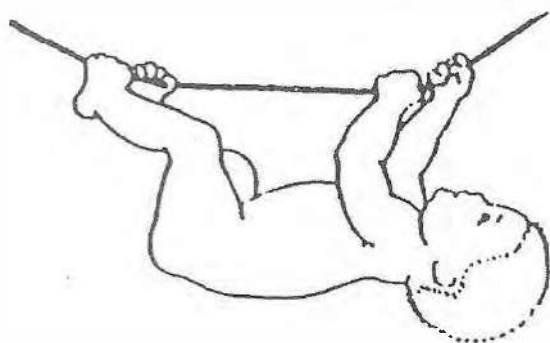
Obr. 16.52 Schéma účasti mozečku při řízení somatických funkcí na úrovni extrakortikospinálního a retikulárního systému

Spinální mozeček analyzuje především informace z proprioreceptorů, tj. pohyby svalů a svalový tonus. Má proto úzký vztah k řízení svalového napětí. Řídí rovnováhu mezi podrážděním a útlumem na úrovni proprioreceptivních reflexů. Působí na ně tlumivě, zvláště na antigravitační svaly.

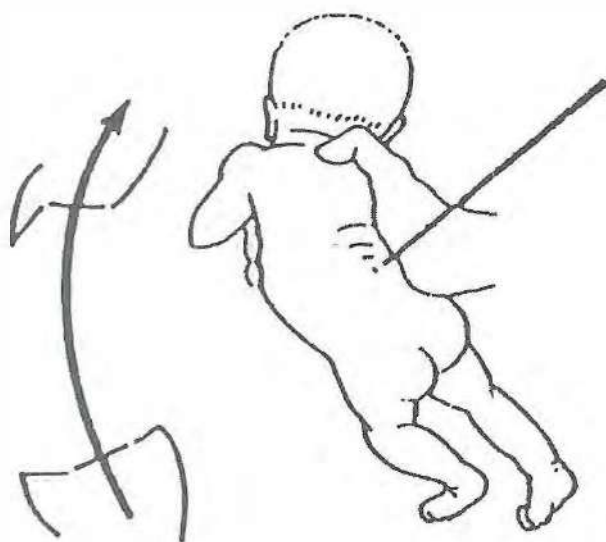
Spinální mozeček aktivuje inhibiční sestupný systém retikulární formace (obr. 16.52). Tento vliv je stejnostranný.

16.4.2.5 Postnatální vývoj opěrné motoriky

Vývoj motoriky probíhá ve čtyřech stádiích. Novorozenec reaguje velice záhy, již kolem 10. dne po narození, na zvuky: mrknutím, pláčem, případně rozhozením paží. Zejména reakce paží je typická, a ač se podobá dyskinezím, je zcela fyziologická. Na rozbaleném dítěti vidíme, že se vlastně jedná o nekoordinovaný pohyb všech čtyř končetin – tzv. **holokinetické stádium hybnosti** (1) (holos = řecky celý). Reakci lze dobře vyvolat podtržením podložky (Moroova zkouška) nebo stiskem epigastria. V holokinetickém stadiu je i sací reflex provázen hromadným reflexem pokrmovým (dítě se na krmení „celé třese“). Podráždění pokožky zvyšuje pohotovost ke svalové kontrakci: výrazný je reflektorický úchop (obr. 16.53), různé umístovací reflexy (opření nohy o podložku; lokomoční mechanismy ve visu), lumbální (Galantův) reflex (obr. 16.54).



Obr. 16.53 Úchopový reflex na horních a dolních končetinách novorozence, který mu umožní udržet se i delší dobu na provaze



Obr. 16.54 Galantův reflex u novorozence. Únik od dráždivého podnětu prohnutím páteře do strany.

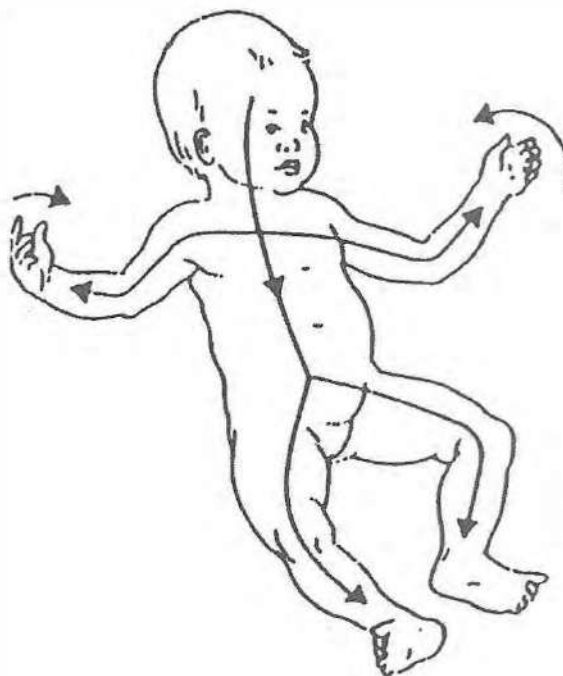
Na počátku kojeneckého období (ve 2. měsíci) dítě zvedá hlavičku a chvíli ji drží i v poloze na bříšku („pase koníčky“). To odpovídá vyrovnávání hlavičky při trakční zkoušce. Tento **labyrintový vzpřimovací reflex** hlavy je vývojově nejdůležitějším reflexem opěrné motoriky dítěte. Od konce druhého postnatálního měsíce již kojeneček

pohybuje samostatně i jednou končetinou – tzv. **monokinetické stadium hybnosti** (2) (monos = řecky jediný), ale pohyby ještě nemají směr a řízení. Monokinetické stadium trvá do konce pátého postnatálního měsíce. V poloze na břicho kojenec zvedá hlavičku (Landau I), kterou při posazování už krátce udrží. Nastupují „střemhlavá“ (při přiblížení kojence horní částí těla k podložce dítě vztahuje ručky) a „padáková“ reakce (kojenec spuštěný nohama k podložce rozpažuje). Objevuje se souhra ruka-ústa. Po 4. měsíci se dítě dovede již obrátit ze zádiček na břicho. Zvolna se počíná uplatňovat cílená motorika.

Při vývoji kojenecké motoriky lze tedy prokázat tzv. *princip vývojového gradientu* (obr. 16.55), tj. postupné ovládnutí jednotlivých částí těla podle tělesného růstu:

1. *kefalokaudální směr* naznačuje, že ovládnutí těla postupuje od hlavy k patě (nejdříve začíná dítě ovládat šíjové svalstvo – zvedá hlavičku, pak osově svalstvo – vyrovnává nejprve krční a později i bederní část páteře, následuje lezení po kolenou, aby se nakonec postavilo na plošky nohou – viz tab. 16.2 a obr. 16.2),
2. *proximální směr* vyjadřuje, že pohyby začínají nejdříve v pletencích a teprve později přecházejí na zápěstí a prsty, resp. na chodidla,
3. *ulnoradiální směr* naznačuje posun od reflexního úchopu po špetku.

Obr. 16.55 *Princip vývojového gradientu*

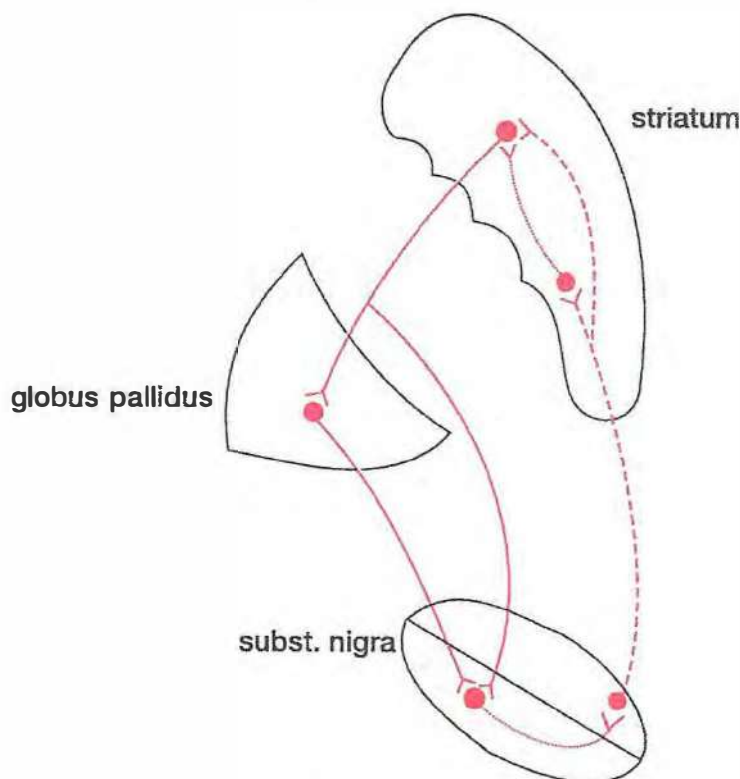


16.4.3 Cílená motorika

Nejdůležitější složkou somatických funkcí vyšších živočichů jsou cílené úmyslné pohyby. U člověka jsou také základním předpokladem všech funkcí společenských, tj. řeči a práce: vzájemného dorozumívání, sdělování zkušeností a aktivních zásahů do zevního prostředí. Proto se také někdy mluví o úmyslných pohybech jako o „volní“ činnosti. Cílené pohyby představují tzv. **motorický systém úmyslného pohybu**, řízený činností bazálních ganglií, mozečku (korového mozečku) a mozkové kůry.

16.4.3.1 Podíl bazálních ganglií na řízení motoriky

Bazální ganglia (BG) jsou objemné podkorové útvary s neobyčejně pestrou enzymovou a mediátorovou výbavou (prokázáno bylo nejméně osm přenašečů; hlavní systémy zachycuje obr. 16.56). BG se podílejí jednak na řízení motoriky, jednak na kognitivních funkcích. Dostávají vstupní informace nejen z rozsáhlých kortikálních oblastí (motorických, somatosenzitivních i asociačních), ale i z talamu a z mozkového kmene.

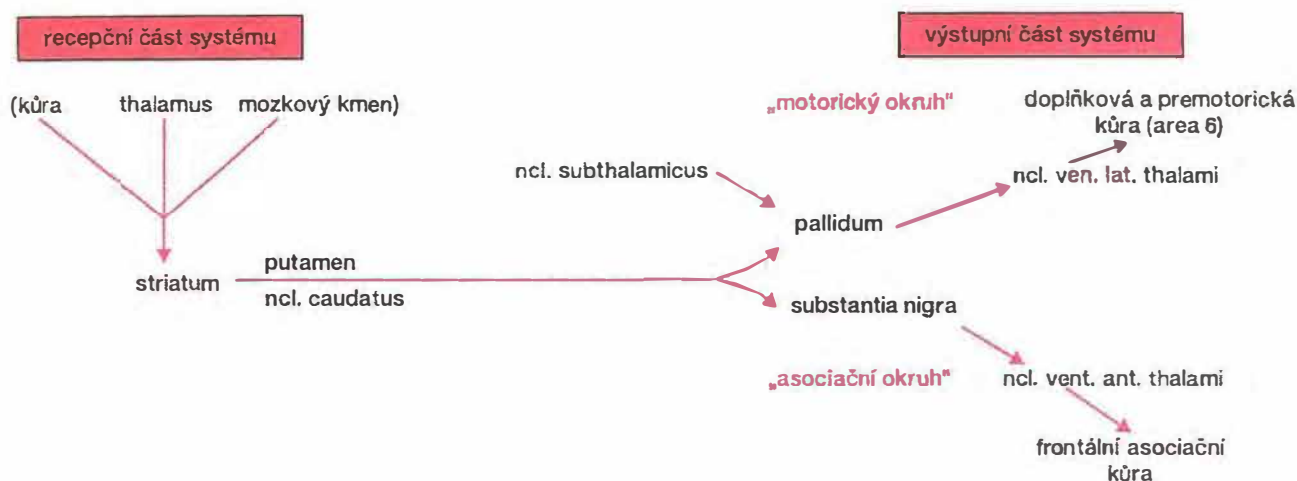


Obr. 16.56 Dopaminergní (-----), cholinergní (······) a GABAergní (____) neurony v bazálních gangliích

Motorický výstup ovlivňují BG téměř výlučně prostřednictvím složitého korového mechanismu, zatímco jejich nejkaudálnější spoje končí v mezencefalu. Rozhodující jsou projekce do talamu (obr. 16.57).

Vzhledem k neobyčejné strukturní, funkční a chemické heterogenitě striatopalidového komplexu a vzhledem k paralelním spojením mezi jednotlivými částmi okruhu, nelze očekávat, že by činnost těchto struktur bylo možno vyjádřit v kategoriích jednoduchých funkcí.

Obecným rysem činnosti BG je jejich **tlumivý vliv** na motoriku. Zřejmě se uplatňují dvě cesty: *zpětnovazebná* (přímý vliv na činnost neuronů mozkové kůry) a *dopředná* – útlum korové výstupní informace v oblasti retikulární formace a míšních reflexů (obr. 16.58). V obou případech BG upravují (modulují) výstupní informace z motorického kortexu, a to z velké míry dříve, než dospějí k alfa-motoneuronům



Obr. 16.57 Schéma uplatnění bazálních ganglií na řízení hybnosti cestou „motorického“ a „asociačního“ okruhu

předních rohů míšních, tj. ke konečné společné dráze (viz kap. 16.4.2.1). Přitom elektrofyziologická sledování ukázala, že většina neuronů ve striatu zvyšuje svoji vzruchovou aktivitu již před začátkem pohybu. To samozřejmě vede k úvaze o možné účasti bazálních ganglií na **programování pomalých a ustálených pohybů**.

V selekci jednání se BG uplatňují nejen regulací motoriky („motorický okruh“), ale zřejmě i zajišťují přístup motivačních, emočních a paměťových center k motorickým mechanismům chování („komplexní asociační okruh“ – viz obr. 16.57). To znamená, že BG spolurozhodují o tom, které behaviorální složky budou realizovány a které budou potlačeny.

Klinické zkušenosti i experimentální nálezy ukazují, že vývojově starší pallidum se účastní na řízení svalového napětí, zatímco mladší striatum má vztah k řízení celkových, rozsáhlých pohybů (tab. 16.5 a 16.6). Striatum se kromě regulace motoriky účastní i tzv. vyšších funkcí, jako jsou funkce kognitivní, řečové a paměť.

Tab. 16.5 Spontánní aktivita projekčních neuronů bazálních ganglií

<i>struktura</i>	<i>aktivita</i>	<i>změna</i>
striatum	malá	mění se při pomalých pohybech končetin
pallidum	velká	mění se při postulárních reakcích
substantia nigra (pars reticulata)	velká	mění se při pohybech v orofaciální oblasti

Tab. 16.6 *Funkce bazálních ganglií*

<i>struktura</i>	<i>funkce</i>
striatopalidový komplex	monitorování a výběr optimálního vzorce svalové aktivity vedoucí k co nejsnazšímu dosažení cíle; funkcí komplexu není realizace automatických pohybů ani určování základních parametrů pohybu; účast na řízení svalového tonu
striatum: – stimulace – léze	– inhibice naučených pohybů, poruchy paměti – hyperaktivita, zvýšená dráždivost, výbušné chování, mimovolné pohyby (chorea)
pallidum: – stimulace – léze	– třes kontralaterálních končetin, otáčivé pohyby hlavy a trupu, kontralaterální pohyby očních bulbů – zpomalení pohybů, akinéze, poruchy pohybové iniciace, apatie, zvýšená dráždivost

Poruchy činnosti bazálních ganglií u člověka

Vyřazení tlumivého vlivu bazálních ganglií (zejména striata) vede k hyperkinezím atetoidního a choreiformního typu. Bazální ganglia jsou postihována řadou onemocnění, jejichž etiologie je pestrá (infekce, působení toxinů, geneticky vázaná onemocnění, degenerativní procesy). Z toho vyplývá i velmi pestrý klinický obraz. Podle převažujících klinických příznaků rozlišujeme dva syndromy:

1. Syndrom hyperkineticko-hypotonický

Vzniká při poškození striata a je charakterizován nadměrnými nepřírozenými a neúčelnými pohyby a snížením svalového tonusu. Elementární posturální reflexy jsou vyhaslé. K tomuto syndromu patří chorea, myoklonie (u obou je více postižen ncl. caudatus), atetóza (léze v ncl. lentiformis) a hemibalismus (léze v ncl. subthalamicus). Geneticky podmíněná Huntingtonova chorea je charakteristická choreiformními pohyby a progresivní demencí. Postiženo je více kaudatum a dorzální části putamen. Dochází k degenerativním změnám cholinergních interneuronů a GABAergních a peptidergických projekčních neuronů.

2. Syndrom hypokineticko-hypertonický (Parkinsonův)

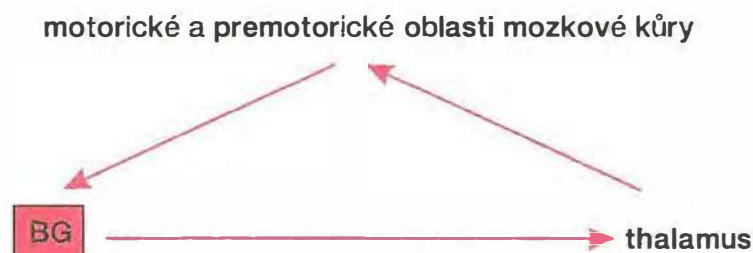
Vzniká při poškození substantia nigra a je charakterizován výrazným zvýšením svalového napětí (rigiditou), snížením a ochuzením hybnosti a mimiky (výraz masky) a kladovým třesem (třes mizí ve spánku). Elementární posturální reflexy jsou zvýšeny. Závažnou příčinou tohoto syndromu je dysfunkce nigrostriatového systému, která je podmíněna neuronální degenerací v substantia nigra (pars compacta) a následným poklesem hladin dopaminu ve striatu. Pokles hladiny dopaminu se může pravděpodobně projevit i v činnosti vnitřního segmentu palida. Aplikace L-dopy, která prochází hema-

toencefalickou bariérou a ve striatu je konvertována na dopamin, zmírňuje symptomatologii tohoto onemocnění, ale neovlivňuje další průběh degenerativního procesu.

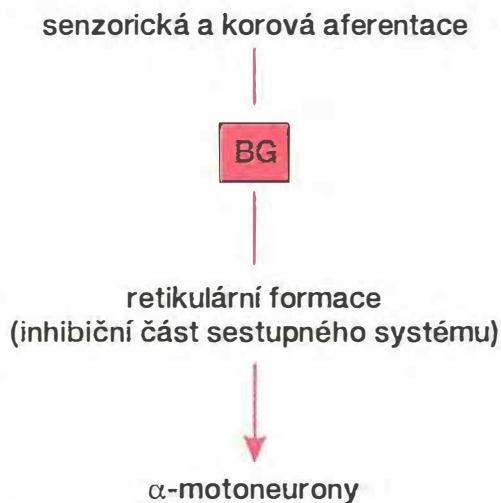
Pro další patofyziologické a klinické úvahy vedoucí k úplnějšímu pochopení činnosti bazálních ganglií v normě i za patologických podmínek je třeba si uvědomit velké množství mediátorových interakcí, které vznikají zvláště ve striatu. Je to především rovnováha mezi dopaminem (katecholaminy) a acetylcholinem, která je nutná pro normální průběh extrapyramidových funkcí, a interakce mezi GABA a dopaminem a GABA a acetylcholinem.

Ve zcela obecné rovině se při řízení somatických funkcí uplatňuje velké množství zpětných vazeb, které se účastní regulací od nejjednodušších proprioreceptivních reflexů až po nejsložitější úmyslné pohyby. Složitost zapojení v okruhu bazálních ganglií a velké množství zpětných vazeb dává možnost vzniku různých oscilačních okruhů. Jednou z funkcí bazálních ganglií je tyto funkční oscilace tlumit (obr. 16.58). Poruchy činnosti bazálních ganglií se proto mimo jiné projevují patologickými oscilacemi, tj. např. třesem, klonusem apod.

1. zpětnovazebná cesta



2. dopředná cesta



Obr. 16.58 Schéma tlumivého vlivu bazálních ganglií na motoriku

16.4.3.2 Podíl talamu na řízení motoriky

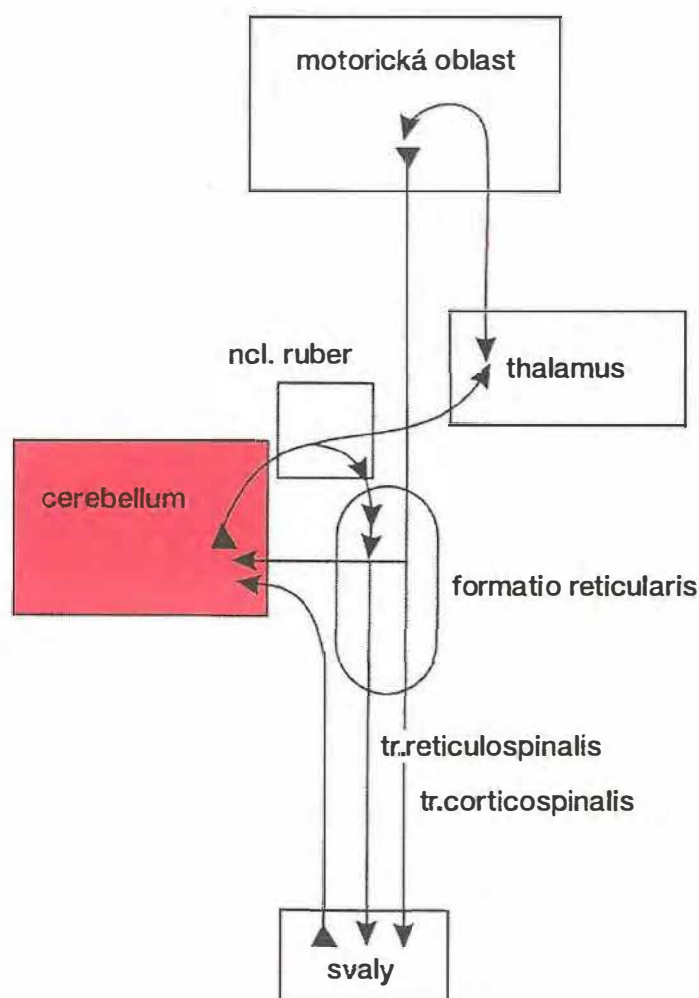
Talamus je složitá diencefalická struktura, jejíž hlavní funkcí je integrace signálů z míchy, mozkového kmene, mozečku, bazálních ganglií a z mozkové kůry a jejich další převod zpět do neokortexu a bazálních ganglií (viz obr. 16.40). Z elektrofyziologických studií vyplývá, že se v talamických jádrech a přímo na jednotlivých neuronech významně uplatňují integrační pochody.

Několik talamických jader má velmi těsný vztah k motorickým funkcím. Jsou to ta, která jsou přepojovací stanicí mezi bazálními ganglii, mozečkem a mozkovou kůrou, nebo mezi retikulární formací a bazálními ganglii (viz obr. 16.57). Patří k nim např. ncl. ventralis anterior, ncl. ventralis lateralis a intralaminární (nespecifická) jádra talamu. Jejich stimulace jen ojediněle vyvolává pohyby (i u lidí), ale výrazně mění mimovolní motorickou aktivitu. Při poškození motorických jader talamu vzniká mírná ataxie. Z neurochirurgické praxe je známo, že zásahů do specifických nesenzorických jader talamu se využívá při léčbě svalové rigidity. Proto někteří autoři považují za správné řadit tato talamická jádra k motorickému systému.

16.4.3.3 Podíl mozečku na řízení cílené motoriky

Tuto funkci zabezpečuje cerebrální (korový) mozeček, a to díky svým vztahům ke kortikospinálnímu systému (obr. 16.59). Cestou RF přicházejí do mozečku také informace z interoreceptorů a exteroceptorů. V kůře neocerebela byla prokázána rovněž somatotopická organizace (obr. 16.60), i když zdaleka ne tak přesná jako v motorické (viz kap. 16.4.3.5) a somatosenzorické (viz kap. 16.3) oblasti mozkové kůry. Určité svalové skupiny a oblasti kožního povrchu se promítají do určitých oblastí kůry mozečku.

Příslušná aferentace přichází do mozečkového kortexu šplhavými a mechovými vlákny. Šplhavá vlákna jdou přímo k Purkyňovým buňkám (zdá se pravděpodobné, že jedno vlákno řídí jednu buňku) a nastavují hladinu jejich dráždivosti. Mechová vlákna směřují ke granulárním buňkám. To jsou jediné buňky v mozečkové kůře, které mají excitační povahu a vytvářejí excitační synapse s dendrity Purkyňových, košíčkových, hvězdicových a Golgiho buněk. Neurony hvězdicových, košíčkových a Golgiho buněk působí pak inhibičně na Purkyňovu buňku. Sama Purkyňova buňka je výlučně inhibiční neuron. Znamená to, že **v mozečkové kůře je prakticky všechna excitace přeměněna na inhibici** (obr. 16.61). Axony Purkyňových buněk pak jako jediné převádějí výslednou informaci jednak do mozečkových jader, jednak přímo do jádra vestibulárního. Zvýšená vzruchová aktivita Purkyňových buněk vede k inhibici mozečkových a vestibulárních jader, snížená aktivita Purkyňových buněk (činností košíčkových, hvězdicových nebo Golgiho neuronů) má naopak za následek zvýšenou činnost neuronů těchto struktur (tzv. desinhibiční fenomén). Důsledkem je, že čistě inhibiční projekce Purkyňových buněk může řídit neurony mozkového kmene nejen ve smyslu inhibice, ale díky desinhibičnímu fenoménu i ve smyslu facilitace.



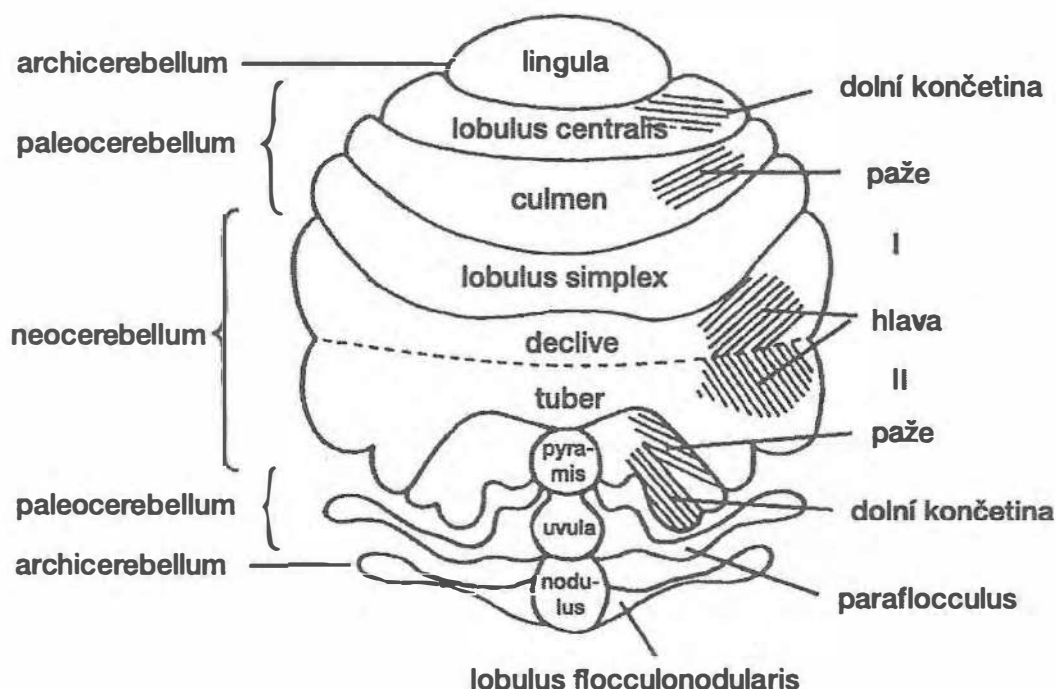
Obr. 16.59 Schéma vztahů mozečku a kortikospinálního systému

Výstupní informace z motorických oblastí je v mozečku integrována s informacemi ze statokinetického čidla, tj. o poloze hlavy v prostoru, a z proprioreceptorů, tj. o poloze trupu a končetin. Na základě všech těchto informací je zpětně ovlivňována výstupní informace korová. Korová informace je tedy ustavičně, v průběhu každého úmyslného pohybu, rychle a přesně korigována podle současného stavu napětí a kontrakcí všech jednotlivých svalů. Vliv této zpětné vazby na mozkovou kůru je jak facilitační, tak i tlumivý. Výslednou funkcí mozečkové kůry není pouze zpětnovazebná regulace pohybu, ale podílí se i na jeho programování (aktivita se v Purkyňových buňkách objevuje již před začátkem pohybu), případně na jeho ukončení.

Mozeček má tedy vztah ke všem třem základním somatickým funkcím:

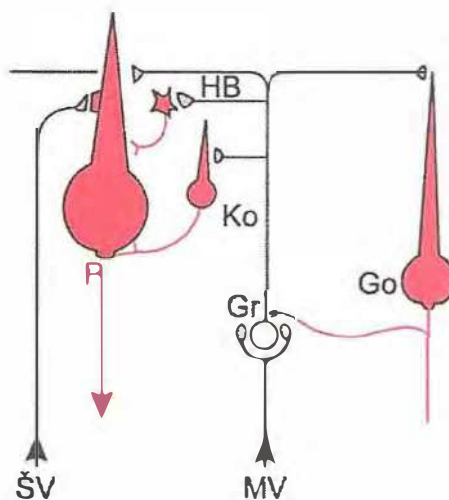
- k řízení svalového tonusu,
- k reflexům postojovým,
- k úmyslným pohybům (obr. 16.62).

Přitom všechny tři části mozečku tvoří jednotný funkční celek.



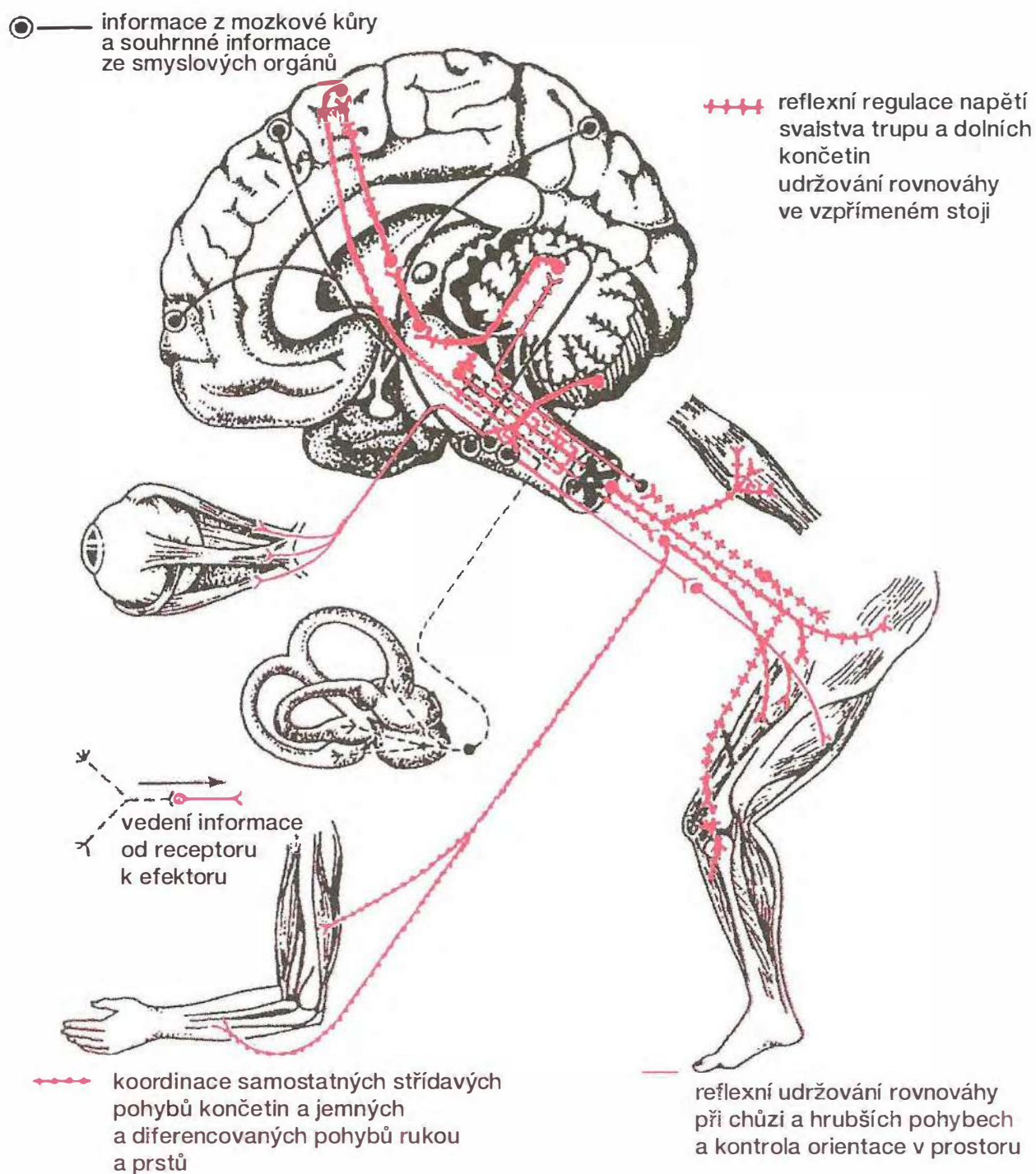
Obr. 16.60 Schéma funkčního rozdělení mozečku se zakreslenou somatotopickou projekcí

Oblasti I a II představují dvě projekční oblasti pro sluchové a zrakové podněty.



Obr. 16.61 Schéma vzájemného spojení a funkce neuronů v kůře mozečku
Červeně jsou znázorněny inhibiční neurony a synapse.

P – Purkyňova buňka, ŠV – šplhavé vlákno, MV – mechové vlákno, HB – hvězdicová buňka, Ko – košíčková buňka, Go – Golgiho buňka, Gr – granulární buňka.



Obr. 16.62 Přehled funkcí mozečku

Upravující činnost mozečku má základní význam pro plynulé, cílené a přiměřené vykonávání každého úmyslného pohybu. Je nezbytná pro přesné určení směru pohybu, jeho délky, trvání, i pro řízení jeho intenzity, tj. síly, s jakou je vykonáván. V mozečku se při tom „podvědomě“ vytvářejí motorické paměťové stopy pro jednotlivé pohybové vzorce (nedeklarativní paměť – viz 16.9.2.2).

Mozeček se také významně účastní při řízení činnosti retikulární formace (viz kap. 16.4.2.2) a při řízení gama-systému (viz kap. 16.4.2.1). Jejich prostřednictvím tlumí pohybové oscilace.

Zdůraznili jsme, že mozeček pracuje jako funkční celek. Přesto lze při poruchách mozečku rozlišit dva syndromy odpovídající převažujícímu poškození některých struktur:

1. **Paleocerebelární syndrom** se objevuje při poškození vermis a nucleus fastigii, které se podílejí na udržování rovnováhy. Výrazné jsou poruchy stoje a chůze (astázie, abázie).
2. **Neocerebelární syndrom** vzniká při lézích mozečkových hemisfér. Hlavním projevem je porucha přesného řízení úmyslných pohybů, tzv. mozečková ataxie. Ta se projevuje např. špatným odhadem intenzity pohybu (dysmetrií), přestřelováním cíle (hypermetrií), nedokonalou souhrou složitějších pohybů (intenčním tremorem). Také může být porušena koordinace řeči (dysartrie) a činnost okohybných svalů (nystagmus). Při alkoholovém opojení je mozeček přechodně vyřazen.

Porušená činnost mozečku může být do značné míry kompenzována činností jiných oddílů CNS, zvláště pak mozkovou kůrou a retikulárním systémem. Velký význam má přitom zraková kontrola polohy a pohybů. Tato kompenzace však není nikdy tak dokonalá, aby umožnila zcela přesné a rychlé řízení úmyslných pohybů.

16.4.3.4 Funkce nucleus ruber

Nucleus ruber se tradičně považuje za kmenovou strukturu, která převádí aktivitu striatopalidového komplexu do motorických kmenových center. Moderními anatomickými a elektrofyziologickými metodami však nebyly zjištěny významnější spoje ze striata či palida do ncl. ruber. Naopak je jisté, že ncl. ruber dostává masivní projekce z mozečkových jader (z ncl. dentatus a ncl. interpositus), ze statokinetického čidla a z motorické korové oblasti. Jeho eferentní spoje končí v jádrech mozečku (zpětná vazba), v jádrech retikulární formace, v oliva inferior, v motorickém jádře n. VII. a v míše.

Ncl. ruber je proto lepší považovat za strukturu, která je pod významným vlivem mozečku a která aktivitu z motorické korové oblasti a z mozečku převádí do motorických struktur kmene a do míchy (tractus rubrospinalis) a prostřednictvím přímých spojů a olivárního jádra zpět do mozečku.

16.4.3.5 Podíl mozkové kůry na řízení motoriky

Celková plocha neokortexu člověka je udávána v rozmezí 220 000–280 000 mm², z čehož asi třetina připadá na volný povrch gyrů, zbytek je ukryt v brázdách. Tloušťka neokortexu kolísá od 1,5 mm (frontální a okcipitální lalok) do 4,5 mm (motorická korová oblast – gyrus praecentralis). Počet neuronů je odhadován na 10–30 miliard.

Veškerá svalová činnost závisí na konečné výstupní informaci, která se formuje v alfa-motoneuronech předních rohů míšních a v motorických buňkách jader hlavo-

vých nervů (viz kap. 16.4.2.3). Definitivní podoba této informace je však výsledkem součinnosti celého hybného systému, počínaje funkcí mozkové kůry. V ní vznikají cílené, volní, úmyslné pohyby.

Úmyslné pohyby jsou řízeny komplexní činností nervové soustavy. Dominantní postavení v jejich integraci zaujímá mozková kůra.

Motorické funkce mozkové kůry jsou těsně spjaty s činností bazálních ganglií, podkorových motorických jader, mozečku, retikulární formace a spinální míchy. Přitom elektrofyziologická sledování ukázala, že vzruchová aktivita se před započítím pohybu objevuje nejdříve v **limbické oblasti**, pak v **bazálních gangliích** a teprve nakonec v **kortexu**.

Vstupní informace pro **úmyslné pohyby** je zajišťována součinností všech receptorů. Tato složitá informace o všech biologických i společenských změnách prostředí je analyzována **mozkovou kůrou** za přímé účasti **podkoří**, především **retikulární formace talamu**. Každá okamžitá informace je současně porovnána s informacemi předchozími, které jsou uloženy v paměti. Na základě této nesmírně dynamické a pohotové analýzy, vzájemného porovnání a hodnocení se vytváří výstupní motorická informace. Ta je vysílána jednak přímo drahou kortikospinální, jednak nepřímou (mimo pyramidu), po přepojení v podkorových strukturách, do páteřní míchy.

Pojem „*extrapyramidový*“ reflektuje klinické rozlišení mezi postižením pyramidové dráhy a ostatními motorickými poruchami. Jako extrapyramidové jsou míněny zejména příznaky z postižení BG. Protože víme, že BG mají zásadní vztah ke kortikospinálnímu spojení (viz kap. 16.4.3.1), tak toto označení není přesné, i když historicky přetrvává.

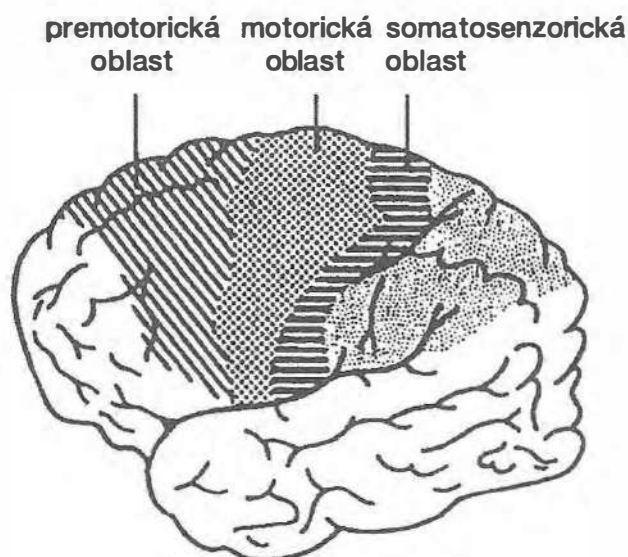
Kortikospinální systém (pyramidová dráha)

Tractus corticospinalis představuje přímé jednoneuronové kortikofugální spojení mezi mozkovou kůrou a páteřní míchou. Většina nervových vláken pyramidové dráhy začíná v V. vrstvě mozkové kůry, malá část vláken vychází také z VI. a II. vrstvy.

Pro řízení úmyslných pohybů mají největší význam signály vedené neurity Becových pyramidových buněk z gyrus praecentralis. Zde začíná 30 % neuritů, 20 % vláken vychází z premotorické oblasti frontálního laloku, 25 % vláken začíná v gyrus postcentralis a zbytek pak v temenním, týlním a spánkovém laloku (obr. 16.63).

Kortikospinální dráha směřuje bez přerušení k určitým segmentům spinální míchy, tj. k alfa-motoneuronům předních rohů a interneuronům míšním. Při průchodu mozkem odevzdává kortikospinální dráha kolaterální vlákna k buňkách striata, ncl. ruber, substantia nigra, nucleu pontis, formatio reticularis a k motorickým jádrům hlavových nervů. Kolateralizace není omezena jen na mozkový kmen. Asi 30 % vláken pyramidové dráhy vydává kolaterály do různých míšních segmentů (cervikálních a lumbálních).

Rozvláknovací technikou lze z dolní části gyrus praecentralis vybrat pro motorická jádra hlavových nervů samostatný projekční svazek – **tractus corticobulbaris**.



Obr. 16.63 Oblasti mozkové kůry, v nichž začíná dráha kortikospinální

Nervová vlákna určená pro jádra okohybných svalů se popisují jako zvláštní **tractus corticonuclearis** a soudí se o nich, že začínají z kůry zadní části středního čelního závitu (z arey 8).

Klinická pozorování ohraničených lézí pyramidové dráhy a pokusy na primátech, kterým byla jednostranně nebo oboustranně přerušena pyramidová dráha v úrovni medulla oblongata, vedou k závěru, že tractus corticospinalis vede impulzy, které pozitivně ovlivňují rychlost a agilnost pohybů a jejich frakcionaci, zvláště v oblasti akrálního svalstva. Při centrální hemiparézě je vždy nejvíce postižena funkce ruky a největší potíže činí při léčebném tělocviku aktivace extenzorů prstů, zatímco flexe (sevření) jde mnohem snáze. Proto se z klinických zkušeností zdá, že u ruky, resp. u prstů, pyramidová dráha aktivuje i inhibuje flexory i extenzory podle programu pohybu.

Primární motorická korová oblast (M I)

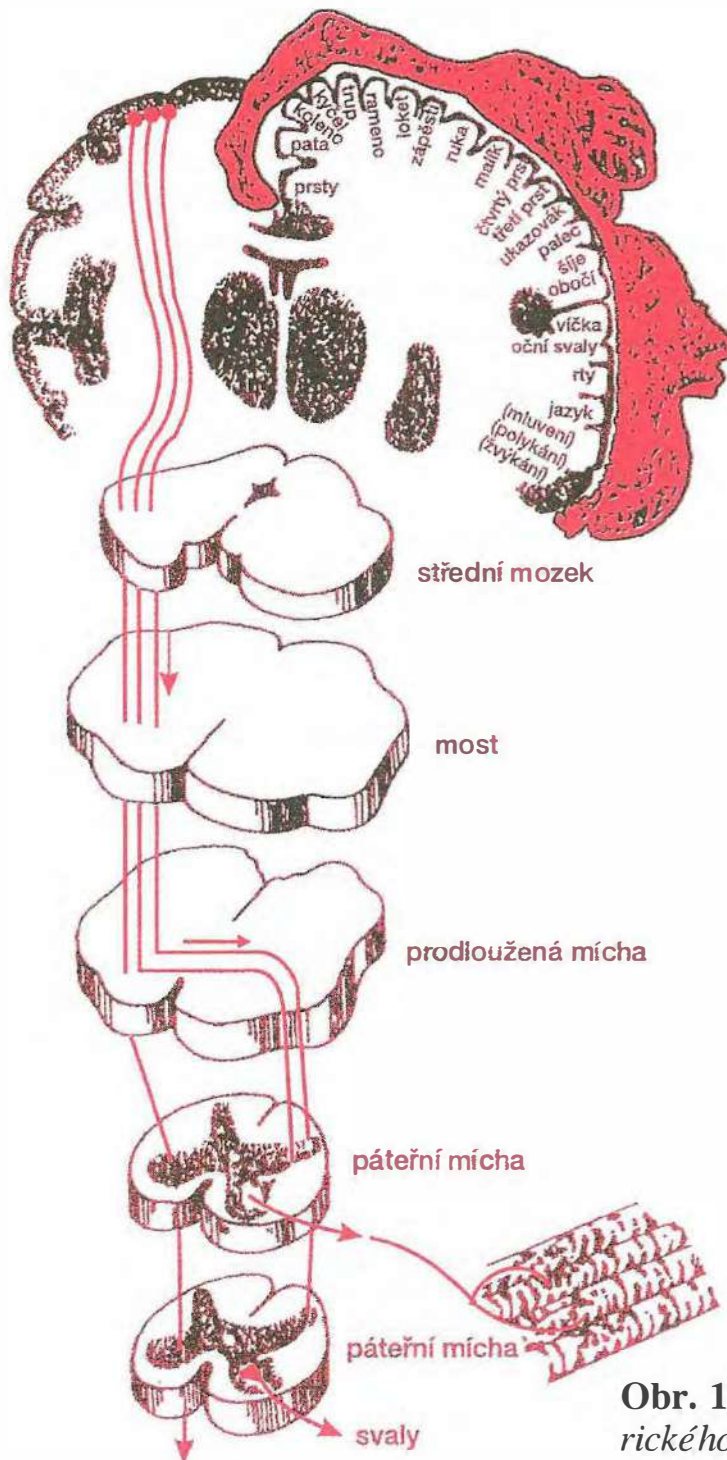
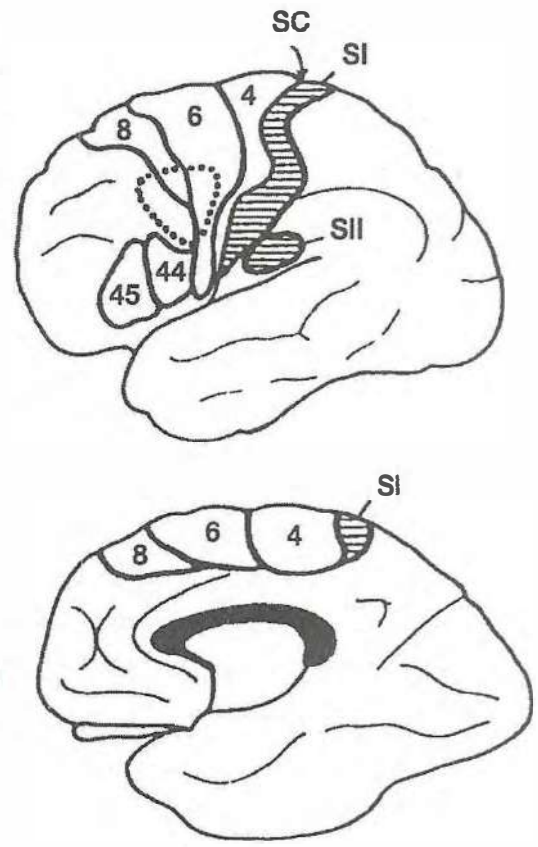
Rozhodující korové motorické centrum je u člověka umístěno před hlavní mozkovou rýhou v gyrus praecentralis. Tato oblast odpovídá Brodmanově arei 4 (obr. 16.64) a nazývá se také **hybný (motorický, kinestetický) analyzátor**. Elektrické dráždění primární motorické oblasti vyvolává nejlépe definovaný pohyb, a to s nejkratší latencí.

Nejdůležitější jsou informace z V. vrstvy této korové oblasti, z velkých Becových pyramid. K vyvolání nejmenšího pohybu je zapotřebí synchronního dráždění asi 100 buněk. (Léze této oblasti nebo pyramidové dráhy nad zkřížením vede k druhostranné centrální obrně.)

Becovy buňky jsou seřazeny topograficky podle vztahů k jednotlivým svalům a svalovým skupinám, tzv. **somatotopická organizace** (obr. 16.65). V gyrus praecentralis jsou skupiny buněk, tzv. **jádra**, která řídí činnost určitých svalů. Kolem těchto jader je uloženo tzv. **pole** (periferie), které má k příslušným svalům větší či menší vztah. Jádra se přitom nikde nepřekrývají, pole však ano.

Obr. 16.64 Znáznornění primární motorické (area 4) a premotorické oblasti (area 6 a 8) na konvexitě a na mediální ploše hemisféry

Tečkovaním je označena poloha frontálního okohybného pole. Do arey 44 a 45 je kladeno Brocovo řečové centrum. Šrafovaně jsou označeny somatosenzorické oblasti S I, S II; SC – sulcus centralis.



Obr. 16.65 Schematické znázornění motorického „homunkula“ a pyramidové dráhy

Mezi způsobem korového řízení a složitostí a přesností určitého pohybu je těsná souvislost. Vyjadřuje to např. **počet Becových buněk**, které mají vztah k příslušným svalům, tj. **plošný rozsah úseku gyrus praecentralis**. Největší plochu zaujímají neuro-ny řídící svalstvo jazyka a hrtanu, (tj. fonaci, artikulaci) a svalstvo ruky (tj. pracovní činnost). Korové úseky těchto svalů zaujímají větší plochu než úseky všech ostatních svalů dohromady. Čím přesnější a cílenější je řízení svalové činnosti, tím menší je pochopitelně i divergence (rozptýlení) informací. Tato obecná zákonitost platí jak pro činnost mozkové kůry, tak i pro činnost páteřní míchy. Korové oblasti řídící činnost svalstva trupu zasahují až do arey 6 a vyznačují se relativně značnou divergencí.

Informace z mozkové kůry, zprostředkovaná drahou kortikospinální, má význam základního rozhodujícího impulzu, který je upravován do své konečné podoby na alfa-motoneuronech míšních složitým systémem regulačních mechanismů, uskutečňovaných nižšími oddíly CNS (viz kap. 16.4.2.1). Děje se tak především na základě zpětných vazeb činností spinální míchy, retikulární formace, mozečku a bazálních ganglií. **Bez činnosti primární motorické oblasti mozkové kůry není možný úmyslný pohyb, bez nižších oblastí mozku jeho přesné a jemné řízení.**

Primární motorická oblast tvoří jednotný funkční celek s oblastmi senzoryckými. Zvláště úzce souvisí činnost motorické kůry s činností oblasti somatosenzorické v gyrus postcentralis (mluví se o **senzomotorické kůře** – viz obr. 16.63).

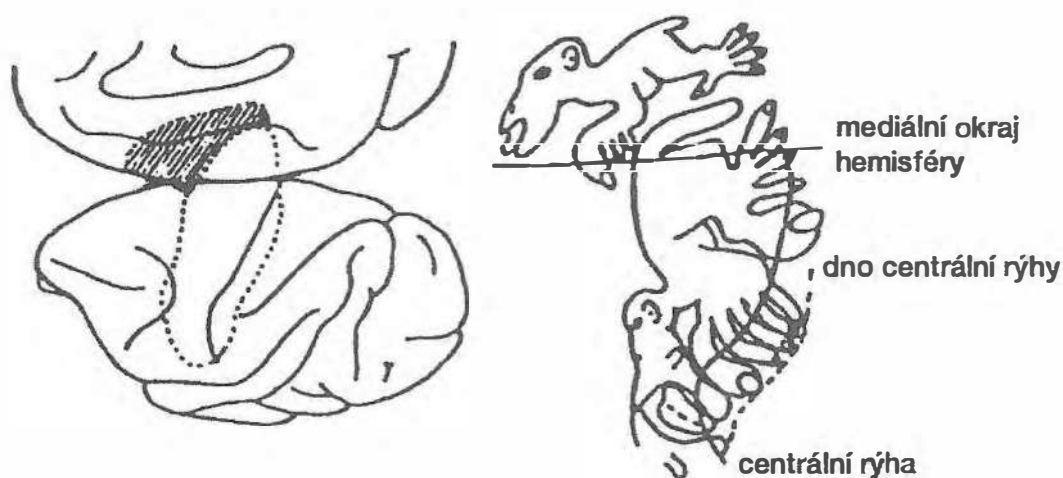
Při pohybu je nutná neporušená činnost obou těchto oblastí. Nejen poškození oblasti motorické, ale i somatosenzorické vede k poruchám úmyslné hybnosti. Hlavním prostředníkem funkčních vztahů mezi jednotlivými korovými oblastmi jsou především podkorová centra, nikoli horizontální spoje v mozkové kůře.

Korově začínající extrakortikospinální motorický systém (mimopyramidová dráha)

Výstupní motorické informace z mozkové kůry, vedené extrakortikospinálním systémem, nejsou předávány přímo, bez přerušení do páteřní míchy, ale jsou nejprve upravovány (přepojovány) činností řady podkorových center. Neprocházejí tedy pyramidami. Extrakortikospinální centra jsou spojena se spinální míchou **prostřednictvím mimopyramidových drah. Nejdůležitější z nich je dráha retikulospinální**, jíž prochází většina mimopyramidových informací. Dále je to dráha **rubrospinální, tektospinální a vestibulospinální**.

Premotorická a sekundární motorická korová oblast (M II)

Mimopyramidová projekce vychází z premotorické oblasti, především z arey 6 (viz obr. 16.64), která se rozkládá frontálně od gyrus praecentralis (plošně je u člověka 6krát větší než oblast M I) a z tzv. sekundární (doplňkové) motorické oblasti, která je uložena před primární motorickou oblastí na mediální straně hemisféry. Sekundární motorická oblast byla podrobně popsána u opic. Její somatotopická organizace je kolmá k lokalizaci jednotlivých svalových skupin v primární motorické oblasti (obr. 16.66). Nejnovější výzkumy u člověka potvrzují obdobné uspořádání.



Obr. 16.66 Schéma motorických „simunkulů“ u opice

Bíle – primární motorická oblast, šrafovaně – sekundární motorická oblast

Dráždění premotorické oblasti způsobí svalové pohyby, podobně jako dráždění primární motorické oblasti. Tyto pohyby jsou však mnohem hrubší, méně přesné a k jejich vybavení je třeba mnohem silnějšího podnětu. Experimentální a klinická pozorování svědčí pro to, že premotorická oblast je důležitá pro realizaci komplexních volných pohybů, zvláště těch, k jejichž přípravě a provedení je třeba senzorké (zrakové) kontroly. Pravděpodobně jde o reprezentační oblast axiálního a proximálního končetinového svalstva. Oblast motorická a premotorická spolu však velmi úzce funkčně i anatomicky souvisejí. Mnohá aferentní nervová vlákna z premotorické oblasti jsou součástí dráhy kortikospinální.

Doplňková motorická oblast má silné korové projekce z limbické kůry a je hlavním korovým cílem informací z BG. U pacientů s postižením M II jsou zejména poruchy při provádění plynulých a bimanuálních pohybů a poruchy spontaneity řeči. Zdá se, že premotorická a doplňková motorická oblast mají odlišnou úlohu při přípravě a senzorkém vedení pohybu: aktivita závisející na změnách mimo organismus (extrapersonální sféra) je řízena spíše z premotorické oblasti, aspekty pohybu závislé na vnitřním stavu organismu jsou řízeny spíše z doplňkové motorické oblasti. M II se rozhodně podílí na programování pohybů a protože je v hierarchii motorických oblastí pravděpodobně předřazena M I, bývá označována jako „supramotorická area“.

Motorický asociační systém

Pohyby lze vyvolat drážděním i dalších oblastí mozkové kůry, např. areí 1, 2, 3, 5, 22. S největší pravděpodobností se však nejedná o motorické oblasti a hybné reakce na dráždění jsou důsledkem přenosu informací asociačními vlákny do vlastní motorické kůry. Na druhé straně to ukazuje, jak rozsáhle je činnost celé mozkové kůry spjata s řízením motorických funkcí.

Některé oblasti mozkové kůry mají velmi úzký vztah k hybnosti. Patří sem např. area 8 a další korové oblasti, které zajišťují **integraci očních pohybů**, nebo **Brocovo hybné centrum** řeči (area 44/45, obr. 16.64), které je nezbytné k vytváření slov. Protože výpadové jevy v těchto oblastech nevedou k ochrnutí, ale je pro ně typická apraxie, svědčí to spíše pro poruchu asociačních funkcí a uvedené oblasti mozkové kůry jsou zahrnovány pod motorický asociační systém (viz též kap. 16.8.1.1).

Veliký rozsah korového zastoupení somatických funkcí je jedním z funkčních a anatomických předpokladů možnosti upravení somatických funkcí po různých poruchách mozkové kůry.

Funkce mimopyramidového systému

Signalizace z korově začínajícího extrakortikospinálního systému směřuje k bazálním gangliím, k talamu, k motorickým jádrům středního mozku, k mostu a k retikulární formaci mozkového kmene. Teprve po přepojení a upravení na úrovni podkoří se dostává tato informace do spinální míchy. Zjednodušeně lze říci, že pohyby řízené mimopyramidovým systémem jsou hrubé, pomalé a tonické (pyramidový systém řídí rychlé a přesné pohyby fázické) a že tento systém zajišťuje také složité pohyby, které mají vztah k udržování vzpřímeného stoje. Extrakortikospinální systém ovšem nepracuje izolovaně, ale jeho podkorové formace zpracovávají současně také informaci z primární motorické oblasti (zajišťuje to bohatá soustava kolaterál dráhy kortikospinální) a nesmírně rozsáhlou vstupní informaci z proprioreceptorů, exteroceptorů a interoreceptorů.

Tento složitý funkční systém zajišťuje souhru pohybů úmyslných a neúmyslných. **Úmyslné pohyby jsou vždy řízeny současně systémem kortikospinálním a extrakortikospinálním.** Při zprostředkování mimopyramidových vlivů se výrazně uplatňuje gama-systém.

Důležitou součástí extrakortikospinálního řídicího systému jsou bazální ganglia a mozeček. Jejich činnost úzce souvisí s funkcemi kortikospinálními. Jak bazální ganglia, tak i mozeček dostávají informace z různých korových oblastí, s nimiž jsou spjaty systémy zpětných vazeb. Současně analyzují informace ze svalů (z proprioreceptorů) a z čidla statokinetického. Jejich činnost je nutná pro dokonalou koordinaci somatických funkcí korových, kmenových a míšních, tj. pro souhru mezi úmyslnými pohyby, vzpřímovacími reflexy a postojovými a proprioreceptivními reakcemi.

Ze zkušenosti rehabilitačních pracovníků vyplývá, že pyramidové pohyby jsou na počátku učení neohrabané, snadno se při nich člověk unaví, protože musí myslet na výběr pohybu z nadměrné nabídky při generalizaci mnoha podnětů. Pohyb se automatizuje do pohybového programu ve spolupráci s bazálními ganglii. Stává se ekonomickým a elegantním a každý pohybový vzorec se spontánně odvíjí od předchozího. Při zachované pyramidové dráze a poruše bazálních ganglií (ať již syndromem hypertonicko-hypotonickým nebo hyperkineticko-hypotonickým) se projeví tento rozdíl. Pacienti s tímto onemocněním musí stále znovu pohyb vypracovávat pomocí celých korových oblastí, jako když se pohyb učí. Korové pohyby jsou neobratné, ale velmi diferencované. Teprve

převedením do automatizovaného nebo poloautomatizovaného pohybového programu se pohyb stává ekonomickým a elegantním, což vyžaduje účast bazálních ganglií – například učení se hře na nějaký hudební nástroj. Naopak „parkinsonici“ mají při akinezích náhle pocit ztráty nebo výpadku z pohybových sekvencí. Musí na pohyb intenzivně myslet – jak ho provést (korová aktivita), proto se také brzy unaví. Korová aktivita je namáhavá, ale má mnoho volných variant svalové činnosti jednotlivých svalů.

Korové posturální a vzpřimovací reflexy

Účast mozkové kůry na řízení vzpřímené polohy se uplatňuje v průběhu fylogeneze a ortogeneze stále výrazněji (viz kap. 16.1). U nižších živočichů jsou korové posturální reflexy velmi jednoduché, např. tzv. umístovací reakce exteroceptivní a optická. U člověka je normální funkce mozkové kůry pro zachování vzpřímené polohy nezbytná.

Velký význam mají při tom informace zrakové. I po poškození statokinetického čidla a propriorecepce zaujímá člověk vzpřímený postoj, jestliže je zachována normální funkce zraku. Naopak při některých poruchách činnosti mozkové kůry, zvláště pak její motorické a senzomotorické oblasti, jsou vzpřimovací reflexy výrazně porušeny. Řízení postoje a rovnováhy u člověka je zajišťováno souhrou řady systémů podkorových se složitým souborem korových reakcí, a to jak kortikospinálních, tak i extrakortikospinálních. Všechny tyto složky jsou dokonale koordinovány za přímé součinnosti retikulární formace a mozečku.

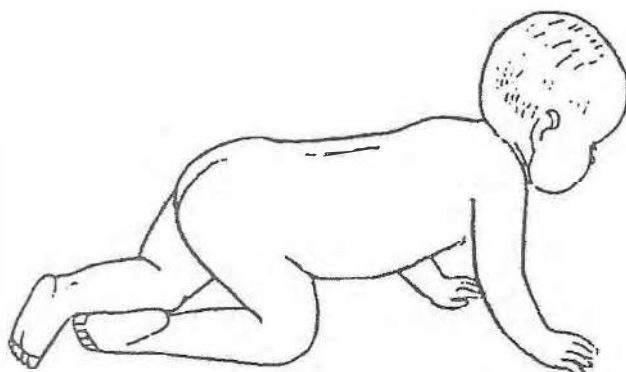
16.4.3.6 Pokračování vývoje opěrné motoriky – vývoj cílené motoriky

Holokinetické (1) a monokinetické (2) stadium motoriky (viz kap. 16.4.2.5) je od konce pátého postnatálního měsíce vystřídáno **dromokinetickým stadiem hybnosti** (3) (dromos = řecky cesta), pro které je charakteristické, že pohyby dítěte již mají správný směr. Dítě začíná sahat po předmětech, dotýká se kolen, palečky dává do úst. Již v 6. měsíci dovede sedět malou chvíli bez opory (viz tab. 16.2 a obr. 16.2) a mezi 7. a 8. měsícem dochází k výraznému rozvoji pohybů. Dítě se otáčí ze zad na břicho a zpět, vzpírá se na natažených pažích. Začátkem 8. měsíce začíná dávat kolena pod břicho, naznačuje lezení. Sed se stává stabilní (viz tab. 16.2 a obr. 16.2), bez infantilní kyfózy. Dítě si v sedě hraje (obr. 16.67). Kolem 9. měsíce dítě již leze po čtyřech, v pravidelné souhře horních a dolních končetin (obr. 16.68). V 10.–11. měsíci se dítě přitahuje do stoje s nakročením jedné dolní končetiny a stojí na celých chodidlech. Ve 12. měsíci začíná chodit do stran podle nábytku (obr. 16.69), okolo 1. roku života dělá první nejisté krůčky v prostoru. Popsaný vývoj je ovšem průměrem normy; tak např. zahájení samostatné chůze má nejzazší fyziologickou hranici do 18. měsíce (viz tab. 16.2). Přitom rozvoj dětské motoriky odpovídá obecnému procesu vývoje podél spirály: dítě si osvojuje jednotlivé hybné funkce tak, že dosáhne určitého stupně dokonalosti, pak se zdánlivě vrací zpět, aby mohlo konsolidovat své schopnosti pro další vývojový skok.

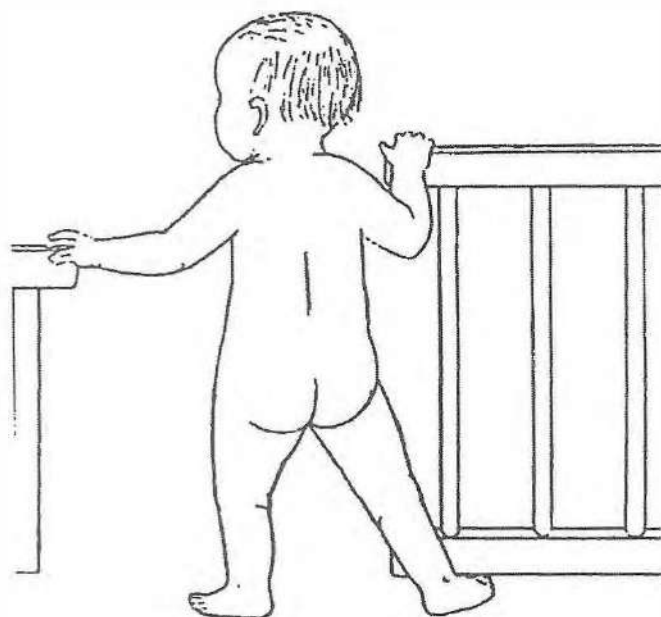
Obr. 16.67 *Dítě pevně sedí a hraje si*



Obr. 16.68 *Lezení „po čtyřech“*



Obr. 16.69 *Chůze podél nábytku posouváním nohou do strany*



S dokončením 1. roku života nastupuje poslední, **kratikineticke stadium hybnosti** (4) – (kratein = řecky zvládnout), které pak trvá celý život. Mezi druhým a třetím rokem zvládá dítě chůzi nejprve do schodů a později ze schodů. Počáteční chůzi do schodů uskutečňuje s oporou, končetiny dítě nestřídá, ale pouze přisunuje. Pravidelné střídání nohou při chůzi do schodů je trvale zafixováno až koncem 3. roku. Obdobně se dítě učí chodit ze schodů. Bez přidržení a se střídáním končetin však umí chodit ze schodů až kolem 4. roku života. Obdobně stoj na jedné noze bez opory zvládá dítě až kolem třetího roku a poskok na jedné noze až mezi 4.–5. rokem života. Souběžně jsou stále lépe ovládnuty i další hybné funkce, rozvíjí se zejména motorika a celková koordinace pohybů (viz tab. 16.2 a obr. 16.2). Veškerý vývoj hybnosti je zpravidla ukončen kolem 25. roku života.

16.4.3.7 „Dominance“ hemisfér a motorika

Ve vzájemném vztahu obou hemisfér nejde o nadřízenost a podřízenost, ale o vzájemnou spolupráci. Pouze koordinovaná, neporušená činnost obou hemisfér umožňuje optimální analýzu signálu z periferie, vypracování adekvátních motorických programů a zajištění specificky lidských psychických funkcí. Skutečná dominance mezi hemisférami tedy neexistuje.

Funkční rozdílnost levé a pravé hemisféry lze zjednodušeně popsat takto: levá hemisféra obsahuje centra pro motorickou a senzitivní složku řeči, řídí pohyby pravé poloviny těla a zvláště se uplatňuje při řízení pohybů pravé horní končetiny. Převládá v ní postupné analytické zpracování smyslových podnětů. Umožňuje vyšší symbolické procesy (slovní označení jevů, matematické a logické myšlení). V pravé hemisféře převládají při zpracování smyslových podnětů procesy syntetické (globální, holistické). Tyto procesy umožňují vnímání složitých zrakových a sluchových podnětů, zvláště těch, které mají emotivní složku.

Součinnost obou hemisfér je zajišťována komisurálními vlákny. Zdrojem komisurálních vláken jsou povrchní vrstvy mozkové kůry (zvláště II. a III. vrstva).

Nejdůležitější spojení hemisfér představuje corpus callosum obsahující u člověka přibližně 200 milionů vláken.

16.4.4 Funkce hybné soustavy jako celku

Postupnou účast centrálních struktur a mechanismů na provedení pohybu je možno si podle dnešních znalostí představit jako sled několika kroků:

1. **Idea** (koncepce) pohybu, jejímž výsledkem je vůle pohyb vykonat, vzniká pravděpodobně součinností limbické kůry, frontálního laloku a limbických podkorových struktur.
2. **Taktika** (plán) provedení pohybu pochází z asociačních korových oblastí, odkud se dostává k podkorovým generátorům pohybu, k bazálním gangliím a mozečku. BG se podílejí na iniciaci pohybu a realizují programy pro pomalou a ustálenou

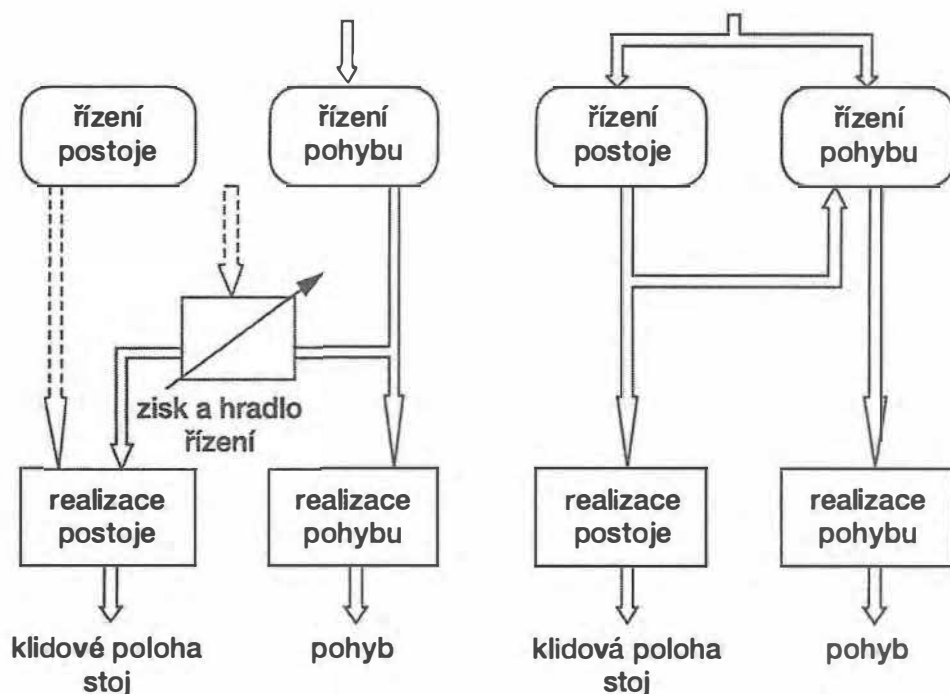
hybnost. Mozečkové struktury kontrolují odlišné fáze přípravy (ncl. dentatus) a provedení (ncl. interpositus) motorického výkonu a mozečkové hemisféry předprogramují rychlou cílenou motoriku.

3. **Start** pohybu náleží motorickému kortexu, který přijal programy cestou talamu a neustále pohyb řídí.

Účast jednotlivých motorických korových oblastí lze pak shrnout takto: doplňková motorická oblast se podílí spíše na programování pohybu, zatímco premotorická oblast kontroluje aktivitu axiálního svalstva a proximálního svalstva končetin. Aktivita těchto svalových skupin zajišťuje patřičnou posturální adjustaci, která předchází orientaci trupu a paže směrem k cíli. Na „nejnižší stupeň“ v hierarchii motorických korových oblastí je pak kladena primární motorická oblast (area 4), která zajišťuje zapojení akrálního svalstva a dalších frakcionací pohybů ruky a prstů.

Současně je nutno si uvědomit, že každý cílený pohyb musí být doprovázen novým nastavením polohy prostřednictvím mechanismů opěrné motoriky. Musí tedy existovat „servomechanismy“, zajišťující jejich vzájemnou koordinaci. Proto řízení pohybu centrálním nervovým systémem nezahrnuje jen plánování svalové akce, ale i předvídání jejích následků na jiné segmenty těla nebo jeho celkovou rovnováhu. Optimalizace pohybu má tedy jasně anticipační charakter, umožněný zpětnovazebnou kontrolou. Lze tedy říci, že jakákoliv pohybová činnost má dvě složky: jednou je přemístění úseku těla k cíli a druhou je podpůrná část tohoto pohybu (pohyb horní části trupu vpřed je provázen pohybem kyčlí a kolen vzad apod.). Zdá se, že existují dva způsoby koordinace spojení mezi kontrolou pohybu a kontrolou polohy: buď je signál řídící pohyb současně využit pro kontrolu polohy, což umožňuje synchronní přepojení pohybového impulzu z kortexu cestou kolaterál, nebo je centrální koordinace založena na dvou paralelních kontrolách pohybu a polohy, spuštěných současně impulzem pro zahájení pohybu (obr. 16.70). Funkční význam druhého způsobu kontroly spočívá zřejmě v efektivní minimalizaci možné nerovnováhy způsobené pohybem. Proto polohová úprava předchází, což je zřejmě umožněno inhibicí motorického povelu pro pohyb. Podrobnosti o této interakci však nejsou dosud známy.

Analytická a integrační dokonalost jednotného motorického funkčního systému způsobuje, že nesmírné množství vstupní informace (prakticky ze všech exteroceptorů, proprioreceptorů a interoreceptorů) je po porovnání s předchozími zkušenostmi (motorické paměťové stopy, senzorická paměť) převáděno na relativně jednoduchý, přitom však z hlediska účelnosti dokonalý vzorec výstupní informace, zprostředkované motorickými neurony jader mozkového kmene a alfa-motoneurony předních rohů míšních.



Obr. 16.70 Dvě možné varianty koordinace kontroly pohybu a kontroly polohy

A – signál, řídící pohyb, je současně využit pro kontrolu polohy, **B** – centrální koordinace je založena na paralelních kontrolách pohybu a polohy, spouštěných současně. Pohyb je brzděn zpětnovazebnou inhibicí z dráhy řídicí postoj.

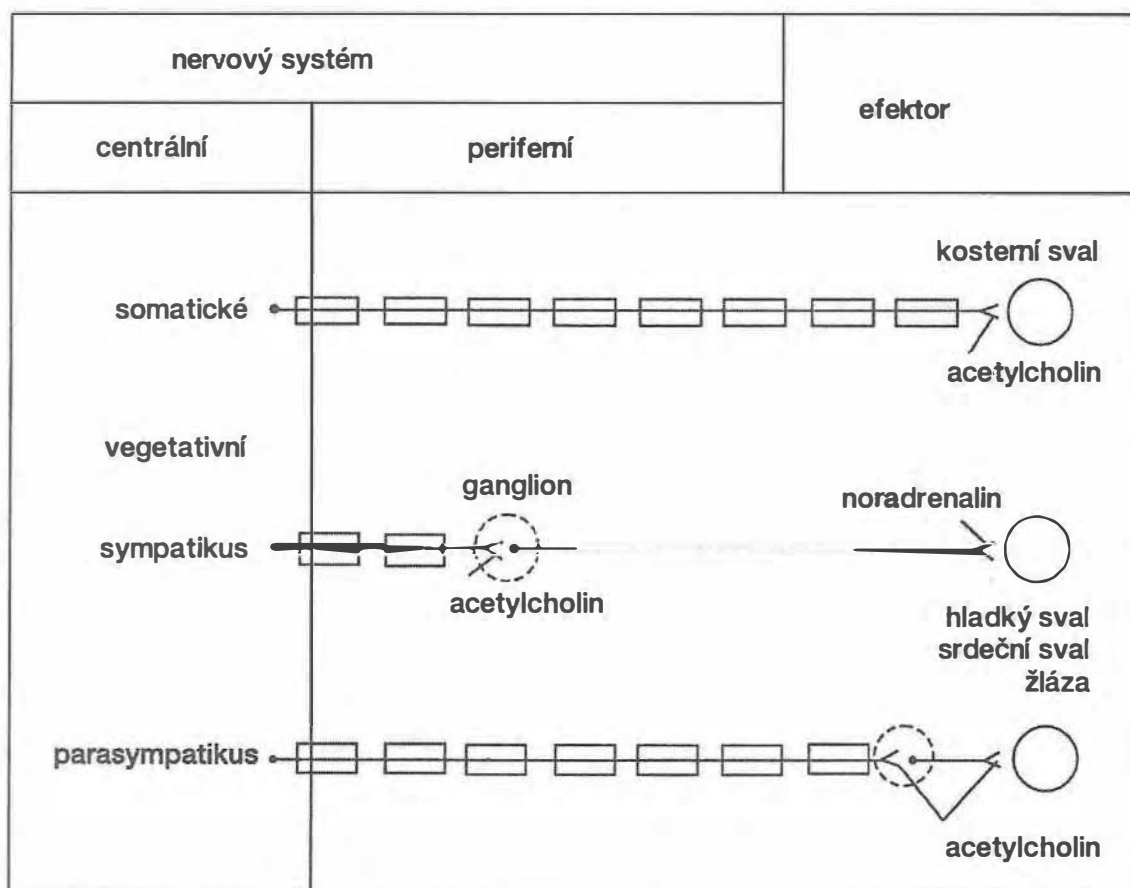
16.5 Autonomní funkce

Dynamickou rovnováhu základních, pro život nezbytných funkcí zabezpečuje vegetativní (autonomní, útrobní) část nervstva. Svým funkčním základem (reflexní oblouk) se vegetativní nervový systém shoduje s nervstvem somatickým a také s ním úzce spolupracuje. K jejich vzájemné integraci dochází již na úrovni páteřní míchy, významně pak v prodloužené míše (funkce dýchací a srdečně cévní) a zejména v hypothalamu a jeho spojích s talamem a mozkovou kůrou.

16.5.1 Vegetativní nervstvo

Od somatické nervové soustavy se vegetativní nervstvo přece jen odlišuje, a to stavebně i funkčně:

1. vegetativní nervová vlákna jsou tenčí, takže vedou pomalu,
2. vegetativní eferentní dráhy jsou dvouneuronové, na cestě k výkonnému orgánu jsou přerušeny synaptickým gangliem (které leží mimo CNS – obr. 16.71),



Obr. 16.71 Somatický a vegetativní nervový systém (shody a rozdíly)

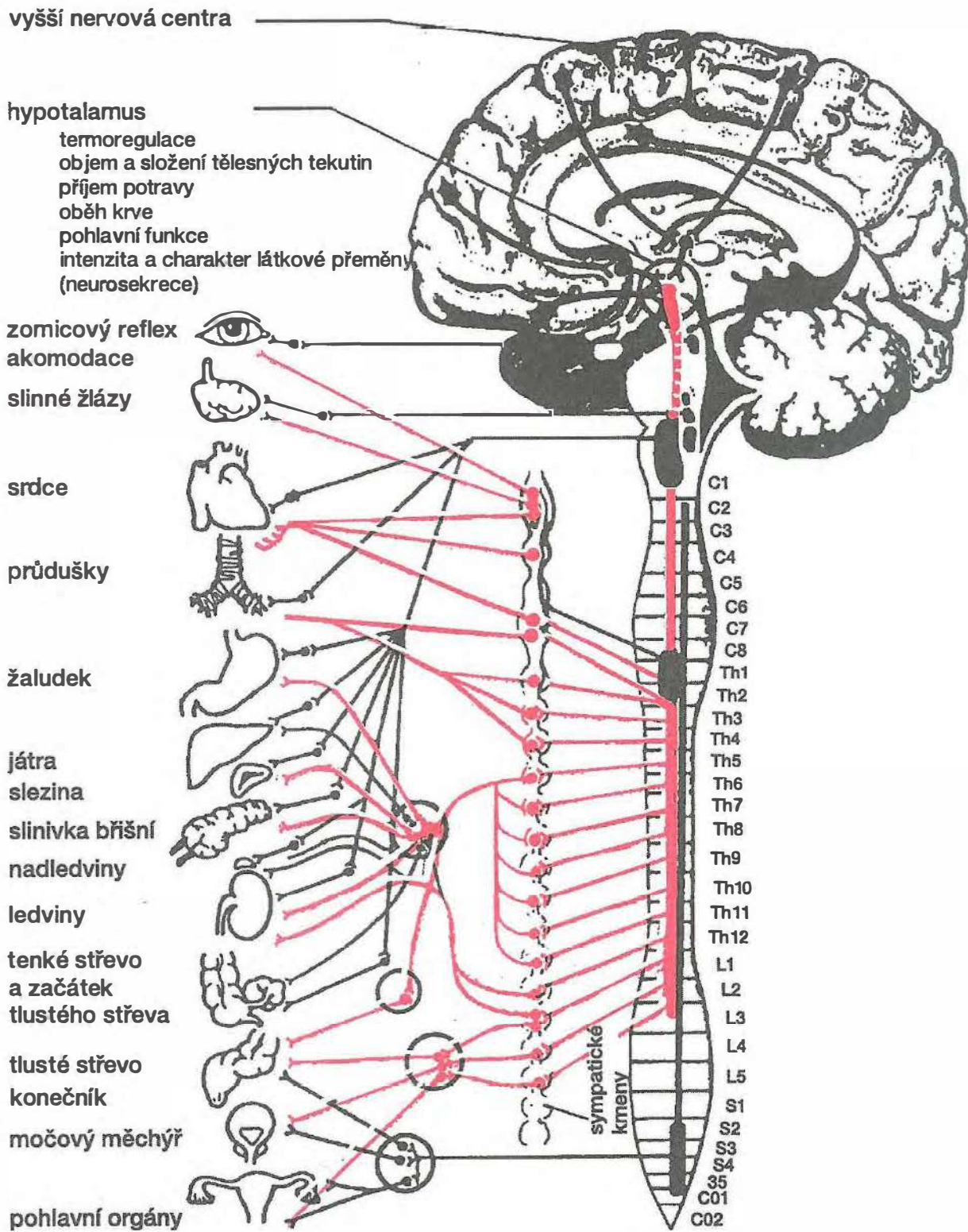
- pregangliová vlákna mají myelinovou pochvu, takže vedou rychleji než vlákna postgangliová,
- mediátorem mezi pregangliovým a postgangliovým neuronem je acetylcholin, mediátorem mezi postgangliovým neuronem a efektorom je buď noradrenalin, nebo acetylcholin,
- vegetativní reflexy mají delší jak reflexní dobu, tak účinek,
- činnost vegetativního nervstva nelze v „běžném životě“ vůlí ovlivnit.

Vegetativní nervový systém se skládá, obdobně jako somatické nervstvo, z části centrální a periferní. Centrální části (mícha, prodloužená mícha, mezimozek, mozková kůra) představují pro vegetativní funkci různé regulační úrovně, periferní část tvoří senzická nervová vlákna přivádějící informace z vnitřního prostředí a orgánů, a pak dráhy směřující k efektorům (obr. 16.72).

16.5.1.1 Periferní část vegetativního nervstva

Z funkčního a morfolického hlediska rozdělujeme eferentní vegetativní nervový systém podle mediátoru na zakončeních postgangliových buněk na:

- adrenergní, sympatický** (na zakončeních postgangliových vláken se uvolňuje noradrenalin),



Obr. 16.72 Schéma vegetativní nervové soustavy (sympatikus červeně)

2. **cholinergní, parasympatický** (na zakončeních postgangliových vláknech se uvolňuje acetylcholin),
3. střevní nervový systém (může být modulován vlivy sympatiku a parasympatiku).

Podle výstupu eferentních neuronů z hrudní a bederní míchy bývá sympatický systém označován jako část torakolumbální, parasympatický systém (vlákna vycházejí z jader mozkového kmene a z křížové míchy) pak jako část kraniosakrální.

Většina vnitřních orgánů je inervována oběma druhy vláken, sympatikem i parasympatikem. Jejich účinek může být souhlasný (např. sekrece slin) nebo protichůdný (např. srdeční činnost). Přehled je v tabulce 16.7. Často o konečném účinku sympatiku nebo parasympatiku rozhoduje okamžitý funkční stav efektoru. Obecně lze říci, že ve spánku, při trávení a při zotavování převládá tonus parasympatiku (zodpovídá za anaboličké pochody), zatímco při svalové práci, vystavení chladu, při stresu nebo nemoci převažuje tonus sympatiku (zasahuje do kataboličkových pochodů, aktivuje krevní oběh).

Tab. 16.7 *Reakce efektorů na adrenergní a cholinergní impulz*

<i>efektor</i>	<i>typ adrenergního receptoru</i>	<i>adrenergní reakce</i>	<i>cholinergní reakce</i>
srdce SA a AV uzel síně komory	β_1 β_1 β_1	pozitivně inotropní, chronotropní, dromotropní a batmotropní	negativně inotropní, chronotropní a dromotropní
hladké svaly cév koronární kožní kosterních svalů mozkové plicní břišní ledvin a nadledvin genitálií slinných žláz vén (systémových)	$\alpha; \beta_2$ α $\alpha; \beta_2$ β_2 $\alpha; \beta_2$ $\alpha; \beta_2$ α α α $\alpha; \beta_2$	konstrikce; dilatace konstrikce konstrikce; dilatace konstrikce (?) konstrikce; dilatace konstrikce konstrikce konstrikce konstrikce; dilatace	dilatace dilatace (sympatikus!) dilatace (sympatikus!) dilatace dilatace dilatace dilatace dilatace dilatace
plíce svaly bronchů žlázy bronchů	β_2 ?	relaxace inhibice (?)	kontrakce stimulace
trávicí trakt tonus a motilita svěrače sekrece žlučník	$\alpha; \beta_2$ α β	relaxace konstrikce inhibice (?) relaxace	kontrakce relaxace stimulace kontrakce

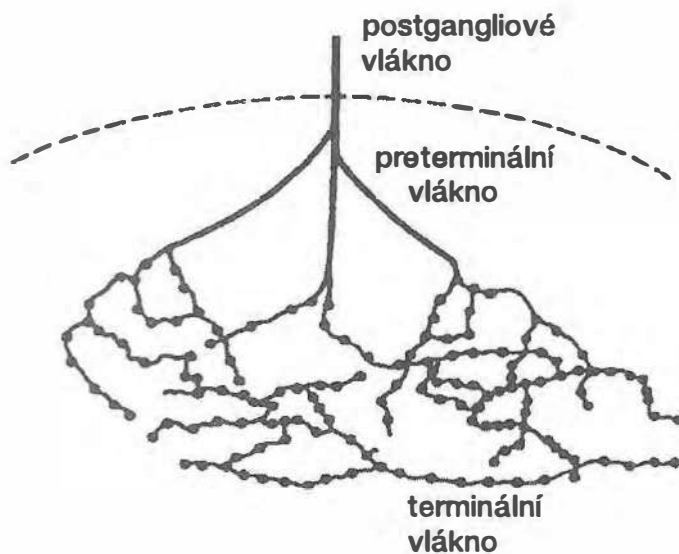
<i>efektor</i>	<i>typ adre- nergního receptoru</i>	<i>adrenergní reakce</i>	<i>cholinergní reakce</i>
močový měchýř detrusor sfinkter ureter	β α α	relaxace (zpravidla) kontrakce vzestup motility a tonu	kontrakce relaxace vzestup motility a tonu
děloha těhotná netěhotná	α β	kontrakce relaxace	variabilní
pohlavní orgány chámovody, penis klitoris	α	ejakulace (?)	erekce erekce
oko m. dilatator pupillae m. sphincer pupillae m. ciliaris	α α	mydriáza (kontrakce) – akomodace do dálky (relaxace)	– mióza (kontrakce) akomodace na blízko (kontrakce)
kůže m. arrectores pilorum potní žlázy	α α	kontrakce místní sekrece (slabá)	– generalizovaná sekrece (sympatikus!)
žlázy dřeň nadledvin Langerhansovy ostrůvky šišinka aciny pankreatu slinné žlázy slzné žlázy nosohltanové žlázy	α β_2 β α α β	– pokles sekrece (inzulinu) vzestup sekrece (inzulinu) syntéza melatoninu snížení sekrece (malé) mucinocá sekrece sekrece amylázy	sekrece (A, NA) – – – sekrece serózní sekrece – sekrece sekrece
slezina pouzdro	α_2 ; β_2	kontrakce; relaxace	–
játra	α β_1	glukoneogeneza glukogenolýza	syntéza glykogenu syntéza glykogenu
tukové buňky	β_2	lipolýza	–
ledviny	β_2	sekrece reninu	–
kosterní sval	β_2	glukogenolýza	

Pojmem **tonus** vegetativního nervstva označujeme tvorbu vzruchů v jeho neuronech a jejich vysílání do efektorů. Aktivita těchto neuronů je vybavována vzruchy z čidel, z různých etází CNS a účinkem hormonu (budivý vliv na sympatikus mají hormony dřeně nadledvin, na parasympatikus inzulin).

Některé orgány dvojí vegetativní inervaci nemají, např. krevní cévy zásobují převážně vlákna sympatiku. Pak funkční antagonismus zabezpečuje právě jen kvantitativní změna tonusu sympatické inervace.

U většiny vnitřních orgánů se přepojení vegetativního vlákna na efektor realizuje až ve stěně inervovaného orgánu.

Postgangliové autonomní vlákno se v inervovaném orgánu zpravidla větví nejprve na *preterminální* a pak na *terminální* vlákna, která svými anastomózami tvoří pletěň (obr. 16.73).



Obr. 16.73 Schéma zakončení vegetativní inervace

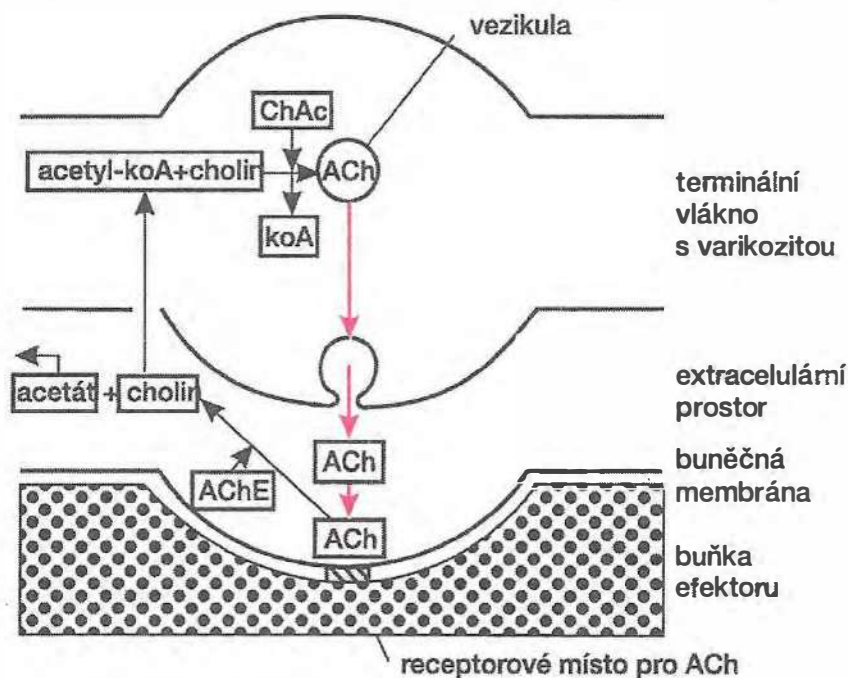
Vegetativní reflexy

Tímto pojmem označujeme ty reflexy, na jejichž reflexním oblouku se podílejí rony vegetativního nervstva. U typických vegetativních reflexů, visceroviscerálních, tvoří vegetativní neurony jak aferentní, tak eferentní část oblouku. Jindy, např. visceromotorický reflex, je část reflexního oblouku tvořena somatickým neuronem (to má často velký význam při klinické diagnostice, např. zánět vnitřního orgánu vede k lokální kontrakci břišního svalstva – „prknovité břicho“ při zánětu slepého střeva apod.).

Mediátory vegetativního nervstva

- 1. acetylcholin** je mediátorem cholinergních neuronů. Uvolňuje se na všech pregangliových zakončeních, na postgangliových zakončeních parasympatiku a některých vláken anatomického sympatiku (vazodilatační vlákna cév kosterních svalů, neurony potních žláz).

Acetylcholin (ACh) je syntézován v axoplasmě terminálních vláken působením cholinacetyltransferázy (ChAc) a ukládán v jejich vezikulech. Z nich se po proběhnutí akčního potenciálu uvolňuje exocytózou a difuzí do synaptické štěrbině a váže se na *cholinergní receptor* na povrchové membráně efektoru (obr. 16.74). Vazba je krátkodobá, acetylcholin je rychle inaktivován acetylcholinesterázou (AChE). Vzniklý cholin je v terminálním vlákně znovu použit k syntéze acetylcholinu.



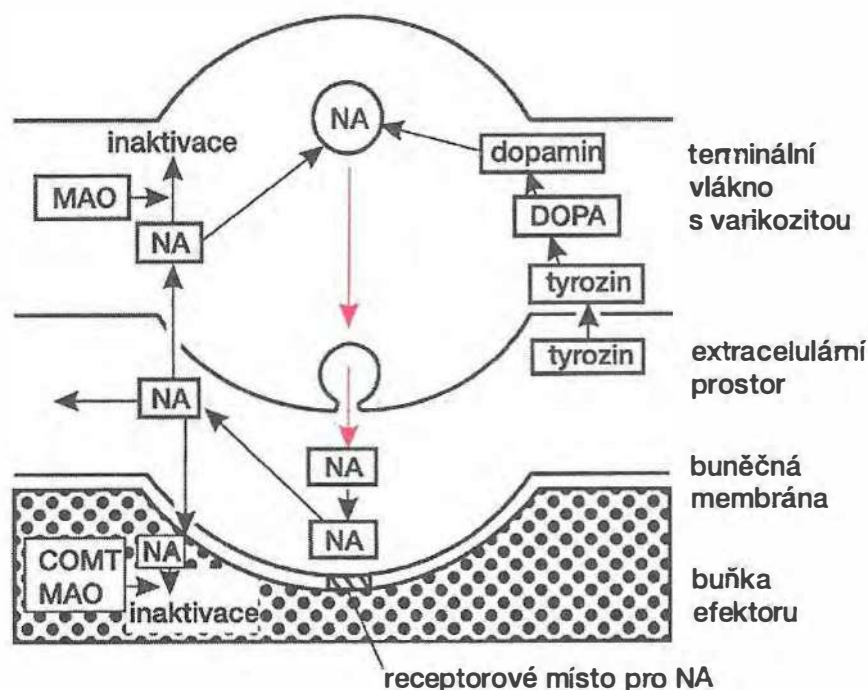
Obr. 16.74 Schéma cholinergní inervace

Receptory pro acetylcholin jsou dvojího typu: N – nikotinový a M – muskarinový. N receptor je ve vegetativních gangliích, v kosterních svalcích a v mozku. Vazba acetylcholinu na N receptor vede k *depolarizaci* (Na^+ , Ca^{2+} vstupují svými kanály dovnitř). M receptor existuje v několika typech (M1–M5). Vyskytuje se v srdečním a hladkém svalstvu, žlázách a v mozku. Vazba acetylcholinu na M receptor (M2) v srdečních síních vede k *hyperpolarizaci* (otevřou se K^+ kanály). Rovněž v mozku vazba mezi acetylcholinem a M receptory vede k depolarizaci, ale cestou uzavírání K^+ kanálů.

- Noradrenalin** je mediátorem adrenergických neuronů. Uvolňuje se na postganglionických zakončeních neuronů sympatiku (s již uvedenou výjimkou vláken pro cévy kosterních svalů a potních žláz).

Noradrenalin (NA) je syntézován v axoplasmě terminálních vláken z tyrozinu, po proběhnutí akčního potenciálu je uvolněn do synaptické štěrbině a váže se na *adrenergní receptor* efektoru (viz obr. 16.75). Asi 80 % noradrenalinu se aktivně vrací do terminálního vlákna, kde se buď znovu ukládá do vezikul, nebo inaktivuje účinkem monoaminoxidázy (MAO). Část noradrenalinu je odvedena do krve, zbytek je pravděpodobně inaktivován i v efektoru působením MAO nebo katechol-O-metyltransferázy (COMT).

Rovněž receptory pro noradrenalin (a také pro adrenalin) jsou dvojího typu: alfa a beta. Přitom oba tyto typy se dělí na další dva podtypy – alfa-1 a alfa-2, beta-1 a beta-2. Vazbou NA na alfa-1-receptor se otevřou K^+ kanály, což vede k *hyperpolarizaci*. Vazbou NA s beta-1-receptorem dochází zejména ke vzniku cAMP jako „druhého posla“, k aktivaci lipázy, fosforylázy atd. Z toho je patrné, že konformací různých typů receptorů nastávají různé fyziologické reakce. Tak např. glykogenolýza v játrech nebo v kosterním svalu je zprostředkována beta-2-receptory, lipolýza v tukové tkáni beta-1-receptory; relaxace močového měchýře jde přes beta receptory, kontrakce jeho sfinkteru přes alfa receptory apod. Přehled uvádí tab. 16.7. Znalostí o uplatnění jednotlivých receptorů se úspěšně využívá farmakologicky.



Obr. 16.75 Schéma adrenergí inervace

Střevní nervový systém

Hlavními součástmi střevního nervového systému jsou *plexus myentericus Auerbachi* a *plexus submucosus Meissneri*. Oba obsahují neurony senzorycké, vymezené (interneurony) a motorické. Střevní nervový systém pracuje autonomně. V gastrointestinálním traktu řídí motoriku, sekreci a absorpci. Sympatikus a parasympatikus jeho činnost moduluje (viz tab. 16.7 a kap. 8.1.4).

16.5.1.2 Centrální část vegetativního nervstva

Činnost sympatiku a parasympatiku je koordinována nadřazenými oblastmi centrálního nervového systému:

1. **míchou**, která realizuje interakci vegetativní a somatické aferentace a eferentace a vegetativní reflexy,

2. **retikulární formací** mozkového kmene, zejména centry dýchacími (viz kap. 7) a kardiovaskulárními (viz kap. 6). Je zde koordinována i souhra motility a sekrece v trávicím systému (viz kap. 8) a podílí se i na koordinaci při sexuálních funkcích (viz kap. 15) a termoregulaci (viz kap. 11),

3. **mezimozkem** (hypotalamem – viz též kap. 16.8.3.2), jehož drážděním vznikají pocity chladu nebo tepla, sytosti, žízně, libida, agrese, strachu.

Hypotalamus přijímá podněty jak ze specifických aferentních drah a z retikulární formace, tak i z limbického systému (alokortexu) a z neokortexu. S těmito oblastmi má hypotalamus i zpětná spojení, což umožňuje jak vysoký stupeň integrace somatických a vegetativních funkcí (např. změny dýchání při pohlavní aktivitě), tak i komplexní změny vegetativních funkcí při různých emocích (změny TK, srdečního rytmu, opět dýchání atd.). Eferentní výstup z hypotalamu představuje i tvorba jednotlivých releasing faktorů a hormonů vazopresinu a oxytocinu (viz kap. 14). Souhrnně lze tedy říci, že hypotalamus je rozhodujícím článkem homeostázy a podílí se na řízení termoregulace, příjmu potravy a vody, pohlavní aktivity a sexuálního chování a složitých forem chování, jako je reakce strachu (únik) a zuřivosti (útok).

Průkazně existují oboustranné vztahy mezi nervovým a imunitním systémem (viz kap. 5). Nervstvo ovlivňuje přímo lymfatické tkáně, hypotalamus vyvolává cestou CRF-ACTH-kortikosteron imunosupresi ovlivněním T-buněk (redukce pomahačů a snížení aktivity přirozených zabíječů). Tak je tomu např. ve stresových situacích.

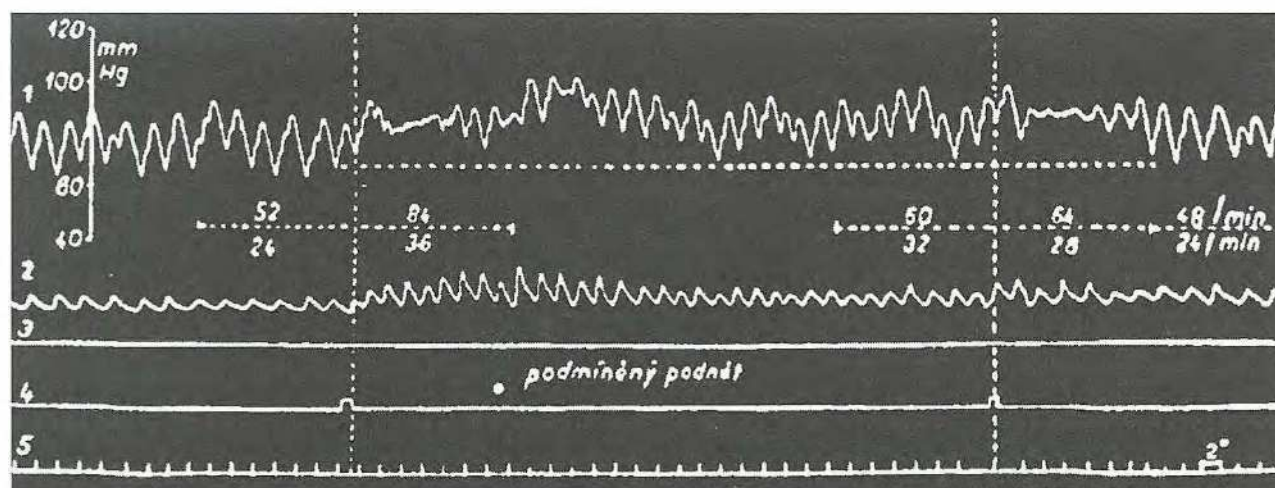
U člověka se hypotalamus podílí i na emocích (viz též kap. 16.8.3.2). Prostřednictvím svých spojů s mozkovou kůrou, i jako součást limbického systému, se uplatňuje při řízení emočního doprovodu chování (např. zblednutí, zbrunátnění apod.). Funkční poruchy při lézích hypotalamu zachycuje tabulka 16.8. Uvedené symptomy demonstrují funkce, na jejichž řízení se hypotalamus podílí.

4. **mozkovou kůrou**, přičemž alokortex (viz výše) představuje plastickou nejmladší integrační oblast autonomních a somatických funkcí a neokortex hierarchicky nejvyšší řídicí oblast autonomních výkonných funkcí CNS (viz kap. 16.8). Rozhodující vliv mozkové kůry se uskutečňuje různými vrozenými a získanými formami asociačních funkcí (např. vrozené změny dýchání a krevního oběhu při svalové práci a podmíněné reflexní předstartovní oběhové a respirační změny – obr. 16.76).

Obecně je však možno říci, že se vegetativní funkce jen zcela výjimečně realizují izolovaně (např. zúžení zornice při osvitě oka), bez vztahu k ostatním autonomním, popř. somatickým regulacím. *V integrovaném organismu naopak nastávají zpravidla komplexní reakce zahrnující složky somatické (činnost kosterního svalstva) i autonomní činnosti vnitřních orgánů.*

Tab. 16.8 Symptomy poruch hypotalamu

<i>přední</i>	<i>střední</i>	<i>zadní</i>
léze akutní		
nespavost hypertemie poruchy sekrece ADH diabetes insipidus	hypertemie endokrinní poruchy (diabetes insipidus)	spavost emocionální poruchy vegetativní poruchy poikilotemie
léze chronická		
nespavost endokrinní poruchy hypotermie chybění pocitu žízně	<i>mediálně:</i> poruchy paměti emocionální poruchy hyperfagie a otylost, endokrinní poruchy <i>laterálně:</i> emocionální poruchy hubnutí a ztráta chuti k jídlu, chybění pocitu žízně	ztráta paměti emocionální poruchy spavost poikilotemie vegetativní poruchy endokrinní poruchy



Obr. 16.76 Předstartování oběhové a respirační změny (Antal, 1960)

Originální záznam změn u psa na běžícím pásu na podmíněný reflex signalizující svalovou činnost.

1 – tlak krve, 2 – dýchací pohyby, 3 – aktogram zadní končetiny, 4 – signál, 5 – časomíra po 2 s.
Čísla napsaná mezi křivkami 1 a 2 udávají tepovou frekvenci za minutu (horní řada čísel) a dechovou frekvenci (dolní řada čísel).

16.6 Biorytmy

16.6.1 Poznámky k fyziologii času

Člověk – ostatně jako veškeré formy života na naší planetě – se vyvíjel a stále se vyvíjí v časoprostoru, tj. v čtyřrozměrném kontinuu se třemi prvky prostorovými a s jedním rozměrem času.

Čas vystupuje ve fyziologii ve dvojí podobě: jako **čas chronologický** (astronomický, kalendářní) a jako **čas biologický** (fyziologický). Mezi oběma projekcemi času jsou významné rozdíly. Chronologický čas je při srovnání s biologickým časem v zásadě lineární, plynoucí rovnoměrně od minulosti přes moment přítomnosti do budoucnosti (viz kužel přítomného a budoucího času, obr. 16.77). Je tedy bez začátku a bez konce. Tento čas je stejný pro všechny součásti tohoto vesmíru.

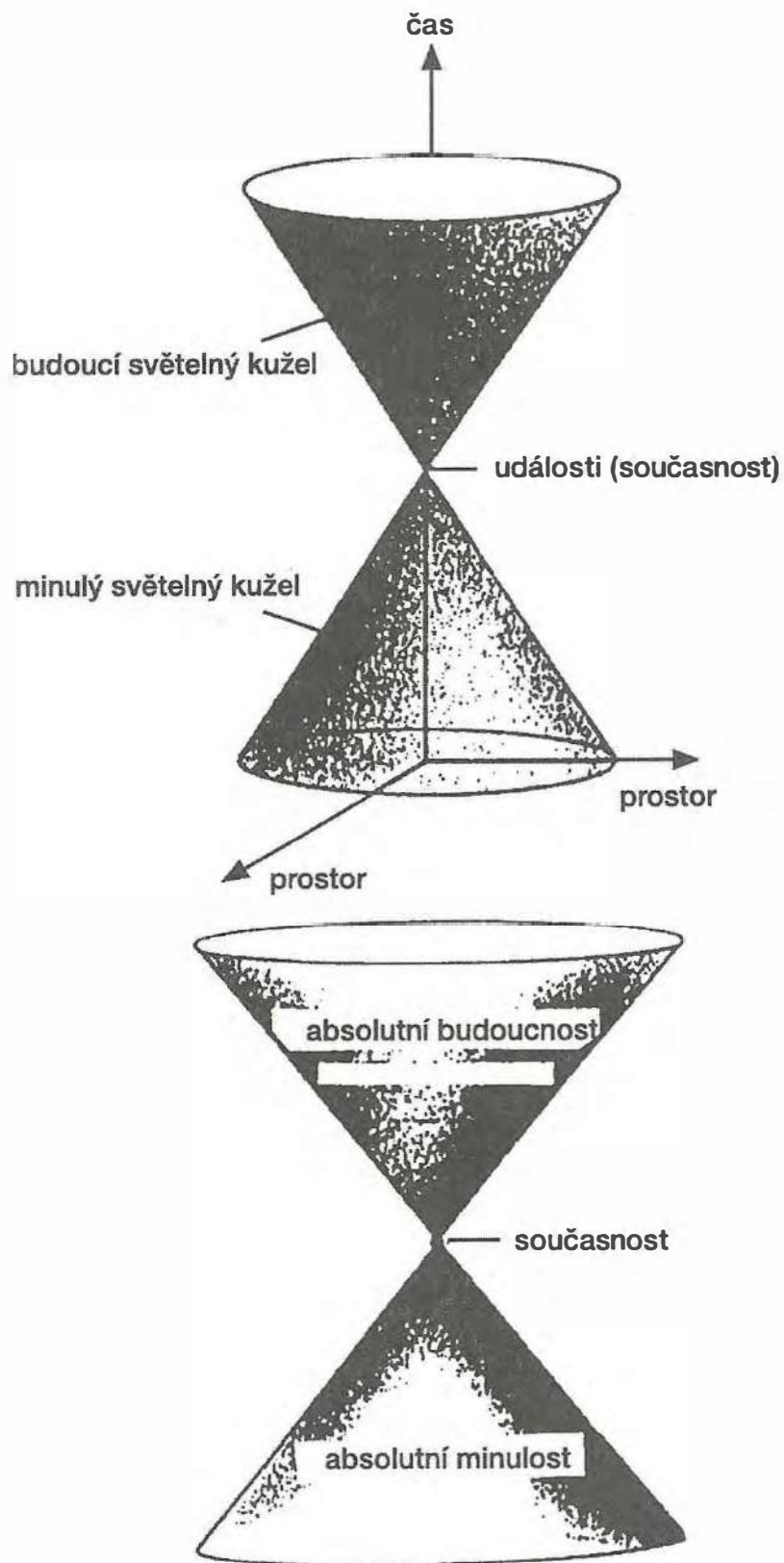
Druhou podobou času je čas biologický, který je jedním z rozměrů existence živé hmoty. Je to funkce nelineární, která má tyto podstatné rysy:

1. je-li tento čas dán kinetikou živé hmoty, pak fáze zrychlení a fáze zpomalení tohoto biologického pohybu se různým způsobem střídají s fázemi rovnoměrného pohybu;
2. na rozdíl od astronomického času má biologický čas začátek a konec přesně definovaný splynutím 2 gamet a smrtí organismu;
3. má značnou variační šíři, a to jak druhovou, tak individuální, a nakonec i pro různé struktury téhož organismu. Je jiný pro biologické individuum, jiný pro druh, jiný pro populaci a jiný pro celou biosféru naší planety.

V souladu s nerovnoměrným chodem biologického času lze fyziologické funkce rozdělit na funkce, jejichž stárnutí (chápané v nejširším vývojovém smyslu) probíhá celkem paralelně s chronologickým věkem, a na funkce, jejichž stárnutí probíhá v menší nebo větší diskrepanci s chronologickým – kalendářním – věkem: buď se proces stárnutí na ose rovnoměrně plynoucího astronomického času předbíhá, nebo naopak opoždíuje. Tempo stárnutí organismu a jeho jednotlivých funkcí může tedy být v souladu s chronologickým věkem, nebo je s ním v rozporu.

To znamená, že existuje **diferencované tempo stárnutí** jednotlivých orgánů, funkcí a systémů. Tato okolnost se vyjadřuje věkovým funkčním poklesem, kterým se formalizuje fakt, že tentýž zcela zdravý organismus má v daném momentu nanejvýš staré orgány s různě velkým úbytkem funkční aktivity.

Z tohoto faktu ovšem vyplývá otázka, zda existuje nebo může existovat jednotný – obecný – ukazatel stárnutí, který by byl jednoduchým fyziologickým základem lékařské prognostiky. Hledají se a sestavují různé testy stárnutí. Výsledek je tím lepší, čím je baterie testů bohatší a čím delší úsek lidského života zahrnuje.



Obr. 16.77 Znárodnění časového parametru pomocí kužele minulého a budoucího času (upraveno podle Hawkinga, 1988)

Toto úsilí směřuje k tomu, aby individuální dokumentace o jednotlivém člověku v budoucnu obsahovala mimo jiné i výsledky longitudinálně a srovnatelně sledovaných funkčních parametrů jeho organismu.

Nerovnoměrný chod biologického času, variabilita jeho korelace s časem astronomickým a konečně neexistence obecného ukazatele stárnutí klade otázku, „co, čím a jak se odpočítává fyziologický čas“. Jestliže základními mezními body fyziologického času organismu je jeho vznik (oplození) a zánik (smrt), jestliže se tato časová dimenze naplní vždy tímž obsahem, tj. vývojem, maturací, dospělostí a stářím – pak stojíme před dvojnásobným problémem časové jednotky biologického času:

1. život je zřejmě pro různé druhy a pro různá individua rozdělen na kvantitativně různé jednotky fyziologického času a
2. jaké jsou to podjednotky, kterými se fyziologický čas odpočítává?

Každá odpověď na tyto a další podobné otázky otvírá další a další problémy, zřejmě spojené se samotnou existencí života, především s jeho genetickým základem.

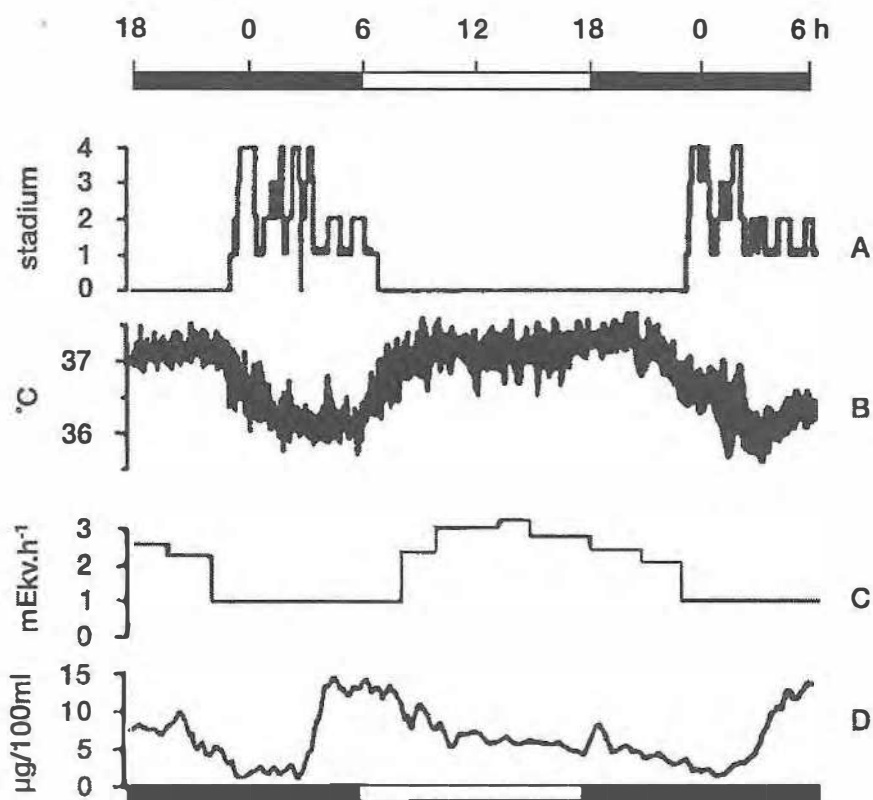
16.6.2 Biologické rytmy

Jedním ze základních rysů živé hmoty a jejích funkcí je rytmicita, tj. jejich cyklické kvantitativní a kvalitativní proměny. Časová osa těchto periodických změn je velmi rozdílná. Postihuje procesy od úrovně molekulární (enzymové aktivity), přes celulární (mitotická aktivita), až po tak složité funkční programy, jako je např. rytmus lokomoční nebo pracovní aktivity, rytmus bdění a spánku. Typickým příkladem jsou cyklické změny v ženském organismu během reprodukčního období (ovariální, hormonální a menstruační cyklus) nebo periodické změny řady funkcí v závislosti na střídání ročních období.

Zvláštní postavení zaujímají v této problematice změny spojené s cyklem otáčení Země. Jeho fyziologickým projevem je tzv. **cirkadiánní rytmus**. Je 24hodinový jen přibližně: u člověka je poněkud delší a kolísá s individuálními rozdíly kolem 25 hodin (viz dále). Cirkadiánní rytmus však není jediným typem biologické rytmicity lidského organismu. Rytmy, jejichž perioda je kratší než 24 hodin, se označují jako **infradiánní**, cykly delší než 24 hodin jako **ultradiánní**.

Cirkadiánní rytmus jsou cyklicky se opakující pravidelné změny tělesné teploty, renální exkrece K^+ , sekrece kortizolu, krevního tlaku, reprodukce nejrůznějších buněčných populací, příjmu potravy, lokomoční aktivity a jiných behaviorálních projevů včetně již zmíněného cyklu bdění a spánku. Jsou to ale i cyklické změny emocionálních složek lidského chování i intelektuální výkonnosti (obr. 16.78).

První komponentou tohoto fenoménu biologické rytmicity je **cirkadiánní rytmus**. Je to pravidelně se opakující, přibližně 24hodinový průběh změn fyziologické funkce a jejích kvantitativních a kvalitativních parametrů, při němž příslušná funkce dosahuje speciálního stavu (maxima, minima, rovnováhy aj.), a to vždy v určitou denní dobu.



Obr. 16.78 Cirkadiánní rytmy zaznamenané u normálního člověka v normálním L-D režimu dne a noci

A – stadia spánku (1–4) a bdění (0); B – rytmus rektální teploty; C – renální exkrece K^+ ; D – hladina plazmatického kortizolu. Noční období je vyznačeno černými horizontálními úsečkami, denní období bílými úsečkami (upraveno podle Groose, 1983).

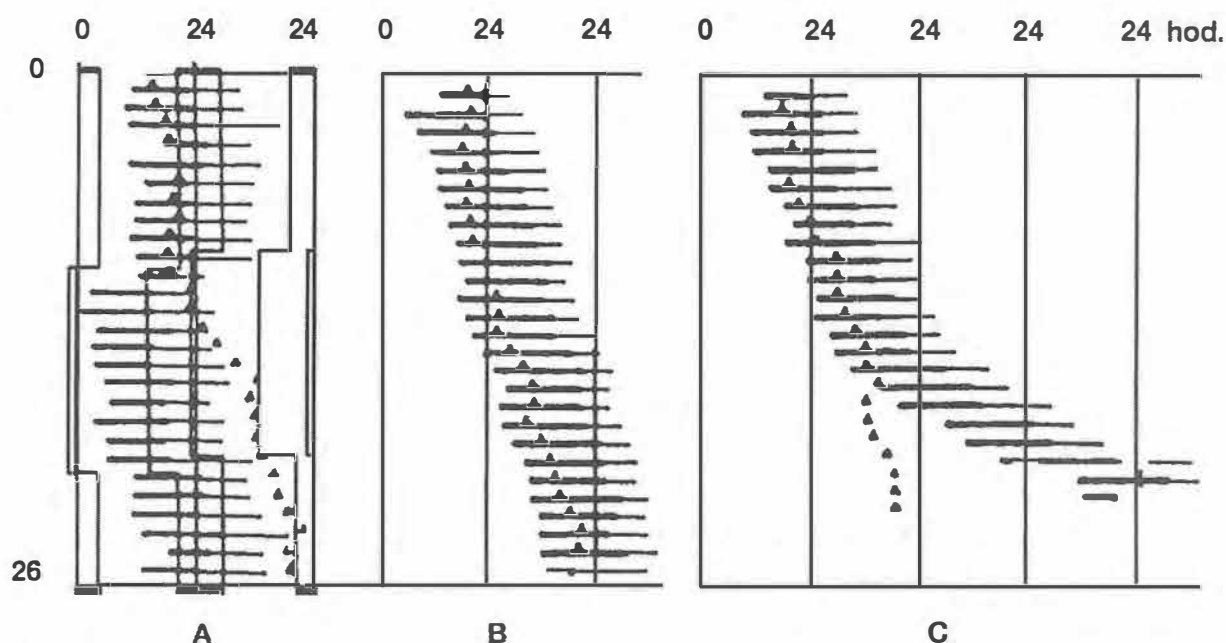
Mezi cirkadiánními rytmy jednotlivých fyziologických funkcí existují určité vztahy dané jednak jejich synchronizací, jednak vzájemnými fázovými posuny.

Vnitřní rytmy organismu mají určité časové, kvantitativní a příčinné vztahy k základním cyklickým změnám vnějšího prostředí, daným rotací naší planety. Tyto vnitřní a vnější vztahy představují druhou složku biologické rytmicity, tzv. **cirkadiánní organizaci**, což je tedy časová koordinace cirkadiánních rytmů jednotlivých funkcí s vnějším rytmem dne a noci, světla a tmy.

Třetí složkou v periodicitě fyziologických funkcí je **cirkadiánní systém**. Je to vnitřní uspořádání periodické rytmicity nebo programu, umožňující organismu volit určitou strategii jednak pro navození vnitřního rytmu, jednak pro udržení dynamické homeostázy v průběhu cirkadiánních změn.

Základem cirkadiánního systému je nepochybně vliv rotace Země. Organismus je však navíc schopen anticipovat rytmické změny a začít na ně přípravnou reakci ještě než tyto změny reálně nastanou. Znamená to upravit homeostatické kontrolní systémy před rozvojem příslušné periodické změny. Cirkadiánní systém tedy obsahuje 2 základní složky:

1. **zevní – exogenní**, jejímž základem je rotační pohyb Země kolem Slunce, který však se pro lidský organismus transformuje v cyklus světla a tmy (light-dark – L-D cyklus nebo režim);
2. **vnitřní – endogenní**, tj. biologický mechanismus do jisté míry nezávislý na této exogenní komponentě. Pomocí L-D rytmu lze na jedné straně manipulovat i s cirkadiánním rytmem organismu, na druhé straně se však odhalí i jeho relativní nezávislost. Ta se projeví v tom, že cirkadiánní rytmus je schopen **běžet volně dál**, i když na organismus přestane působit 24hodinový rytmus změn vnějšího prostředí (např. místo L-D cyklu kontinuální 24hodinové osvětlení nebo naopak tma aj.) (obr. 16.79).



Obr. 16.79 Rytmus spánku a bdění a rytmus tělesné teploty u pokusné osoby žijící v izolaci v kontrolovaném experimentální prostředí (upraveno podle Weveraka, 1979)

Silné horizontální úsečky označují bdění, tenké horizontální úsečky spánek. Jednotlivé dny jsou zaznamenávány pod sebou. Na ose x je v hodinách uvedeno denní období – tenká čára, a noční období – silná čára. Trojúhelníčky označují maximum tělesné teploty.

A – pokusná osoba byla uvedena do umělého L-D režimu. Po 10 dnech byly obě fáze cyklu předsunuty. Rytmus spánku a bdění se této změně pomalu přizpůsobil, nikoli však rytmus tělesné teploty. Po dalších 11 dnech byl L-D režim vrácen do původní podoby a rytmus spánku a bdění na to opět zareagoval.

B – synchronizovaný rytmus spánku a bdění a tělesné teploty zpočátku běží volně dál 26 dnů, i když L-D režim byl nahrazen režimem s trvalým osvětlením.

C – po dalších 15 dnech došlo v podmínkách trvalého osvětlení k úplné vnitřní desynchronizaci mezi spánkovým rytmem a rytmem tělesné teploty.

Cirkadiánní systém však udává nejen 24hodinový rytmus fyziologických funkcí (bdění a spánku, sekrece hormonů, tělesné teploty aj.), ale je i „kalendářem“ sezónních změn. Monitorujícím faktorem v obou těchto směrech je zřejmě aktivita N-acetyltransferázy a mediátorem je melatonin, který synchronizuje periferní cílové orgány.

Klíčovou úlohu v synchronizaci vnějšího rytmu s vnitřním mechanismem má nepochybně světlo. Organismus je citlivý na množství celkového osvětlení (nejde tedy o jednotlivé zrakové informace) jen v určité době během 24hodinového intervalu. Důležitá je tzv. **fotoperioda organismu**. Je to období během 24 hodin, kdy je organismus na iluminaci citlivý. Přitom je významné, kde je tato fotoperioda během 24 hodin umístěna, kdy začíná a kdy končí.

Během dne organismus na světelný režim nereaguje. Rozhodující je začátek a konec fotoperiody. Jestliže se prodlouží působení světla na rozhraní dne a noci, nebo na rozhraní noci a dne se zkrátí trvání tmy, prodlouží se i fotoperioda, což vyvolá změnu vnitřních poměrů rytmu. Podobně vyvolá změnu rytmu i zkrácení fotoperiody (dřívější nástup tmy a prodloužené trvání tmy).

Vnitřním mechanismem cirkadiánního rytmu jsou tzv. **biologické hodiny** (timer, Zeitgeber), neboli **pacemaker** cirkadiánního rytmu.

V souvislosti s existencí tohoto pacemaku je nutno objasnit dvě důležité otázky. Co je přesným ukazatelem tohoto rytmu a co je oním vnitřním oscilátorem?

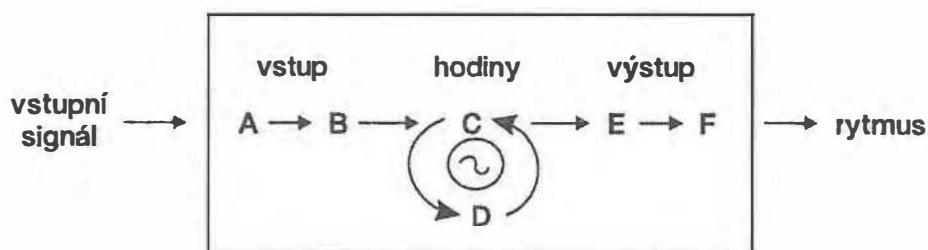
Ukázalo se, že při rozmanitých fázových posunech cyklů různých funkcí nejpřesněji monitorují cirkadiánní rytmus organismu rytmické změny sekrece pineálního melatoninu, založené na rytmu aktivity enzym N-acetyltransferázy (NAT), která syntetizuje N-acetylserotonin, který je prekurzorem melatoninu.

Rytmus, který se projevuje v aktivitě tohoto enzymu, vychází z hypotalamu z neuronů **ncl. suprachiasmaticus**, které ve stimulační fázi – ve tmě – vysílají do epifyzy pulzní signály. Tato pulzní aktivita vede k uvolňování noradrenalinu na sympatických zakončeních v epifyze. Výsledkem je po aktivaci NAT zvýšení sekrece melatoninu.

Pacemakerem cirkadiánního rytmu je tedy zřejmě ncl. suprachiasmaticus (SCN). Zničení tohoto jádra vede k absolutní ztrátě cirkadiánního rytmu. Transplantace buněk tohoto jádra vede sice k obnovení rytmu, nikoli však rytmu příjemce, ale rytmu dárce.

Experimentální léze, elektrická stimulace nebo specifické farmakologické ovlivnění se vždy projeví přesvědčivou změnou cirkadiánního rytmu.

Lze si představit, že základním funkčním prvkem cirkadiánního pacemaku je **biologický oscilátor**, se stejnými základními vlastnostmi jako každý fyzikální oscilátor, který má 3 základní stavební prvky (obr. 16.80): vstupní dráhy (A-B), po nichž přichází vstupní signál – informace do oscilátoru; druhou složkou je soustava prvků, které tvoří vlastní oscilátor a které jsou vzájemně propojeny zpětnými vazbami (C-D); třetí složkou jsou výstupní dráhy (E-F), jimiž je oscilátor spojen s procesy, které jsou cirkadiánně řízeny a kontrolovány.



Obr. 16.80 Schéma možného modelu cirkadiánního pacemakerového systému a jeho základních složek (další vysvětlení v textu) (upraveno podle Colwella a spol., 1992)

Má-li ovšem být ncl. suprachiasmaticus pacemakerem cirkadiánního rytmu synchronizovaného se střídáním dne a noci, světla a tmy, musí tedy neurony tohoto jádra dostávat příslušné specifické informace. Tuto úlohu zajišťují dvě nervové dráhy: tr. retinohypothalamicus vycházející z gangliových buněk sítnice a končící u neuronů SCN, a tr. geniculohypothalamicus vycházející z komplexu laterálního geniculáta a končící rovněž u neuronů SCN.

Oscilační režim SCN je nepochybně vrozená záležitost s geneticky zakódovaným programem. Dítě se však narodí se základním rytmem alimentárním a cyklus bdění a spánku, termoregulační cyklus aj. vznikají a vyvíjejí se teprve v průběhu časného postnatálního vývoje.

Tak jako se cirkadiánní rytmus vyvíjí, tak jako může určitá funkce do určitého rytmu vstoupit, tak se může cirkadiánní systém porušit nebo dočasně či trvale rozpadnout a vymizet (viz obr. 16.79). Příčiny tkví jednak ve změnách činnosti cirkadiánního pacemakeru, jednak v rozpadu cirkadiánního systému a cirkadiánní organizace (např. za trvalých podmínek izolace organismu, za podmínek kontinuálního osvětlení či tmy nebo při rychlém překročení většího počtu časových pásem v tom či onom rovnoběžkovém směru).

Problematika cirkadiánního režimu (studium začalo kolem r. 1950) má právě pro svoji výraznou pravidelnost mnoho společného s genetikou. Jestliže důsledná analýza projevů dědičnosti vedla až k objasnění struktury DNK, lze očekávat, že podobná cesta dovede fyziologii k odhalení vnitřní podstaty cirkadiánního oscilátoru jako generátoru oné obdivuhodné pravidelnosti v jeho činnosti.

16.7 Funkční stavy CNS a bioelektrická aktivita

V živých organismech je pro vznik jakéhokoliv elektrického **potenciálového rozdílu rozhodující nerovnoměrné rozložení kationtů a aniontů na rozhraních**. Rozhraním může být např. epitel střevní stěny nebo buněčná membrána oddělující intra- a extracelulární prostředí, stejně jako mozková kůra. K projevům provázejícím životní

aktivity patří i kolísání velikosti těchto potenciálových rozdílů. Typickým příkladem pro tyto děje jsou dráždivé tkáně, a to konkrétně tkáň nervová a svalová.

Zevním projevem činnosti nervových buněk je změna membránového potenciálu. Víme, že v oblasti jejich těl a dendritů membránový potenciál kolísá ve smyslu depolarizace i hyperpolarizace. Pomalé změny vyvolané činností synapsí jsou EPSP i IPSP (viz kap. 2) a receptorové a generátorové potenciály. V nervovém systému jsou i pacemakerové buňky, jejichž potenciál kolísá spontánně a rytmicky. Nervové (i svalové) buňky jsou mimo pomalá kolísání (až do desítek ms) schopny vytvářet akční potenciály (viz kap. 2), které mají několikanásobně větší změnu potenciálu (v mV), ale jsou až o řád kratší (maximálně do 2 ms).

EPSP a IPSP neuronu jsou projevem místních změn polarizace membrán. Oblast membrány, kde jsou tyto změny největší, je vůči ostatním oblastem elektronegativní nebo elektropozitivní. Mezi jednotlivými částmi buněk je tedy potenciálový rozdíl a buňka (nebo její části) představují elektrický dipól. Potenciálová pole takovýchto jednotkových dipólů (které lze zobrazit vektory) se sčítají a výsledný součet lze měřit.

Při činnosti nervových buněk se z nich uvolňují kaliové ionty, které jsou z části resorbovány i gliovými buňkami, což je provázeno změnami membránového potenciálu těchto buněčných elementů.

Z morfologického uspořádání CNS je jasné, že každá oblast má mnoho paralelních vstupů a výstupů. Také uvnitř téže struktury se mnohonásobně opakuje stejné neuronální uspořádání. Většina informací přicházejících do dané oblasti má charakter vln valících se téměř současně po mnoha axonech najednou. To má za následek, že jsou aktivovány synapse končící na stejných místech dendritického stromu nebo somat velké skupiny neuronů. Pokud má daná část CNS vrstevnaté uspořádání (neokortex, hipokampus) vzniknou téměř současně postsynaptické potenciály v určité vrstvě. Na každém neuronu se pak tyto postsynaptické potenciály šíří do jeho dalších částí (viz kap. 2). Vzhledem k uniformitě uspořádání to tedy probíhá v celé aktivované oblasti stejně. Pokud ve většině neuronů vzniknou akční potenciály, jsou obvykle signálem pro interneurony (v kůře opět uspořádané ve vrstvách), které jsou další úrovní zpracování signálů. Interneurony aktivují (nebo tlumí) buňky, které po svých axonech vysílají vlnu informace mimo tuto část CNS.

Pro velkou část mozku a hlavně pro jeho kůru je tedy typický paralelní příjem signálu neurony stejného typu a lokalizace ve stejných dendritických oblastech, uniformní šíření signálu a jeho paralelní zpracování mnoha podobně organizovanými skupinami neuronů a to, že výsledek se objevuje téměř současně na eferentních drahách.

16.7.1 Elektrické vlastnosti mozkové tkáně

Mozková tkáň jako prostorový elektrický vodič či elektrické pole má dvě základní vlastnosti: stejnosměrný potenciál a impedanci.

1. **Stejnoseměrný potenciál** je výrazem polarizace mozkové tkáně a je generován oběma buněčnými populacemi mozkové tkáně. Rozhodujícím zdrojem je však potenciálový rozdíl mezi dendrity, těly a axony velkých neuronů, jako jsou např. pyramidové buňky mozkové kůry. Stejnoseměrný potenciál je výraznější v mozkových strukturách s laminární architekturou než v útvech typu sférických nervových jader. Stejného původu je i tzv. **transkortikální potenciál**.

Stejnoseměrný potenciál je definován jako rozdíl elektrického potenciálu intaktního povrchu mozkové tkáně proti oblastem s nulovým potenciálem. Hodnotí se jeho velikost (+15 až +25 mV), **polarita** (+, -) a **stabilita**. To vše závisí na činnosti mozkové tkáně, na jejím metabolismu, na iontovém prostředí a na stupni vývoje mozku. Mírné oscilace v rozmezí 1 mV se objevují při probuzení nebo při usínání. Větší výchylky se zaznamenávají při hrubších zásazích do mozkového metabolismu, při otravách, při hypoxii nebo při vypjaté činnosti (např. při záchvatech křečí aj.) (obr. 16.81).

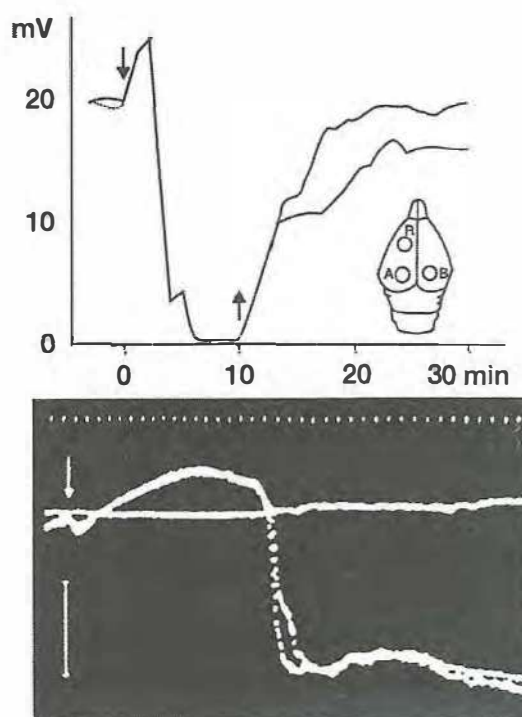
Obr. 16.81 *Terminální anoxická depolarizace mozkové kůry laboratorního potkana (upraveno podle Bureše a spol., 1967)*

Horní část: Překreslení průběhu depolarizace a repolarizace během 10minutové ischemie (šipky). Schéma rozmístění elektrod: R – indifferenční elektroda, A, B – explorační elektrody.

Dolní část: Oscilogram rychlé depolarizace.

Šipka – začátek ischemie. Horizontální záznam ukazuje úroveň stejnoseměrného potenciálu, od něhož se měří výchylky RA a RB.

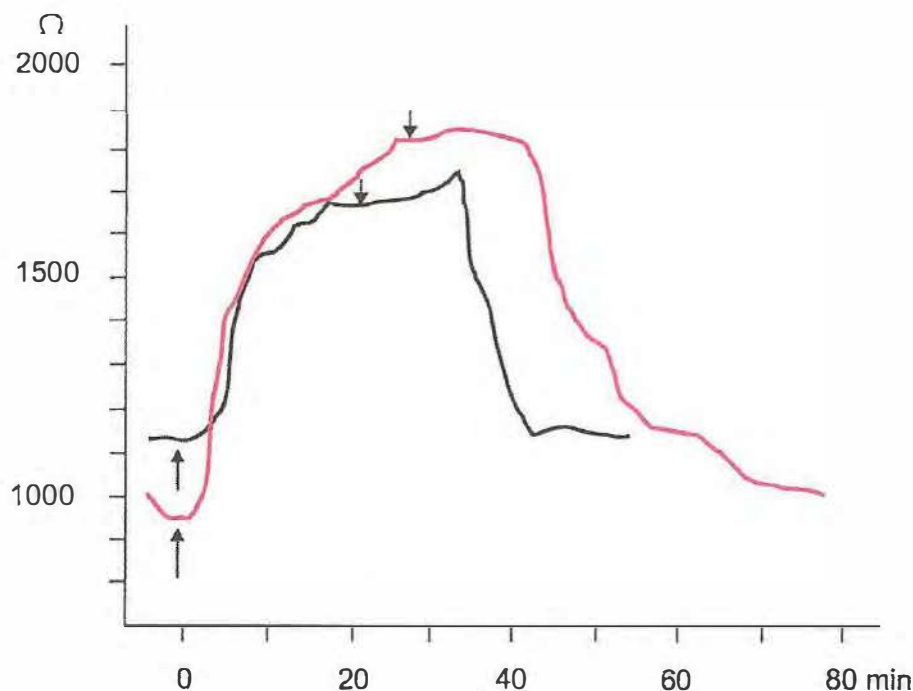
Kalibrace: 10 mV. Časové značky: 10 s.



V souvislosti se sensorickými, motorickými a poznávacími aktivitami se často objevují negativní výchylky stejnoseměrného potenciálu mozkové kůry trvající až několik sekund. Byly označeny jako tzv. „contingent negative variations“. Velmi výrazné jsou i při přípravě různých aktivit a souvisí i s pozorností a s emocemi (např. agresí).

2. **Impedance** je odpor mozkové tkáně proti průchodu střídavého proudu. Je to reciproční hodnota vodivosti. Její absolutní hodnota závisí na frekvenci střídavého

proudu. Obvykle se měří podle úbytku elektrického proudu s frekvencí 1 kHz při průchodu známou vrstvou mozkové tkáně. Vyjadřuje se v $K\Omega$ krát mm tkáně. Závisí především na velikosti extracelulárního prostoru, dále na koncentraci proudových nosičů-iontů v extracelulárním prostoru a na jejich přesunech iontovými kanály v membránách. Mění se vlivem stejných činitelů jako stejnosměrný potenciál mozkové tkáně (obr. 16.82).



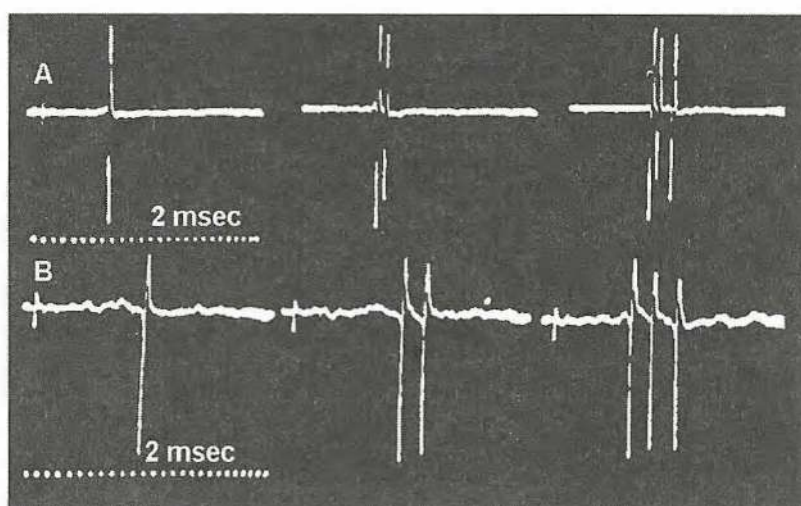
Obr. 16.82 Změny impedance mozkové kůry laboratorního potkana během ischemie a po jejím skončení (šipky) (podle Bureše a spol., 1967)

Černá křivka: 20 min ischemie, červená křivka: 25 min ischemie.

16.7.1.1 Jednotková aktivita

Aktivita jednotlivých vzrušivých elementů CNS je označována jako jednotková aktivita (obr. 16.83). K tomu, aby ji bylo možno zaznamenat, je nezbytné použít elektrodu, jejíž neizolovaný hrot je řádově menší než příslušný neuron. Aktivitu neuronů lze sledovat extracelulárně a po propíchnutí membrány hrotem elektrody i intracelulárně. Intracelulární technika záznamu pomocí iontově selektivních mikroelektrod přinesla mnoho informací i o iontových přesunech mezi ECT a ICT. Pomocí metody tzv. **terčíkového zámku** (patch clamp = přisátí povrchové membrány neuronu na hrot elektrody) lze sledovat i činnost jednotlivých kanálů membrány.

Počítačovou analýzou lze sestavit intervalové a frekvenční histogramy jednotkových odpovědí. Tyto metodiky závisejí na dokonalých zesilovačích a výpočetní technice (obr. 16.84).

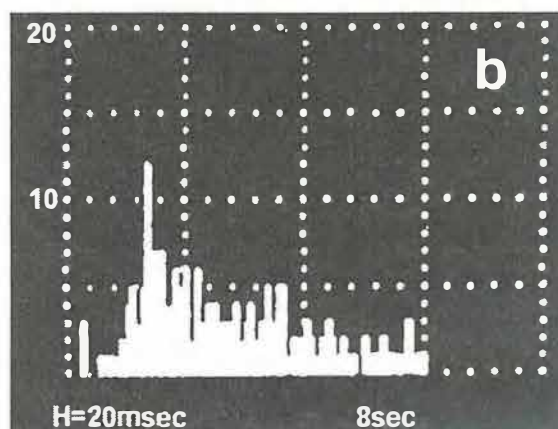
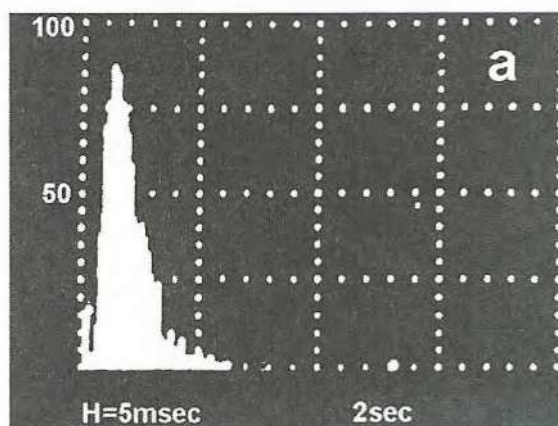


Obr. 16.83 Jednotková aktivita dvou korových neuronů (A, B) z gyrus postcentralis opice (podle Towe a Amassiana, 1958)

Záznam ukazuje různou latenci prvních hronů a různý počet hrotových potenciálů v jednotlivých výbojích zaznamenaných v průběhu jednoho pokusu. Pozitivita je registrována směrem dolů.

Obr. 16.84 Intervalový histogram kortikální jednotkové aktivity u dospělé kočky (a) a u 9denního kotěte (b) (upraveno podle Bergströma, 1968)

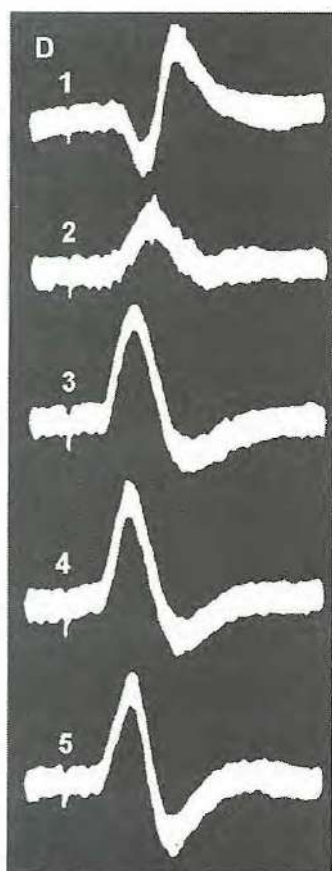
Osa x – intervalová třída, tj. časová vzdálenost mezi dvěma jednotkovými potenciály: v části **a** – 5 ms, v části **b** – 20 ms. Osa y – počet intervalů příslušné třídy.



Jednotková aktivita je buď **spontánní**, založená na vnitřních cyklech excitability neuronu, nebo **evokovaná**, vyvolaná přívodem vzruchové aktivity z nějakého jiného centrálního nebo periferního zdroje.

16.7.1.2 Evokované potenciály

Komplexnějším typem odpovědi než jednotková aktivita jsou **evokované potenciály**. Jsou to synchronizované elektrické odpovědi skupiny neuronů na přívod aferentních vzruchů nebo na přímé elektrické dráždění. Na záznamu evokovaného potenciálu se hodnotí jeho tvar, latence jednotlivých vrcholů, amplituda, strmost, polarita a vzájemné vztahy vln (obr. 16.85).



Obr. 16.85 Primární evokované potenciály (upraveno podle Towa, 1968)

Jsou snímány mikroelektrodou z povrchu somatosenzorické kůry kočky (D1) a při posunu elektrody po 480 μm až do hloubky 1920 μm (D2-5)

Primární krátkolatentní složkou evokovaného potenciálu je elektrická odpověď skupiny nejdříve aktivovaných neuronů. Po ní následují tzv. **pozdní složky** evokovaného potenciálu. Je to reakce na impulzy předávané z primárních neuronů, nebo odpověď na přívod aferentních vzruchů pomalejšími vlákny. Tyto složky mají tedy delší latenci, pomalejší průběh, obvykle nižší amplitudu a rozmanitější tvar. Mnohdy se objeví i sled pravidelných rytmických vln – **následný výboj**.

Evokované potenciály umožňují mapovat projekce z periferie v kmenových, podkorových a korových strukturách. Jsou významné pro objektivní posouzení stupně funkčního vývoje sensorických systémů v časném období po narození a pro objektivní odhalení jejich poruch.

Díky výpočetní technice je možné metodou mnohonásobného zprůměrnování extrahovat z korového záznamu EEG **evokované potenciály mozku kmene**. Ty jsou již mnoho let klinicky běžně používány pro vyšetřování funkce této oblasti. Podstatně snazší je zaznamenávat korové evokované potenciály, které jsou nejvýraznější v primárních projekčních oblastech velkých sensorických systémů.

16.7.1.3 Elektroencefalogram (EEG)

Elektroencefalogram je sumační záznam oscilací elektrické aktivity velkého množství vzrušivých elementů a neuroglie v CNS. Vzhledem k platnosti Coulombových zákonů zaznamenáváme aktivitu především povrchových struktur mozku. Podkorové struktury se na ní sice také podílejí, ale jejich přínos je o celé řády menší. Amplituda potenciálů naměřených z povrchu kůže lebky (ze skalpu) je v desítkách μV , tedy o tři řády menší než membránový potenciál, který se měří v mV. Zdrojem EEG aktivity jsou hlavně, díky svému trvání a četnosti, postsynaptické potenciály excitačního i inhibičního typu (EPSP a IPSP). Podstatně méně se na ní podílejí akční potenciály, které jsou sice větší, ale mnohem kratší a nevyskytují se tak často jako potenciály postsynaptické. Pro genezi EEG jsou zvláště významné **neurony pacemakerového typu** spontánně produkující oscilační výboje, dále inhibiční interneurony a zpětnovazebná spojení představující základní princip funkce oscilátoru. Tak např. kortikální neuronové sítě mají tendenci vytvářet rytmickou aktivitu s různou frekvencí v pásmu 10–40 Hz.

Technicky se záznam EEG aktivity provádí jako porovnání potenciálů dvou bodů na kůži lebky – **bipolární záznam**, nebo jako měření rozdílu elektrického potenciálu mezi aktivním bodem mozkové tkáně (**pod aktivní, explorační elektrodou**) proti bodu s nulovým potenciálem (**pod neaktivní, referenční elektrodou**, např. na ušním boltci, kořeni nosu aj.) – **unipolární záznam**. Snímání se provádí:

1. přímo z vodivého povrchu lebky (metoda = elektroencefalografie, přístroj = elektroencefalograf, záznam = elektroencefalogram, vše pod zkratkou EEG),
2. peroperačně (nebo chronicky) z povrchu mozkové kůry, resp. měkkých mozkových obalů – **elektrokortikografie (ECoG)**,
3. z jiných povrchově dostupných struktur mozku, nebo
4. i z hlubokých mozkových struktur přístupných jen stereotakticky (obvykle v průběhu neurochirurgických operací). Konvencí jsou stanoveny body na lebce, z nichž se záznamy snímají (systém 10–20). Stejně je dán i způsob vzájemného propojení elektrod při bipolárním způsobu záznamu. Konvence také říká, že pokud „grafoelement“, tj. vlna nebo hrot, směřuje vzhůru od izometrické linie, je označován jako negativní.

Záznamy EEG jsou sice individuálně variabilní, ale lze v nich určit některé charakteristiky typické jak pro jednotlivce, tak i pro člověka jako druh. Jde o převládající frekvence vln za určitých stavů bdění a spánku, jejich amplituda a konečně i grafoelementy specifické pro určité fyziologické i patologické projevy CNS (výboje, vřetena atd.). Základní **typy aktivit neboli rytmů** EEG jsou charakterizovány frekvencí, amplitudou a tvarem vln a event. i stupněm jejich synchronie mezi různými oblastmi mozkové kůry (viz tab. 16.9). Každý typ má určitou funkční charakteristiku.

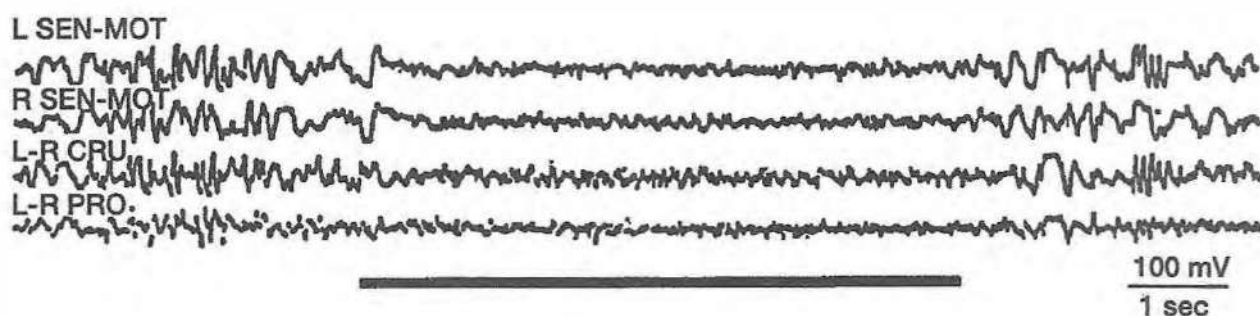
Tab. 16.9 Typy základních EEG rytů, jejich frekvenční a amplitudová charakteristika a příslušné behaviorální koreláty (podle Lindsleye, 1974)

<i>typ rytmu</i>	<i>normální nebo nenormální</i>	<i>rozsah frekvence</i>	<i>ampli- tuda (μV)</i>	<i>doba přítomnosti rytmu</i>	<i>lokální nebo difuzní</i>	<i>oblast převahy nebo maxima</i>	<i>podmínky přítomnosti</i>
alfa	normální	8–12 Hz	5–100	5–100 %	difuzní	okcipitální a parietální	bdění, relaxace, zavřené oči
beta	normální	18–30 Hz	2–20	5–100 %	difuzní	precentrální a frontální	bdění, motorický klid
gama	normální a spánková deprimace	30–50 Hz	2–10	5–100 %	difuzní	precentrální a frontální	bdění
delta	normální	0,5–4,0 Hz	20–200	variabilní	difuzní	variabilní	ospalost, bdění
	nenormální	0,5–4,0 Hz	20–200	variabilní	difuzní	variabilní	
theta	normální (?) nenormální	5–7 Hz	5–100	variabilní	lokální	frontální a temporální	bdění, vzrušení nebo stres
kappa	normální	8–12 Hz	5–40	lokální	variabilní	přední a temporální	bdění při řešení problému (?)
lambda	normální (?)	pozitivně negativní hrot nebo ostré vlny	5–100	variabilní	lokální	parieto- okcipitální	vizuální stimulace nebo otevření očí
K-komplex	normální (?)	pozitivně ostrá vlna + jiné pomalé pozi- tivně-negativní aj.	20–50	variabilní	difuzní	vertex	bdění – sluchová stimulace
	normální		50–100	variabilní	difuzní	vertex	ospalost – různá stimulace
spánková vřetena	normální	12–14 Hz	5–100	variabilní	lokální	precentrální	nástup spánku

Delta rytmus s nejnižší frekvencí vysokovoltážních vln se u dospělých osob spojuje s nejhlubší fází telencefalického (SWS) spánku (viz kap. 16.7.2.2). Z vývojového hlediska je to elektrická aktivita nezralého mozku kojeneckého věku.

Theta rytmus je typickým rytmem zrajícího mozku dětského věku. Nejvýrazněji se projevuje ve 2. a 3. roce života v parietální a temporální oblasti mozkové kůry. U dospělého člověka se běžně zaznamenává v septohipokampovém systému, ovšem do povrchového záznamu se prosazuje jen velmi málo. I tento pomalý rytmus se u dospělého člověka objevuje v pozdních fázích telencefalického spánku (obr. 16.87, HIPP v části C).

Nejvýraznější aktivitou EEG je **alfa rytmus**, typický pro zdravého dospělého člověka v klidu, vleže ve stavu klidného bdění při zavřených očích. Rozptyl jeho frekvence v populaci má více méně Gaussovu distribuci se střední hodnotou kolem 10 Hz. U téhož individua bývá velmi stabilní. Maximální amplituda tohoto rytmu se zaznamenává nad parietookcipitálními oblastmi mozku (obr. 16.86, začátek záznamu před zahájením stimulace).



Obr. 16.86 Deprese alfa-rytmu mozkové kůry kočky při bulboretikulárním dráždění (upraveno podle Moruzzi a Magouna, 1949)

SEN-MOT – sensorimotorická kůra pravá (R) a levé (L) hemisféry, CRU – g. cruciatus, PRO – zraková kůra.

Dráždění je vyznačeno horizontální úsečkou neuronů bazálních ganglií.

Beta rytmus má frekvenci vyšší než 14 Hz a všeobecně se spojuje s aktivací CNS, se zvýšenou pozorností a aktivitou CNS. Tento rytmus je nejvýraznější nad frontálními laloky mozku.

Gama rytmus má nejvyšší frekvenční pásmo EEG. Je nestabilní a epizody konstantní frekvence obvykle 100–300 ms s intervaly 15–30 ms. Nejde tedy o typický kontinuální rytmus. Každá epizoda gama-rytmu je spojena s výraznou negativitou stejnosměrného potenciálu mozku.

Tyto vysokofrekvenční rytmy jsou obvykle zvláště výrazné ve strukturách s laminární organizací jako je neokortex, tektum nebo čichové bulby. V těchto strukturách vznikají lokální ohniska synchronizace s vysokou frekvencí a to i v případě, že celkový EEG je desynchronizován.

Rytmy delta, theta a alfa jsou hodnoceny jako oscilační aktivity s vysokým stupněm synchronizace a velkou amplitudou. Při přechodu od behaviorální relaxace k vysoce aktivnímu bdělému stavu se objevuje fenomén deprese (nebo blokáda) alfa-rytmu: alfa-aktivita je potlačena a nahrazena vysokofrekvenční nízkoamplitudovou aktivitou typu beta nebo gama (viz obr. 16.86). To znamená, že při depresi alfa rytmu jde ve skutečnosti o synchronizaci EEG aktivity ve vyšším frekvenčním pásmu. Z tohoto hlediska je významný gama-rytmus jako elektrografický projev příjmu a z pracování specifických senzoričských informací.

Analýza EEG není ukončena a klade řadu základních otázek.

1. Především jde o zdroj oscilací. Mohou jím být samostatné pacemakerové neurony se schopností spontánně generovat rytmy o frekvenci mezi 10–40 Hz nebo neuronové sítě s vlastnostmi oscilátoru. Obě možnosti se mohou samozřejmě kombinovat.
2. Druhým problémem je vztah mezi generátory oscilací a procesem synchronizace. Ukazuje se, že oscilační aktivita facilite synchronizaci a naopak: porušení synchronizace zhoršuje realizaci oscilací. Nejsnáze se dosáhne synchronizace, když je oscilační okruh naladěn na jedinou rezonanční frekvenci. Naopak, desynchronizace je nejsnazší, jsou-li oscilace nepravidelné a mají-li široké frekvenční pásmo.
3. Konečně třetím problémem je, proč synchronizace EEG vyvolaná podnětem se odehrává v gama-frekvenčním pásmu a nikoli v prominentním pásmu nižších frekvencí, např. v původním alfa-rytmu, jinak řečeno, proč zvyšování aktivity CNS a napjatá pozornost vede k přeladění oscilačního režimu CNS do vyšších frekvenčních pásem?

V každém případě, omezit hodnocení EEG jen na frekvenci jednotlivých rytmů je zavádějící. Každý EEG rytmus musí být na jedné straně korelován s příslušným behaviorálním stavem organismu, především z hlediska bdění a spánku (tab. 16.10), a na druhé straně s poznatky o funkci a kontrole oscilačních okruhů a jejich synaptických spojeních.

Elektrická aktivita mozkové kůry registrovaná na povrchu lebky je výsledkem sumace především postsynaptických potenciálů korových neuronů, navozné synchronizační aktivitou talamických neuronů.

Informaci do kůry mohou převést talamická jádra tehdy, pokud je jejich membránový potenciál blízký prahu pro vyvolání jednotlivých akčních potenciálů odpovídajících senzoričskému vstupu. Na EEG vidíme desynchronizaci.

Podkladem synchronizované aktivity v EEG (např. pomalé vlny v non-REM spánku) jsou salvy akčních potenciálů, vyvolávající hromadné EPSP na korových neuronech. Podstatou synchronních výbojů převodních talamických jader je změna jejich membránového potenciálu, navozená reciproční inervací s *nc. reticularis thalami*. GABA-ergní inhibiční interneurony *nc. reticularis thalami* (na jehož dendritech jsou kolaterály kortikotalamických i talamokortikálních drah) hyperpolarizují membránu talamických převodních neuronů. Přicházející informace (EPSP) aktivují napěťově řízené kalciové kanály (které jsou při prahové polarizaci inaktivovány), změna membránového potenciálu daná vstupem vápníku dosáhne aktivací dalších kalciových

Tab. 16.10 *Psychické stavy a jejich různé koreláty*

<i>stav chování</i>	<i>EEG</i>	<i>stav vědomí</i>	<i>chování (účinnost)</i>
silné vzrušené emoce – strach, vztek, úzkost	desynchronizace, nízká až střední amplituda, rychlé smíšené frekvence	omezené zmlžené vědomí, rozptýlená pozornost, roztržitost	malá ztráta kontroly, dezorganizace, psychické zamrznutí
ostražitá pozornost	částečná synchronizace, převážně rychlé vlny s nízkou amplitudou	selektivní pozornost, může se měnit nebo přesunovat, předjímáním, strnulost	dobrá výkonnost, rychlé selektivní reakce a připravenost pro systémové reakce
uvolněná klidná bdělost	synchronizace: optimální α -rytmus	bloudivá pozornost, tendence k volným asociacím	dobrá výkonnost pro rutinní reakce a tvořivé myšlení
ospalost	redukovaný α -rytmus a náhodné pomalé vlny s nízkou amplitudou	pomezí, částečné vědomí, obrazotvornost, snění a snové stavy	výkonnost nízká (nekoordinovanost), chybějí časové souvislosti
lehký spánek	spánková vřeténka a pomalé vlny (větší); vynizení α -rytmu	výrazně omezené vědomí (až ztráta vědomí); snový stav	chování se neprojevuje
hluboký spánek	velké a velmi pomalé vlny (synchronizace s pomalou časovou základnou); nepravidelný náhodný obraz EEG	úplná ztráta vědomí (bez paměti pro stimulace nebo sny)	chování se neprojevuje
komatózní stav	izoelektrická linie až po velké pomalé vlny	úplná ztráta vědomí, oslabené nebo žádné reakce na stimulaci, amnézie	chování se neprojevuje
smrt	izoelektrická linie, postupný a pomalý zánik veškeré elektrické aktivity	ukončení vědomí a nástup smrti	není

kanálů spouštěcí úrovně a činnost talamických neuronů je v tomto okamžiku charakterizovaná sérií akčních potenciálů. Hyperpolarizace membrány je znovu obnovena kalcium navozeným tokem draslíku. Vzhledem k oboustrannému spojení mezi *nc. reticularis thalami* a převodními talamickými jádry se pak cyklus opakuje.

Membránový potenciál talamických převodních jader blízko prahu je udržován cholinergním vstupem z mozkového kmene a předního mozku. Stejný vstup snižuje i aktivitu *nc. reticularis thalami*. Tím brání navození hyperpolarizace a tak umožňuje převod senzoryckých informací do mozkové kůry v bdělém stavu.

Na cyklických změnách výbojů talamických neuronů (např. bdění – spánek) se podílejí i další systémy – noradrenergí a serotoninergní.

16.7.2 Funkční stavy CNS

Organismus a jeho CNS prochází během 24 hodin dvěma základními funkčními stavy: bděním a spánkem, mezi nimiž jsou obousměrné přechody.

Bdění neboli **vigilita** je funkční stav organismu s normálními senzoryckými a motorickými vztahy se zevním prostředím. **Spánek** je naopak funkční stav organismu charakterizovaný sníženou bdělostí a změněnými senzoryckými a motorickými vztahy se zevním prostředím. Primárním generátorem obou těchto stavů organismu je centrální nervový systém. Oba mají složku behaviorální (somatickou) a složku vegetativní, jejichž změny a vzájemné vztahy jsou zakódovány v programech aktivit a biologických rytmů CNS.

16.7.2.1 Bdění

Při bdění je organismus normálně dráždivý a jeho CNS přijímá, zpracovává a zachovává – ukládá vstupní informace a vydává výstupní příkazy k výkonným orgánům. Bdělost, bdělá pozornost neboli **vigilance**, má několik úrovní. Rozlišuje se:

1. **klidné, relaxované bdění**, při kterém celý centrální nervový systém funguje na střední hladině vigilance. Výkonnost CNS vychází z uvolněné pozornosti s tendencí k volným asociacím. Při rutinních reakcích i tvořivém myšlení je výkonnost dobrá. Synchronizace elektrické aktivity mozku je optimální v pásmu alfa-rytmu. Tento stav může být jednak východiskem přechodu ke spánku, jednak východiskem přechodu k vyšším stupňům aktivity;
2. **aktivní bdění**, při němž se bdělá pozornost nejen zvyšuje, ale soustřeďuje se na určitou oblast činnosti organismu (selektivní pozornost). V chování organismu promínuje dobrá koncentrace a výkonnost rychlých behaviorálních komplexů. Synchronizace EEG se posunuje do vyšších frekvenčních pásem beta- až gama-rytmu (obr. 16.87 – část A);
3. **ostrážité bdění**, při něm vigilance dosahuje nejvyššího stupně a selektivity.

Psychický stav má výrazné emocionální složky. Synchronizace EEG probíhá v pásmech gama-rytmu.

Geneze stavu bdění se odvozuje od aktivity vzestupných aktivačních systémů retikulární formace s výrazným podílem aktivity limbického systému. Regulace a udržování stavu bdění je založeno především na zpětnovazebných vztazích zapojených do vnitřní organizace centrálního programu funkčních stavů CNS. Jde hlavně:

1. o zpětnovazebné okruhy mezi mozkovou kůrou a retikulární formací (vzestupná část vnitřní organizace stavu bdění) a
2. o zpětnovazebné okruhy mezi retikulární formací a periferními receptory (sestupná část vnitřní organizace stavu bdění).

Nezanedbatelnou úlohu v centrálním programu stavu bdění hraje cirkadiánní rytmus střídání stavu bdění a spánku (viz kap. 16.6).

Stav bdění (stejně jako spánek) je mimořádně složitý proces, do něhož je zapojeno obrovské množství neuronových populací a centrálních funkčních subsystémů s různou neurotransmiterovou charakteristikou. Je to např. účast cholinergního mechanismu, který ovlivňuje stav bdění jednak na různých úrovních mozkového kmene a v bazálních oblastech předního mozku (limbický systém), jednak na úrovni kortikální. Cholinergní systém je zapojen především do elektrokortikální synchronizace v beta- a gama-pásmu.

Ucelený výklad funkčního stavu bdění zdaleka není úplný. Je to děj – stav, který vyčerpává energetické zdroje a rezervy organismu, především pak centrálního nervového systému. Jeho těsná souvislost se spánkem je nesporná a logická.

16.7.2.2 Spánek

Spánek je nehomogenní (heterogenní) funkční stav organismu, pro který jsou typické rytmické cykly různých stadií a přechodů, z nichž každé je charakterizováno specifickými formami chování, změnami elektrofyziologickými, vegetativními a endokrinními.

Heterogenita spánku spočívá v tom, že existují dvě odlišné formy spánku:

1. pomalý spánek (SWS – slow wave sleep – spánek pomalých vln, spánek telencefalický, synchronizovaný),
2. spánek rychlých pohybů očí (REM – rapid eye movement sleep – aktivovaný, paradoxní, rhombencefalický, desynchronizovaný).

Nejužívanějšími zkratkami jsou **non-REM** (N-REM) spánek pro první uvedený typ a **REM** spánek pro druhý typ.

N-REM spánek

Základním rysem tohoto typu spánku je synchronizovaná pomalá EEG aktivita typu theta a delta rytmu. Přechod ze stavu bdění do spánku se děje přes tzv. přechodná stadia. Nejprve to je fáze přechodu z bdění do dřímoty: snižuje se úroveň bdělosti v sensorických i motorických systémech, klesá možnost probuzení (= zvyšuje se práh probuzení), svalový tonus a reflexní vzrušivost se sice oslabuje, ale zůstává zachována. Vigilance se snižuje s poklesem frekvence EEG rytmu, jehož synchronizace

postupně vzrůstá. Snižuje se srdeční frekvence, klesá TK a frekvence dýchacího rytmu. Typické je zúžení očních zornic.

Po tomto úvodním stadiu následuje dřímota, povrchní spánek a hluboký spánek. V průběhu těchto sukcesivních změn se výrazně oslabuje bdělost ve vyšších funkčních systémech CNS, ztrácí se vědomí a probuzení je stále obtížnější. Typické jsou změny EEG (obr. 16.87 – část B): objevují se spánková vřetena, což jsou nakupené vlny o vzrůstající a klesající amplitudě s frekvencí 10–14 Hz. V dalších dvou stádiích se frekvence zpomaluje a amplituda vzrůstá nejprve do pásma theta-rytmu a v závěrečné fázi do delta-rytmu. Souběžně mizejí spánková vřetena. Tyto změny EEG se vysvětlují jako elektrografický výraz poklesu reaktivity kortikálních neuronových sítí.

Při postupném snižování vigily se stále udržuje určitý stupeň tonusu kosterního svalstva, je zachován příjem informací z receptorů a schopnost jejich rozlišování.

I ve vegetativních funkcích se aktivita postupně omezuje: dýchání je výrazně pravidelné a pomalé, dále se snižuje srdeční frekvence.

Jestliže je spánek nezbytný pro regeneraci sil organismu vydaných během bdění, pak to platí především pro závěrečná stadia vývoje N-REM spánku, jmenovitě pro jeho fázi delta-rytmu.

REM spánek

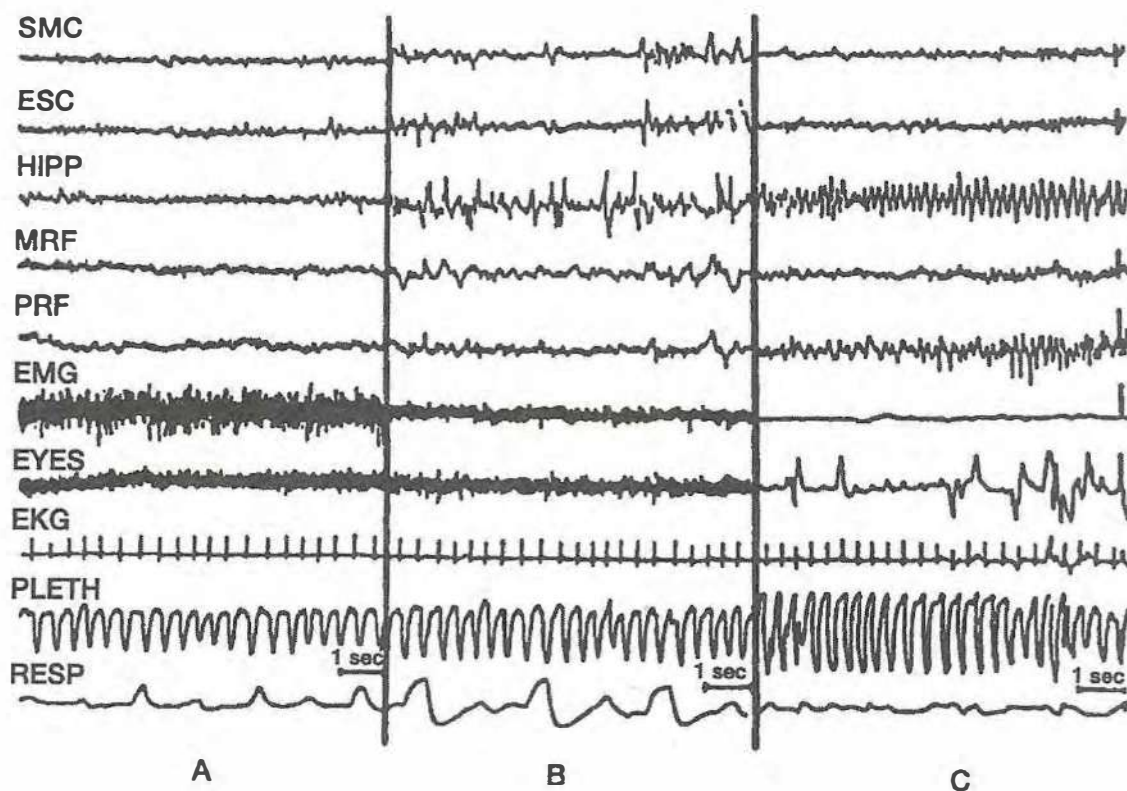
Druhou základní složkou spánkového cyklu je REM spánek. Má opět několik charakteristických rysů. Především to je přesun synchronizace EEG do vyšších frekvenčních pásem, především do beta-rytmu. Při kortikální beta-aktivitě je bioelektrická aktivita amygdaly, ncl. caudatus a ventrálního hipokampu zřetelně zvýšena, kdežto dorzální hipokampus produkuje pravidelný theta-rytmus (obr. 16.87 – část C).

Při uvedených EEG fenoménech REM spánku je zachována kortikální schopnost odpovídat na senzorké podněty. Zatímco během N-REM spánku reaktivita mozkové kůry klesá, při REM spánku dosahuje úrovně srovnatelné se stavem vigily.

Během REM spánku elektromyografická aktivita šíjových, submentálních a obličejových svalů i svalů končetin výrazně klesá, což vede až k úplné svalové atonii. Souběžně dochází i ke snížení somatických mono- a polysynaptických reflexů přepojovaných na úrovni mozkového kmene a páteřní míchy.

Nomenklaturním rysem REM spánku jsou **rychlé pohyby očních bulbů** pod zavřenými víčky, dále svalové záškuby čelistí, končetin i celého trupu. V období REM spánku s velkou svalovou aktivitou, zvláště okohybných svalů, se zaznamenává výskyt snů.

Během REM spánku se mění řízení vegetativních funkcí. Klesá cévní odpor, a tím i střední arteriální tlak. Frekvence dýchání značně kolísá až po krátké fáze centrální apnoe. Rovněž endokrinní funkce, které mají zřetelný cirkadiánní rytmus, jako např. aktivita adenohipofýzy (STH, ACTH, TSH), dosahuje svého maxima během REM spánku.



Obr. 16.87 Tři různé funkční stavy CNS v záznamech EEG aktivity (upraveno podle Jouveta, 1963)

A – Stav bdění: rychlá kortikální a subkortikální aktivita.

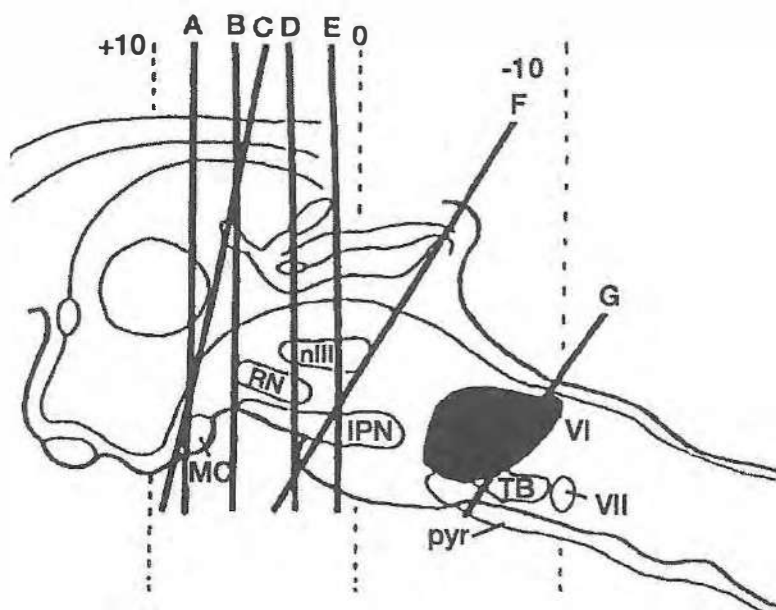
B – Non-REM spánek: kortikální vřetena a pomalé vlny, hipokampové hroty s vysokou amplitudou, pomalé retikulární vlny, pozvolná redukce EMG aktivity šíjových svalů, vzestup pletyzmografického indexu.

C – REM spánek: rychlá kortikální aktivita podobná stavu A. Pomalá rytmická aktivita v hipokampu (5 Hz) a v ncl. reticularis pontis, kde se také objevují vřetena. Úplné vymizení EMG aktivity šíjových svalů, pohyby očí. Zpomalení srdečního rytmu, vzestup pletyzmografického indexu, nepravidelnosti dýchacího rytmu.

SMC – senzomotorická kůra, ESG – gyrus ectosylvius, HIPP – hipokampus, MRF – mezencefalická RF, PRF – ncl. reticularis pontis, EMG – aktivita šíjových svalů, EYES – pletyzmogram horní končetiny, RESP – rytmus dýchání.

Teorie o vzniku spánku. V současné době stále ještě není soubor poznatků o fyziologickém spánku natolik úplný, aby bylo možno vyslovit jednotnou teorii spánku.

Zatímco non-REM spánek se spojuje s telencefalickými strukturami mozku, geneze REM spánku se odvozuje od kmenových struktur ležících mezi míchou a předním okrajem Varolova mostu, a zasahujících až do tegmenta středního mozku. V této oblasti leží soubory neuronů, které jsou tonicky mimořádně aktivní právě během REM spánku. Podle dosavadních nálezů se usuzuje, že v této kmenové oblasti je soustředěn generátor REM spánku, a to především v ncl. reticularis pontis (obr. 16.88). Jde patrně o neuronových okruh (smyčku) zaujímající převážnou část kmenové retikulární formace (obr. 16.89). Tento základní okruh je mnohočetně (facilitačně i inhibičně) ovlivňován,



Obr. 16.88 Vymezení struktur mozkového kmene, které spouštějí REM spánek. Mediální řez mozgovým kmenem kočky (upraveno podle Jouveta, 1963)

Všechna přepětí A-F potlačují korovou aktivaci při bdění a potlačují REM spánek. Přetětí A, B a C neovlivní chování při REM spánku. Přetětí D, E a F znamenají vymizení očních pohybů během REM spánku. Stále chybí svalový tonus. Řez G, který probíhá po corpus trapezoides, odstraní periodické kolísání svalového napětí a všechny periferní projevy REM spánku. Léze ncl. reticularis pontis (vyznačená černou plochou) znamená vymizení REM spánku.

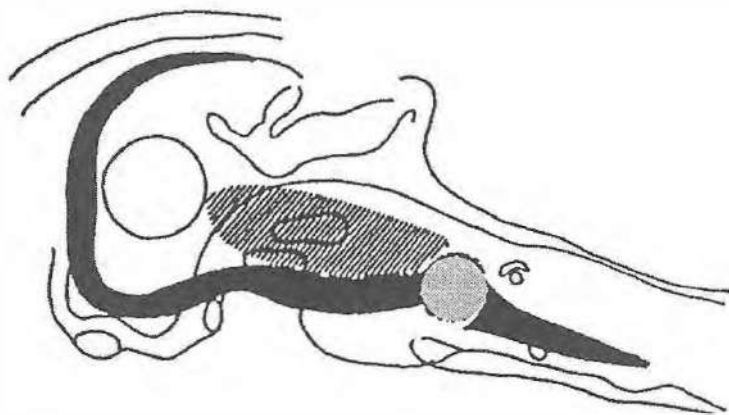
MC – corpus mammillare, RN – nc. ruber, n. III – jádro okohybného nervu, IPN – ncl. interpeduncularis, pyr – pyramidy.

především z α -adrenergních neuronů locus coeruleus, z dorzálního, středního i velkého jádra raphe se serotoninergní charakteristikou, dále z diencefalických, limbických a kortikálních struktur.

Významnou úlohu v genezi i organizaci spánku zřejmě hrají humorální faktory. Na prvním místě je to hypnogenní efekt **serotoninu**, o jehož úloze svědčí i typický cirkadiánní rytmus jeho produkce a rytmus změn koncentrace jeho metabolitů. Druhým faktorem je **melatonin**, indolový produkt epifyzy, s výraznou maximální sekrecí v době nočního klidu. Dále je z hypnogenního efektu podezřelá celá řada centrálně aktivních polypeptidů: faktor S, peptid indukující delta-spánek (DSIP), vazotocin (epifyzární nonapeptid) a konečně vazoaktivní intestinální peptid (VIP).

O jednotný výklad geneze spánku se pokouší tzv. termohypogenní teorie spánku. Tato teorie se opírá o korelaci mezi tělesnou teplotou, chováním organismu a navozováním non-REM spánku. Vychází především z toho, že ústředním regulátorem je hypotalamický termoregulační mechanismus, resp. preoptický přední hypotalamus (POAH):

1. lokální ohřátí hypotalamu vede k bezprostřednímu nástupu non-REM spánku,
2. tento spánek lze udržet po dlouhou dobu, jestliže se hypotalamu zastaví na zvýšené teplotě,
3. stimulace termosenzitivních neuronů vede k indukci non-REM spánku,



Obr. 16.89 Schematický nárys struktur odpovědných za REM spánek (upraveno podle Jouveta, 1963)

Tečkovně – ncl. reticularis pontis obsahující struktury odpovědné za spouštění REM spánku.

Šrafovaně – vzestupný retikulární aktivační systém (RAS).

Černě – ponto-limbické dráhy, tvořící část mezencefalolimbického okruhu (část nad retikulárním jádrem). Inhibiční okrsek RF – černá část pod retikulárním jádrem.

4. vzestup teploty mozku a teploty jádra během bdění vede k prodlužování délky telencefalického spánku v následné spánkové periodě,
5. non-REM spánek vede vždy k poklesu teploty mozku.

Zvláštní problém představují v této teorii humorální modulátory non-REM spánku, jejichž účinnost vyplývá z chemické citlivosti neuronů PAOH. Jde především o prostaglandiny PGD_2 a PGE_2 . První z nich zvyšuje termosenzitivitu neuronů PAOH a posiluje non-REM spánek, kdežto druhému prostaglandinu byl prokázán přímý vigilační efekt.

Termohypnogení terotie pokládá z hlediska mozkové teploty spánek za homeostatický faktor a předpokládá tyto funkční vlivy termoregulačního řízení telencefalického spánku:

1. uchování energie,
2. snížení mozkového metabolismu,
3. regulace střední teploty pod úroveň vigility a uchránění mozku před nebezpečím biofyzikálních poruch z trvale vysokých teplot vigility,
4. facilitace imunitních odpovědí,
5. cirkadiánní kontrola behaviorální aktivity se vztahem k ekologickým poměrům.

Vztahy spánkových fází. Lidský spánek je za normálních podmínek střídání dne a noci součástí pravidelného cirkadiánního rytmu bdění a spánku. Období spánku se rozděluje do subperiod obou spánkových typů, které trvají obvykle 90–100 minut. Jejich střídání se mění v závislosti na 3. a 4. fázi non-REM spánku a na podílu REM spánku během jednotlivých spánkových cyklů.

Non-REM spánek dominuje na počátku celého spánkového cyklu, kdežto REM spánek převládá v pozdějších fázích spánkové periody. Vrchol REM spánku koinciduje s minimem 24hodinové teplotní křivky organismu. Struktura a trvání spánku se mění v závislosti na kvantitě a kvalitě aktivity organismu v období vigility a v závislosti na parametrech předchozího spánkového cyklu.

Frekvence period a subperiod ve spánkovém cyklu je závislá na stupni zralosti CNS. Novorozenec spí téměř 22 hodin denně a denní rytmus obsahuje časté střídání krátkých fází vigility s delšími fázemi REM spánku. V tomto vývojovém období dominuje vrozený alimentární rytmus, kdežto cirkadiánní rytmus spánku a bdění se vyvíjí později: klesá frekvence spánkových period a naopak se prodlužuje jejich trvání. Nakonec se potřeba spánku ustálí v hrubém průměru na 8 hodinách denně se značnými individuálními rozdíly.

16.8 Integrační funkce CNS

*Složitější regulační funkce centrálního nervového systému (CNS) jsou možné pouze při zachování principu vzájemné spolupráce – integrace – jednotlivých substruktur CNS (viz též kapitola 16.1). Tyto funkce se týkají především příjmu informací ze zevního a vnitřního prostředí, jejich zpracování v rámci jednotlivých oddílů CNS a adekvátní reakce na změnu podmínek zevního a vnitřního prostředí. Přicházející i výstupní informace jsou přitom zpracovávány postupně v různých strukturách CNS. Jednotlivé úrovně integračního procesu jsou si navzájem nadřazeny (**princip hierarchie**). Nadřazenost jednotlivých struktur CNS odráží posloupnost jejich fylogenetického vývoje i sled jejich dozrávání v průběhu ontogeneze.*

Důkazem toho, že principy integrace a hierarchie se uplatňují u jednotlivých reflexů, je např. vyřazení vyšších etází CNS. U těchto stavů intenzita reflexů stoupá a jejich funkce přestává být řízena.

Jako příklad může sloužit spastická paréza (obrna), která se objevuje při transverzální lézi míšni. Jedním z projevů této parézy je hyperreflexie (zvýšení proprioreceptivních reflexů), vyvolaná právě poruchou regulace spinálních a supraspinálních okruhů a center.

Obecně platí, že stavba i funkce jednotlivých částí CNS je ascendentně od páteřní míchy po mozkovou kůru stále složitější. *Centrální nervový systém je komplex analyticko-syntetických a integračních celků – subsystémů, které jsou základem integrační činnosti.* Funkčně nejvýznamnější jsou **mozkový kmen a mezimozek, limbický systém a mozková kůra** (viz též kap. 16.7 a 16.9).

Mozková kůra, limbický systém, mozkový kmen a mezimozek pracují jen zčásti samostatně, vývojově mladší oddíly CNS přitom zpravidla regulují či alespoň ovlivňují ontogeneticky nebo fylogeneticky starší složky.

1. **Mozková kůra** (neokortex) je nejvíce vyvinuta u primátů a zejména pak u člověka. Vykonává detailní analýzu zevního i vnitřního prostředí organismu. V krátkodobé a dlouhodobé paměti uchovává většinu přijatých informací. Řídí nebo moduluje naprostou většinu výkonných funkcí CNS. Z hlediska hierarchie stojí tedy neokortex nejdříve.

2. **Limbický systém** je z větší části přítomen již u fylogeneticky nejstarších savců. Integruje mechanismy řízení vnitřního prostředí (homeostázu) a komplexní vztahy organismu a zevního prostředí (ekostázu). Je významně zapojen do procesu ukládání, retence a vybavování informací (paměti).
3. **Mozkový kmen a mezimozek** (diencefalon, tj. talamus a hypotalamus) odpovídají mozku prvotních plazů. Zajišťují základní životní funkce, podílejí se na řízení motoriky, analýze signálů jak z interoreceptorů, tak z exteroceptorů i proprioreceptorů. Ovlivňují rovněž ty prvky učení a paměti, které mají vztah k teritoriu, potravě a rozmnožování.

16.8.1 Mozková kůra (neokortex)

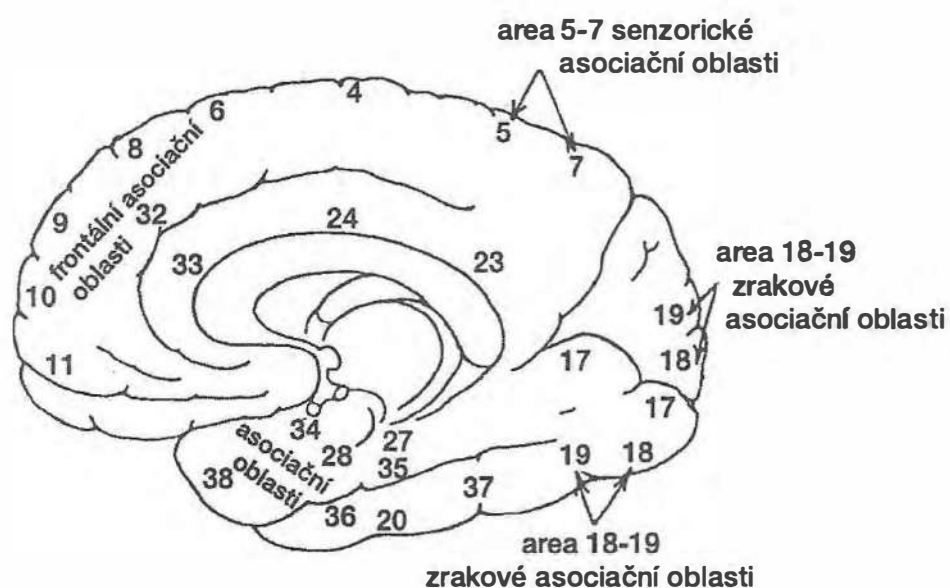
Mozková kůra zastává v rámci regulačních struktur organismu zcela výjimečné postavení. Nejen proto, že jak *fylogeneticky*, tak i *ontogeneticky* stojí nejvýše, ale především proto, že integruje naprostou většinu motorických a senzoryckých funkcí CNS. Další specifitou je i to, že z hlediska zachování základních životních funkcí není zdaleka nezastupitelná. Činí však člověka člověkem, tedy svým způsobem jedinečnou bytostí. Člověk může bez většiny struktur mozkové kůry „přežít“, ztrácí však svoji identitu a právo na označení „homo sapiens“. Neokortex má i řadu dalších jedinečných vlastností, např. velmi komplikovanou a těžko analyzovatelnou stavbu.

Desítky let je již známo a obecně uznáváno **horizontální plošné členění** mozkové kůry do jednotlivých **oblastí (areí)**. Tato **Brodmannova mapa** neokortexu, která vznikla na základě rozdílu v cyto- a myeloarchitektuře jednotlivých polí mozkové kůry, má svoje nepochybné funkční koreláty (obr. 16.90). Nekritické přejímání těchto anatomických představ by však bylo nezdůvodněnou simplifikací. Jednotlivé Brodmannovy arey se totiž z funkčního hlediska překrývají a za patologických stavů se mohou i do určité míry zastupovat. Jejich propojení systémy asociačních drah je velmi rozsáhlé a může se během života upravovat. S četností spojů souvisejí i principy konvergence a divergence, významně vytvářené právě v mozkové kůře.

Podobně je tomu s **členěním vertikálním**. I tady je již od poloviny tohoto století známo velmi složité, ale při určitém zjednodušení prokazatelné uspořádání do „**sloupečků**“ („**cortical columns**“) (Mountcastle, Szentágothai) (obr. 16.91).

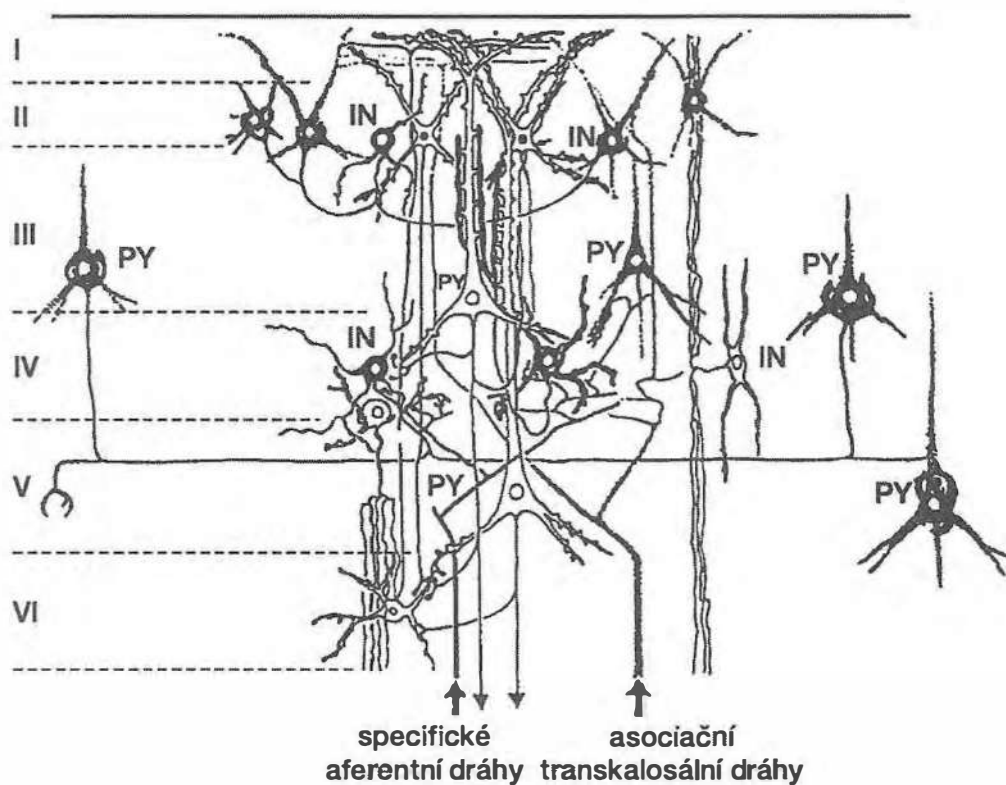
V roce 1970 popsali Woolsey a Van der Loos ve IV. vrstvě somatosenzorycké oblasti neokortexu u myši pravidelně uspořádané skupiny neuronů a nazvali je podle jejich tvaru „**barrels**“ („**barely, soudky**“) (obr. 16.92). V současné době se ukazuje, že toto **prostorové členění** není omezeno pouze na senzorycký systém nižších obratlovců. V modifikované podobě je pravděpodobně základním principem organizace většiny **neuronálních okruhů** mozkové kůry.

Tuto představu ostatně posiluje mj. průkaz mapy ventrobazálního talamu, korespondující svými barelům podobnými oblastmi s „barelovými poli“ v somatosenzorycké kůře.



Obr. 16.90 Schéma hlavních asociačních oblastí mozkové kůry (upraveno podle Chusida, 1976)

Mediální strana. Čísla označují jednotlivé Brodmannovy arey.



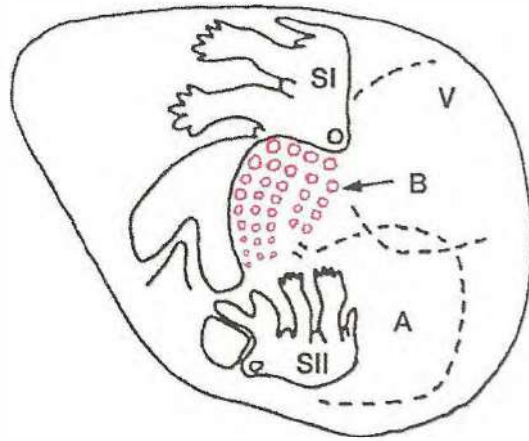
Obr. 16.91 Schéma cytoarchitektoniky a funkčního propojení v neokortexu (upraveno podle Szentágothaie, 1969)

Římské číslice označují jednotlivé vrstvy mozkové kůry.

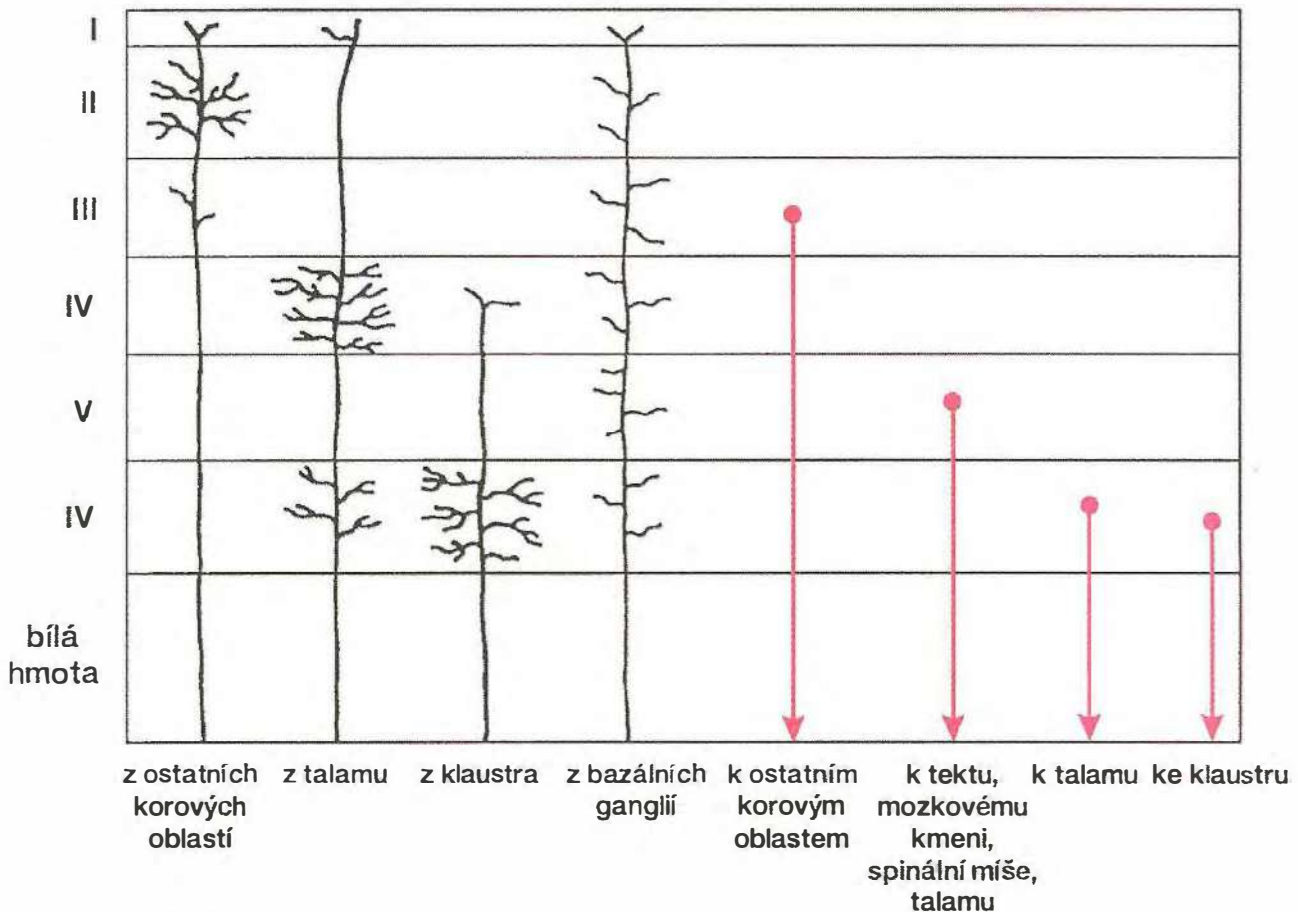
PY – pyramidové buňky, IN – interneurony

Obr. 16.92 Barelové pole ve IV. korové vrstvě (projekce vibris u myši)

B – barelové pole, S I – první somestetická oblast, S II – druhá somestetická oblast, V – korová oblast zrakového analyzátoru, A – korová oblast sluchového analyzátoru (upraveno podle Van der Loose, 1979).



Aferentní dráhy končí hlavně ve 4. korové vrstvě. Zde jsou zakončeny především specifické dráhy talamokortikální. Nespecifické dráhy talamokortikální směřují zejména do 1. korové vrstvy (obr. 16.93).



Obr. 16.93 Základní typy kortikálních aferentních a eferentních vláken (upraveno podle Willise, 1992)

Římské číslice označují jednotlivé vrstvy mozkové kůry.

Asociační a transkalosální vlákna končí v různých vrstvách mozkové kůry a vzájemně spojují četné korové oblasti. Synaptické vstupy z transkalosálních drah, které monosynapticky spojují obě hemisféry, směřují do korových vrstev 1b, 2 a 3, částečně též do 4. vrstvy.

Eferentní dráhy (kortikospinální a asociační) vycházejí převážně z 5. a 6. vrstvy neokortexu.

Třebaže lokalizace aferentních a eferentních drah se v jednotlivých oblastech kůry poněkud liší, lze obecně konstatovat, že se vnější vrstvy podílejí hlavně na příjmu a zpracování informací, zatímco vrstvy hluboké na formování informací výstupních (obr. 16.96).

Také z **funkčního hlediska** lze rozdělit mozkovou kůru do několika oblastí:

1. **senzorické** – projekční oblasti,
2. **výkonné** – efektorové oblasti.

Asociační oblasti – z nich je třeba se především zmínit o **oblasti prefrontální** a **oblastech temporálních**. Senzorické a efektorové oblasti v některých případech tvoří jednotný funkční celek (senzorimotorická kůra). Tyto oblasti jsou popsány v kapitolách 16.3 a 16.4.

16.8.1.1 Asociační oblasti

Oblasti mozkové kůry, které nelze jednoznačně zařadit ani k senzorickým, ani k efektorovým, ale které se významně podílejí na asociačních a integračních procesech v CNS, bývají označovány jako asociační oblasti. Jsou rozsáhle propojeny s efektorovými a senzorickými oblastmi neokortexu a mají též úzké vazby k řadě podkorových struktur. Oblasti s těsnou funkční vazbou na primární senzorické oblasti jsou označovány jako **senzorický asociační systém**, oblasti s vazbou na efektorové oblasti neokortexu jako **motorický asociační systém**. Jednotlivé asociační oblasti mají řadu shodných vlastností jak z hlediska morfologického, tak z hlediska funkčního. Patří k nim četné vnitřní spoje a vysoký stupeň divergence a konvergence. Z morfologického hlediska je to především velký počet vzájemně složitě a mnohonásobně propojených malých neuronů, jejichž funkce je často navzájem zastupitelná.

Prefrontální oblasti mozkové kůry

Jako **prefrontální oblast** je označován přední pól frontálního laloku včetně jeho orbitálního povrchu, area 8 a 9 a oblast orbitální. Aferentní vstupy přicházejí hlavně z amygdaly, ze septální a tegmentální oblasti mozku. Četné eferentní dráhy vedou do limbického systému, do hypotalamu a rostrálního mezencefala. Vzhledem k tomu, že tyto oblasti jsou součástí cesty, kterou jsou přiváděny informace z neokortexu do limbických struktur, má prefrontální kůra značný význam pro **chování jedince**.

Při poškození prefrontální oblasti bývá pozorována hyperaktivita organismu, zhoršená fixace a vybavování paměťových stop (viz též kap. 16.9), poruchy vegetativních složek emočních reakcí a projevy neadekvátních vztahů organismu k prostředí. U člověka

dochází dále k výrazným poruchám chování ve společenském prostředí, k rozvratu osobnosti a k hlubokým změnám intelektuálních projevů.

Temporální oblasti mozkové kůry

Do temporálního asociačního pole patří několik oblastí **frontoparietální, frontotemporální, parietotemporální, parietookcipitální** (viz obr. 16.90). Tyto oblasti mají bohaté spojení jednak talamokortikální, jednak s ostatními asociačními oblastmi mozkové kůry, zejména s její orbitální částí a též s limbickým systémem. Tyto asociační oblasti jsou mj. zapojeny do **procesů učení a vytváření paměťových stop**.

Temporální oblasti neokortexu mají také rozhodující význam pro rozvoj funkcí spojených s lidskou řečí. Specifická korová struktura, umožňující rozvoj lidské řeči, tj. **Brocovo motorické centrum řeči** v zadní části gyrus frontalis, těsně sousedí s motorickou projekční oblastí neokortexu, **Wernickeovo sensorické centrum řeči** na rozhraní temporálního, parietálního a okcipitálního laloku, v blízkosti akustického asociačního pole, těsně sousedí se sensorickou oblastí mozku (viz kap. 16.9.3). Obě oblasti se považují nejen za motorická a sensorická centra, ale zastávají i vyšší integrační funkce. V asociační parietální oblasti, v gyrus circumflexus, je lokalizováno tzv. **diferenciační centrum**, které má vztah k rozlišování jednotlivých slov, k pochopení lidské řeči a k myšlení „v předstihu“.

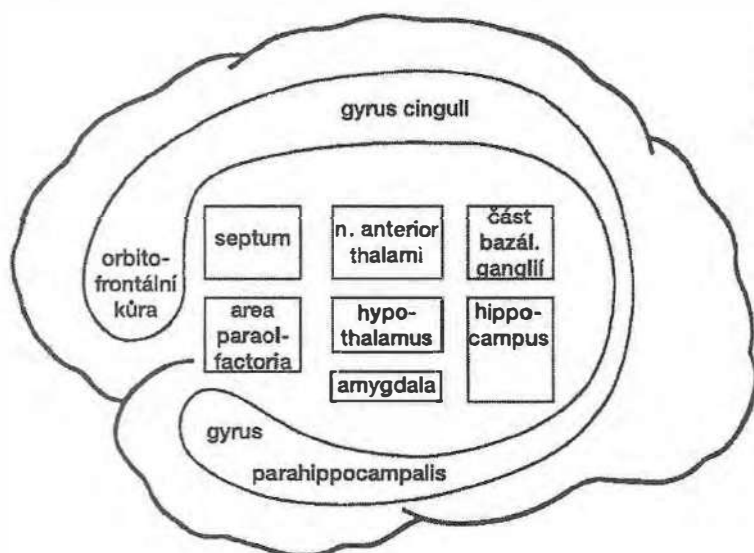
U člověka se poškození temporálních asociačních oblastí většinou projeví v některé ze tří základních forem: **agnozii, apraxii a afázii**. Agnozie je neschopnost rozeznat jednotlivé předměty, tj. rozlišovat významnost sensorických podnětů různých kvalit a modalit. Rozlišujeme čtyři typy agnozie. Taktilní, sluchová – psychická hluchota, zraková – psychická slepota a autotopognozie – porucha rozeznávání částí vlastního těla a jejich prostorových vztahů. Apraxie je neschopnost provádět jemné, cílené volní pohyby. Nejsou však při ní porušeny pohybové automatismy a motorická inervace svalstva. Afázie jsou poruchy řečových funkcí. Rozlišujeme dvě základní formy: motorickou a sensorickou afázii. Motorická afázie (expresivní afázie) je neschopnost mluvit, přičemž nejsou porušeny svaly hlasového aparátu, souvisí s poškozením Brocova centra řeči. Zvláštní formou motorické afázie je neschopnost psát – agrafie. Sensorická afázie (recepční afázie) je projevem neschopnosti rozumět slyšené nebo čtené řeči. Při postižení Wernickeova centra řeči mizí význam akustického signálu a vzniká tzv. slovní hluchota, tj. neschopnost rozumět mluvenému slovu. Při poškození okcipitálního laloku v oblasti zrakových center vzniká alexie (slovní slepota), tj. neschopnost rozumět napsanému slovu. Stupeň afázie závisí na rozsahu poruch temporálních asociačních oblastí. Čím více asociačních polí je poškozeno, tím jsou kvalitativně větší afatické poruchy.

16.8.2 Limbický systém

Velká část existence vyšších živočichů včetně člověka, je budována na subjektivních pocitech jako je radost, zlost, strach. Postihnout neurofyziologický základ těchto dějů je obtížnější než popsat buněčné principy např. motoriky nebo percepce. I když detailní znalosti o neuronálních mechanismech emočních reakcí dosud nemáme,

experimentální studie a klinická pozorování ukazují, že hlavní řídicí oblastí těchto dějů je jeden z nejsložitějších integračních systémů mozku – **limbický systém**.

Limbický systém byl popsán jako funkční celek již v klasickém období neuroanatomie 19. století. Zahrnuje část mozkové kůry (orbitofrontální oblast, gyrus cinguli, hippocampus, parahippokampální gyrus, gyrus pyriformis) a některé podkorové oblasti (septum, amygdala, hypotalamus, přední thalamus) (obr. 16.94).



Obr. 16.94 Schéma limbického systému (upraveno podle Guytona 1991)

V časných fázích embryonálního vývoje, podobně jako v určité fázi fylogeneze, jsou hipokampus, septum, amygdala i hypotalamus uloženy těsně u sebe. Dráhy, které je navzájem propojují, jsou proto přímé a krátké. S vývojem předního mozku se však části limbického systému oddálily a vznikla velmi složitá organizace často velmi dlouhých vnitřních spojů. *Limbický systém dodává informace aferentními vlákny z center autonomního nervstva, z korových sensorických oblastí a je citlivý i na řadu humorálních faktorů. Jeho výstupní spoje směřují do mozkové kůry, retikulární formace a přes hypotalamus je napojen autonomní nervový systém.*

Podle původní představy by se limbický systém měl účastnit zpracování čichových informací (odtud jeho starší název rhinenicephalon). Také byl srovnáván s předním mozkem primitivních savců a bylo mu přisuzováno řízení základních živočišných funkcí (cerveau brutal), na rozdíl od vývojově mladší mozkové kůry, která byla považována za sídlo vyšších mozkových funkcí (cerveau intellectuel). Pozdější experimentální studie i klinická pozorování však jednoznačně ukázaly na těsnou souvislost limbického systému s pocity emocí a emočním chováním, a také na jeho vztah k řízení vnitřního prostředí.

Podle nynějších názorů je limbický systém odpovědný za vznik emocí a těch prvků chování, které emoce provázejí, za vegetativní doprovod emocí a současně se podílí na fyziologických a behaviorálních mechanismech homeostázy. Funkcí limbického systému je interakce informací ze zevního světa (zprostředkované mozkovou kůrou) s mechanismy řízení vnitřního prostředí (přes hypotalamus a mozkový kmen). S tím

souvisí i vztah některých jeho oddílů k **učení a paměti**. Přestože limbický systém tvoří funkční celek, některé jeho části mají specifické funkce.

16.8.2.1 Hipokampus

Hipokampus zpracovává informace z mozkové kůry i z jiných oddílů limbického systému. Po přepojení ve vnitřních hipokampálních okruzích jsou signály směřovány do předního talamu, hypotalamu a dalších částí limbického systému. Velká část se jich však vrací zpět do mozkové kůry, kde jsou základem složitých integračních dějů (např. ukládání informací do paměti).

Vnitřní uspořádání hipokampu je relativně jednoduché. Skládá se z jedné vrstvy hlavních nervových buněk, na jejichž dendritech jsou v několika vrstvách zakončeny axony aferentních drah. Velmi bohaté jsou vnitřní spoje, kde pomocí řady typů neuronů místních okruhů umožňují buňkám hipokampu velkou variabilitu odpovědí. Většina aferentních vláken tvoří excitační synapse s mnoha neurony hipokampu. Jejich účinnost je značná; odhaduje se, že aktivace pouhých 3 % synapsí může spustit akční potenciál pyramidových buněk. Přes tuto vysokou účinnost excitačního synaptického vstupu je spontánní aktivita hipokampálních neuronů poměrně nízká a aferentním vstupem vyvolaná excitace je rychle ukončena. Je to způsobeno neméně účinným systémem lokálních inhibičních okruhů. Některé inhibiční neurony jsou zapojeny do kolaterálních okruhů axonů hlavních buněk a umožňují zpětnou inhibici. Jiné jsou napojeny na tytéž excitační vstupy jako hlavní buňky a jsou základem dopředné inhibiční vazby. Podobné složitější okruhy umožňují synchronizaci činnosti neuronů, postsynaptickou potenciaci i rytmické opakování vzruchové aktivity. Zvláštnosti stavby hipokampálních okruhů však mohou být i příčinou jeho vysoké pohotovosti ke vzniku záchvatových stavů (epilepsie).

Hipokampus vývojově patřil k čichovému analyzátoru. Na základě čichových podnětů se zde tvořila závažná rozhodnutí, určující vztah k určitému objektu jakožto zdroji potravy, cíli sexuálního chování, zdroje nebezpečí apod. Postupně hipokampus převzal úlohu **rozpoznávat „novost“, případně „důležitost“ všech signálů** a řídit reakci na přicházející podnět. Jakmile byla schopnost hipokampu určovat význam signálů utvořena, začala se zde tvořit i rozhodnutí, týkající se **přenosu informace z krátkodobé paměti do jejích trvalejších složek**. Reverberační okruhy hipokampu pravděpodobně opakují novou, ale závažnou informaci tak dlouho, až je zapsána do synaptických okruhů dlouhodobé paměti (viz kap. 16.9).

16.8.2.2 Amygdala

Párová mozková struktura amygdala ovlivňuje řadu prvků chování. Tvoří funkční celek s bohatými vnitřními spoji a neméně hojnými vstupními a výstupními drahami do ostatních částí limbického systému a do mozkové kůry.

Kortikomedióální část amygdaly dostává informace z čichových receptorů a má reciproční spoje s hypotalamem. Neurony této oblasti jsou vybaveny receptory pro gonadální a adrenokortikální hormony. Již tyto vztahy ukazují na *těsnou funkční souvislost mezi čichem, chováním a řízením výdeje reprodukčních hormonů*. U mnoha

živočišných druhů (včetně primátů) pachové signály významně ovlivňují chování, zvláště chování směřující k reprodukci.

Bazolaterální část amygdaly je spojena s parietálními a temporálními asociačními oblastmi mozkové kůry. Ty zprostředkovávají přístup všech **senzorických informací** (kromě čichových). Předpokládá se, že tato část amygdaly určuje emoční význam informací. Na pozadí předchozích zkušeností a vrozených hodnotících mechanismů k nim pak přiřazuje **emoční náboj**.

Centrální část amygdaly má rovněž spoje a asociačními oblastmi mozkové kůry. Relativně přímé spoje má s **chuťovými centry**. Její eferentní vlákna směřují hlavně do center řízení **autonomních funkcí** v mozkovém kmeni. Zvláštností této části amygdaly jsou četné nervové buňky peptidergických mediátorových okruhů (ACTH, somatostatin, CCK, enkefalin).

Díky svému zapojení mezi mozkovou kůrou a ostatními částmi limbického systému představuje amygdala „*okno, kterým limbický systém pozoruje místo člověka v okolním světě*“. Na polovědomé úrovni uvádí v soulad skutečné postavení a možnosti konání jedince s jeho vlastními představami a motivačním úsilím. Vzájemné působení těchto dvou sfér je zdrojem celého spektra emočních reakcí, pohybujících se od pocitu libosti až ke strachu a hněvu. Projekce do hypotalamu pak spouští vegetativní doprovod emocí. S rozpoznáváním významu podnětů ze zevního prostředí souvisí úloha amygdaly při vytváření paměťových stop.

Zvířata, u nichž byla amygdala vyřazena, ztrácejí schopnost emočního doprovodu chování a emoční formy komunikace. U šimpanzů to například vede ke ztrátě sociálního postavení a společenské izolaci. „Nevýrazné“ emoce jsou popsány i u pacientů po amygdalektomii (indikované u některých osob se společensky neúnosnou agresivitou). Tento zásah nejen odstraní agresivní chování, eliminuje však i odpovědi na jiné, třeba pozitivní emoční situace. Stimulace amygdaly v průběhu některých mozkových operací může navodit zrakové, sluchové nebo somatosenzorické vjemy, opět většinou s výrazným emočním doprovodem. Mohou způsobit „prožitek již viděného“ („*illusion du déjà vu*“), jevy charakteru halucinací, vzbudit pocit strachu, hněvu, zlosti nebo naopak radosti. To vše svědčí o složitosti integrační aktivity amygdaly.

16.8.2.3 Hypotalamus

Řídícím i výkonným článkem homeostázy i homeostatického chování je hypotalamus. Kromě řízení základních tělesných funkcí (viz kapitola 16.5) má také vztah k jejich **emočnímu doprovodu**. Je spoluzodpovědný za pocity libosti při naplnění určitého motivačního úsilí (např. uhašení žízně), nebo za nelibost a odpor, které motivační úsilí naopak vyvolávají. Tyto **pocity „odměny a trestu“** představují jeden z významných hnacích mechanismů řízení chování (viz kapitola 16.9).

Hypotalamus se skládá ze čtyř funkčních oblastí:

1. **Laterální část** je napojena na nervové dráhy spojující mozkový kmen a rostrální oddíly předního mozku. *Zahrnuje centra příjmu a využití potravy, pocitů libosti i dalších emočních stavů.*
2. **Periventrikulární oblast** má vstup z mediálního hypotalamu a vysílá spoje do hypofýzy. *Jeho neuroendokrinní buňky jsou zapojeny do regulace výdeje dalších hormonů, které umožňují organismu vyrovnávat se se změnami prostředí.* Odtud jsou řízeny také některé časově proměnné funkce (např. v rámci denních rytů).
3. **Mediální hypotalamus** tvoří mezičlánek na mezi periventrikulární oblastí a laterálním hypotalamem. Má nejsilnější spoje s ostatními strukturami limbického systému. *Mediální hypotalamus se účastní řízení tělesné teploty, sexuálního vývoje i sexuálních funkcí a hospodaření se živinami.*
4. **Ze zadního hypotalamu** vycházejí spoje do mozkového kmene. *Jejich prostřednictvím hypotalamus řídí kardiovaskulární, respirační a termoregulační funkce.*

Elektrická stimulace některých míst hypotalamu a limbického systému vyvolává uspokojení, zatímco stimulace jiných vyvolává naopak odpor. To svědčí o tom, že tyto oblasti jsou zapojeny do analýzy afektivní kvality sensorických vjemů: jejich příjemnosti nebo nepříjemnosti. Téměř všechno, co činíme, může být vztaženo k pocitům uspokojení nebo odporu. Odměna nebo trest jsou základem motivačního úsilí a tedy i většiny pohnutek našeho chování.

16.8.3 Talamus

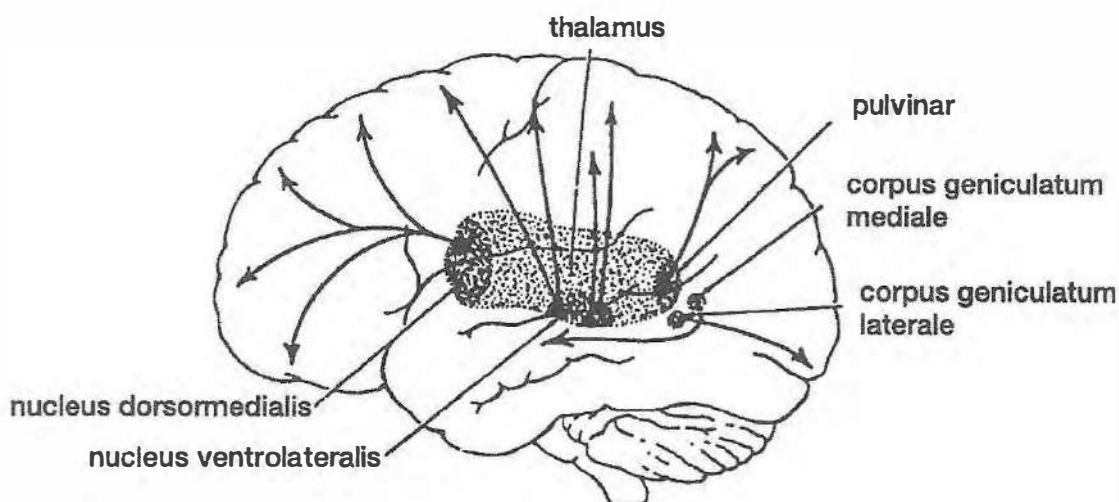
Talamus je velmi složitá diencefalická struktura (skupina jader). *Slouží jako přepojovací mezičlánek v řadě systémů, a to jak aferentních, senzitivních a sensorických, tak eferentních, motorických, i v tzv. nespécifickém projekčním systému retikulární formace* (viz kap. 16.7). V aferentních systémech představuje talamus poslední mezičlánek před jejich vstupem do kůry. Jeho funkce je tedy velmi úzce spjata s funkcí neokortexu (obr. 16.95).

Talamus však rozhodně *není pouze přepojovacím centrem, ale významně se podílí na integraci sensorické, motorické a vegetativní vzruchové aktivity* (viz kap. 16.3).

Z funkčního hlediska jsou talamická jádra většinou dělena do tří základních skupin (viz dále).

16.8.3.1 Specifická jádra

Mezi **specifická jádra** patří především ty struktury, které mají rozhodující význam při přepojení a zpracování aferentních vzruchů ze **smyslových receptorů** („specifická sensorická jádra“). V nich začíná příslušná talamokortikální dráha vedoucí vždy do **primárních korových projekčních oblastí**. Současně však tato jádra mají celou řadu **nespecifických vstupů**, např. z ascendentního retikulárního aktivačního systému (ARAS), z neokortexu, z mozkového kmene, či z hypotalamu. Díky této aferentaci je



Obr. 16.95 Schéma základní talamokortikální projekce (upraveno podle Chusida, 1976)

pak umožněna **modulace** přenosu informací do korových projekčních oblastí, při různé úrovni vigility a emočním stavu organismu.

Ke specifickým talamickým jádrům patří též jádra, která se podílí **na motorických funkcích** („motorický thalamus“). Tento systém je možno rozdělit na část, do které přicházejí aferentní signály z **bazálních ganglií** a na část, do níž směřují dráhy z mozečkových jader. První oblast motorického thalamu se podílí na přípravě pohybu, druhá – mozečková oblast, svým vlivem na svalová vřeténka řídí jemnost provedení samotného pohybu.

16.8.3.2 Nespecifická jádra

Nespecifická (difuzní) jádra jsou vlastně nejkraniálnější částí **retikulární formace**. Tento talamický systém vede diencefalickou aferentaci prakticky do celé mozkové kůry, určuje zaměření a soustředění **pozornosti** a spolu s retikulárním ascendentním systémem mozkového kmene se podílí na udržování **vigility** (bdělosti).

Většina těchto jader dostává však aferentní signály i z topograficky přesně vymezených korových a mimokorových oblastí, což např. umožňuje zpětnovazebnou modulaci jednotlivých motorických funkcí i určitých talamických jader.

16.8.3.3 Asociační jádra

Asociační jádra nemají přímé spojení s periferií. Aferentní spoje přicházejí ze specifických talamických jader, z autonomních jader hypotalamu, z bazálních ganglií a z limbického systému. Jsou úzce spojena s některými **vyššími integračními funkcemi**. Dodávají **emoční zabarvení** různým sensorickým vstupům.

Jako příklad lze uvést spojení thalamu s asociačními oblastmi frontálního laloku mozkové kůry a amygdalou, která dodává citové zabarvení např. čichovým podnětům.

16.9 Fyziologie chování a paměti

Živé organismy jsou vybaveny schopností přizpůsobit své životní projevy změnám zevního a vnitřního prostředí:

1. přijímají informace o stavu zevního i vnitřního prostředí
2. porovnávají je s informacemi uloženými v nervové soustavě
3. rozpoznají-li změnu, vyberou a uskutečňují vhodnou odpověď.

Řídící mechanismy, které to vše zajišťují, využívají informace **uložené genetickou cestou i informace získané v průběhu života**.

Chování živočichů, včetně člověka, obsahuje tedy jak prvky vrozené, geneticky určené, tak získané, tj. vytvořené v průběhu života jedince. Na výsledném chování se obě složky podílejí v různém poměru a vzájemně se doplňují. Učení může měnit určité vrozené tendence: živočich se naučí vykonávat vrozenou reakci v nové situaci, nebo se jednotlivé vrozené prvky mohou při učení kombinovat do nových forem chování.

V období vývoje jedince se genetické informace uložené v jaderné DNA přepisují do struktury organismu, a tedy i do struktury nervového systému. Stavba i způsob vzájemného propojení jednotlivých neuronálních okruhů mozku pak z velké části determinuje vrozené mechanismy adaptace: **nepodmíněné reflexy, motivace, emoce, instinkty**. Naproti tomu **učení a paměť** jsou podkladem schopnosti ukládat a využívat informace získané v průběhu života.

Podmínkou uplatnění všech mechanismů, které zajišťují změny chování, je dostatečná úroveň bdělosti a pozornosti. Nervové struktury, které řídí střídání spánku a bdění, oblasti odpovědné za udržení pozornosti, stejně jako ty části mozku, které řídí vrozené adaptační děje, jako jsou učení a paměť, patří k základním funkčním systémům řízení chování.

Schopnost uložit a uchovávat informace je jedním z projevů **plasticity nervového systému**. Plasticita je obecnou vlastností nervového systému. Umožňuje upravovat stavbu a funkci neuronálních systémů v souladu s podmínkami ontogenetického vývoje. Po jeho ukončení pak umožňuje přizpůsobit stavbu a funkci změnám funkčního zatížení, popř. být základem obnovných procesů. Anatomické a funkční vztahy jednotlivých oblastí mozku se vyvíjejí jak na základě genetických informací, tak v souvislosti s vlivy prostředí. V dospělém mozku sice nevznikají ani nové nervové buňky, ani nové nervové dráhy, může však probíhat i velmi rozsáhlá přestavba jejich spojů. Ta podmiňuje nejen zmíněné procesy ukládání informací, ale i periodickou obnovu (např. v periferních částech senzoryckých systémů), přizpůsobení změněným podmínkám, a je základem i případných oprav a regenerace zničených nervových struktur.

Nervové buňky mají potenciál plastických změn dán ve své genetické výbavě. V období vývoje je mozek schopen velmi rozsáhlých anatomických i funkčních změn (např. při perinatálním poškození mozku v oblasti řečových center mohou být řečové funkce přeneseny do druhostranné mozkové hemisféry). Dospělé nervové buňky však částečně

ztrácejí schopnost „číst“ genetický program pro tvorbu nervových spojů a možnosti plastických změn jsou proto podstatně menší.

Mezi plastické jevy následující poškození nervové tkáně můžeme řadit zvýšenou citlivost cílového elementu po zničení aferentních vláken (denervací), podmíněnou zvýšením počtu receptorů (např. na povrchu kosterního svalu po zániku motorických vláken). Přerušení aferentních vláken může být doprovázeno zánikem dendritických trnů, větví dendritů, popř. i celých neuronů cílové struktury. Může být také kompenzováno tvorbou aberantních nervových spojů, např. pučením (sprouting) jiných přežívajících axonů. Funkční vlastnosti takové mozkové struktury se mohou blížit normálu, často se však výrazně změní (vznik epileptického ohniska po úrazu).

16.9.1 Mechanismy řídicí chování na základě vrozených informací

Chování, založené na vrozené informaci, je předáváno potomstvu podle obecných genetických zákonů. Zděděná dispozice k některému druhu chování se však nemusí vždy projevit. Vývoj nervového systému je sice řízen genetickým programem, v určitém období vývoje struktury má však tento program „otevřený vstup“ i pro individuální přizpůsobení podmínkám, v nichž se daný jedinec vyvíjí. *V období označovaném jako „kritická vývojová perioda“, mohou podněty zevního nebo vnitřního prostředí genetický přepis podstatně ovlivnit nebo úplně znemožnit.* Důsledky jsou pak dlouhodobé, nebo trvalé.

Příkladem mohou být děti, které v časném dětství, tj. v kritickém období vzniku řeči a sociálních vztahů, vyrůstaly izolované v péči zvířat („vlčí děti“). Po návratu se nedokáží zařadit do lidské společnosti, ani se nenaučí mluvit.

16.9.1.1 Nepodmíněné reflexy

K nepodmíněným reflexům patří somatické a autonomní reflexy a další jednoduché odpovědi organismu, uskutečňované prostřednictvím vrozených spojů nervového systému. Jejich užití není vázáno na předchozí zkušenost. U všech jedinců téhož druhu jsou stejné, probíhají stereotypně s malou variabilitou. Nepodmíněné reflexy mohou být modulovány vlivem jiných oddílů mozku, nebo ovlivněny dalšími vrozenými mechanismy chování (motivace, emoce).

Ve většině případů je možné definovat *reflexní oblouk*, kterým se nepodmíněný reflex uzavírá. Struktury, které se ho zúčastní, jsou vrozeně dané, s malou možností plastických změn. Předpokladem existence nepodmíněného reflexu je vnik příslušné struktury a její zapojení do reflexního oblouku (dozrávání receptoru, tvorba synapsí, myelinizace drah, funkčnost efektoru). Tak může postupně dozrávat sací reflex u nedonošených dětí, nebo se postupně formují projevy labyrintového vzpřimovacího reflexu, které jsou dobře patrné u dětí až od 4. týdne života.

16.9.1.2 Motivace

Motivací rozumíme ovlivnění chování informacemi z vnitřního prostředí organismu. Vlivem nedostatku nebo přebytku některé látky se spouští takové programy chování, které tuto odchylku vyrovnávají (např. pokles hladiny glukózy v plazmě způsobuje pocit hladu a vede k vyhledávání a příjmu potravy). Tento typ motivace je v literatuře označován jako **drive** (pohnutka, úsilí). Předpokládá se, že je řízen z hypotalamických center regulujících homeostázu dané veličiny (centrum hladu, žízně, termoregulační centrum).

Mnoho typů chování je však spouštěno jinými druhy změn vnitřního prostředí, jako jsou *změny hladiny hormonů* (estrus, říje), nebo *vnitřní aktivity CNS* (biologické hodiny, vnitřní rytmy). Podobně jako biologickými potřebami, může být chování ovlivňováno i potřebami *poznávacími* (zvědavost), což je zvláště typické pro člověka a ostatní primáty.

Srovnáním biologického významu různých motivací je možné stanovit „hierarchii hodnot“ v daném okamžiku (např. podle pořadí při spontánním výběru může být porovnána intenzita motivace při žízni, hladu, sexuální apetenci, mateřském instinktu apod.). Nejsilnější motivaci má zpravidla snaha po dosažení pozitivní emoce. Potvrzují to i experimenty na zvířatech. Ta dávají přednost stimulaci těch oblastí mozku, jejichž dráždění vzbuzuje libé pocity (většina oblastí monoaminergního systému mozku) i před příjmem potravy a vody.

16.9.1.3 Emoce

Emocí nejčastěji označujeme citové zabarvení činnosti, případně psychický stav, který v určité míře ovlivňuje jakékoliv jednání. U člověka tak můžeme nazvat i subjektivní hodnocení dané reakce. Emoce ovlivňují jak motorickou aktivitu a činnost somatického a vegetativního nervstva, tak i aktivitu endokrinního systému. V přírodních podmínkách odpovídá charakter a intenzita emocí biologickému významu podnětu, který je vyvolal. Velikost emočního doprovodu nějaké činnosti je možné posoudit např. podle projevů aktivace sympatického nebo parasympatického nervstva (hodnoty krevního tlaku a srdeční frekvence, aktivity střevní peristaltiky, stupně prokrvení kůže, pocení, průměru zornic). Například strach je většinou provázen zrychlením akce srdeční a dechové frekvence, kožní vazokonstrikcí, pocením, rozšířením zornic, případně svalovým třesem.

Podle subjektivního hodnocení lze emoce rozdělit na **libé** (radost) a **nelibé** (strach, bolest). Podle charakteru výsledné činnosti pak na emoce **mobilizující** (zlost) a **demobilizující** (smutek).

Emoce jsou řízeny z limbického systému, a to jak z podkorových (hippocampus, amygdala, septum, hypotalamus), tak korových oblastí. Velký význam mají pravděpodobně určité mediátorové systémy mozku (monoaminergní). Některé psychotropní léky působí prostřednictvím změn aktivity mediátorů tohoto systému. Podobně působí

i některé drogy, které navozením příjemných pocitů (libého emočního stavu) vedou ke vzniku závislosti.

Emoce jsou společné pro celý živočišný druh a jejich výrazové prostředky mohou být signálem pro ostatní členy druhu (např. pohyby „hřívý“ u vedoucích opic). V určitém smyslu se tedy uplatňují při předávání informací. Jsou proto jako „výhodný“ znak evolucí udržovány.

16.9.1.4 Instinkty

Mezi vrozené formy chování patří i komplexní nepodmíněné reflexy – instinkty. Ovládají složité formy činnosti, které jsou charakteristické pro každý živočišný druh. *Umožňují jednat i bez využití individuální zkušenosti, zvláště v situacích, které jsou kritické pro zachování jedince nebo rodu.* Uplatňují se tedy při řízení rozmnožování, péče o potomstvo, obrany proti nepřátelům, nebo při získávání potravy. V chování člověka lze jen velmi málo prvků označit za instinktivní.

Na rozdíl od nepodmíněných reflexů, nejsou instinkty většinou vyvolány jednoduchým zevním podnětem. Jejich spouštěcí mechanismus má podobné složky jako motivace. Rozhodující úlohu má stav vnitřního prostředí a vnitřní aktivity CNS. Významnou součástí instinktivního chování je i řada prvků naučených, které pozměňují instinkty podle skutečných podmínek života.

Například jarní zpěv ptačích samců je vyvolán hladinou některých hormonů, prvky jejich zpěvu však jsou naučeny individuálně.

16.9.2 Mechanismy řídicí chování na základě získaných informací

Změny chování jednotlivce mohou být založeny na individuálních zkušenostech, zprostředkovaných mechanismy učení a paměti. Učení a paměť jsou dvě stránky téhož procesu. Učení je vstup do paměti, kterou tak můžeme testovat pouze prostřednictvím vybavení naučeného.

16.9.2.1 Učení

Nejjednodušší a fylogeneticky nejstarší formou učení je změna odpovědi na jediný podnět, tzv. **neassociativní učení**. Je široce přítomné v celé živočišné říši, včetně jednobuněčných organismů. Příkladem může být **habituační**, znamenající snižování odpovědi na opakující se podnět, u kterého se prokázalo, že nemá biologickou hodnotu. Organismus se učí na tento podnět nedbat (příkladem může být zánik změn pozornosti při opakovaném zvuku bicích hodin). Má-li opakující se podnět nějaký biologický význam, působí-li např. bolest, odpověď se může naopak zvyšovat. Tomuto jevu říkáme **senzitivace**.

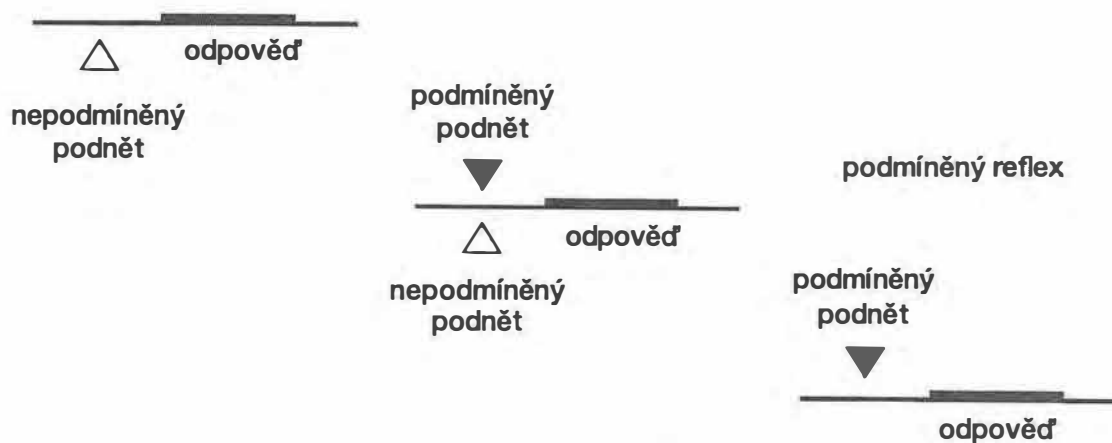
Na určitém stupni vývoje nervového systému se objevuje schopnost využít pro ovlivnění dalšího chování informace o výsledku předchozí činnosti. Jedinec „hodnotí“

okolnosti, které jeho akci provázely, a mění strategii své činnosti podle jejího úspěchu nebo neúspěchu. **Asociativní učení** tedy spočívá ve spojení (sdružení) podnětů, které mají k dané činnosti určitý vztah a mohou být využity k jejímu dalšímu řízení. Přednostně se sdružují ty jevy, jež jejich spojení je v přírodě pravděpodobné a významné pro přežití jedince nebo druhu. Dispozice k tomu, co může být předmětem učení, stejně jako věk, kdy se jedinec danému chování učí, je určen genetickým programem. U mladších nebo vývojově výše stojících organismů hraje učení významnější roli. Způsoby učení se navzájem doplňují a prolínají, lze však vymezit několik hlavních forem:

16.9.2.1.1 Podmíněné reflexy

Jedná se o vazbu nepodmíněně reflexního děje na nový podnět, který tak převezme signální úlohu nepodmíněné reakce. Podmíněný reflex vzniká při časové a prostorové souhře nepodmíněného podnětu a dalšího, podmíněného podnětu. Podmíněný podnět přejímá po opakovaném spojení výkonnou část nepodmíněného reflexu, stává se tak jeho signálem. Nepodmíněný podnět je svým způsobem vždy biologicky významný. Podmíněný podnět biologický význam mít nemusí, musí však dosahovat alespoň prahové intenzity. Nepodmíněný podnět může mít charakter odměny (**pozitivní posilování**), nebo trestu (**negativní posilování**).

Zatímco v případě nepodmíněného reflexu vyvolává jeden podnět vždy totožnou reakci, při podmíněném reflexu může jeden podnět podle podmínek vzniku vybavovat kvalitativně různé reakce. Podobně také stejná reakce může být vybavována různými podmíněnými podněty (obr. 16.96).



Obr. 16.96 Schéma vypracování klasického podmíněného reflexu

Pro vznik podmíněného reflexu platí obecně stejné zásady jako pro reflex nepodmíněný, tj. struktury, které jsou za něj zodpovědné, musí být vytvořeny a funkčně zapojeny. Současným působením nepodmíněného a podmíněného podnětu se v korových oblastech příslušných sensorických systémů vytvoří dvě ohniska podráždění.

Dočasné spojení vznikne funkčním prokrestěním (**facilitací**) již existujících asociačních drah mezi oběma ohnisky. Opakováním podnětu se neuronální spoje fixují. Tvorba spojů mezi zúčastněnými strukturami CNS tedy není vrozená a má velkou plasticitu. To znamená, že se spoje modelují podle okamžitých podmínek a stavu CNS a mohou být kdykoliv změněny. Reflexní spoje se uzavírají jak v podkorových, tak korových oblastech, mozková kůra však není pro vznik a přetrvávání podmíněných reflexů ve všech případech nezbytná. Není-li možné pro podmíněný reflex vymezit úplný reflexní oblouk, hovoříme spíše o podmíněné odpovědi nebo podmíněné reakci.

Podmíněný reflex se může stát základem vypracování podmíněného reflexu vyššího řádu a vzniká tak určitá hierarchie podnětů. Na rozdíl od jednoduchých podmíněných reflexů, využívaných při studiu nervové činnosti, jsou v přírodě běžné spíše komplexní podmíněné reflexy. Jsou spouštěny podmíněnými podněty, které mají několik složek (např. současně zvukový a optický podnět) a také odpověď zahrnuje několik reakcí.

Nový podmíněný podnět může být přiřazen k podnětům již známým. Podobné podněty pak spouštějí stejnou reakci – *generalizace podnětu*. Opačným pochodem se může živočich naopak naučit rozlišovat mezi podobnými signály jenom ten podnět, který je posilován nepodmíněným podnětem – *diskriminace podnětu* (např. rozlišení jen do určité výšky tónu zvukového podmíněného podnětu).

Opakuje-li se podmíněný reflex bez spojení s podnětem nepodmíněným, dojde působením vnitřního útlumu k vyhasnutí reflexu. *Vnitřní útlum* je aktivní proces s podobnými mechanismy jako učení. Je odpovědný i za schopnost učení diferencovat mezi podobnými podněty (diskriminace). Blokádu podmíněné reflexní reakce jiným, současně působícím biologicky velmi významným podnětem, označujeme naproti tomu jako *zevní útlum*.

Příklad klasického pavlovského reflexu: podráždění sliznice rtů a vpravení prvních kapek mléka do úst novorozence vede k vybavení nepodmíněného sacího reflexu. V krátké době začíná kojeneček vykonávat sací pohyby již při přikládání k prsu – došlo ke spojení zrakového podnětu s dotykovým a chuťovým nepodmíněným podnětem; podmíněný podnět již sám spouští výkonnou složku nepodmíněného reflexu.

Podle způsobu vypracování lze rozlišit dva druhy nepodmíněných reflexů:

1. V **Pavlovově** (klasickém) podmíněném reflexu má jedinec spíše pasivní úlohu. Odpověď je zprostředkována buď autonomním nervstvem (např. sekrece slin na zvukový podnět), nebo motorickým systémem (např. sací pohyby u staršího kojence – viz výše).
2. Při vypracování **instrumentálního** (operantního) podmíněného reflexu se jedinec učí, že jedna z činností, které vykonává (např. stisknutí páčky, ne však běhání nebo čištění těla) je odměněna. Pokusný objekt se učí aktivně provést nějaký úkon (motorickou reakci), aby se vyhnul nepříjemnému podnětu (např. elektrické ráně), nebo naopak, aby získal příjemný podnět (potravu, tekutinu). Vypracování odpovědi je založeno na dosažení úspěchu, ke kterému jedinec dochází *cestou pokusů*

a omylů. Není to tedy jen rozšířený nepodmíněný reflex jako u klasického pavlovského reflexu, ale uzpůsobení některého z projevů motorické aktivity jedince.

Většina klasických podmíněných reflexů má i určitou operantní složku a naopak všechny instrumentální reflexy mají řadu komponent klasického podmiňování.

Při učení se nejnázve sdružují ty signály, které jsou pro přežití jedince nějak významné. Příkladem může být chuťová averze. Experimentálně se indukuje lehkou otravou spojenou s nevolností po předchozím zřetelném chuťovém podnětu (např. vanilin). U pokusného zvířete se rychle vyvine silná averze ke všem jídlům se stejnou chutí. Žádný jiný podnět (zrakový, sluchový) takový důsledek nemá. Podobně se chuťová averze nevyvine, je-li chuťový podnět následován jiným nepříjemným podnětem (např. bolestivým). **U různých druhů živočichů přinesla evoluce různou dispozici mozku ke spojování některých signálů nebo ke spojení určitého podnětu s některým typem chování.**

Nepodmíněné reflexy představují pro organismus pohotovou zásobu programů pro reakce na podněty prostředí. Jejich počet je vždy omezený a dovoluje tak adaptaci jen v určitém okruhu změn podmínek zevního prostředí. Zcela nový vrozený prvek chování se může vytvořit jen zdlouhavou cestou změny genetické informace. *Podmíněné reflexy naproti tomu umožňují modifikovat programovou výbavu podle aktuální situace a mnohonásobně tak zvyšují schopnost adaptace.* Spektrum chování se může změnit ve velmi krátké době. „Nevýhodou“ je však nutnost učení, a proto životně důležité reakce (obrané reflexy) zůstávají zpravidla doménou nepodmíněných reflexů.

Formulací reflexní teorie (**I. P. Pavlov, 1926**) a jejím využitím v experimentální praxi bylo možné řešit mnohé otázky funkce nervové soustavy. Jednalo se v první řadě o problémy mechanismu učení a paměti. Metodami podmíněných reflexů je však možné získávat informace například i o citlivosti a rozsahu vnímání jednotlivých receptorů u různých živočišných druhů, nebo o mechanismu vzniku některých nervových chorob (epilepsie).

16.9.2.1.2 Napodobování

Je to druh učení, při kterém jedinec *pozoruje úspěšné řešení určitého úkolu* a jeho napodobením zdokonaluje své motorické reakce. Má velký význam pro osvojení sociálních vztahů.

16.9.2.1.3 Hra

V určitém období vývoje získává jedinec část zkušeností prostřednictvím hry, kterou *nacvičuje prvky biologicky důležitých vzorců chování.* Touto cestou se vytvářejí i první sociální kontakty.

16.9.2.1.4 Učení vhladem

Je nejvyšší formou učení, která *spočívá v pochopení vztahů mezi různými podněty a ději.* Získané zkušenosti se pak uplatňují při řešení zcela nových úkolů pouze rozvažovací schopností mozku. Přitom je nutná jednak dostatečná inteligence, jednak

určitá zvědavost. Uplatňuje se nejen u člověka a ostatních primátů, ale snad i u jiných živočichů.

16.9.2.1.5 Vtištění (imprinting)

Lze vyvolat jen v určitém krátkém období života. *K asociaci podnětů dochází už při jediném spojení* a jeho důsledky pro chování jedince jsou trvalé. Klasickým příkladem je vtištění podoby rodičů u některých druhů ptáků v období ihned po vyklubání. Vytvořený obraz je rozhodující i pro výběr sexuálního partnera. Je řada dokladů, že se obdobné mechanismy uplatňují i při výchově mláďat savců včetně člověka.

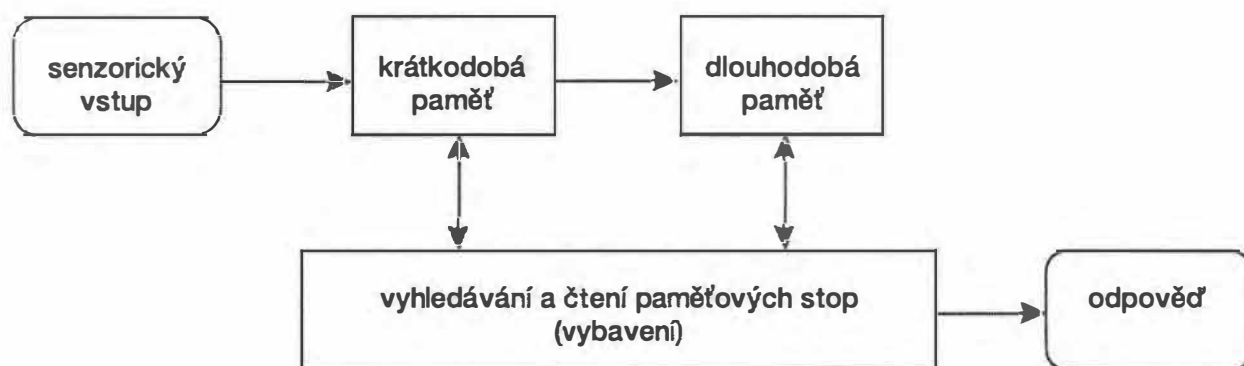
16.9.2.2 Paměť

Ukládání, uchovávání a vybavování informací jsou složkami paměťových mechanismů. Kromě neuronální paměti existují v organismu ještě další způsoby uchovávání informace: paměť genetická a imunitní. *V neuronální paměti se do nervového systému ukládají jednotlivé stopy (engramy), představující časové a prostorové kombinace podnětů.* Podle doby, po kterou se informace uchovává, má paměť tyto formy (obr. 16.98).

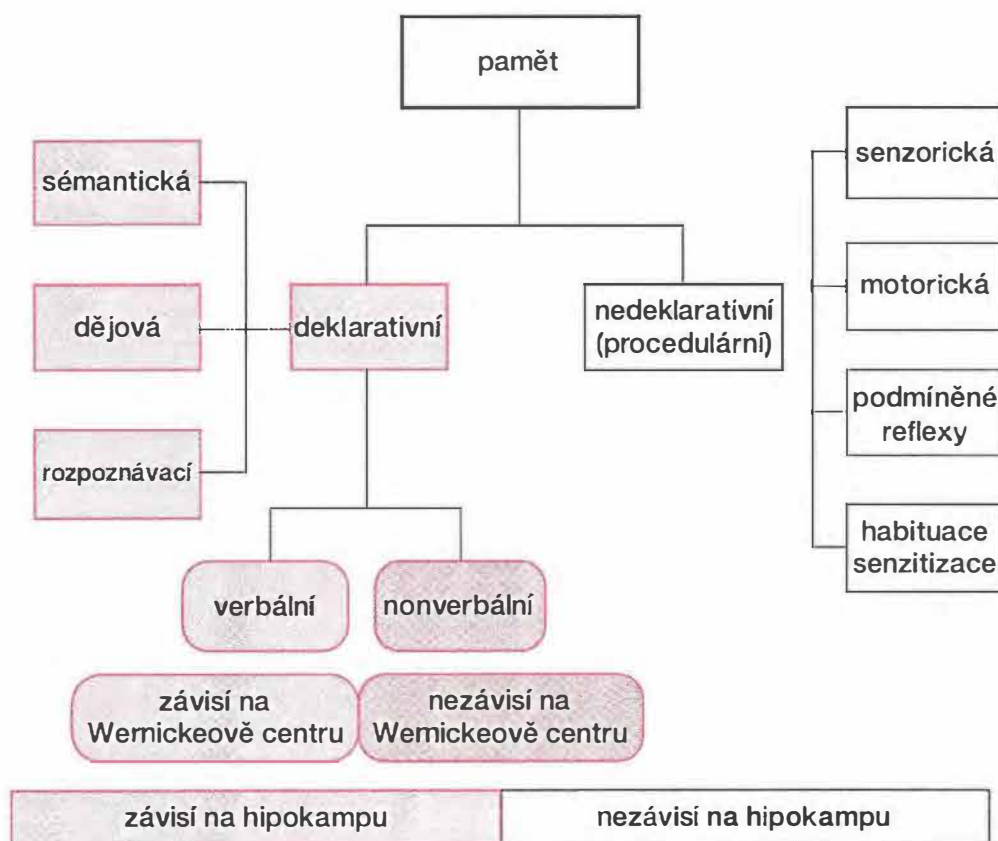
16.9.2.2.1 Krátkodobá paměť

Trvá sekundy až minuty, není tedy trvalá. Pracuje jako zásobník a nové podněty vytlačují staré vjemy. Informace může být také přesunuta do jiného druhu paměti. *Diskontinuálně jsou zaznamenávány jednotlivé statické vjemy (obrazy, zvuky, slova, čísla), bezprostředně nutné pro vykonávanou činnost.* Kapacita této paměti je velmi omezená (u člověka 6–10 položek). Paměťová stopa je pravděpodobně součástí aktivity příslušné sensorické dráhy.

Praktickým příkladem krátkodobé paměti může být záznam okamžité dopravní situace nebo míjených značek při řízení auta (obr. 16.97).



Obr. 16.97 Schéma ukládání a vybavení paměťové stopy



Obr. 16.98 Typy paměti

16.9.2.2.2 Střednědobá paměť

Informace je uchovávána minuty až hodiny, vymizí spontánně, nebo přesunutím do dlouhodobé paměti. Kapacita je rovněž omezená. *Uchovává komplexnější vjemy včetně jejich časového průběhu* (pojmy, obrazové a zvukové sekvence, vůně a chuť látek). Informace ovlivňují chování dlouhodobě nebo s delší latencí. Pro uložení a vybavení paměťové stopy má velký význam hipokampus s přilehlými oblastmi limbického systému a mozkové kůry.

Při řízení auta je takto uložen cíl cesty, plánovaná trasa, nutné zastávky, dosavadní průběh cesty apod.

16.9.2.2.3 Dlouhodobá paměť

Trvá několik dní až mnoho let, případně je informace uchována trvale. Záznam vymizí spontánně, někdy je novými informacemi nebo druhotnými procesy pouze ztíženo nebo znemožněno jeho vybavení. Kapacita této paměti je prakticky neomezená. *Informace v dlouhodobé paměti jsou řazeny sémanticky v okruzích podle podobnosti a vzájemných logických vazeb.* Vybavují se různě rychle, v závislosti na frekvenci používání a době od uložení. Do dlouhodobé paměti jsou zařazovány informace, které se opakují (často používaná čísla telefonu, učení cizích slov), nebo které mají určitý emoční náboj (průběh maturitní zkoušky, první polibek).

Pro řízení auta jsou do dlouhodobé paměti uloženy významy dopravních značek, orientace v ulicích známých měst apod. (viz obr. 16.97).

Zvláštní formou dlouhodobé paměti jsou **paměťové stopy s vysokou stabilitou**. Vznikají *mnohonásobným opakováním a jsou snadno a okamžitě přístupné*. Takto jsou uloženy základní praktické dovednosti (schopnost číst a psát, pracovní návyky) a vědomosti (vlastní jméno a jména blízkých osob, názvy věcí).

Pro řízení auta jsou takto uloženy pohybové vzorce řazení, řízení směru apod.

Dlouhodobá paměť je někdy rozdělována podle typu uložené informace, způsobu jejich řazení a zúčastněných nervových struktur, odpovědných za uložení a vybavení informace:

1. Paměť deklarativní

Obsah paměti může být vědomě vybaven buď ve slovní formě (verbálně), nebo jako myšlenková představa (nonverbálně). Deklarativní paměť je založena na kognitivní činnosti jako je usuzování, hodnocení, srovnání. Zachycuje rovněž informace o prožitých událostech. Záznam v deklarativní paměti se často vytvoří již při prvním spojení nebo jediné události. Deklarativní paměť je fylogeneticky nejmladší, její rozvoj souvisí s vývojem temporálních oblastí mozkové kůry a zvláště hipokampu.

- **sémantická:** *obsahuje abstraktní informace* jako jsou jména věcí a osob, čísla apod. Jednotlivé položky jsou ukládány nezávisle na kontextu i čase a jsou většinou vybavitelné ve verbální formě. Kapacita paměti je velká, informace jsou uloženy dlouhodobě a jsou většinou dobře přístupné. Je umísťována do mozkové kůry a má vztah k řečovým centrům.
- **dějová (epizodická):** *zaznamenává časový a prostorový sled událostí* a jejich vzájemné vztahy. Umožňuje orientaci v čase a prostoru. Bývá umísťována do korových i podkorových struktur mozku.
- **rozpoznávací:** *umožňuje poznání osob, míst a objektů*. Její důležitou komponentou je schopnost rozeznávat tváře. Hlavními centry jsou asociační korové oblasti jednotlivých analyzátorů. Porušení může vést ke ztrátě schopnosti rozeznat známý předmět (agnozie).

Krátkodobá i střednědobá paměť mají vlastnosti deklarativní paměti.

2. Paměť nedeklarativní (procedurální)

Je součástí různých mimovolných projevů chování. *Informace v ní uložené si proto většinou neuvědomujeme*. Paměťové stopy se vytvářejí postupně mnohonásobným opakováním, projevují se zlepšením výkonu při určité činnosti a slovní formou se obtížně vyjadřují. Nedeklarativní paměť je fylogeneticky stará (je přítomna již u bezobratlých), bývá umísťována do primárních a asociačních korových oblastí, dále pak do mozečku, talamu a bazálních ganglií:

- **tvorba pohybových vzorců („motorická paměť“):** *ukládá programy pro jednotlivé pohyby* a jejich časový a prostorový sled (jízda na lyžích, tanec, profe-

sionální úkony). Hlavní úlohu zde hraje mozeček a motorická kůra. V případě mluvené řeči je důležité Brocovo centrum.

- **somatické a vegetativní podmíněné reflexy**: doba motorické paměti, avšak s výkonnou složkou autonomního nervstva (viz výše).
- **tvorba percepčních schémat** („senzorická paměť“): ukládá vzorce postupů pro zpracování určitých smyslových vjemů. Příkladem může být schopnost čtení (globální vnímání větších celků – slov, slovních spojení), naslouchání mluvenému projevu nebo hudbě. Podobně se vytvářejí i profesionální schopnosti, např. slyšet poruchu srdečních ozev, číst EKG, histologické obrazy apod.
- **habituace, senzitivace** (viz výše).

Přestože deklarativní a nedeklarativní paměť jsou určité protipóly, může paměťový záznam častým opakováním přejít z jedné formy do druhé.

Příkladem může být začátečník, který se učí řídit auto. Na začátku si vědomě (a někdy i slovně) vybavuje posloupnost úkonů při řazení rychlostí (vyšlápnout spojku, zařadit rychlost, pustit spojku, přidat plyn). Je to typický příklad vybavení informací z deklarativní paměti. Za určitou dobu vzniká motorický návyk a zkušený řidič dělá příslušné úkony automaticky, bez účasti vědomí. Informace z deklarativní paměti opakováním přešla do nedeklarativní.

16.9.2.3 Neuronální mechanismy učení a paměti

Základem **krátkodobé a střednědobé paměti** jsou pravděpodobně *funkční změny na synapsích a dendritických trnech* těch neuronálních okruhů, které daný podnět aktivoval. Dočasnou změnou množství vylévaného transmiteru, citlivosti receptoru nebo úpravou přenosových vlastností dendritických trnů může být usnadněn přenos vzruchů mezi jednotlivými neurony. Nervové vzruchy probíhající v takto aktivovaných neuronálních okruzích mohou určitou dobu uchovávat přijaté informace.

Dlouhodobá paměť má rovněž základ ve změnách přenosových vlastností neuronálních okruhů. Opakovaný přenos vzruchu přes synapsi může měnit účinnost tohoto přenosu. Podmínkou navození dlouhodobých změn je souběh zvýšené aktivity buňky (*salva* vzruchů, kterými buňka odpovídá na synaptickou stimulaci) s určitým vstupním synaptickým signálem. Tím může být např. druh nebo kvalita aferentního podnětu.

Při navození dlouhodobých změn synaptického přenosu hraje klíčovou úlohu aktivace NMDA glutamátových kanálů. Tyto chemicky řízené kanály jsou aktivovatelné jen při současné hluboké depolarizaci membrány. Po otevření jsou dobře prostupné pro ionty vápníku a jsou nejvíce zodpovědné za změny jeho intracelulární koncentrace v synapsích.

Plastické změny, které tvoří základ paměťových stop, spočívají ve změnách účinnosti přenosu signálu v pre- i postsynaptickém oddílu:

- změny v **presynaptickém oddílu** mohou ovlivnit trvání nebo amplitudu akčních potenciálů a změnit tak množství vylévaného neurotransmiteru,

- v **postsynaptickém oddílu** mohou být nově vytvořeny molekuly receptorů pro daný neurotransmitter, systémů druhých posílů, popř. iontových kanálů neuronální membrány.

Zvyšuje se tak počet synapsí účinnějších na úkor méně účinných, mění se hustota a tvar dendritických trnů a uvažuje se i o tak rozsáhlých změnách jako je růst délky a počtu větví dendritů a axonů jednotlivých zúčastněných neuronů.

Nové součásti nervové tkáně, které vznikají v průběhu ukládání informace vyžadují zvýšení syntézy bílkovin. Vytvářejí se nové komponenty membrány: iontové kanály, transportní systémy, receptory i enzymy. Průvodním jevem tvorby paměťových stop je proto nejen aktivace proteosyntézy, ale i zvýšení syntézy RNK v nervových buňkách. Základem je aktivace transkripce některých specifických genů zvýšenou aktivitou Ca^{2+} (resp. kalcium-kalmodulinového komplexu) v pre- i postsynaptické buňce. Ta je navozena hlavně aktivací NMDA receptorových kanálů. Podobnou úlohu může mít i cAMP nebo některé proteinkinázy. Tato kaskáda genové aktivace syntetické činnosti buněk, časově navazující na přijetí informace, je označována jako **konsolidace paměťové stopy**.

Průběh některých patologických procesů potvrzuje, že čerstvá paměťová stopa je uchovávána jinak, než starší informace. Po úrazech hlavy, epileptickém záchvatu nebo kómatu mohou být zapomenuty události, které tento stav těsně předcházely (**retrográdní amnézie**). Události, které nastaly dříve, si pacient pamatuje dobře. Zásah tedy zničil labilní informaci zapsanou jen ve funkčních změnách synapsí. Paměťové stopy, kódované v morfologicko-funkčních změnách neuronálních okruhů, však neovlivnil.

Experimentální práce i klinická pozorování ukazují, že pro zpracování informací a pro jejich uložení do deklarativní paměti je velmi důležitý hipokampus. U pacientů s oboustrannou lézí této oblasti byl sice pozorován normální průběh učení, naučené poznatky však byly velmi brzy zapomínány. Při poškození hipokampu se dlouhodobá pamětní stopa vytvořit nemůže (anterográdní amnézie). Na záznamu informací do nedeklarativní paměti se hipokampus pravděpodobně nepodílí.

Typický pacient s lézí hipokampu se dokáže naučit novou motorickou zručnost nebo nové percepční schéma (např. číst zrcadlové písmo), a přitom si vůbec nepamatoval, že se cokoli učil.

16.9.3 Specifické rysy nervové činnosti člověka

Podobně jako u ostatních savců je možné mozkovou kůru člověka rozdělit na primární motorické a senzorické oblasti, a na sekundární, asociační oblasti (viz kap. 16.8). Asociační oblasti somatické, zrakové a sluchové se stýkají v zadních partiích horního okraje spánkového laloku. Jejich společná část je nazvána podle autora, který ji první popsal: **Wernickeovo centrum**. U 95 % osob je tato oblast v levé hemisféře podstatně větší a má významnější úlohu než v pravé. *Wernickeovo centrum je hlavní oblastí lidské řeči*, je na něj vázána schopnost interpretace slov, a to jak v řeči slyšené, tak čtené. Protože většina senzorických vjemů je přeměněna na slovní ekvivalenty a protože

i většina myšlenkových procesů pracuje se slovy a nikoliv s obrazy nebo jinými odrazy smyslových vjemů, hraje Wernickeovo centrum *významnou úlohu ve všech slovně vyjádřitelných duševních funkcích, tedy při myšlení spíše racionálním logickým, analytickém a při matematických operacích.*

Symetrické centrum v druhostranné hemisféře se pravděpodobně podílí na porozumění mluvenému i psanému textu. Analyzují se zde také informace slovně nevyjádřitelné (nonverbální) jako jsou hudba, obrazy a prostorové vztahy. Informace jsou zpracovány simultánně, spíše intuitivně než logicky a s větším emočním doprovodem.

Poškození temporálních korových oblastí dominantní hemisféry vede k poruchám porozumění slyšeným i čteným slovům a větám, schopnosti vyjádřit se, počítat, popř. rozeznávat objekty hmatem. Ztráta těchto funkcí může být izolována a někdy velmi úzce omezená. Např. porucha rozumění jen v jednom z jazyků, který postižená osoba zná, svědčí pro mozaikovou organizaci jednotlivých funkcí. Někteří pacienti s jednostranným porušením spánkových laloků, spojeným se ztrátou řečových funkcí, však přesto mohou zpívat a recitovat jednoduché říkanky. Existuje také schopnost určité obnovy řečových center i v druhostranné polovině mozku.

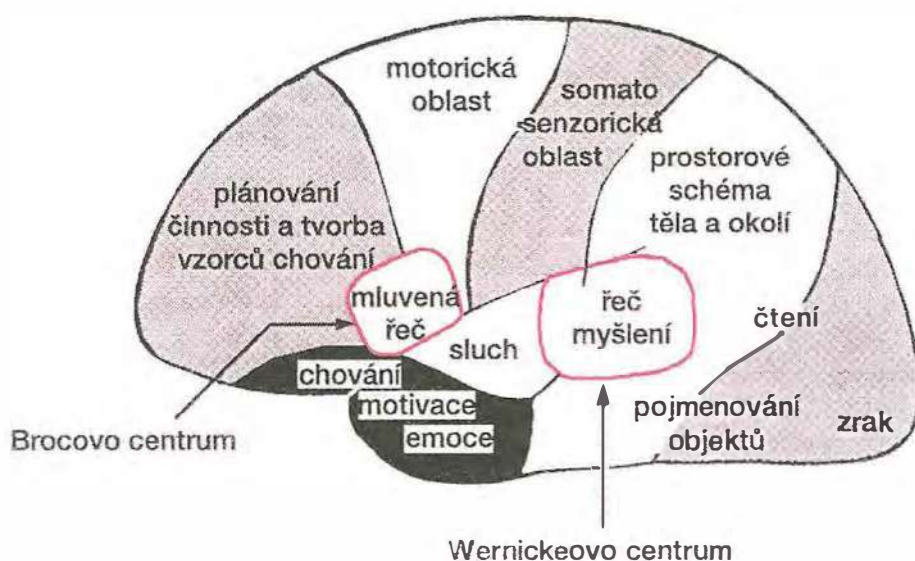
Velká část sensorické zkušenosti je pro další intelektuální zpracování převedena na slovní ekvivalenty. Například při četbě nejsou ukládány obrazové vjemy tištěných slov, ale je jich „verbální“ neboli významová forma. V naší kultuře tomu napomáhá i užívání hláskového písma. Výchovou je tak preferován analytický způsob zpracování informací, typický pro činnost dominantní hemisféry. Ve svých důsledcích to však vede k nedostatečnému rozvoji komplementárních struktur druhé hemisféry, a tím i k nedostatečnému rozvoji umělecko-estetického cítění.

Řečové centrum v temporálním laloku mozkové kůry je spojeno s asociačními motorickými oblastmi ve frontálních lalocích stejnostranné hemisféry (**Brocovo centrum**). Brocovo centrum se účastní procesu rozumění řeči a spolu s dalšími oddíly mozku (mozeček) odpovídá za tvorbu motorických vzorců mluvené a psané řeči.

Při poškození těchto oblastí se proto objevují nejen čistě motorické řečové poruchy, ale i chyby v gramatické skladbě. To potvrzuje, že se Brocovo centrum účastní také myšlenkových a syntetických procesů tvorby řeči (obr. 16.99).

Kromě rozdílů v účasti na řízení řeči existují další doklady funkční asymetrie či specializace obou hemisfér. Týká se to hlavně jemné volní motoriky rukou (pravo- a levorukost), která je zpravidla řízena ze stejné hemisféry jako řeč. Tato **hemisféra** bývá proto označována jako **dominantní**. Také sensorická informace, přicházející do této hemisféry (např. zraková projekce), je zpracovávána přednostně a má větší pravděpodobnost „přesunu do vědomí“. Specializace hemisfér je určena geneticky, může se však změnit, např. po rozsáhlém perinatálním poškození dominantní hemisféry.

K asociačním strukturám jsou řazeny i části frontální kůry (**prefrontální laloky**), které leží před motorickými oblastmi. Jsou spojeny četnými drahami s ostatními asociačními oblastmi mozkové kůry, talamem a limbickým systémem (viz též kap.



Obr. 16.99 Schéma korových oblastí spojených s charakteristicky „lidskou činností“

16.8.1.1). Jsou pravděpodobně zapojeny do řízení typických duševních vlastností člověka, spočívajících ve výběru určitých vzorců chování, vhodných pro okamžitou místní nebo sociální situaci. Vzorce chování i myšlenkové stereotypy, které s nimi souvisejí, vznikají individuálně v průběhu výchovy. Představují obvykle tradicí udržované formy myšlení společenské skupiny (např. morální zákony a normy chování).

16.9.4 Lidská řeč, formy komunikace

Ve vývoji člověka a lidské společnosti můžeme charakterizovat pět období „komunikační revoluce“. První z nich odpovídá vzniku řeči, další pak vzniku písma, vynálezu knihtisku, objevům v oblasti spojů a elektrotechniky, až po současně nastupující komunikaci v meziplanetárním prostoru. Řeč byla tedy první a rozhodně zůstává nejdůležitější formou mezilidské komunikace, která umožňuje předávat zkušenosti a uchovat a sdělovat abstraktní představy.

Jedním z prvních badatelů, kteří se zabývali studiem řeči byl (v letech 1827–1865) J.E. Purkyně. Když byl v roce 1831 jmenován členem Berlínské akademie věd, vvrátil ze svých objevů pro odborné čtení v akademii právě statě o fyziologii mluvy, v níž provedl rozbor řeči sluchem, zrakem a hmatem, a to s přihlédnutím k estetice, emocím, výslovnosti a individu. Jádrem jeho práce je fyziologie výslovnosti různých hlásek. O vynikající pozorovací schopnosti Purkyně svědčí mj. přesný popis různých druhů glotického H, ačkoliv laryngoskopické zrcátko ještě neznal a vyšetřoval zejména sluchem a hmatem.

Signální chování zvířat

Zvířata používají kromě signalizace optické, chuťové a pachové také signalizaci zvukovou. V některých případech se dá dokonce říci, že mluví, ale jejich řeč nikdy neobsahuje pojmy vyšších řádů a není artikulovaná. Řeč zvířat je jakousi řečí činu; plní sice komunikační potřeby k jedincům svého živočišného druhu i ostatním příslušníkům živého

světa, ale artikulovaná skladební řeč je výlučně lidským projevem. Schopnost některých zvířat (papoušek, kavka, havran) napodobovat lidskou řeč je pouhou analogií. Nejsložitější „řeč“ v živočišném světě mají šimpanzi (25–30 odlišných zvukových projevů); schopnost imitovat lidskou řeč je u nich naopak velmi nízká.

Řeč a myšlení

Na vzniku lidské řeči se během hominizačního procesu zřejmě podílela zvuková signalizace, afektivně neutrální i afektivně podbarvené zvuky, muzikální hlasové projevy, kombinace zvuku, gest a mimiky, vznikající vědomí sama sebe a život ve společnosti.

Mozek je tak současně nejen nástroj nervových struktur řeči, ale i myšlení. Člověk totiž myslí především ve slovech (vnitřní řeč), dále i v tónech, barvách, pocitech a představách. Platí, že řeč ovlivňuje myšlení a myšlení ovlivňuje řeč. Vývoj (dětské) řeči a vývoj myšlení se protínají (myšlení se stává verbálním a řeč intelektuální).

Vývoj dětské řeči

Nejranějším hlasovým projevem novorozence je křik. V prvních 3 týdnech života má křik reflexní charakter, později nabývá signální význam (hlad, nekomfort). Obdobně broukání (od 6. týdne) je nejdříve reflexní, a teprve později, kdy se na řízení činnosti mluvidel začne podílet sluch, získává signální význam. Vznikají sluchové paměťové stopy a pro další vývoj řeči má rozhodující význam opakování slyšeného. Vývoj řeči (zachycuje tab. 16.11) odvisí nejen od zpracování sluchových vjemů i od regulace dýchacích pohybů a hlasivkového závěru, ale závisí i na tvorbě hlasu (pneumo – fonační korová spojení).

Lidský hlas

Hlasové ústrojí člověka se anatomicky neliší od ústrojí antropoidních opic.

Vazy hlasové se stávají orgánem fonace (účast hlasu při mluvení), ale až u člověka se vyvinula schopnost je velmi jemně a diferencovaně nervově ovládat. Dýchání je při řeči zcela podřízeno fonaci.

Lidský hlas se tvoří podobně jako u dechového nástroje: vzduch z plic při výdechu proudí štěrbinou mezi hlasivkami a rozechvívá je. Aktivita svalů upínajících se na chrupavky hlasového ústrojí mění napětí a vzdálenost hlasivek; stupeň napětí určuje výšku tónu, šířka hlasové štěrbiny ovlivňuje rychlost vydechovaného vzduchu a tím i intenzitu vznikajícího zvuku. Při nízkých tónech zůstává hlasová štěrbinu déle zavřená než při vysokých tónech. Při šeptání je trvale otevřená. Tvorbě hlásek (artikulace) při řeči napomáhají jazyk, rty, zuby i měkké patro.

Rozsah lidského hlasu je 40–2000 Hz. Muži mají hlubší hlas než ženy. Při řeči je rozsah hlasu okolo jedné oktávy, při běžném zpěvu 2 oktávy, školený hlas obsáhne 3 oktávy. Mluvené hlásky (vokály) se liší i při stejném základním kmitočtu mezi 100–130 Hz, zejména příměsí vyšších tónů.

Tab. 16.11 Data vývoje řeči

<i>vývojový prvek</i>	<i>postnatální věk</i>
Novorozenecký křik	reflexní; až 3. týden
signální křičení	4. týden (hlad, nekomfort)
broukání	6. týden; kontrola sluchem, napodobování slyšeného
žvatlání	4. měsíc; kontrola sluchem + slyšení předříkaného
první slovo s významem	9. měsíc
2 slova	12. měsíc
1slovné věty s gesty	13. měsíc (tam)
2slovné věty	18. měsíc (máma tam)
300 slov, jednoduché věty	24. měsíc
užití osobních zájmen	24. měsíc (já, ty, mě)
vyslovení svého jména	30. měsíc
víceslovné věty	30. měsíc
1000 slov, větná skladba	36. měsíc
2500 slov	6 let
7000 slov	12 let
10 000–60 000 slov	dospělost

Nezvuková komunikace, mlčení

Interakce člověka s člověkem může probíhat i beze slov. Mimoslovní komunikace někdy představuje náhradní způsob dorozumívání, jehož výrazem je substituční mimika a gestikulace (primitivnější, citové vztahy), případně posunková řeč, prstová abeceda, hmatová řeč nebo odezírání ze rtů pro globální, rychlý příjem informací (hluchoněmí, hluchí a slepí). Jindy umožňuje rychlý a globální přenos informací (gestikulace, mimika, viditelné projevy emocí). I mlčení může být použito k přenosu informace – mlčení záměrné, které člověk volí ať už proto, že není schopen něco vyjádřit, formulovat (mlčení gnoseologické – „neřeknu to“) nebo proto, že o tom nechce mluvit (mlčení komunikační – „neřeknu ti to“).

16.9.5 Lidské vědomí

Vymezení pojmu vědomí se mění podle použití ve filozofii, umění, právu, psychologii, lékařství. Fyziologie definuje lidské vědomí jako **bdělý stav**, v němž je **člověk schopen sebeuvědomování, orientované pozornosti, a záměrného jednání a myšlení na základě souboru smyslových a paměťových informací**.

Stav vědomí zahrnuje řízenou pozornost k senzorickým podnětům, aktivaci paměťových stop, schopnost abstrakce, označování událostí slovy, schopnost hodnocení, vytváření nových souvislostí a myšlenek, plánování na základě zkušeností atd. Přitom vědomí není totožné s veškerou činností mozku, kde je většina procesů nevědomých (podvědomých), ale je zřejmě výsledkem aktuálního zvýšení souhry neuronálních dějů z řady oblastí mozku. Vedoucí úlohu hrají zřejmě frontální laloky mozkové kůry za nezbytné účasti vzestupného aktivačního systému retikulární formace a nespecifického difuzního projekčního talamického systému (cholinergní část). Geneze regulace a udržování **bdění** (*vigilita*) je založeno na zpětnovazebných vztazích v centrálním programu funkčních stavů CNS.

Odrazem objektivní reality na vědomí jsou jednoduché **počítky** a složité **vjemy**. Protože je obraz světa vždy podroben subjektivnímu vnímání, hovoří se o **smyslových zážitcích**.

Stavy vědomí jsou v podstatě tři:

1. bdělost (*vigilita*),
2. spánek (REM spánek a NREM spánek),
3. bezvědomí (podle hloubky: somnolence, sopor, koma).

Rovněž úroveň bdělosti (*vigilance*) má tři stupně: (viz kap. 16.7.2.1):

1. relaxované bdění (uvolnění pozornosti),
2. aktivní bdění (orientovaná pozornost),
3. ostrážitě bdění (selektivní pozornost).

Každé „vědomé“ prožívání nebo jednání je podmíněno bdělostí (jedna z možných definic je: vědomí je schopnost reflektovat podnět na vyšší než reflexní úrovni). Zatímco mimovolní chování je dáno funkčním stavem organismu, má volní jednání (reakce, odpovědi, činy, výrazy, řeč) vědomý a procítěný charakter.

17 Principy fyziologických regulací

17.1 Úvod

Regulační děje jsou neodmyslitelnou složkou organizace životních pochodů. Vyskytují se na všech úrovních hierarchie funkčních struktur organismu od metabolických systémů buněk až po systémy centrální nervové soustavy. Úloha regulací při zajišťování relativní stálosti (homeostázy) důležitých hodnot některých veličin vnitřního prostředí (např. glykemie, pH, teplota) je příkladem jejich významu pro organismus.

Fyziologické regulační děje jsou výsledkem jistého uspořádání vztahů v organismu, popř. vztahů mezi organismem a jeho životním prostředím: tyto vztahy tvoří dynamické systémy, které označujeme jako regulační systémy, popř. jako regulační obvody. Regulační systémy živých soustav jsou sice realizovány velmi rozmanitými způsoby (porovnej např. regulace počtu erytrocytů v krvi a regulace zajišťující udržování rovnováhy při stožení a pohybu), liší se také svým funkčními vlastnostmi, složitostí apod., ale při této rozdílnosti se u všech uplatňují jisté obecné principy a vlastnosti, které podmiňují schopnost regulovat. Tyto vlastnosti jsou na způsobu realizace závislé druhotně v tom smyslu, že např. vlastnosti, které má fyziologický systém, mohou být při splnění jistých podmínek realizovány jinak (např. fyzikálním modelem). Je tedy třeba rozlišovat mezi biologicko-fyzikální (nebo jinou materiální) realizací systému a funkčními vztahy tvořícími tento systém.

Schéma na obr. 17.3 zobrazuje některé podstatné vztahy v regulačním systému (viz dále) a abstrahuje od ostatních vlastností biologického objektu. Schéma však neobsahuje informaci o vlastnostech jako je přesnost regulace, rozsah regulačních schopností, stabilita obvodu apod.: reprezentuje tedy informaci sice podstatnou, ale nikoli úplnou. Naproti tomu mnohé údaje o objektu, kterým je daný systém v organismu realizován, jsou z hlediska jeho regulačních vlastností bez přímého významu (chemická skladba, barva, apod.). Z toho vyplývá, že jen některé vlastnosti reálného objektu jsou důležité z hlediska jeho uvažovaných funkčních vlastností, např. regulačních. Vymezení takových, z určitého hlediska podstatných vlastností je definováním systému v tom smyslu, jak bude tento pojem v dalším používán. Pokud možno úplné určení a exaktní zobrazení všech podstatných vlastností je cíl poznávání určitého systému.

K analýze, studiu a zobrazování fyziologických regulačních systémů lze využívat existujících teorií systémů (teorie dynamických systémů, teorie regulace, teorie automatů, teorie informace aj.) a počítačového modelování. Simulační experimenty s modely fyziologických regulačních systémů poskytují specifické možnosti studia funkčních vztahů v organismu a mezi organismem a prostředím a obohacují tak metodologii vědeckého poznávání živých soustav. Zmíněný systémový přístup není zaměřen pouze na analýzu organizace funkčních vztahů a využití exaktních metod k zobrazování zjištěných skutečností nebo hypotéz sloužících teoretickému poznání, ale má rovněž praktické cíle. Např. vlastnosti regulačních systémů je možno také chápat jako určité funkční rezervy organismu ve vztahu k proměnlivým podmínkám existence: jejich kvantitativní

vyjádření nabývá stále většího významu v souvislosti s možnostmi a cíli současné lékařské vědy (v oblasti reanimace a nových klinických metod intenzivní péče apod.) nebo při posuzování možností a zajišťování existence člověka v netradičních podmínkách zátěže (pobyt v kosmu, v hlubinách moře apod.).

Princip regulace lze odvodit zobecněním konkrétního příkladu: regulace teploty jádra (podrobněji viz kap. 11) je uskutečňována tak, že teplota působí na termosenzitivní elementy a jejich prostřednictvím a prostřednictvím nervových cest na efekторы (mechanismy tepelných ztrát a tvorby tepla). Odchyly teplot od fyziologických hodnot ovlivňují zmíněnými cestami efekторы tak, že působí proti vznikajícím odchylkám. Označíme-li teplotu jádra jako regulovanou veličinu a fyziologickou hodnotu teploty jako žádanou hodnotu regulované veličiny, snadno přijmeme následující definici: *Regulace je děj, který minimalizuje rozdíl mezi skutečnými hodnotami regulované veličiny a „žádanou“ hodnotou této veličiny na základě „měření“ zmíněného rozdílu.*

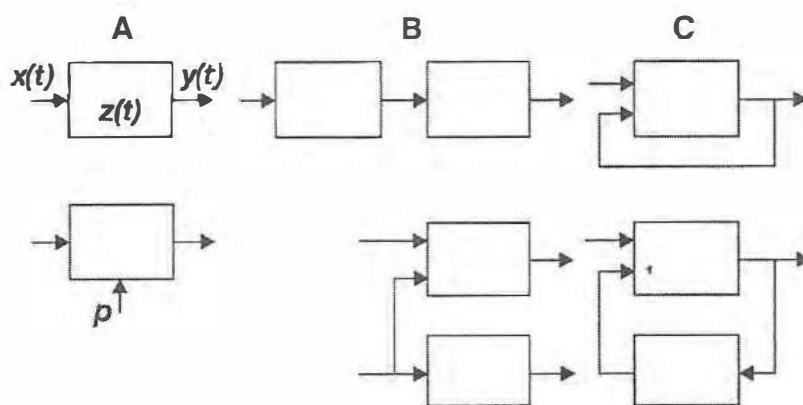
Z takto získané definice lze odvodit několik podstatných aspektů regulace. Je to jednak efekt (cíl) regulace, kdy pohyb hodnot veličin v čase směřuje k jisté cílové oblasti minimálních hodnot rozdílu: jde tedy o **cílově zaměřený pohyb**. Dále je to „měření“ rozdílu a působení naměřeného, tj. působení **informace** o hodnotách rozdílu. Regulace je definována jako děj, tj. **dynamický proces**, jako **chování dynamického systému**. Působení odchylek ve smyslu minimalizace odchylky je možno také chápat jako proces probíhající podle určitých pravidel, tj. jako **algoritmický proces**. Konečně je definicí vyjádřen **uzavřený okruh působení**, kterým odchylky hodnot regulované veličiny působí **zpětně** na hodnoty regulované veličiny.

Z uvedeného výčtu vyplývají některé vlastnosti systému, které jsou podstatné pro regulaci: zpětnému působení odchylek musí odpovídat struktura vztahů v systému, tj. **zpětná vazba**, jejíž nejjednodušší variantu vyjadřuje schéma na obr. 17.1c. Zpětná vazba musí minimalizovat odchylku, tj. musí **kompenzovat** event. vznikající odchylky. Z definice vyplývá také možnost dvojího pohledu na podmínky průběhu a působení regulace. Regulace jako děj probíhající v čase je závislá na **dynamických vlastnostech systému**. Z druhého pohledu je regulace závislá na **přenosu informace**, pocházející ze změn hodnot regulované veličiny a jejich „měření“.

Principy regulace jsou dány povahou regulačního systému (jehož některé vlastnosti byly naznačeny) a jsou v obecných rysech shodné, ať je systém realizován jako subsystém organismu, jako technické zařízení nebo např. jako počítačový model. Konkrétní vlastnosti fyziologických regulací jsou někdy dosti podobné, jindy velmi odlišné od známých technických nebo teoretických systémů, což ovšem nemění nic na platnosti obecných principů a systémových aspektů. Protože pohled na fyziologické regulace z hlediska příslušných systémů je zaměřen na analýzu vztahů určujících **kvalitativní a kvantitativní** stránku regulačních dějů, je minimum některých k tomu potřebných elementárních koncepcí obsahem následujících odstavců.

17.2 Základní pojmy a vlastnosti

Jako systém bude v dalším myšlena množina veličin, resp. abstraktních prvků, a vztahů mezi nimi. Je třeba rozlišit mezi reálným a abstraktním systémem. **Reálný systém** je realizovaný a definovatelný na objektu (např. na svalovém vřeténku jako vztah mezi protažením a příslušnou frekvencí centripentální signalizace). **Abstraktním systémem** je systém definovaný např. matematickými vztahy mezi matematickými veličinami. Ani reálný systém však není totožný s objektem a je abstrakcí (vřeténko má i jiné vlastnosti než zmíněný systém vztahů). V dalším budou uvažovány pouze **dynamické systémy**, které mají vstup a výstup (obr. 17.1), podobně jako zmíněný systém realizovaný vřeténkem. **Vstup** je vliv okolí na systém, který může vyvolat odezvu na výstupu systému nebo měnit jeho funkční vlastnosti (**tj. stav systému**). **Výstup** je vliv, kterým může systém působit na své **okolí**. Vstupní a výstupní proměnné i proměnná stavu a vlivy okolí se mohou v čase měnit a jejich průběh a vzájemné vztahy mohou být podle okolností různým způsobem vyjádřeny. Závislost výstupu na vstupu (**relace V/V**) může být na základě empirických měření vyjádřena graficky charakteristikami nebo různými matematickými vztahy. Na **odezvě**, tj. na odpovědi dynamického systému na změnu hodnot vstupní veličiny, je obvykle třeba odlišovat tzv. **přechodový jev** od **ustáleného stavu**.

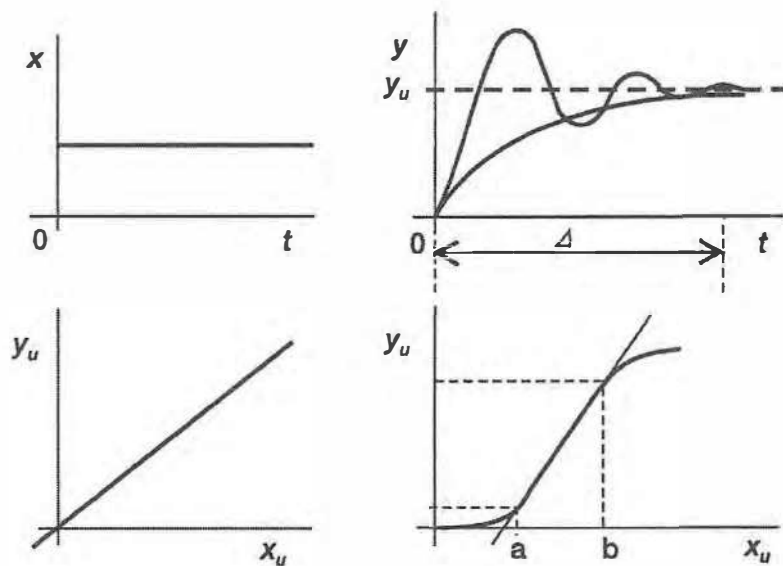


Obr. 17.1 Příklady diagramů dynamických systémů

A – $x(t)$, $y(t)$ – vstupní a výstupní proměnná, $z(t)$ – proměnná stavu, p – parametrický vstup;
B – sériová a paralelní vazba;
C – přímá a nepřímá zpětná vazba.

Obě složky jsou dobře patrné, když jako vstupní signál působí skoková funkce (obr. 17.2). Průběh odezvy je v tomto případě – je-li systém lineární – příkladem **dynamické charakteristiky** (tzv. **přechodová charakteristika**).

Statické charakteristiky jsou grafickým vyjádřením V/V relace v podmínkách ustáleného stavu (obr. 17.2, nebo také např. obr. 17.4).



Obr. 17.2 Příklady charakteristik

Nahoře: vstupní signál x (skoková funkce) a příklady přechodových charakteristik (odezvy y); Δ – interval přechodového jevu; y_u – hodnota y v ustáleném stavu

Dole: Statická charakteristika lineárního systému (vlevo) a příklad nelineární charakteristiky (vpravo; x_u , y_u – hodnoty vstupního a výstupního signálu v ustáleném stavu; pro hodnoty x_u v intervalu $\langle a, b \rangle$ je možno systém považovat za lineární, při hodnotách $x_u < a$ je systém necitlivý, při hodnotách $x_u > b$ dochází k nasycení (podobný tvar charakteristiky má např. baroreceptor)

Charakteristiky mohou být stanoveny empiricky a poskytnout tak podklady pro eventuální matematické vyjádření V/V relace systémů s jednou vstupní a jednou výstupní proměnnou.

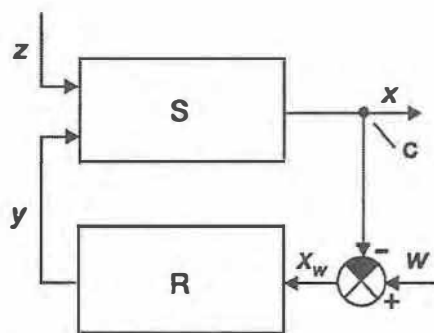
I relativně jednoduché systémy mohou mít velmi rozmanité vlastnosti, které se pak promítají do vlastností regulačního systému, jehož jsou součástí. Podle různých kritérií lze systémy rozlišit do různých kategorií. Obvykle se zjišťuje, je-li systém lineární nebo ne. **Lineární systémy** mají lineární statickou charakteristiku (viz obr. 17.2), jejich vlastnosti jsou podchyceny teorií lineárních systémů a jsou přehlednější a předvídatelné ve srovnání se systémy nelineárními. Charakter odezvy lineárního systému se nemění, mění-li se velikost vstupního signálu (mění se pouze velikost odezvy), což obecně neplatí o systémech nelineárních. **Nelineární systémy** jsou všechny systémy, jejichž statická charakteristika není přímka. Reálné systémy jsou vždy nelineární, ale je s výhodou, je-li možné je v určitém rozsahu aproximovat jako lineární (**linearizovat** – viz obr. 17.2). Převod vstupního signálu na výstupní je spojen vždy s nějakou formou zpoždění, zkreslení, zesílení nebo zeslabení apod. Tyto **V/V transformace** mohou záviset na průběhu a velikosti vstupního signálu. Některý nelineární systém může na některý vstupní průběh reagovat nestabilitou (oscilacemi), na jiný nikoli.

Naznačené vlastnosti systémů vystihují jen mizivou část možné rozmanitosti. Systémy mohou mít více vstupů a výstupů, V/V relace se mohou měnit v závislosti na změně stavu (např. „paměť“ systému) atd. Ve vztahu k tematice regulace je třeba zdůraznit jednu zdánlivě samozřejmou skutečnost: i když V/V relace s sebou přináší různá zkreslení, obecně vyjadřuje závislost mezi vstupními a výstupními stavy (hodnotami, průběhy). Z toho plyne, že výstupní stavy mohou být nositeli informace o vstupních stavech, a tedy, že dynamický systém může sloužit jako **informační kanál**. Přenos informace systémem spočívá v závislosti výstupu na vstupu a tu lze zcela obecně vyjádřit prostřednictvím teorie informace.

Působí-li systémy na sebe navzájem prostřednictvím svých výstupů a vstupů, jde o **vazby**. Vazbou nebo vazbami je vytvořen složitější systém: dílčí systémy (**subsystémy, prvky**) a vazby mezi nimi tvoří **strukturu systému**. Základní typy vazeb – tj. **vazba sériová, paralelní a zpětná** – jsou schematizovány na obr. 17.1. **Zpětná vazba**, která je nezbytnou součástí struktury regulačního systému, existuje tehdy, působí-li výstup systému na vstup téhož systému: může být bezprostřední (přímá) nebo zprostředkovaná dalšími prvky systému. Z hlediska účinku a funkce je třeba rozlišovat **zpětnou vazbu zápornou a kladnou**. **Záporná zpětná vazba** je podmínkou regulace.

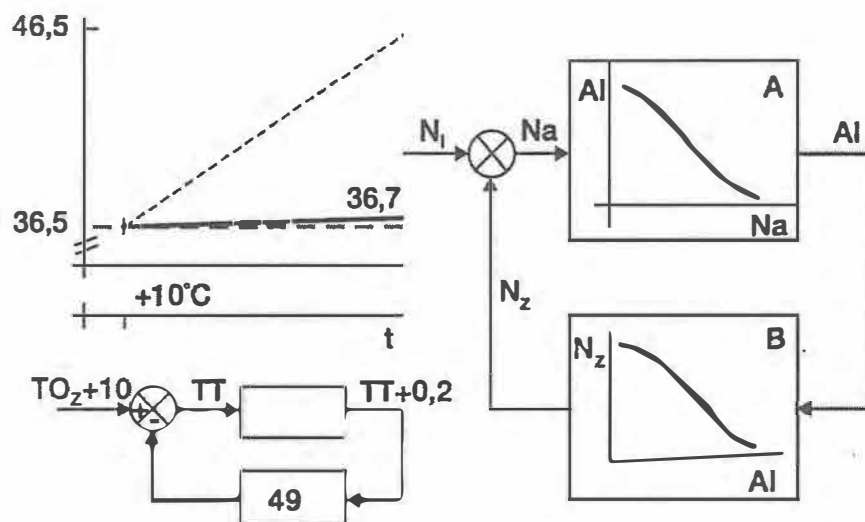
Na obr. 17.3 je blokový diagram systému s regulovanou veličinou. Tento systém je možno považovat za jakýsi standardní prototyp, protože regulace může probíhat v systémech podstatně složitější, anebo také poněkud jednodušší struktury (viz např. diagram na obr. 17.1). V systému na obr. 17.3 S značí **regulovanou soustavu**, tj. soustavu, jejímž výstupem je **regulovaná veličina**. Zpětná vazba, která propojuje výstup soustavy S se vstupem, bývá také označována **regulační obvod** nebo **regulační smyčka**. **Regulační systém** je tvořen regulovanou soustavou s regulačním obvodem. Na obr. 17.3 začíná regulační obvod **čidlem**, které snímá hodnoty regulované veličiny (např. baroreceptor v obvodu regulace krevního tlaku, obr. 17.2).

Dalším prvkem je **porovnávací člen**, kterým je do obvodu zaveden vliv řídicí veličiny; ta reprezentuje **žádanou hodnotu** regulované veličiny. Rozdíl mezi hodnotou regulované veličiny a hodnotou řídicí veličiny je **regulační odchylka**, která je vstupní veličinou regulátoru. Výstup regulátoru působí na vstup soustavy **akční veličinou**. Z diagramu je patrné, že regulační obvod tvoří zápornou zpětnou vazbu: převýší-li hodnota regulované veličiny žádanou hodnotu, bude regulační odchylka záporná a bude prostřednictvím regulátoru a akční veličiny snižovat hodnotu regulované veličiny. Naopak, při poklesu hodnot x bude odchylka kladná, což povede ke zvýšení hodnoty x . **Záporná zpětná vazba** má tedy tendenci **kompenzovat odchylky** a minimalizovat rozdíl mezi skutečnou a žádanou hodnotou regulované veličiny. Podle toho, zda se hodnota řídicí veličiny w v čase mění nebo ne, lze rozlišovat **regulaci na konstantní hodnotu** a tzv. **vlečnou regulaci**, při které regulovaná veličina sleduje změny hodnot řídicí veličiny.



Obr. 17.3 Regulační systém

S – regulovaná soustava, x – regulovaná veličina, c – čidlo, w – řídící veličina, x_w – regulační odchylka (výstup porovnávacího členu); R – regulátor, y – akční veličina, z – poruchová veličina



Obr. 17.4 Regulace teploty těla TT vlevo a vpravo regulace koncentrace Na^+ (silně zjednodušeno; viz text)

V obr. 17.3 je zvlášť vyznačen vstup tzv. **poruchové veličiny**, který reprezentuje různé vlivy, které mohou rušivě působit na regulovanou veličinu (např. působení změny polohy těla na krevní tlak). Pokud nepůsobí žádné poruchy, zůstává hodnota regulované veličiny v ustáleném stavu, po vychýlení pak má tendenci se vracet k žádaným hodnotám. Regulační systém je tedy **stabilní dynamický systém**, na jehož dynamických vlastnostech se podílí i kompenzační vliv záporné zpětné vazby.

Zpětná vazba může mít také **kumulativní účinek**, tj. místo aby kompenzovala, působí na vstup soustavy tak, že zesiluje odchylku. Tato **kladná zpětná vazba** nemá regulační účinek a může se projevovat zvětšováním odchylky nebo také oscilacemi, jejichž amplituda v čase roste. V systémech organismu má kladná zpětná vazba rovněž uplatnění; podílí se např. na rychlém zajištění aktivace některých fyziologických systémů a je součástí složitějších víceobvodových regulačních struktur, kde event. (vedle obvodů záporné zpětné vazby) příznivě ovlivňuje časový průběh regulační

odezvy. Patologicky vzniklé kladné zpětné vazby vedou k nestabilitě a v některých případech mohou mít fatální následky (viz dále).

17.3 Elementární vlastnosti regulačních systému

Podstatu regulačních schopností organismu vystihl již Frederique, když v r. 1885 napsal: „Živá soustava je útvar se schopností odpovědět na poruchové vlivy kompenzační aktivitou, která neutralizuje nebo opraví vzniklou odchylku. Čím vyšší je úroveň bytosti, tím četnější, dokonalejší a komplikovanější se stávají tyto kompenzační aktivity...“. Struktura systému se zpětnou vazbou a záporný charakter této vazby jsou základem těchto kompenzačních (tj. regulačních) aktivit. Regulační schopnosti jednotlivých systémů se zápornou zpětnou vazbou se však liší – mohou se i měnit – a jejich **kompenzační účinek není nikdy zcela dokonalý**: poruchové vlivy se přece jen projeví menší nebo větší odchylkou hodnot regulované veličiny a také za nepřítomnosti vnějších poruchových vlivů mohou vznikat rozdíly mezi skutečnou a žádanou hodnotou (např. jako důsledek náhodných fluktuací ve zpětné vazbě).

Reálné vlastnosti regulačních systémů vyplývají z obecných vlastností dynamických systémů. Lze je doložit na jednoduchých systémech toho typu, který je na obr. 17.3 a jejichž některé varianty budou v následujících příkladech použity; uplatňují se ovšem i ve složitých systémech. Přejímový děj (viz např. přechodové charakteristiky na obr. 17.2) způsobuje vždy nějakou formu **zpoždění** při postupu signálu regulačním obvodem i soustavou. Důsledkem je, že změní-li se hodnota regulované veličiny, nepromítne se tato změna do hodnot akční veličiny a pak dále do hodnot regulované veličiny okamžitě, ale se zpožděním: nejprve vznikne odchylka a pak teprve nabíhá regulační zásah. Proto je regulace zpětnou vazbou označována jako **regulace chybou**. Představíme-li si, že regulační systémy homeostázy brání jako **filtr** vstupu poruchových vlivů do rovnováhy vnitřního prostředí, tak zjišťujeme, že tento filtr je sice účinný, ale není a nemůže být dokonalý. Regulace chybou souvisí s tím, že žádný signál v reálném světě nemůže postupovat nekonečně rychle. Regulační systém jako celek je také dynamický systém a při změně hodnot vstupních veličin (zde např. poruchová a řídicí veličina) je průběh odezvy regulované veličiny projevem přechodového děje, který je označován jako **regulační pochod**.

Mnohé fyziologické regulace probíhají ve složitějších systémech, které svými vlastnostmi zmenšují důsledky regulace chybou (např. systémy s predikcí aj.; viz dále), nicméně na řadu fyziologických regulačních systémů (např. podílejících se na homeostáze) lze pohlížet jako na poměrně jednoduché zpětnovazební struktury.

Diagram na obr. 17.3 může zobrazovat základní zjednodušenou strukturu subsystému regulace krevního tlaku. Krevní tlak je regulovanou veličinou, jejíž hodnoty jsou snímány (měřeny) baroreceptory; frekvence nervových vzruchů vedených odtud dostředivými vlákny do center prodloužené míchy je signálem nesoucím informaci o hodnotě krevního

tlaku. Příslušná centra prodloužené míchy odpovídají funkčně jak porovnávacímu členu (vliv vyšších center lze interpretovat jako řídicí veličinu w), tak regulátoru. Výstupní veličině regulátoru odpovídají eferentní signalizace ovlivňující srdeční aktivitu a periferní odpor, které jsou akčními veličinami, které působí na vstup regulované soustavy.

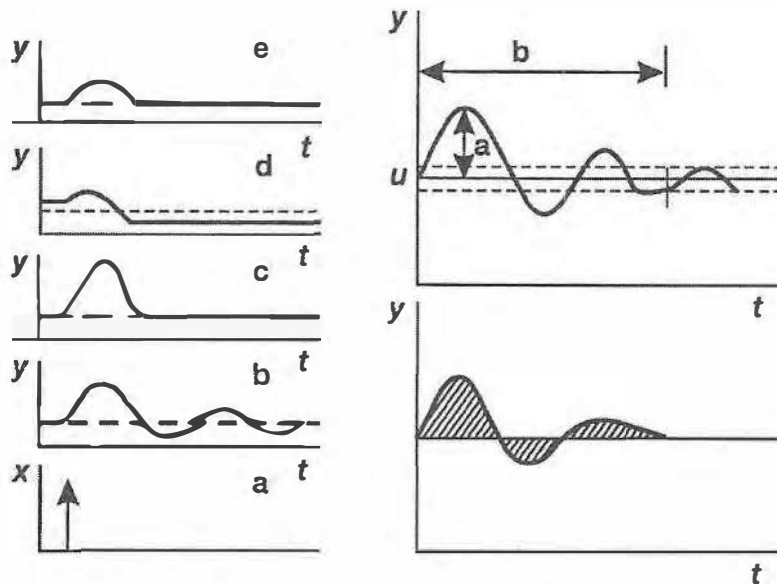
Za jistých podmínek lze regulaci glykemie zobrazit pouze jako důsledek akčního působení inzulínu (viz kap. 14). V tom případě může být úloha čidla a regulátoru prisouzena beta-buňkám, další část regulačního obvodu tvoří inzulín a jeho účinek na buňky cílových tkání; změny jejich vlastností ve vztahu ke glukóze jsou akční veličinou. Postprandiální průběh glykemie je příkladem přechodových dějů, resp. regulačního pochodu.

Regulační systém je stabilní alespoň v rozsahu svého funkčního uplatnění a v mezích potřebné přesnosti regulace. Zůstávají-li hodnoty vstupních veličin (vstup soustavy, řídicí a poruchová veličina) v rozsahu těchto podmínek konstantní, přejde systém do ustáleného stavu; v tomto stavu jsou hodnoty regulované veličiny v mezích blízkých „žádané“ hodnotě. Po dobu přechodového děje může být regulační odchylka podstatně větší než v ustáleném stavu (např. glykemická křivka). Podobné vlastnosti má každý dynamický systém (tj. např. může být v rozsahu jistých podmínek stabilní) s tím rozdílem, že v případě regulačního systému je to záporná zpětná vazba, která může mít podstatný vliv na stabilitu a která je ovšem rozhodující pro minimalizaci odchylky. Minimalizační (regulační) účinek je možno vyjádřit kvantitativně jako **zisk ve zpětné vazbě**, jak naznačuje zjednodušený příklad regulace **teploty těla**. Na obr. 17.4 je TO_z teplota okolí, při které se nemusí uplatňovat regulační mechanismy a teplota těla TT zůstává nezměněna. Při vzestupu teploty TO_z o $10\text{ }^\circ\text{C}$ by bylo možno očekávat, že teplota pasivního tělesa vzroste rovněž o $10\text{ }^\circ\text{C}$. Činností regulačních mechanismů však teplota vzroste jen málo, např. o $0,2\text{ }^\circ\text{C}$. Zisk ve zpětné vazbě na obr. 17.4 vyjadřuje velikost kompenzace, která je 49krát větší než výsledná odchylka.

Kvalitu regulace ovlivňuje – někdy velmi výrazně – průběh přechodového děje, tj. odezva regulačního systému na změnu hodnoty vstupní (řídicí nebo poruchové) veličiny. Různé průběhy vstupních signálů mohou u nelineárních systémů vyvolat kvalitativně odlišné odezvy (viz např. obr. 17.9), a proto použití standardního poruchového signálu usnadňuje posouzení kvality regulace.

Na obr. 17.5 jsou zakresleny některé příklady odezvy regulované veličiny y ve vztahu ke změně hodnot poruchové veličiny x , které naznačují možnost rozlišení kvality regulace z hlediska **přesnosti, citlivosti, amplitudy zákmitu, rychlosti návratu** k ustálené hodnotě a **stability** systému. Fyziologické meze těchto ukazatelů se u různých systémů organismu liší a navíc jsou často nesymetrické vzhledem ke klidové hodnotě. Např. vzestup glykemie o $0,5$ (50 %) klidové hodnoty při stanovení glykemické křivky (viz kap. 14) zůstává ve fyziologických mezích; pokles o $0,5$ (50 %) je již však závažnou hypoglykemií. Jiné parametry vnitřního prostředí – např. teplota jádra (kap. 11), pH (kap. 13) – jsou regulovány citlivěji a v užších mezích. Empirické hodnocení kvality regulace má tedy smysl, porovnávají-li se odezvy téhož

systemu, a to získané za standardních podmínek. K nim patří i stejný časový průběh a velikost budoucího podnětu, neboť fyziologické systémy jsou nelineární (viz dále). K možnostem semikvantitativního hodnocení kvality regulace patří zejména (obr. 17.5) **amplituda zákmitu**, určení času, který uplyne, než se regulovaná veličina v průběhu odeznívání přechodového jevu trvale vrátí do definovaných mezí klidových hodnot (**tzv. regulační doba**) a měření tzv. **regulační plochy**, popř. kombinace zmíněných postupů.



Obr. 17.5 Odezvy regulované veličiny na poruchový podnět

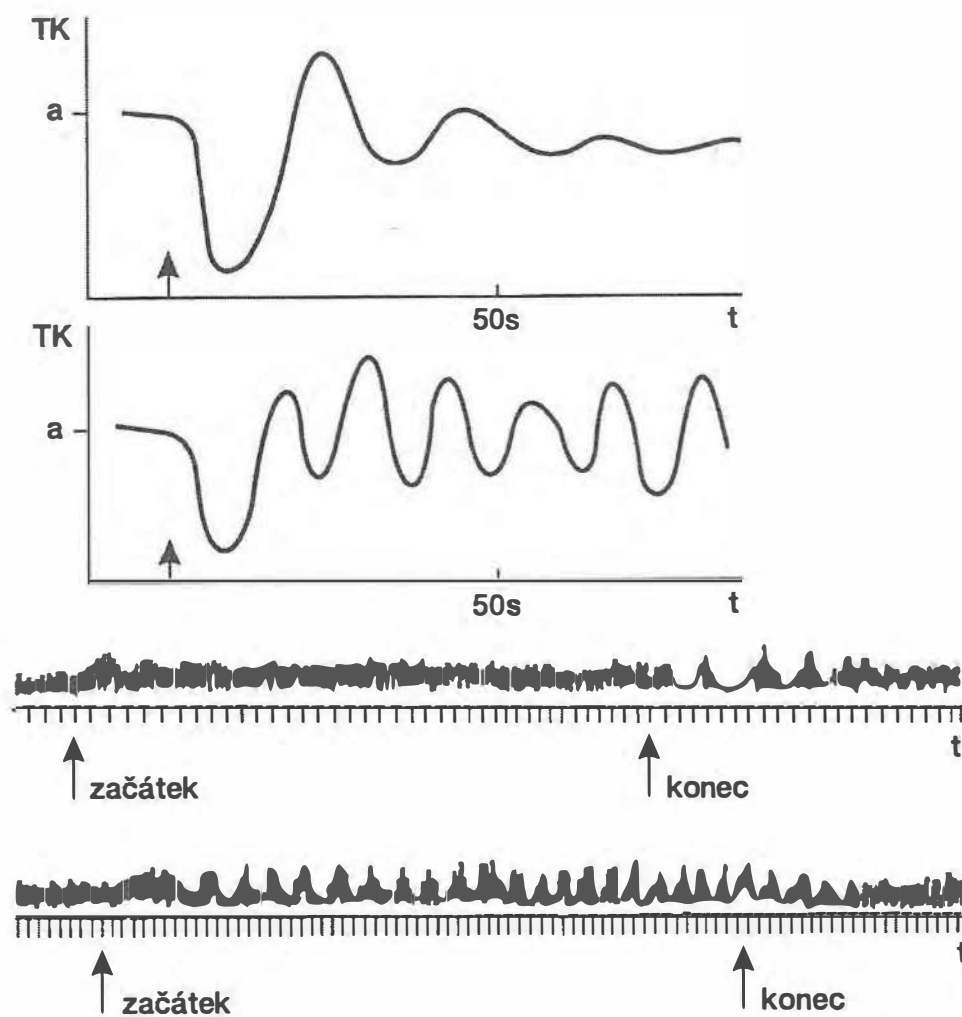
Vlevo: Příklady variant regulačního pochodu (dole poruchový podnět – impuls; b, c, d, e – odezvy).

Vpravo nahoře: a – amplituda zákmitu, b – regulační doba.

Vpravo dole: regulační plocha – šrafování.

Přechodové jevy s krátce doznívajícími oscilacemi mohou být v jistých mezích fyziologickým fenoménem i v oběhovém systému. Např. při přechodu z polohy vleže do stoje byly pozorovány krátce trvající kmity tlaku krve nízké amplitudy. Při některých chorobách mohou však být za podobných podmínek přechodové jevy velmi výrazné, popř. systém se může stát nestabilní i pod vlivem běžných poruchových podnětů (obr. 17.6).

Různé hodnoty parametrů poruchových podnětů (např. větší intenzita, větší rychlost změny hodnot) se mohou v důsledku některých nelinearit systému projevit změnou charakteru odezvy. Oscilace dechové amplitudy (obr. 17.6) jsou příkladem, kdy se systém chová jako stabilní jen při určitém rozmezí hodnot poruchových vlivů. Příliš vysoká hodnota poruchové veličiny může vést ke vzniku kladné zpětné vazby a systém se stává nestabilní.



Obr. 17.6 Příklady poruchy regulace fyziologických veličin

Nahoře: Poruchy chování střední hodnoty arteriálního tlaku krve při přechodu z polohy vleže do stoje (podle Mechelkeho a Christiana).

Dole: Oscilace dechové amplitudy po snížení pO_2 a pCO_2 ve vdechovaném vzduchu (podle Haldanea a Priesteyho); šipky označují začátek a konec působení poruchového podnětu.

a – klidová střední hodnota tlaku, t – čas; změna polohy vyznačena šipkou

Chyba regulace v ustáleném stavu (viz také typy regulátorů) závisí na citlivosti čidla, stálosti vlastností prvků systému a ovšem také na zisku ve zpětné vazbě a na velikosti poruchy. Závisí ovšem také na vlivu nelinearit systému. Na obr. 17.4 vpravo je zjednodušující diagram regulace $[Na^+]$ aldosteronem. V/V relace prvků systému je naznačena schematickými statickými charakteristikami, z nichž je patrné, že oba prvky systému jsou nelineární. Prvek A na obr. 17.4 reprezentuje závislost koncentrace aldosteronu na koncentraci $[Na^+]$ a prvek B závislost snižování výdeje Na^+ (ztráty N_z) na koncentraci aldosteronu. Z charakteristik je patrné, že při značném vzestupu $[Na^+]$ a odpovídajícím poklesu aldosteronu k velmi nízkým hodnotám (prvek A) se výdej N_z již dále nemůže zvyšovat a kompenzační účinek této zpětné vazby klesá; maximální

účinnost regulačního systému je omezena pouze na určité rozmezí podmínek, kde jsou charakteristiky strmé. Charakter nelinearity naznačený v příkladu je dosti běžný, neboť odpovídá nasycení funkční kapacity daného mechanismu.

Příkladem vzniku nestability regulačního systému a vzniku patologické zpětné vazby je situace, která vznikne při náhlé větší ztrátě intravaskulární tekutiny krvácením. Při menších ztrátách krve stačí regulační mechanismy kompenzovat pokles krevního tlaku, avšak při větší ztrátě se pokles tlaku promítne do srdeční výkonnosti, neboť dochází souběžně k poklesu průtoku krve koronárním řečištěm. Snížené zásobení myokardu krví má za následek další oslabení výkonu srdce, další pokles přečerpávaného objemu krve atd. Tento typ kumulace odchylky (kladné zpětné vazby) a zhoršování fyziologických funkcí s případným zakončením smrtí bývá označován jako **circulus vitiosus**.

Kvalita regulace je důsledkem vzájemného vztahu dynamických vlastností všech prvků regulačního systému. Je ovšem v obecné povaze regulace, že úloha regulace bývá často dána vlastnostmi regulované soustavy a přizpůsobivou složkou systému je regulační obvod, resp. regulátor. To je na první pohled patrné zejména u regulace zprostředkované CNS. **Efektivnost** tohoto „řešení“ je v tom, že případné přizpůsobení dynamických vlastností regulátoru spočívá pouze ve změně transformace signálů (tj. přenosu informace). Vliv regulátoru na regulační děj dokládají i vlastnosti jednoduchých typů lineárních regulátorů (obr. 17.7), jejichž varianty se vyskytují také v regulačních systémech organismu.

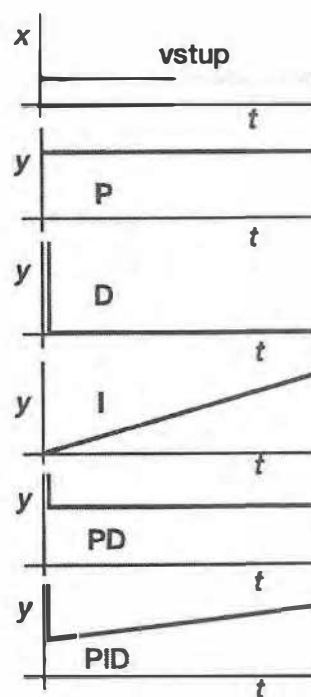
Proporcionální regulátor (P-regulátor) působí tak, že hodnota akční veličiny y je přímo úměrná regulační odchylce x_w podle vztahu:

$$y = r_p \cdot x_w, \quad (1)$$

kde: r_p je zesílení regulátoru.

Je to regulace s chybou, při trvalém působení poruchy trvá regulační odchylka, která je – teoreticky – tím menší, čím větší je zesílení r_p . Vzhledem ke zpožděním v obvodu (viz výše) se s vyšším zesílením může zhoršovat stabilita.

Derivační regulátor (D-regulátor) reaguje pouze na změnu odchylky x_w , protože akční veličina je úměrná derivaci odchylky podle vztahu:



Obr. 17.7 Odezvy lineárních regulátorů (idealizované průběhy bez dynamického zpoždění)

x – vstupní signál (skoková funkce), y – výstupní signál. P – proporcionální, D – derivační, I – integrační a kombinované regulátory PD a PID

$$y = r_d \cdot (dx_w/dt), \quad (2)$$

kde: r_d je zesílení regulátoru.

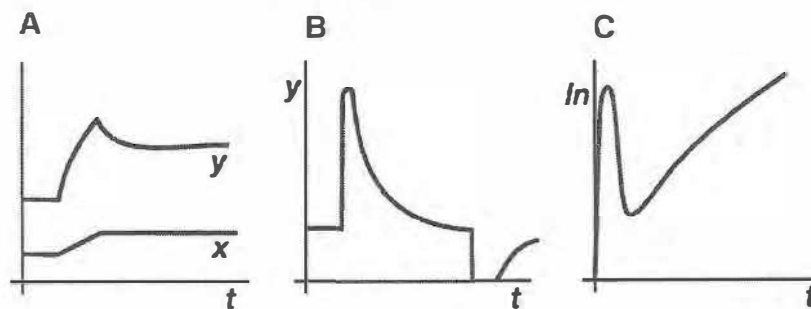
V ustáleném stavu (i při nenulové odchylce), nemá žádný vliv, ale jeho kompenzační vliv je tím větší, čím rychlejší jsou změny odchylky. Účinně tlumí oscilace a příznivě tak ovlivňuje přechodové děje. Hodnota akční veličiny **integračního regulátoru** (I-regulátoru) je úměrná velikosti odchylky x_w a době jejího působení podle vztahu:

$$y = r_i \int x_w \cdot dt, \quad (3)$$

kde r_i je zesílení regulátoru.

Působením tohoto regulátoru vzrůstá hodnota akční veličiny tak dlouho, dokud trvá nenulová odchylka. Proto i při nenulové poruchové veličině může být v ustáleném stavu chyba regulace nulová. I-regulátor však zhoršuje stabilitu obvodu. **Sdružené regulátory** jsou kombinacemi uvedených typů (např. PD-regulátor je regulátor proporcionálně-derivační apod.).

Uvedené typy regulátorů nejsou neobvyklé ve zpětné vazbě fyziologických systémů. Např. ve svalovém vřeténku (viz též kap. 16.4) je možno odlišit statickou a dynamickou složku odezvy na protažení (obr. 17.8); statická složka odpovídá proporciální regulaci a dynamická má přibližně charakter odezvy derivačního prvku s dynamickým zpožděním prvního řádu (tj. exponenciálním). Receptor v polokruhových kanálcích reaguje na změny rychlosti rotace hlavy jako derivační prvek (obr. 17.8).



Obr. 17.8 Odezvy některých fyziologických dynamických systémů

Průběhy jsou na rozdíl od průběhů na obr. 17.7 ovlivněny dynamickým zpožděním

A – PD – odezvy svalového vřeténka na lineárně rostoucí protažení; x – délka, y – frekvence vzruchů na centripetálním neuronu;

B – odezva buněk kinetického čidla na začátek a konec rotace hlavy (podle Guytona); odezva je typu D s exponenciálním dynamickým zpožděním;

C – sekrece inzulinu; PID – odezva pankreatu na zvýšení koncentrace glukózy skokem v perfuzní tekutině (podle Grodskyho; In – inzulin, t – čas).

Podobný charakter se nevyskytuje pouze u prvků nervového systému, ale např. i v endokrinních regulačních systémech. Uvolňování inzulinu z pankreatu stimulovaného skokovou změnou koncentrace glukózy má multifázický průběh (obr. 17.8), který má zřetelnou derivační složku a složku podobající se odpovědi proporcionálního prvku

s dynamickým zpožděním. Derivační složka má obecně anticipační (**predikční**) charakter a proto zprostředkovává větší pohotovost kompenzace náhlých změn glykemie.

17.4 Varianty fyziologických regulačních systémů

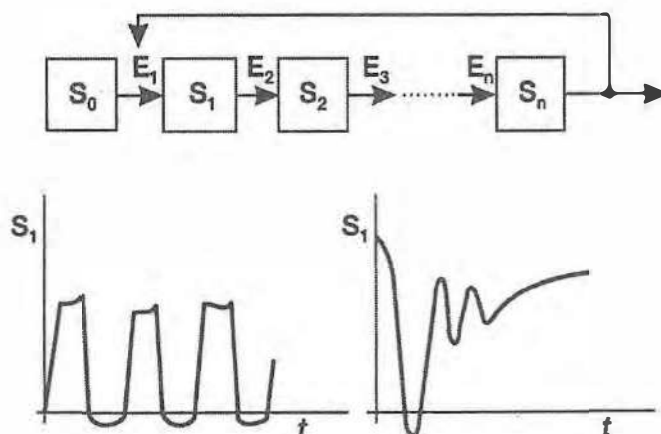
V intaktním organismu jsou regulace uskutečňovány složitými systémy; jsou ve své celistvosti regulacemi souhry vícerých, resp. všech, subsystémů organismu, nejrůznějších veličin a jejich vzájemných vztahů. Některé z těchto vzájemných vztahů jsou za jistých podmínek a do určité míry zanedbatelné. Z celku je pak možno vyčlenit relativně izolované subsystémy, které jsou méně složité, a proto přístupnější analýze. Tyto subsystémy odpovídají svými funkčními vlastnostmi a svým uspořádáním svému uplatnění v organismu, evolučním podmínkám svého vzniku apod. a mohou se proto v různých ohledech lišit od všeobecného prototypu regulačního systému na obr. 17.3; jejich zobrazení bude navíc vždy ovlivněno stavem poznání a dalšími subjektivními faktory. Z celku organismu vyčleněné regulační systémy se mohou obecně lišit složitostí struktury (např. počtem zpětnovazebních okruhů), dynamickými vlastnostmi svých prvků (např. různými formami nelinearit, rozsahem a složitostí zpracování informací (regulace pohybů např. při cílených akcích hráče tenisu) apod.

Následující příklady demonstrují existenci některých rozdílů ve struktuře jednoduchých fyziologických regulačních systémů. Vždy je však přítomna záporná zpětná vazba, a to ať se jedná o jednoduché, nebo složité regulace.

Zpětné vazby v regulačních systémech mohou být **přímé** nebo **nepřímé** a v této souvislosti je možno rozlišovat **regulaci pasivní a aktivní**. V systémech s přímou zpětnou vazbou působí regulovaná veličina přímo na vstup regulované soustavy (odpadá „ústřední“ regulátor) a přenos signálu zpětnou vazbou nevyžaduje na regulované veličině nezávislý zdroj energie. Tak je tomu např. u enzymatického systému na obr. 17.9, kde výstupní produkt reakcí působí přímo na příslušný článek enzymatického řetězce. Na tyto pasivní navazují další, obvykle již aktivní regulační mechanismy (tj. např. epigenetická regulace tvorby enzymů). Při epigenetické regulaci nebo např. při regulaci endokrinní nebo nervové je zpětnovazební signál závislý na vlastním zdroji energie, a jde tedy o nepřímou zpětnou vazbu.

Periodické fenomény mají nepochybný význam pro organizaci biologických procesů v čase, a to nejen na nitrobuněčné úrovni, ale např. také na úrovni aktivit CNS. Na úrovni buněčných metabolických systémů byly zjištěny různé typy oscilací, které jsou důsledkem nelinearit zpětnovazebních systémů. Chování takových systémů může být také značně rozdílné v závislosti na podmínkách, tj. systém se např. v jistém rozsahu vstupních podmínek chová stabilně a při překročení těchto mezí osciluje. Na obr. 17.9 jsou dva rozdílné průběhy výstupní veličiny systému, který je modelem přímé enzymatické regulace; působení zpětné vazby, tj. substrátu S_n , na enzym E_I je

nelineární. Z obr. 17.9 je patrné, že se např. veličina S_1 chová odlišně při různých počátečních podmínkách.



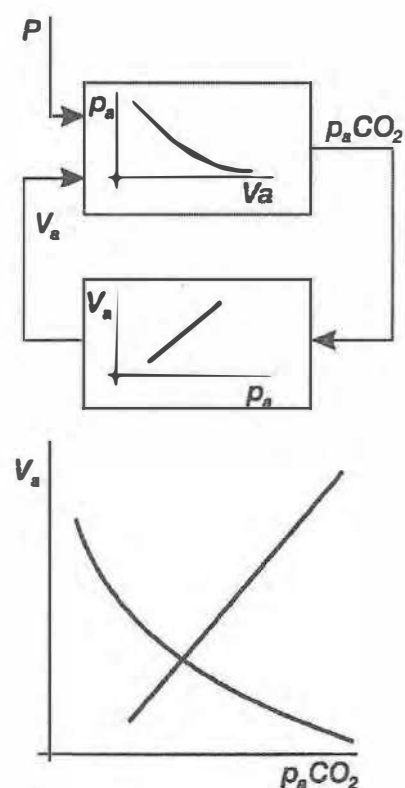
Obr. 17.9 Přímá regulace v enzymatickém systému

Nahoře: S_0 – látka vstupující do systému, S_i – meziproducty, E_i – enzymy ($i = 1, 2, \dots, n$).

Dole: Odlišné chování nelineárního modelu enzymatického systému při různých počátečních podmínkách.

V mnohobuněčném organismu mají značný význam mechanismy supracelulární regulace dělení a diferenciaci buněk, které se uplatňují v ontogenezi, při udržování strukturní stálosti tkání a orgánů i homeostázy vnitřního prostředí. Příkladem homeostázy buněčného systému je regulace růstu epidermis nebo regulace počtu erytrocytů prostřednictvím erythropoetinu (kap. 4).

Ve fyziologickém systému není vždy nutné (popř. není ani možné) určit porovnávací člen a vstup řídicí veličiny. Např. model regulace $p_a\text{CO}_2$ podle Grodinse na obr. 17.10 je zobrazen dvěma prvky: regulovanou soustavou a regulátorem. Prvý vyjadřuje závislost parciálního tlaku CO_2 v arteriální krvi ($p_a\text{CO}_2$) na alveolární ventilaci V_a . Regulátor ve zpětné vazbě odpovídá dýchacím centrům a ventilačním efektorům a je vyjádřen jako závislost ventilace V_a na $p_a\text{CO}_2$. Charakteristiky obou prvků je možno vyjádřit ve společných sou-



Obr. 17.10 Model regulace $p_a\text{CO}_2$ podle Grodinse (viz text)

řadnicích (viz schematicky v dolní části obr. 17.10), a pak jejich průsečík určuje rovnovážný bod (odpovídá simultánnímu řešení rovnic obou křivek). Pokud na systém nepůsobí porucha, systém se ustálí v tomto průsečíku, který tak určuje „žádanou hodnotu“; záporný charakter *zpětné vazby* vyplývá ze *vzájemného sklonu statických charakteristik regulátoru a regulované soustavy*.

Akční nebo jiné prvky fyziologických regulačních obvodů mohou mít jednostranný nebo asymetrický účinek, což je dáno jejich povahou. Např. sval může aktivně působit pouze ve směru kontrakce; podobně asymetrický je účinek hormonů, neboť nemohou mít zápornou koncentraci s obráceným účinkem; také účinky sympatiku a parasympatiku jsou v mnohém antagonistické. Asymetrii účinku akčních prvků odpovídá struktura mnohých fyziologických regulačních systémů, které jsou pak označovány jako **antagonistické**. Regulace těmito systémy se někdy nazývá **regulace uzdu**, neboť akční vliv je zprostředkován alespoň dvěma zpětnovazebními smyčkami protichůdného účinku. Základní struktura systému termoregulace (obr. 17.11; viz též kap. 11) je také příkladem antagonistického systému regulace. Při nižších hodnotách teploty působí jako akční veličina produkce tepla, v oblasti vyšších hodnot je aktivní systém odbavování tepla (obr. 17.11).

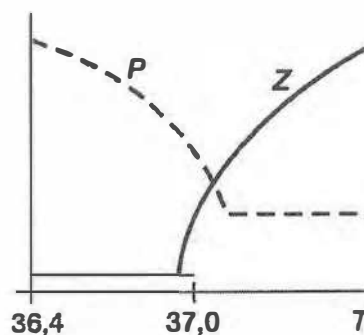
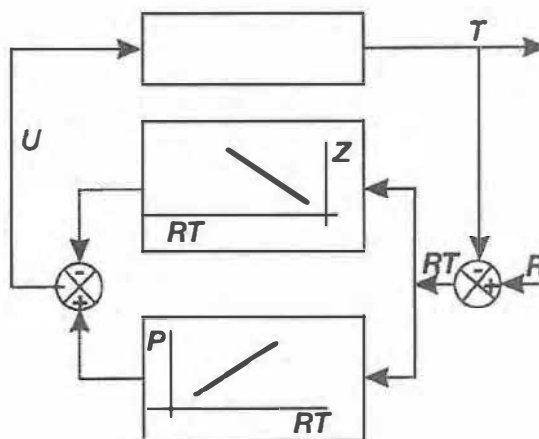
Centrální teplota je sice prioritně regulovanou veličinou, ale systém regulace teploty těla je značně složitější, než naznačuje obr. 17.11. V systému se uplatňuje řada senzorů včetně kožních receptorů a informace z nich mohou procházet centry různých

Obr. 17.11 Regulace teploty (zjednodušeně) (schematicky podle Benzingera)

Nahoře: Diagram antagonistického systému regulace teploty

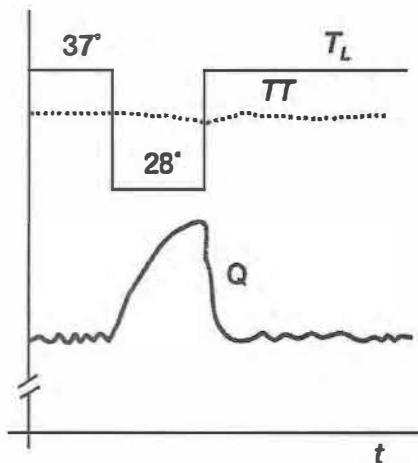
T – teplota, R – řídicí veličina, RT – regulační odchylka, Z – ztráty tepla, P – produkce tepla, U – akční veličina.

Dole: Statické charakteristiky produkce tepla P, tepelných ztrát Z v závislosti na hypotalamické teplotě T.



úrovní CNS. Při regulaci se tyto informace mohou uplatnit s předstihem, dříve než se změní centrální teplota (obr. 17.12). Je to umožněno jednak pomalejším přenosem tepla díky tepelné setrvačnosti tkání, jednak tzv. **dopřednou vazbou**, která je rychlá, a tak v systému zprostředkuje predikci poruchových vlivů signály z periferie těla.

Regulace může být také uskutečňována akčním působením na vlastnosti regulované soustavy tzv. **parametrickou zpětnou vazbou**. Příklad parametrické zpětné vazby je ve zjednodušeném modelu regulace množství kyslíku ve tkáních (obr. 17.13). Rychlost q_u změny množství kyslíku ve tkáních $x(t)$ je výsledkem rozdílu rychlosti spotřeby w a přísunu q kyslíku do tkání; množství O_2 ve tkáních $x(t)$ je integrálem rychlosti změny q_u (tj. $x(t) = \int q_u \cdot dt$). Rychlost přísunu O_2 do tkání je vyjádřena jako funkce rozdílu g mezi množstvím kyslíku v arteriální krvi p_a a ve tkáních $x(t)$ a současně jako funkce množství krve Q protékající tkáněmi. Průtok Q závisí na arteriální tlaku T_a a odporu cév R ($Q = T_a/R$). Odpor R je aproximován jako lineární funkce kyslíku ve tkáních, tj. $R(x) = a + b \cdot x$ (a, b jsou konstanty). V systému na obr. 17.13 jsou dvě zpětné vazby: přímá záporná zpětná vazba, kterou se mění rozdíl g , a parametrická zpětná vazba, kterou množství kyslíku ve tkáních $x(t)$ ovlivňuje rychlost vstupu O_2 do tkání prostřednictvím průtoku krve Q . Např. při poklesu $x(t)$ se zvýší gradient g (přímá záporná zpětná vazba) a současně klesne odpor cév ve tkáni. Snížením odporu R vzroste průtok krve tkáněmi Q , kterým se násobí rychlost vstupu kyslíku do tkání q (v obr. 17.13 je \times operátor násobení, \div operátor dělení).



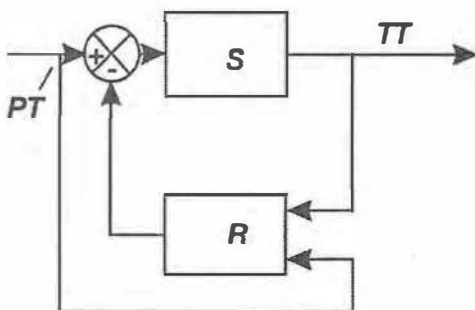
Obr. 17.12 Dopředná vazba v termoregulaci

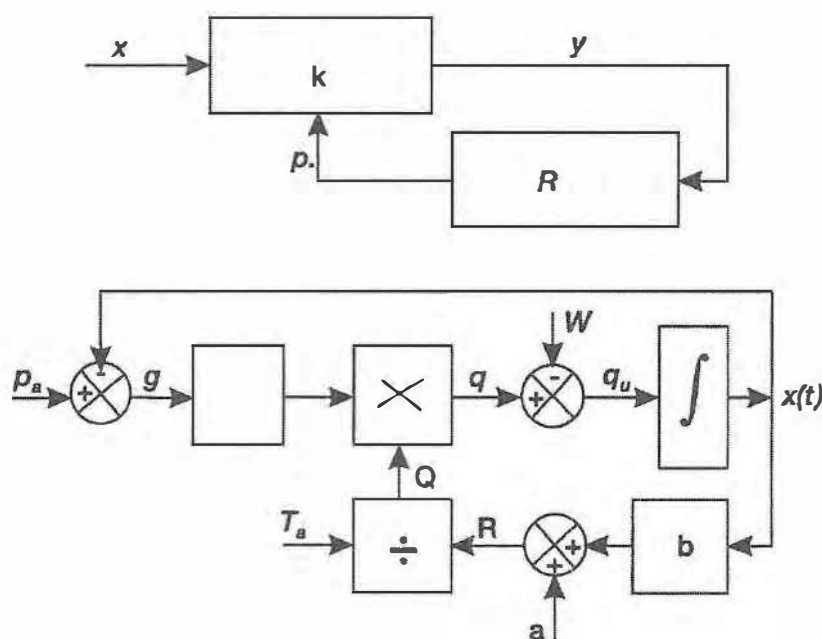
Nahoře: Odezvy na krátkodobé (5 min) snížení teploty povrchu těla ve vodní lázni

T_L – teplota lázně, TT – teplota jádra, Q – spotřeba O_2 , t – čas

Dole: Diagram regulace teploty s dopřednou vazbou (zjednodušeně)

S – regulovaná soustava, TT – teplota jádra, R – regulátor, PT – periferní receptor





Obr 17.13 Parametrická zpětná vazba

Nahoře: diagram systému s parametrickou zpětnou vazbou p ;

x – vstup soustavy, y – regulovaná veličina, k – parametr soustavy, R – regulátor ($y = k \cdot x$, kde k je takovou funkcí p , že zpětná vazba působí jako záporná).

Dole: regulace množství kyslíku ve tkáních (podle Novoselceva) (viz text).

Chování regulačních systémů může být ovlivňováno řízením. Příkladem je i změna hodnoty řídicí veličiny w (viz obr. 17.3), a tím odpovídající změna „žádané“ hodnoty (např. zvýšení počtu erytrocytů v krvi při dlouhodobém pobytu ve vyšších nadmořských výškách). Hodnoty w se mohou měnit stále, tj. řídicí veličinu je pak možno chápat jako funkci času $w(t)$ (vlečná regulace). Dynamické vlastnosti prvků regulačního systému (zpětnovazebního obvodu i regulované soustavy) mohou být rovněž řízeny (krátkodobá nebo dlouhodobá **adaptace**). Tyto změny mohou být vyjádřeny jako působení **parametrických řídicích vstupů**. Např. svalová vřetenka jsou prvkem zpětnovazebního obvodu (reflexní oblouk a gama-systém; kap. 16.4); jejich V/V relace má proporcionální a derivační složku (viz obr. 17.8). Mimo vstup, kterým působí změny délky svalu a rychlost těchto změn, má tento prvek ještě parametrický vstup, který je zprostředkovaný motorickými gama-vláknami. Vliv gama-vláken se uplatňuje jednak řízením předpětí, které odpovídá řídicí veličině w na obr. 17.3 a ovlivňuje rovnovážnou délku svalu. Prostřednictvím gama-vláken může být ovládán také zisk proporcionální i derivační složky, tj. parametry V/V relace prvku ve zpětnovazebním obvodu (viz **PD**-regulátor).

17.5 Regulace a informace

Dynamická stránka fyziologických regulací představuje sice jejich důležitý, ale přece jen dílčí aspekt. Příklady uvedené v předcházejících odstavcích jsou názornou ilustrací tohoto aspektu, ale vypovídají jen velmi málo a nepřímě o ostatních, k nimž jako nejobecnější patří **informační aspekt**. Úloha informace v regulačním ději vyplývá z definice regulace (viz tam), neboť děj je uváděn v činnost informací (tj. na základě měření odchylky), která postupuje uzavřeným obvodem systému. Základní význam transformace informace je patrnější tam, kde tyto transformace jsou složitější, jako např. když regulátor je tvořen strukturou CNS, která přepracovává komplexy vstupních signálů na komplexní výstupní akční signály. Promítneme-li si tuto činnost NS resp. jejích částí do antropomorfních pojmů, pak lze funkci regulačního systému popsat např. takto: *na základě informace o hodnotě a průběhu regulované veličiny regulátor podle nějaké metody řeší problém, jak kompenzovat odchylku od žádané hodnoty; výsledek řešení problému je rozhodnutí, které se uplatní při volbě (generování) akčního signálu*. V tomto pojetí nemá přímý význam hmotná realizace systému, ale postupné **transformace signálů**, které lze označit jako **přenos informace, realizace algoritmu řešení a rozhodování** – tj. rozhodování, které na základě informace umožňuje **efektivně směřovat k dosažení nějakého cíle**. (Efektivností se rozumí směřování k cíli – tj. např. minimalizace regulační odchylky –, které spočívá ve využívání informace pro rozhodování; rozhodování bez uplatnění informace o odchylce, resp. situaci, je obecně chápáno jako neefektivní.) Tyto pojmy mají sice antropomorfní původ, ale jsou definovatelné exaktně (podobně jako pojem práce). Uvedená formulace je zcela obecná a tedy v principu použitelná na **všechny jednoduché i složité regulační systémy**, jejichž zásadní příbuznost přes všechny možné rozdíly připomíná. Evolučním dokladem efektivnosti využívání informací organismy je např. vývoj CNS.

Transformace informace realizované neurony nebo systémy neuronů je možno chápat také jako **kalkulace**, které jsou řešením nebo součástí řešení regulačních úloh nervové soustavy (např. realizace cílených pohybů hráče tenisu). Nervová soustava ovšem „používá“ jiné způsoby kalkulace než matematika (např. nervový systém nepočítá a nemůže počítat diferenciální rovnice při řešení úloh pohybové dynamiky); na poznávání těchto způsobů se zaměřují „výpočtové“ neurovědy (**computational neurosciences**). Využívají přitom nejnovějších morfologických a fyziologických poznatků a metod včetně simulačních experimentů na počítačích (ty jsou nezbytné pro formulace, ověřování a zobrazování zjišťovaných nebo předpokládaných funkčních souvislostí, pro interpretaci rozsáhlých empirických dat apod.). Příkladem této tematiky jsou transformace signálů uskutečňované dendritickými částmi nervových buněk. Ty se u různých typů neuronů liší nejen morfologicky, ale také elektrotonickou strukturou, počtem, rozložením a vlastnostmi iontových kanálů, synaptických vstupů a strukturou vstupních informací (uplatňuje se také plastičnost některých jejich parametrů); jsou tedy strukturami, které mohou realizovat event. velmi komplexní a rozmanité výpočtové procesy. V sou-

časnosti alespoň zčásti možná analýza transformací signálů v dendritických strukturách je jen jedním ze způsobů poznávání specifity výpočtových procesů a příslušných kalkulů realizovaných nervovou soustavou. Jinou v současnosti sledovanou cestu tohoto zaměření představují např. simulační experimenty s více nebo méně rozsáhlými „neuronovými sítěmi“ (mohou sestávat z tisíců prvků – modelů neuronů), které modelují vlastnosti části mozkové kůry apod.

Regulační systémy uvedené v předchozích odstavcích umožňovaly pouze regulaci chybou. Omezení kvality regulace vyplývající z tohoto principu regulace může částečně kompenzovat např. derivační složka regulátoru nebo dopředná vazba (viz odst. 17.3). Oběma těmito komponentám systému je společná jistota, byť časem i jinak omezená schopnost využití informace o následujícím průběhu regulované nebo poruchové veličiny (tj. schopnost **predikce**; viz také kap. 16.4.4). Rozvoj a uplatnění predikce jako metody zdokonalování cílově zaměřeného chování obecně umožňují „zkušenosti“ **získané informace** a jejich využívání, **tj. regulační systémy s pamětí**. V této souvislosti lze připomenout funkční schopnosti mozku na jedné straně, a možnosti uplatnění konečných automatů včetně počítačů jako regulátoru na straně druhé. Vzhledem ke známým mnohostranným možnostem a schopnostem těchto systémů není možné ani nutné je zde blíže charakterizovat, ale jsou zde připomenuty jako fyziologické a technické realizace nejsložitějších regulačních systémů s predikčními schopnostmi, kteréžto vlastnosti spočívají v transformacích informace s využitím různých forem paměti. (Způsob těchto transformací v nervovém systému a v technických zařízeních se ovšem podstatně liší.)

Živé systémy jsou **otevřené systémy**, neboť je jejich existence je vázána na toky látek a energie mezi prostředím a organismem; vzhledem k proměnlivosti podmínek jsou závislé na stabilizačních schopnostech regulačních systémů právě tak, jako na realizaci jiných forem efektivního, cílově zaměřeného chování – tj. jsou závislé také na tocích a transformacích informace. *Energetické a látkové transformace a transformace informací jsou tedy základními aspekty činnosti organismu.*

18 Fyziologické stárnutí

Stárnutí je zákonitou součástí ontogeneze jedince. Dlouhověcí lidé prakticky demonstřují, že je třeba rozlišit fyziologický a patologický typ stáří. Fyziologické stárnutí je specifický, dlouhodobě nakódovaný biologický proces funkčních změn, k nimž dochází u dospělého člověka v závislosti na postupujícím věku. Nejedná se tedy o chorobný stav, ale o pokles funkcí. Z tohoto pohledu se také začíná rozvíjet nový medicínský obor „medicina proti stárnutí“ (anti-aging medicine). Jeho náplní je hlavně prevence.

Stárnutí vykazuje velké interindividuální rozdíly. Proto také neexistují referenční normy, takže je velmi obtížné posoudit, která naměřená hodnota je vzhledem k věku fyziologická.

Nezodpovězena je také otázka příčin stárnutí. Teorií je několik desítek. Jako příklad mohou sloužit: teorie biologických hodin daná genetickým programem v každé buňce, teorie o působení vlivů zevního prostředí (místní ekologické podmínky, charakter potravy, vlivy bakterií a virů, ionizační záření), teorie omylů (postihujících především DNK), teorie stařeckého pigmentu (lipofuscinu, pro který v buňkách chybí enzymatické digestivní systémy), teorie stárnutí makromolekul (především kolagenního vaziva), teorie volných radikálů (poškozujících bílkoviny a lipidy, které se stanou signálem k apoptóze), autoimunní teorie, atd. Podstatu stárnutí tedy neznáme, ale zdá se, že ji musíme hledat v mechanismech souvisejících s proteosyntézou a transkripcí. Akcelerované stárnutí má často příčinu v nestabilitě genomu.

Stárnutí tedy nepředstavuje součet změn, které se vyskytují v živém organismu a vedou ke zhoršování funkcí a ke smrti. Spíše klesá funkční kapacita organismu, přičemž je předpoklad, že zlepšováním životního a zdravotního standardu poroste fyzická a psychická aktivita starých lidí.

Přehled udávaných změn (většinou pokles) fyziologických funkcí během stárnutí podle systémů:

1. Nervový systém

- pokles objemu a hmotnosti mozku
- pokles počtu neuronů
- lipofuscin v cytoplazmě neuronů
- morfologické změny chorioidálního plexu
- nerovnováha v sekreci mediátorů
- demylinizace periferních vláken (snížení rychlosti vedení vzruchu)
- zpomalení percepčních schopností
- pokles vstířivosti paměti
- snížení výbavnosti paměti
- zpomalení psychomotorického tempa

- ochuzení fantazie
- snížení schopnosti rozhodovat
- labilita emocí
- poruchy spánku
- poruchy mluvené a psané řeči
- autonomní dysfunkce
- snížení somatických reflexů

2. Smysly

- horší taktilní vnímání
- vzestup vnitřního tlaku v bulbu
- ochabnutí levator palpebrae (ptóza)
- presbyopie (90 % osob nad 65 let čte s brýlemi)
- senilní katarakta
- presbyacusis (2/3 starších 70 let)
- tinnitus
- závratě
- snížení prahu chuti a čichu
- senilní rhinorea

3. Kosterní svalstvo

- klesá hmota a síla (o 30–40 %)
- u mužů klesá síla maximální volní kontrakce
- zvyšuje se únavnost svalů
- nastupuje bradykinezie

4. Klouby

- snížený rozsah pohybů
- bolestivost

5. Kardiovaskulární systém

- klesá počet buněk v sinoatriálním uzlu
- snižuje se srdeční index (MV/m^2) až o 30 %
- klesá ejekční frakce (pokles poddajnosti – compliance komor)
- dysrytmie
- snižuje se elasticita cév (vzestup TK)
- výskyt varixů
- tendence k trombózám
- klesá sensitivita beta-adrenergních receptorů

6. Respirační systém

- klesá vitální kapacita plic
- stoupá rigidita hrudníku
- snižuje se retrakční síla
- klesá forsírovaný respirační objem

- klesá Pa O₂
- mění se regulace dýchání
- klesá mukociliární transport – zvyšuje se dráždivost dýchacích cest

7. Gastrointestinální systém

- snižuje se produkce slin
- „presbyezofagus“
- hypochlórhydrie v žaludku
- atrofická gastritis
- snižuje se resorpční plocha tenkého střeva
- klesá motilita tlustého střeva s obstipací
- inkontinence stolice (3 %)
- klesá hmotnost jater (až o 35 %)
- zvyšuje se sekrece cholesterolu
- klesá syntéza žlučových kyselin (kameny)

8. Výživa a metabolismus

- váhový úbytek
- snižují se požadavky na energii
- potřeba bílkovin je 0,8–1,0 g/kg hmotnosti
- neliší se potřeba:
 - vitaminů
 - minerálií
 - esenciálních aminokyselin
- klesá pocit žízně (příjem vody 2–2,5 l/den)

9. Termoregulace

- klesá tvorba tepla (u 10 % nad 65 let teplota jádra 35,5 °C)
- snižuje se třesová termogeneza
- klesají adaptační termoregulační mechanismy

10. Ledviny

- klesá hmotnost (až o 1/5)
- snižuje se počet glomerulů (až o 30 %)
- ztluštují se bazální membrány kapilár
- ztluštují se bazální membrány tubulů
- klesá glomerulární filtrace (od 30 let; až o 50 %)
- klesá koncentrační schopnost ledvin
- klesá zředovací schopnost ledvin a úpravy pH
- je porušena schopnost hydroxylovat vitamin D (osteoporóza!)
- inkontinence moči (až 10 % žen)

11. Chrup

- zuby jsou tmavší
- ztráta dentice

12. Kostí

- u žen po menopauze ztráta kompakty až o 27 % za první tři dekády
- u žen po menopauze ztráta spongiózní kosti až o 40 %
- u mužů lineární ztráta o 3 % za dekádu
- u obou pohlaví pokles elasticity kloubních chrupavek
- u obou pohlaví se snižuje objem synoviální tekutiny

13. Kůže

- atrofie – vrásky, zářezy, záhyby, váčky
- ztráta elasticity
- pigmentace (zvýšení)
- degenerace pojiva
- solární keratóza
- teleangiektázie
- tendence ke svrbění

14. Endokrinní systém

- pokles sekrece růstového hormonu
- zvýšená senzitivita vazopresinové sekrece
- kortikoidy: snížená adaptace na stres
- pokles glukózové tolerance
- hypotyroidismus
- ztráta ovulace
- klimakterické příznaky (fyziologické, psychologické)
- andropauza

15. Tělesná voda

- pokles CTV
- pokles ECTV

16. Krev

- pokles objemu
- snížená aktivita kostní dřeně
- pokles plazmatických bílkovin
- hypokalemie
- zvýšení triglyceridů
- zvýšený objem erytrocytů
- zvýšení hladiny plazminogenu

17. Imunita

- involuce thymu
- snížení protilátkové odpovědi
- pokles IgM imunoglobulinů

Fyziologické změny ve stáří jsou součástí gerontologie, oboru, který se zabývá stárnutím lidského organismu ve zdraví i v nemoci. Prevence těchto změn je jedním z hlavních úkolů medicíny – jak to krásně vyjádřil ve svém habilitačním spise (1823) J.E. Purkyně: „...lékařství tehdy teprve bude ve všech svých částech dokonalé, až ...bude učiti křehkost lidského organismu upevňovati, nákazám předcházeti, nemocem brániti a tyto úkony bude vykonávati tak, aby lidský život, dobře byv počat, všemi svými fázemi u každého jednotlivce v řádných, společnosti a sobě přizpůsobených hranicích, blaženě a skvěle byl prodloužen až k přirozenému konci...“



Doporučená literatura

- ALBERTS, B., BRAY, D., LEWIS, J.J., RAFF, M., ROBERTS, K., WATSON, J.D.: *Molecular Biology of the Cell*, Garland Publishing Inc., New York, London, 1994.
- ATWOOD, H.L., MacKAY, W.A.: *Essentials of Neurophysiology*, B. C. Decker Inc., Toronto, 1989.
- BARTELS, H., BARTELS, R.: *Physiologie (Lehrbuch und Atlas)*, Urban und Schwarzenberg, München, 1995.
- BECKSTEAD, R.M.: *A Survey of Medical Neuroscience*, Springer, New York, 1996.
- BELL, G.H., EMSLIE-SMITH, D., PATERSON, C.R.: *Textbook of Physiology and Biochemistry*, Churchill Livingstone, New York, 1988.
- BERNE, R.M., LEVY, M.N.: *Principles of Physiology*, C. V. Mosby comp., St. Louis, 1996.
- DEETJEN, P., SPECKMANN, E.J.: *Physiologie (mit Lehr-Diskette)*, Urban und Schwarzenberg, München, 1994.
- GANONG, W.F.: *Review of Medical Physiology*, Appleton and Lange, Norwalk, San Mateo, 1997.
- GANONG, W.F.: *Přehled lékařské fyziologie*, H+H, Jinočany, 1999.
- GREENSPAN, F.S.: *Basic and Clinical Endocrinology*, Appleton and Lange, San Mateo, 1997.
- GUYTON, A.C.: *Textbook of Medical Physiology*, W. B. Saunders comp., Philadelphia, 1991.
- GUYTON, A.C.: *Human Physiology and Mechanism of Disease*, W. B. Saunders comp., Philadelphia, 1997.
- HAAS, R., AMBERG, S.C.: *Physiologie*, Jungjohann Verlagsgesellschaft, Neckarsulm, Stuttgart, 1992.
- KEIDEL, W.D.: *Kurzgefasstes Lehrbuch der Physiologie*, G. Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1992.
- KANDEL, E.R., SCHWARTZ, J.H.: *Principles of Neural Science*, Elsevier, New York, Amsterdam, Oxford, 1991.
- KIRKPATRICK, C.I.: *Illustrated Handbook of Medical Physiology*, John Wiley & Sons, Chichester, New York, 1991.
- LITTLE, R.C., LITTLE, W.C.: *Physiology of the Heart and Circulation*, Year Book Medical Publishers, Inc., Chicago, London, Boca Raton, 1989.
- MOFFETT, D.F., MOFFETT, S.B., SCHAUF, C.H.L.: *Human Physiology*, Mosby-Year Book, St. Louis, 1993.
- MOUNTCASTLE, V.B.: *Medical Physiology*, Vol. 1, Vol. 2, The C. V. Mosby comp., St. Louis, 1980.
- PATTON, H.D., FUCHS, A.F., HILLE, B., SCHER, A.M., STEINER, R.: *Textbook of Physiology*, W. B. Saunders comp., Philadelphia, 1989.
- MURRAY, R.K. a kol.: *Harpers Biochemistry*, Appleton and Lange, Norwalk, San Mateo, 1996.
- RUCH, T.C., PATTON, H.D.: *Physiology and Biophysics*, W. B. Saunders comp., Philadelphia, 1989.
- SCHAUF, C.H.L., MOFFETT, S.B. (překlad E. Schubert): *Medizinische Physiologie*, Verlag Walter de Gruyter, Berlin, 1993.

- SCHMIDT, RF.: Fyziologie – memorix, Scientia medica, Praha, 1993.
- SCHMIDT, RF., THEWS, G.: Physiologie des Menschen, Berlin, 1997.
- SCHÜTZ, E., CASPARS, H., SPECKMANN, EJ.: Physiologie, Urban und Schwarzenberg, München, 1982.
- SILBERNAGL, S., DESPOPOULOS, A.: Taschenatlas der Physiologie, Thieme, Stuttgart, 1991.
- SILBERNAGL, S., DESPOPOULOS, A.: Atlas fyziologie člověka, Grada-Avicenum, 1993.
- SMITH, CUM.: Elements of Molecular Neurobiology, John Willey & Sons, Chichester, New York, 1996.
- SPERELAKIS, N., BANKS, RO.: Physiology, Little and Brown, Boston, Toronto, London, 1993.
- THORBURN, GD., HARDING, R.: Textbook of Fetal Physiology, Oxford University Press, New York, 1994.
- TROJAN, S. a kol.: Fyziologie (Učebnice pro lékařské fakulty), část 1. a 2., Avicenum, Praha, 1987, Osveta, Martin, 1992.
- VANDER, AJ., SHERMAN, JH., LUCIANO, DS.: Human Physiology, McGraw-Hill, New York, 1998.
- WEST, JB.: Physiological Basis of Medical Practice, Williams and Wilkins comp., Baltimore, 1991.

Vybraná skripta vztahující se k textu

- LANGMEIER, M., MAREŠOVÁ, D.: Protokoly k praktickým cvičením z lékařské fyziologie, Galen, Karolinum, Praha, 2003.
- TROJAN, S. a kol.: Nárys fyziologie člověka, Sešit I. A (Buněčné principy fyziologických funkcí), Karolinum, Praha, 1992.
- TROJAN, S. a kol.: Nárys fyziologie člověka, Sešit I. B (Krev, imunitní systém, fyziologie kůže, dýchání), Karolinum, Praha, 1994.
- TROJAN, S. a kol.: Nárys fyziologie člověka, Sešit II. (Fyziologie oběhu krve a lymfy), Karolinum, Praha, 2003.
- TROJAN, S. a kol.: Nárys fyziologie člověka, Sešit III. A (Trávení, vstřebávání, metabolismus, výživa, termoregulace), Karolinum, Praha, 1994.
- TROJAN, S. a kol.: Nárys fyziologie člověka, Sešit III. B (Fyziologie vylučování), Karolinum, Praha, 1996.
- TROJAN, S. a kol.: Nárys fyziologie člověka, Sešit IV. (Vnitřní sekrece, biorytmy, fyziologie reprodukce), Karolinum, Praha, 1993.
- TROJAN, S. a kol.: Nárys fyziologie člověka, Sešit V. A (Obecná fyziologie nervstva a svalstva, senzorické funkce CNS), Karolinum, Praha, 1997.
- TROJAN, S. a kol.: Nárys fyziologie člověka, Sešit VI. (Výkonné, integrační a asociační funkce CNS), SPN, Praha, 1990.
- WÜNSCH, Z. a kol.: Základy biokybernetiky a modelování. SPN, Praha, 1991.

Rejstřík

- A**
 α -aktinin 93
 α -granula 138
 α 2-antiplazmin 150
 α 2-makroglobulin 150
A-proužek 93
ABO(H) 152
ABP 513
acetylcholin 50, 69, 96, 105, 108, 230, 249, 337, 348, 544, 633, 654
acidemie 469
acidobazická rovnováha 465
acidóza 116, 469
– metabolická 314, 469
– respirační 313, 469
acin 349
ACTH 177, 527
adaptace 535, 727
– buněčná 317
– centrální 564, 570
– na tmu 590
– neúplná 564, 570
– periferní 570
– receptorová 564
– receptorů 564
– úplná 564, 570
adenohypofýza 493, 512, 518, 521
adenozindifosfát (ADP) 103, 141
adenozinmonofosfát (AMP) 40
adenozintrifosfát (ATP) 26, 103, 382
adenylátcykláza 38–40, 49, 350
ADH 456, 457
– účinek antidiuretický 483
– – presorický 483
adheze destiček 141
adhezivita leukocytů 158
adrenalin 69, 208, 408, 482, 503
adrenokortikotropin stimulující hormon 494
afázie 687
afinita hemoglobinu ke kyslíku 127
ageusie 611
aglutinace (shlukování) 152, 170, 173
aglutinin 152
– anti-A 152
– anti-B 152
aglutinogen 152, 153
agnozie 687
agregace 141
– primární 141
– sekundární 141
aklimatizace výšková 316
akomodace 586
akrosom 511, 524
aktin 95, 100, 106, 158
– F 93
– G 93
aktinin 107
aktivační záklopka 35
aktivátor plazminogenu 150
aktivin 511
aktivita bioelektrická 665
– jednotková 668
– kompenzační 717
– vzruchová 564
aktivní zóna 65
aktivovaný stav 37
akvaporin 42
albumin 113
aldosteron 211, 453, 454, 457, 480–482, 491, 497
algoritmus řešení 728
alkalemie 469
alkalóza 116, 469, 470
– respirační 316

- alokortex 657
alveola 303
amficyt 63
amin biogenní 69
aminokyselina 69, 379, 413, 447, 467
– esenciální 396, 413
amnésie retrogradní 704
amoniak 460, 471
amortizátor 102
AMP viz adenosinmonofosfát
amplituda zákmitu 718
amygdala 582, 611, 689, 695
– část bazolaterální 690
– – centrální 690
– – kortikomediální 689
amyláza alfa 353
analýza kompartmentová 57
– řeči 604
anastomóza arteriovenózní 418
androgen 481, 519, 521
– vázající protein (ABP) 511
androstendion 498
anémie perniciózní 136
ANF viz faktor
angiotenzin 482
– II 381, 452, 454, 497
angiotenzinogen 415, 454
aniont hydrogenkarbonátový 112
– chloridový 112
anizocytóza 121
anosmát 610
anosmie 610
antigen 151, 163, 166, 170–174
– A 153
– B 153
– D 153
– stárnoucích buněk 130
antiport 30, 446
antitrombin III 149
anurie 445
aparát juxtaglomerulární 437, 454
– kontraktilní 92
– vestibulární 604
apexkardiogram 279
apneusis 311
apnoe 305, 312
– reflexní 315
– spánková 315
apoferitin 135
apoprotein 410
apoptotické tělíčko 54
apoptóza 53, 54, 731
apotransferin 133–135
apraxie 687
area supramotorická 643
– TN I 611
– TN II 611
area postrema 544
arteriola 256
arytmie respirační 233
asfyxie 316
astigmatismus 586
astrocyt 62, 550, 552
ATP viz adenosintrifosfát
ATPáza 95
ATPfosfohydroxyláza 406
atriální natriuretický faktor (ANF) 455
audiogram 599
automacie 227
autoregulace 199, 383, 451
axon 61
- B**
2,3-bisfosfoglycerát (2,3-BPG) 124, 127
B-lymfocyt viz lymfocyt B
bariéra alveolokapilární 305
– enzymatická 544
– hematoencefalická 59, 72, 271, 312, 540, 541
– hematolikvorová 72, 540, 542
– likvorencefalická 72, 540, 543
– slizniční 341, 347

- baroreceptor 715
barrels („barely, soudky“) 683
barva kůže 420
bathmotropie 213
bazofily 162
bdělost 676, 692, 708
bdění 676, 709
– aktivní 676
– ostražitě 676
BER 331, 345, 366
bezvědomí 316, 709
bikarbonát 480
– plazmatický 310
bilance dusíková 396
bílé krvinky *viz* krvinka
bilirubin 130
bílkovina 481, 549
– krevní plazmy 113–115
biokatalyzátor 132
biorytmus 659
blastocysta 524
blok Na⁺ kanálů 106
– slizniční 388
– blok vápníkových kanálů 106
body sítnic nekorespondující (disparátní)
596
– – korespondující (identické) 596
Bohrův efekt *viz* efekt
bolest 570
– 1. 571, 578
– 2. 571, 578
– centrální 571
– fantomová 571
– povrchní (somatická) 571
– pravá viscerální 571
– projeková 571
– přenesená 577
– talamická 571
bombesin 348
bradykinin 201, 324, 348, 572
bradypnoe 305
buňka 21
– acinu 351
– agranulární krajková 437
– akcesorní 163
– B 171, 172
– Becova 642
– citlivá na erytropoetin (ERC) 136
– ECL 337, 338
– enteroendokrinní 332, 333
– ependymová 62, 544, 550
– fundu 338
– G 380
– GIT pacemakerová 380
– gliová 62
– Golgiho 636
– hladké svaloviny 105, 106
– hladkého svalu 371
– hlavní 330
– chemorecepční 312
– imunokompetentní 163, 166, 171
– juxtaglomerulární 437
– kartáčová 333
– – senzorická 333
– kmenová epidermální 420
– – krvetvorná 117, 118
– – lymfoidní 166
– – multipotentní 117
– – pluripotentní 120
– krčku 330
– Langerhansova 418
– Leydigova 512
– M 342, 361, 388
– macula densa 437
– mesangiální 438
– myoepitelová 529
– nervová 728
– nulová 163, 168
– pacemakerová 105, 366
– paměťová 171
– – T 174
– parietální 330, 337, 339

- plazmatická 171, 388
 - pohlavní, produkce 509
 - progenitorová 119, 136
 - Purkyňova 634, 635
 - předkládající antigen 163
 - Renshawova 373, 618
 - satelitní 63, 551
 - Schwannova 63, 551
 - Sertoliho 510
 - smyslová 559
 - štítné žlázy parafolikulární 485
 - T 176
 - T_C 175
 - tubulární 441
 - unipotentní 420
 - vlásková vnitřní 602
 - – zevní 602
 - žírná 162
 - životní cyklus 53
- burza Fabriciova 163

C

- C-protein 92
- Ca²⁺ 95, 97, 98, 106–108, 113, 144, 147, 149, 476
- calcitonin gene-related peptid (CGRP) 381
- cAMP 38, 107, 476
- CBG 475
- CCK 379
- CCK (cholecystokinin) 379
- CD-koreceptory 174
- cefalizace 537
- celková tělní voda *viz* voda
- centrioly 26
- centrum 74
- Brocovo 705
 - – hybné 644
 - diferenciační 687
 - hladu 385, 695
 - chuťové 690
 - pohybové 26
- řeči Brocovo motorické 687
 - – Wernickeovo senzorické 687
 - sytosti 385
 - termoregulační 428, 695
 - Wernickeovo 704
 - žízně 695
- cesty dýchací 297
- močové vývodné 461
- céva kapacitní 188
- rezistenční 187
- cGMP 476
- cíl 728
- ciliogeneze 26
- circulus vitiosus 721
- cirkulace dvojitá 181, 183
- fetální 531
 - jednoduchá 181, 182
 - kolaterální 268
 - mozková 270
 - renální 433
- cisterna perinukleární 21
- terminální 97, 98
 - magna 546
- Cl⁻ *viz* chlorid
- clearance 438
- CNS 535
- colony stimulating factors (CSF) 120
- compliance 301, 302
- corpus luteum 521, 524
- – ovaria 520
- CSF 422
- CTV 57
- cukr 549
- cyankobalamin 135
- cyklus dechový 300
- děložní 517
 - Embdenův-Meyerhofův 124
 - hypotalamický 517
 - ornitinový 413
 - ovariální 517
 - pentózový 409

cystein 413
 cystin 413
 cystometrogram 463
 cytokin 139, 166, 167, 171, 175, 177, 387,
 422
 – hematopoetický 120
 cytoskelet 27
 cytotoxicita přirozená 168

Č

čas biologický 659
 – chronologický 659
 časovost 557
 čep (blob) 592
 čidlo jednoduché 556
 čich 608
 činnost integrační 682
 člen porovnávací 715
 členění vertikální 683
 – mozkové kůry horizontální plošné 683

D

7-dehydrocholesterol 422
 DAG 512
 dark current 589
 defekace 367
 defibrinace 149
 degenerace Wallerova (1. Wallerův zákon)

84

dehydroepiandrosteron 498
 děj koagulační 145
 – přechodový 717
 dekalifikace 149
 dekomprese 318
 – explozivní 318
 dělení redukční (meióza) 510
 délka klidová 99, 101
 demarginace 161
 dendrit 59, 60, 81
 denzita kapilární 317

deoxyhemoglobin 307
 deoxyribonukleáza 350
 depolarizace 76, 77, 106, 216–220, 227,
 580
 – relativní 580
 – spontánní diastolická 222
 deprese šířící se (kaliová) 554, 555
 dermis 417
 desmosom 29
 destička krevní 138, 142
 – – činnost 141
 destrukce krevních elementů **155**
 determinanta antigenní 170, 172
 – fyzikální 203
 – fyziologická 203
 dextrin α -limitní 347
 dextrináza alfa 347
 DG 41
 diabetes mellitus 489
 diacylglycerol 41
 diagram komory pracovní 243, 244
 diastáza 241
 diastola 184, 239, 241
 – izovolumické relaxace 240
 – kalichů 462
 – plnicí 240
 diencefalon 683
 diference arterio-venózní 313
 diference pohlavní 529
 difuze 258, 295, 304
 – Ca^{2+} 107
 – čistá 305
 – facilitovaná 361
 – neiontová 460
 – prostá 30, 543
 dihydrotestosteron 499, 513
 diiodotyrosin 499
 dipeptidáza 347
 diplopie nezkřížená 597
 – zkřížená 597
 disacharid 353

diskriminace podnětu 698
dítě 538
diuréza 445, 455
divergence 86, 598
DNA mitochondriální 26
dominance hemisfér 647
dopamin 69, 503, 529, 633
dozor imunitní 164
dráha aferentní 74, 685
– čichová 609
– eferentní 74, 686
– chuťová 611
– konečná společná 618
– laterální 606
– mediální 606
– mimopyramidová 642
– pyramidová 639, 641
– spinoretikulární 578
– vestibulární 606, 607
– zadních provazců 577
– zraková 593
draslík 480
draslíkové kanály *viz* kanál K^+
dráždivost 555
drive 695
dromotropie 213
dřeň 432, 433
– kostní 131, 134, 159, 166
– ledvin 442
– nadledvin 502
duodenum 333, 334, 342
dura mater 546
dutina nosní 327
dýchání 295, 311, 316
– Biotovo 314
– chemické řízení 312
– Cheynovo-Stokesovo 314
– Kussmaulovo 314
– periodické 314
– vnitřní 310
dynein 511

dynorfin 382
dysfagie 329
dyspnoe 305, 312
dystrofin 95

E

echokardiografie dopplerovská 279
– dvourozměrná 279
ECT 57
edém plicní 318
EDRF (Endothelium Derived Relaxing Factor) 143, 148, 492
efekt Bohrův 308
– předčasného stahu 248
– zrychlené tepové frekvence 248
efektor 74
ejakulace 514
ekvivalent energetický 404
elastáza 350
elasticita hrudníku 304
– svalů 91
elektroencefalogram (EEG) 671
elektrokortikografie (ECoG) 671
elektrolyt krevní plazmy 113
elektroneurogram 84
elektroolfaktogram 609
elektroureterogram 462
element gliový 59
emetropie 586
emfyzém 305
eminencia medialis 544
emoce 693, 695
– sexuální 533
endocytóza 31, 32, 361
endokard 184
endolymfa 600
endometrium 524
endonukleáza Ca^{2+} - Mg^{2+} dependentní 55
endopeptidáza 350, 352
endoplazmatické retikulum granulární *viz* retikulum

endorfin 382
 – α 382
 – β 382
 – γ 382
 endotel 150, 151, 492
 endotelin 209, 455, 482, 492
 endotelin-1 151
 energetika svalů 103
 enkefalin 382, 544
 enterocyt 333, 347
 – klků 347
 – s kartáčovým lemem 333
 enteroglukagon 381
 enterokináza 347, 352
 enzym 347
 – epitelu 353
 – lipolytický 350
 – pankreatické šťávy 350
 – štěpící nukleové kyseliny 350
 – – škrob 350
 – trávicí 349
 epidermis 417, 421
 epifýza 544
 epikard 184
 EPSP 67, 76
 ERC (Erythropoietin Responsive Cells) 136
 erekce 514, 533
 erytroblast 136
 erytrocyt 121, 137, 309
 – poškozený 155
 erythropoetin (EP) 120, 136, 137, 317, 491, 520
 – stimul pro produkci 137
 erythropoeza 128, 131, 132, 135, 136
 estradiol 511, 519, 521
 estrogen 519, 520, 522, 526
 estrus 695
 euforie 316
 eupnoe 305
 evaporace 427
 excitace 96

– povrchové membrány 91
 exocytóza 31, 32
 experiment simulační 711
 expirace 300

F

F-aktin 93
 facilitace 88, 698
 fagocyt profesionální 163
 fagocytóza 31, 162, 163, 167, 170
 – profesionální 162
 fagolysosom 168
 fagosom 168
 faktor aktivující destičky (PAF) 141
 – atriální natriuretický 455
 – antihemofilický 144
 – atriový natriuretický 482
 – Christmasův 145
 – endotelový relaxační 482
 – Hagemanův 145, 146
 – koagulační 143, 145, 149
 – morfogenetický (diferenciační) 501
 – natriuretický 455
 – nekrotizující nádory 166
 – růstový 120, 138, 422
 – stabilizující fibrin 145, 147
 – Stuartův-Prowerův 145, 146
 – vnitřní 135, 340
 – von Willebrandův 139, 141, 145, 151
 – XI (Plasma Thromboplastin Antecedent) 146
 – 3, destičkový 139
 fáze adaptační 504
 – intestinální 336
 – kontaktu 146
 – refrakterní 221
 – – absolutní 80
 – – relativní 80
 – vyčerpání 505
 – žaludeční 336
 fenestrace 541

feochromocyt 502
ferritin 128, 134, 135
– sérový 134
ferritin 415
fibrin 147
fibrin-monomer 147
fibrinogen 113, 139, 141, 143, 145, 147,
514
fibrinolýza 140, 150
fibrinolyzin 514, 522
fibrinopeptid 147
fibronektin 55
Fickův princip 214
filamenta aktinová 108
– myozinová 108
– tenká (aktinová) 92
– tlustá (myozinová) 92
filtr vstupu poruchových vlivů 717
filtrace 258
– glomerulární 436
– plocha 438
filtrát glomerulární 436
flatulence 369
flebogram 263, 264, 278
foetor hepaticus 369
folát 401
folikul Graafův 521, 523
fonace 707
fonokardiogram 277, 278
formace retikulární 621, 657, 692
fosfatáza cytoplazmatická 107
fosfatemie 481
fosfatidylinositol-4, 5-bisfosfát 41, 108
fosfodiesteráza cGMP 49
fosfolipáza 347, 350, 412
– A₂ 49
– C 49
– D 49
fosfolipáza C 40, 108
fosfolipid 139, 147
– destičkový 146

fosfor 481
fosforylace hlavy myozinu 107
fotoperioda 664
frakce ejakční 240
– filtrační 438
– MV renální 434
frekvence dechová 300
– kritická 214
– srdeční 215
fruktóza 360, 409
FSH 511–513, 517, 521
funkce autonomní 649, 690
– jater detoxikační 415
– – glukostatická 415
– kongitivní 537
– motorická 537, 538
– nutritivní 552
– ochranná funkce moku 550
– psychická 538
– senzorická 555, 556
– Stevensova mocninová 557–559
– T-lymfocytů 173
fyziologie času 659

G

G protein 38, 39, 40, 48
G-aktin 93
γ-globulin 171
GABA 633
galaktóza 409
gama-motoneuron 617
gama-systém 616, 644, 727
ganglion bazální 630, 645, 673, 692, 702
gap junctions 28, 70, 104, 106, 544,
552–554
gaspung 311
gastrin 334, 336, 337, 376, 377
gastrin-releasing peptide (GRP) 337, 378,
381
generalizace podnětu 698
gestagen 481, 519

peptid) 377
glie Hortegovy 62
– radiální 552
globin 125, 129, 136
globulin 113, 143
glomerulus 435
glukagon 249, 376, 377, 381, 408, 482, 487
– účinek glukoneogenetický 489
– – glykogenolytický 489
– – ketogenní 489
– – lipolytický 489
glukoamyláza 347
glukokortikoid 408, 482, 497
glukoreceptor 386
glukóza 103, 360, 386, 407, 447, 482, 488
glukóza-dependentní inzulinotropní peptid (GIP) 381
glutamát 69
glutamin 460, 471
glutamináza 471
glycin 69
glykemie 482
glykogen 103, 407
glykogenolýza 407, 408
glykokalix 388
glykoprotein 409
glykosurie 447, 482
GnRH 517
Golgiho aparát 23, 24
gonadotropin stimulační hormon 494
Gordonova křivka 246
gradient tlakový 190
granula denzní 138, 141
– sekreční 24
granulocyt 157, 158
– bazofilní 162
– eozinofilní 162
– neutrofilní 161
– – kinetika 161

– – funkce 162
granulopoeza 161

H

H⁺ ATPáza 24
H-zóna 92
habituace 696
haptoglobin 130, 134
HbA 126, 131
hCG 526
HCl 337
HCO₃⁻ 309, 310
hem 125, 129, 134, 136
hematokrit 111, 195, 310
hematopoeza 119, 131, 136
hemeralopie 591
hemofilie A 144
hemoglobin 125, 126, 130, 134, 306, 317, 467, 525
– afinita 127
– deriváty 127
– dospělého typu HbA 131
– embryonální 126, 131
– fetální 126, 131, 309
– syntéza 128
– vazba s kyslíkem 126
– zánik 130
hemokoagulace 143, 415
– řízení 148
hemolýza chemická 125
– fyzikální 125
– imunologická 125
– osmotická 125
– toxická 125
hemopexin 130, 134
hemosiderin 134
hemostáza 140
heparin 149, 162
hepatocyt 134, 356
hierarchie CNS 535
hipokampus 689

- hirudin 149
histamin 69, 162, 337, 338, 348, 493
histohypoxie 316
Hisův svazek 228
HLA 174
HLA I. třídy 174, 175
HLA II. třídy 174
HLA-restrikce 174
hlad 385
hladina hlasitosti 599
– zvuku 599
– sodíku v krvi 497
hladovění 385
hlas lidský 707
hlasivka 707
hlen 340
– tenký 342
hltan 327
hluchota 606
hmota mimobuněčná 55
hmotnost mozku 538, 539
– tělesná 384
HMWK (High Molecular Weight Kininogen) 145, 146
hodiny biologické 664
hodnota regulované veličiny žádaná 712
– žádaná 715, 725, 727
homeostáza 56, 478, 480, 483, 550, 711, 717, 724
– objemu ECT 456
– pH 469
– vnitřního prostředí organismu 431
homing 164
homunkula 641
homunkulus senzorický 583
horečka 429, 430
hořčík 481
hořko 610
hormon 480
– adrenokortikotropní 494
– antidiuretický (ADH) 211, 445, 453, 483
– folikuly stimulující 494
– gastrointestinální (tkáňový) 376
– luteinizační 494
– peptidický 384
– pohlavní mužský 414
– růstový 494
– somatotropní 408
– steroidní 477
– štítné žlázy pozitivně chronotropní 501
– – – – inotropní 501
– tropní 496
– tyreotropní 494
horopter 596, 597
hra 699
hradla 35
hrbolek axonový 61
hrudník, elasticita 304
HSA 475
Human Leukocyte Associated Antigens 174
humorální imunita 171
hyaluronidáza 511
hybnost 612
hydrogenkarbonát 446, 457, 471
hydroláza 24
hydrolýza ATP 107
hyperalgezie 572
– primární 573
– sekundární 573
hyperglykemie 495
– alimentární 408
hyperkapnie 270, 312
hyperkolumna 593, 594
hypermetropie (dalekozrakost) 586
hyperoxie 318
hyperpnoe 305
hyperpolarizace 76, 580
– relativní 580
hypertemie 429
hypertenze portální 384
hyperventilace 305

- hypervitaminóza 401
 hypofosfatemie 485
 hypogeusie 611
 hypoglykemie 408
 hypokalcemie 485
 hypokapnie 312
 hypokortikalismus 480
 hyposmie 610
 hypothalamus 211, 315, 385, 493, 512, 517,
 657, 658, 683, 690, 695
 – laterální 611, 691
 – mediální 691
 – oblast periventrikulární 691
 – zadní 691
 hypotermie 430
 hypoventilace 305
 hypoxemie 315
 – arteriální 306
 hypoxidóza 316
 hypoxie 137, 316
 – akutní 314
 – anemická 316
 – fokální, lokalizovaná 316
 – globální, generalizovaná 316
 – histotoxická 316
 – hypoxická 316
 – stagnační 316
 – výšková 316
- CH**
- charakteristika dynamická 713
 – přechodová 713
 – statická 713
 chemokin 164
 – améboidní 158
 chemokiny 165, 167
 chemoreceptor 207, 373
 – centrální 312
 – periferní 312
 chemotaxe 170
 chlopeň atrioventrikulární 237
 – semilunární 237
 chlorid 310, 549
 cholagoga 357
 cholecystokinin 334, 350, 376, 379
 choloretikum 357
 cholesterol 409, 481, 520
 cholesterolemie 409, 481
 cholinesteráza 350
 chorea 632
 – Huntingtonova 632
 choroba receptorová 477
 chování 693
 – cílově zaměřené 729
 – dynamického systému 712
 – jedince 686
 – potravní 385
 – sexuální 532
 – termoregulační 427
 – zvířat 706
 chromatin 22
 chromosom 22
 chronotropie 213
 chrup 733
 chudokrevnost zhoubná 136
 chuť 385, 608, 610, 611
 chyba regulace 720
 chylomikron 362, 410
 chymotrypsin 352
 chymus 321, 331, 360
- I**
- I-proužek 92, 93
 ICT 57
 idea pohybu 647
 identifikace sexuální 532
 identita CNS 535
 ileum 363, 364, 376
 impedance 667
 imprinting 700
 impulz viz též vzruch 76, 88

imunita 734
– buněčně zprostředkovaná 173
– humorální 171
– nespecifická 167
– specifická 170, 171
imunitní systém *viz* systém
imunoglobulin 115, 152, 171
imunokompetence 166
imunokompetentní buňka *viz* buňka
imunologická paměť *viz* paměť
index srdeční 215
– Tiffeneauův 299
inervace gama 104
– reciproční 617
informace 712, 728, 729
– senzorická 690
– vrozená 694
ingesce 167, 168
inhibice 90
– humorální 148
– laterální 565
– postsynaptická 90
– presynaptická 90
inhibin 511, 513, 519, 521
inhibitor 379
– kompetitivní 379
– plazminu 150
inkompatibilita 154
inositol-1,4,5-trisfosfát 41
inotropie 213
inspirace 300
inspirium 298
instinkt 693, 696
intenzita 557
interleukin 120, 166, 177, 422
interneuron 618
internodium 61
intersticiium 431, 432
interval PQ 292
– QRS 292
– QT 292

intoxikace dusíková 317
inulin 438, 439
inzulin 249, 408, 480, 482, 487–489, 722
iont Ca^{2+} 589
– chloridový 446
– kobaltový 106
– NH_4^+ 460
– sodíkový 106, 112
– sodný 446
– vápenatý 144
– vápníkový 106
IP₃ 41, 512
IPSP 76
ischemie 316
izofon 599
izohydrie 115
izomaltáza 347, 353

J

jadérko (nucleolus) 22
jádro asociační 582, 692
– buněčné (nucleus) 21
– dorzilaterální pontinní 598
– intralaminární 581
– kochleární dorzilaterální 603
– – ventrální 603
– mediální 606
– mozečkové 581
– specifické 691
– střední čáry 581
– talamické nespecifické 581
– – retikulární 582
– – specifické 581
játra 355, 491
– glukostatická funkce 408
jednotka fetoplacentární 525
– motorická 104
jev přechodový 713
– Purkyňův 591
jícen 327
jizva astrocytární 552

K

- kalcemie 481
- kalcidiol 523
- kalcitonin 376, 481, 485, 523
- kalcitriol 481, 484–486, 523
- kalcium 112, 549
- kaldesmon 107
- kalemie 480
- kalichy 462
- kalium 553, 554
- kallikrein 324
- kallikrein-kinin 454
- kalmmodulin 98, 107
- kalponin 107
- kalsekvestrin 98
- kamen žlučový 357
- kanál aniontový 47
 - Heringův 354
 - chloridový 38
 - informační 715
 - iontový 34, 551
 - – řízený chemicky 38, 75
 - – – mechanicky 42, 43
 - – – napětím 34
 - – – – i chemicky 41
 - kalciový 41
 - – napěťově řízený 37
 - kaliový 41
 - – inaktivující 37
 - – neinaktivující 37
 - kationtový 46
 - L 37
 - leak 34
 - N 37
 - napěťově řízený 75
 - – vápníkový 108
 - pro anionty 123
 - přímo řízený receptory 91
 - řízený metabotropně 91
 - – polem 91
 - RYR 98
 - stále otevřený 34
 - T 37
 - únikový 34
 - vodný 453
- kanálek polokruhový 722
 - sběrací 445
 - vápníkový 106
 - vláskové buňky 605
- kapacita funkční reziduální 532
 - krve transportní 306
 - plic celková (TLC) 299
 - – difuzní 317
 - – funkční reziduální (FRC) 299, 300, 302
 - – statická 299
 - – vitální (VC) 299
 - – jednovteřinová 299
- kapacitace 524
- kapalina newtonská 195
- kapilára 188
 - plicní 305
- kapnoforin 123
- karbaminohemoglobin 127, 310
- karboanhydráza 309
- karboxyhemoglobin 127
- karboxypeptidáza 350, 353
- karnitin 412
- kašel 315
- katalcalcin 485
- katecholamin 105, 503, 504
- keratin 421
- keratinocyt 420, 421
- kináza myozinu 107
- kindling 88
- kinetika 543
- kinin 482
- klička Henleova 433, 440, 443, 444
- klimakterium 522
- klouby 732
- kmen mozkový 311, 385, 620, 683
- koitus 523
- kolagen 55, 141

- kolaps plic 299
kolipáza 353
kolon 367
kolostrum (mleziivo) 528
kolumna 583, 592
kóma 316
komora levá 183
– pravá 183
komplement 169, 170
komplex aktomyozinový 95
– alergen-protilátka 162, 173
– interdigestivní myoelektrický motorický 344
– junkční 349
– kalmodulin-Ca²⁺ 107
– rigorový 95
komunikace 706, 708
koncentrace vápníku intracelulární 108
– vodíkových iontů 465, 467
kondukce 426
konsolidace paměťové stopy 704
kontakty mezibuněčné 28
kontrakce 91, 95, 96, 107, 108
– auxotonická 103
– excentrická 103
– izotonická 102, 242
– izovolumická 239, 242
– koncentrická 103
– tetanická 101
kontrakce svalu 100, 104
– žaludku
– – hladová 387
kontraktura 103
kontrola pohybu 649
– polohy 649
konvekce 426
konvergence 86, 598, 626
kortikalizace 537, 538
kortizol 480–482, 491, 497
– glukokortikoid 497
kosti 734
kostní dřeň 159
kotransport 446
kreatinfosfát 103, 270
kreatinin 439
kretenismus kongenitální 501
krev 111, 734
– arteriální
– – systémová 297
– portální 388
– venózní smíšená 297
krevní plazma 111
kritická frekvence 214
křivka glykemická 718
– Gordonova 99, 100, 246
– hemoglobinu pro kyslík vazebná (disociační) 307
– Hillova 99
– Priceova-Jonesova 121
krvetvorba 119, 128, 131, 136, 501
– řízení 120
krvinka bílá 156, 157
– červená 121, 137, 317
– – membrána 122
– – shlukování 152
– zánik 130
krypta Lieberkühnova 347
kryptorchismus 512
kumarin 149
kumulace odchylky 721
kůra ledvin 440
– mozková 315, 638, 682
– senzomotorická 642
kůže (cutis) 417, 734
– funkce 418
– morfologie 417
kvalita 557
– regulace 718, 721
kvantum 96
– acetylcholinu 96
kvocient albuminoglobulinový 113
– respirační 406

- kýchání 315
 kyselina arachidonová 141
 – askorbová 136
 – chlorovodíková 167
 – γ -aminomáselná 69
 – glukuronová 409
 – linolenová 397
 – linolová 397
 – listová 136
 – mastná 379
 – – neesterifikovaná 409, 410
 – – nenasycená 397, 398
 – mléčná 408
 – paraaminohippurová (PAH) 439
 – vanilmandlová 503
 – volná mastná 103
 – žlučová 355
 kyselý 610
 kyslík 304
- L**
- lačnění 385
 laktace 528
 laktáza 347, 353
 laktóza 347
 lalůček jaterní 414
 lamela Rexedova 577
 laminin 55
 Langerhansovy ostrůvky 487
 látka prahová 439, 447
 – P 573
 lecitincholesterol-acetyltransferáza (LCAT)
 410
 ledvina 199, 313, 435, 491, 527, 733
 – kalcitriol 485
 – morfologie funkční 431
 leptin 386, 387, 403, 493
 leu-enkefalin 382
 leucin 382
 leukocyt 157, 164
 – počet 159
 – polymorfonukleární 161
 leukotrien 162, 397
 LH 512, 517, 521
 libido 523
 likvor 542, 546, 548
 – reabsorpce 549
 lipáza 350, 353
 – hormon senzitivní 410
 – lipoproteinová 410, 412
 – pankreatická 353, 359
 – střevní 347
 lipid 27, 334, 409, 549
 lipofuscin 731
 lipogeneze 412
 lipolýza 412
 lipooxygenáza 348
 lipoprotein 409
 – o vysoké denzitě (high density lipoproteins, HDL) 410
 – velmi nízké denzitě (very low density lipoproteins, VLDL) 410
 lubrikace 533
 lutein 521
 lymfa 388
 lymfatický orgán 166
 lymfocyt 163, 170, 388
 – aktivovaný 171
 – B 163, 170, 171, 173, 388
 – intraepiteliální 388
 – T 163, 171, 173–176, 388
 – – supresorový 177
 – – vývoj 536
 – T_C 175
 – T_H 175
 lyzosom 24, 167
 lýza 173
- M**
- M-linie 92
 m. sphincter ani internus 380
 – – Oddi 379

- macula adhaerens 29
- densa 438, 451, 454
- magnezemie 481
- magnezium 544
- makrofág 163, 171
- makroglie 550
- makrosmát 610
- maltáza 347
- maltooligosacharida 347
- mapa Brodmannova 683
- mastocyt 162
- matrix endoplazmatická 23
- maximum transportní (Tm) 440
- maz kožní 411
- mechanismus aktivační 98
 - endocytotický 31
 - exocytotický 31
 - filtrační 323
 - Frankův-Starlingův 245, 248
 - heterometrický 245, 248
 - homeometrický 247
 - myogenní 199
 - regulační celkový 198
 - – místní 198
 - sekreční 323
- mechanorecepce 567
- mechanoreceptor 42, 233, 373, 567
 - plicní 311
- mediátor 65, 67, 105
 - intracelulární 108, 348
 - nízkomolekulární 68
- mediátor (transmitter) 65
 - zánětu 164
- megakaryocyt 138, 139
- měchýř močový 462, 463
- meióza 510
- mekonium (smolka) 531
- melanin 420
- melanocyt 420
- melanokortin 387
- melanosom 420
- melatonin 493, 680
- membrána alveolo-kapilární 298, 304
- membrána buněčná 27
 - – intracelulární 29
 - červených krvinek 122
 - destrukce 170
 - erytrocytu 122, 151
 - intracelulární 29
 - jaderná vnitřní 22
 - – zevní 22
 - neuroglie 552
 - plazmatická 27, 32, 42
- menarché 522
- menopauza 522
- menstruace 522
- mesangium 437
- met-enkefalin 382
- metabolismus 527, 733
 - bazální 405, 482
 - erytrocytů 124
 - železa 132
- metamorfóza viskózní 141
- metarhodopsin II 589
- metarteriola 256
- methemoglobinemie 316
- methionin 413
- metoda heliová diluční 298
- mezimozek 683
- MFS 162
- Mg²⁺ 95, 98
- micela 356, 362
- mícha 656
 - prodloužená 312, 620
- mikce 463
- mikrofilament 42
- mikroglie (Hortegova glie) 63, 550
- mikroprostředí hematopoetické 120
- mikrosmát 610
- mikrotubulus 138
- mineralokortikoid 497
- minerály 398

- minimalizace odchylky 712, 718, 728
minimum separabile 584
mióza 586
MIS 511
mitochondrie 25, 26, 107
mitóza 22, 26
mlčení 708
mléko mateřské 529
mlezivo 528
moč definitivní 448
– primární 436
– vřetenko 462
močovina 415, 444
modalita 557
model neuronů 729
– tekuté mozaiky 27
mok mozkomíšní 546, 548, 550
molekula adhezní 151, 159, 165
– neutrální 543
– protilátková 171, 173
monocyt 158
monojodtyrozin 499
monosacharida 347
most Varolův 620
motilin 334, 381
motilita tenkého střeva 343
– žaludku 330, 334, 379
motivace 693, 695
– alimentární 385
– potravní 385
motoneuron 104
– gama 617
motorika cílená (vývoj) 613, 629, 645
– opěrná 613, 627, 645
– – vývoj 628
– reflexní 613
mozeček 581, 627, 634, 635, 638, 644
mozek 199
– střední 621
mRNA 21
mucin 323, 340, 347
mydriáza 587
myoepitel 91
myokard 184, 227, 243
– pracovní 216, 228
myoklonie 632
myopie (krátkozrakost) 586
myozin 95, 100, 106, 158
– II 92
myšlení 707
- N**
n. glossopharyngeus 313
n. vagu 311
Na⁺-K⁺-ATPáza 443, 446
Na⁺-K⁺ pumpa 544
NADH₂ oxidáza 49
napětí povrchové 300
– – plic 303
napodobování 699
nárazník 116
nárazníková soustava 465
následný výboj (afterdischarge) 564
nasycení funkční kapacity 721
natremie 480
natriuréza 455
nauzea 316, 335
Ne-newtonská kapalina 195
nebulin 93
nefron juxtamedulární 433, 441
– mediární 433
– superficiální 433
nekróza 53
nelinearita 723
nemoc kesonová 318
– výšková 316
neoendorfin
– α 382
– β 382
neokortex 638, 657, 682
nerv hlavový 624
– periferní 82

- nervstvo vegetativní 649
nestabilita 714, 717, 721
neurit (axon) 61
neuroglie 62, 550, 553
neurohypofýza 483, 493, 544
neuromodulátor 70
neuron 59, 577, 583
– expirační 311
– inspirační 311
neuropeptid 105
– Y 382
neurotenzin 348, 381
neurotransmitter 348, 374
neurověda výpočtová 728
neutralizace 173
neutrofilie 161
neutrofil 161
– marginující 161
nexy 91
NH₄⁺ 443
nidace 524
NK-buňky 168
NO 143, 331, 382, 451, 476, 482, 492, 514
– syntetáza 451
nodium 551
nomogram Siggaardův-Andersenův 467
noradrenalin 69, 205, 208, 231, 249, 312, 482, 503, 650, 655
novorozenec 531
nucení na moč 463
nucleolus viz též jádérko 22
nucleus ruber 638
nucleus viz též jádro 21
nystagmus 598, 624, 638
– vestibulární 607, 608
- O**
obal jaderný 21
oběh krevní fetální 530
– lymfatický 188
– plicní 182
– portální 383
– systémový 182
obezita 402
objem dechový (V_T) 297
– rezervní expirační (ERV) 298
– – inspirační (IRV) 298
– krve 111, 189
– – centrální 266
– minimální 302
– plazmy 111
– plic dynamický 299
– – statický 297
– reziduální (RV) 298
– tepový 215, 240
oblast asociační 686, 705
– efektorová výkonná 686
– frontoparietální 687
– frontotemporální 687
– chemosenzitivní 312
– motorická doplňková 643
– – primární 640
– – sekundární 642
– mozkové kůry prefrontální 686
– – – temporální 687
– parietookcipitální 687
– parietotemporální 687
– prefrontální 686
– projekční sensorická 686
– somatosenzorická korová 583
– temporální 686
– zraková asociační 593
obvod regulační 711
– – čidlem 715
odchylka regulační 715, 718
odpor dýchacích cest 303
– periferní 189, 191
– plic 303
odpověď imunitní 173
– spojitá stupňovitá 75
okluze 88

oko 584
 – zpětné stáčení 608
 okruh neuronální 683
 – Papežův 582
 oligemie 316
 oligodendrocyty 62
 oligodendroglie 62, 550, 551
 oligopnoe 305
 oligosacharid 353
 oligurie 445
 ontogeneze erythropoezy 131
 oogeneze 515
 oogonie 515
 opiát endogenní 382
 oplodnění 523
 opsoniny 167
 opsonizace 167, 170
 optimum bílkovinové 396
 orexin 387
 orgán cirkumventrikulární 544
 – Cortiho 600
 – jednoduché 556
 – lymfatický 166
 – smyslový 556, 557
 organela buněčná 21
 organizace cirkadiánní 662
 – somatotopická 640
 orgasmus 514, 523, 533
 ortopnoe 305
 oscilace 714, 716, 723
 – dechové amplitudy 719
 oscilátor biologický 664
 osmolalita plazmy 111
 osmoreceptor 453
 osteoblast 523
 osteoklast 523
 osteomalacie 486
 osteoresorpce 523
 ostrost zraková 584, 587
 ostrůvky Langerhansovy 487
 ovarium 519

ovum 516
 oxid dusnatý *viz též* NO 143, 151, 201,
 382, 451
 – uhličitý 304, 525
 oxyhemoglobin 126
 oxytocin 483, 527
 – účinek uterokinetický 483
 ozva druhá 278
 – první 278
 – třetí 278

P

pacemaker 371, 664
 PAF (Platelet-Activating Factor) 141, 166
 PAH 439
 paměť 689, 693, 700, 701
 – dějová (epizodická) 702
 – deklarativní 702
 – dlouhodobá 701, 703
 – imunologická 173
 – krátkodobá 689, 700, 703
 – motorická 702
 – nedeklarativní (procedurální) 702
 – rozpoznávací 702
 – sémantická 702
 – senzorická 703
 – střednědobá 701, 703
 pankreozymín 376
 parametr V/V relace 727
 parasimpatikus 229, 230, 249, 250, 345,
 346, 373
 parathormon 376, 447, 455, 481, 484, 486,
 523
 parosmie 610
 patch clamp 668
 PDGF (Platelet-Derived Growth Factor)
 138, 166
 pektin 150
 penízkovatění erytrocytů 137
 pentagastrin 348
 pepsin 340

- peptid 349
- atriální natriuretický 210
 - atriový natriuretický (ANP) 480, 491
 - neuroaktivní 68
 - opioidní 503
 - vazoaktivní intestinální 380
 - YY 382
- peptidáza 347
- perforiny 168
- perfuze 305
- perikard 184
- peristaltika 343, 372
- peristola žaludeční 331
- perspiratio insensibilis 419
- pevnost svalů 99
- PGE₂ 454
- pH 465
- extracelulární tekutiny 467
 - krve 116
 - mozkomíšního moku 549
- pia mater 546
- pigment zrakový 587, 595
- pinocytóza 31, 541
- PIP₂ 41
- placenta 525
- funkce 525
- plak Peyerův 360, 388
- plasticita 535
- nervového systému 693
- plastičnost 108
- plášť membrány 28
- plató 218, 219
- plazma 111
- objem 111
 - osmolalita 111
- plazmin 150
- plazminogen 150
- plexus chorioideus 542, 544
- myenterický 328, 380
 - myentericus 374, 375
 - submucosus 374, 375
- plíce, elasticita 303
- poddajnost 304
 - retrakční síla 303
- plocha difuzní 305
- filtrační 438
- ploténka nervosvalová 70, 71, 96
- plyny dýchací, transport 306
- střevní 369
- pneumocyty typu II 304
- pneumotorax 299
- pocit nasycení 387
- nucení na moč 463
- počitek 557
- poddajnost plicní 304
- tepen 255
- podnět (stimulus) adekvátní 75, 557
- diskriminace 698
 - generalizace 698
 - neadekvátní 557
 - poruchový 719
 - vplížený 75
- podocyt 437
- podráždění 75
- pohlčení (ingesce) 168
- pohnutka 695
- pohyb 91, 581
- améboidní 158
 - cílově zaměřený 712
 - interdigestivní 344
 - končetin 604
 - kývavý 344
 - látek v ledvinách 446
 - mísící 344
 - očních bulbů 678
 - oka 598, 604
 - – disjungovaný (vergence) 598
 - – konjugovaný (verze) 598
 - – – pomalý sledovací 598
 - – – sakadický (trhavý) 598, 607
 - peristaltický 106, 343
 - provedení 581

- příprava 581
- segmentační 344
- tlustého střeva 365
- úmyslný 644
- pohyblivost leukocytů 158
- pochod regulační 717
- pochva Henleova 82
 - myelinová 61, 551
 - Schwannova 82
- pokus Müllerův 300
 - Valsalvův 300
- polarizace buňky 217
- pole hyperpolarizačně-depolarizační 610
 - receptivní 566, 591
 - – depolarizační 605, 606, 610
 - – hyperpolarizační 605, 606, 610
 - – korových neuronů 592
- poloha expirační klidová 300
 - rovnovážná 302
- polycytemie 317
- polykání 327
- polypeptid pankreatický 381, 487
- polypnoe 305
- polyribosomy 23
- polysacharid 353
- polyurie 445
- pór jaderný 22
- porod 527
- posilování negativní 697
 - pozitivní 697
- posun chloridový 310
- posuv filament 95
- pot 419, 427
- potápění 317
- potenciace dlouhodobá 88
 - postextrasystolická 248
 - posttetanická 88
- potenciál akční 72, 77, 78, 91, 96, 97, 104, 106, 107
 - endokochleární 602
 - evokovaný 670
 - excitační postsynaptický (EPSP) 67
 - hrotový (spike) 76–78
 - hyperpolarizační fotoreceptorový 589
 - inhibiční postsynaptický (IPSP) 67
 - klidový 77, 602
 - – membránový 32
 - membránový 77
 - negativní následný 77
 - neuroglie klidový membránový 553
 - ploténkový 72
 - – miniaturní 72
 - pozitivní následný 78
 - receptorový (RP) 560
 - – budivý depolarizační 601
 - – hyperpolarizační 601
 - stejnosměrný 667
 - vzruchotvorný 561
- pouzdro Bowmanovo 437
- povrch kůže 417
- pozornost 708
 - bdělá 676
- práce dechová 311
 - negativní 102
 - svalová 103
- práh 75
 - absolutní 584
 - apnoický 312
 - relativní 557
 - senzorický 557
- pravidlo Du Bois-Reymondovo 75
 - Landsteinerovo 152
 - Weberovo 557
- precipitace 173
- predikce 729
- prekalikrein 145, 146
- protein periferní 27
- prezentace antigenu 163, 171
- princip Fickův 214, 215
 - hierarchie 682
 - motility GIT 369
- proakcelerin 144

- proces algoritmický 712
 - dynamický 712
 - transdukční 556, 588, 589, 609, 610
 - učení 687
 - výpočtový 728
- proerytroblast 128, 491
- profesionální fagocyty 162, 163
- profosfolipáza 350, 352
- progenitor 119
- progesteron 249, 376, 519–521, 524, 526
- program genetický 694
- projekce bodová 580
 - talamokortikální 608
- prokarboxypeptidáza 350
- proklesnění 698
- prokonvertin 144
- prolaktin 494, 495, 528
- prolaktin inhibující hormon 494
- proopiomelanokortin (POMC) 496
- propojení excitace 97
 - – a kontrakce 105
 - kontralce 97
- proprioreceptor 315
- propulze 331
- prostacyklin (PGI₂) 143, 148, 151, 397, 455
- prostaglandin 348, 397, 411, 455, 522, 527
 - E₂ 249
- prostor celkový – funkční (fyziologický) 298
 - extracelulární 553
 - mrtvý 297
 - – anatomický dýchací 298
 - – dýchací 298
 - subarachnoideální 546, 547
 - subdurální 546
 - Virchowův-Robinův 546
- prostor CNS extracelulární 550
- prostorovost 557
- prostředí CNS vnitřní 111, 540
- prostup iontovými kanály 30
- proteáza 340, 352
- protein 396, 609
 - C 92, 145, 149
 - G 476
 - regulační 107
 - S 149
 - tepelného šok 477
 - vláknitý 55
- proteinemie 481
- proteinkináza A 38
 - C 108, 512
 - Ca²⁺ 512
- protein integrální 27
 - periferní 27
- proteoglykan 55
- proteosyntéza 406, 495
- protilátky 152, 171
 - anti-D 154
 - přirozené 152
- proton 465
- protrombin 143
- proud elektrický místní 81
- proudění
 - laminární 303
 - turbulentní 303
- proudění krve laminární 194
 - – turbulentní 194
- proužek anizotropní 93
 - izotropní 93
 - izotropní (I) 92
- průběhu senzibilizace 573
- pruhování příčné 93
- průjem 368
- průtok krve 267, 268, 270
 - – GIT 382
 - – ledvinami 435, 450
 - – v peritubulárním řečišti 451
 - plazmy ledvinami 435
- pružník 187, 253
- prvek stopový 398
- přejídání 385

přenašeč 67
 přenos humorální 556
 – informace 712, 715, 728
 – nervový 556
 příjem potravy 384
 – – plánovaný 386
 přívod jodu 499
 pseudopodie 158, 168
 pufr fosfátový 467
 – hydrogenkarbonátový 467
 pulz tlakový 252
 pumpa Ca^{2+} 98
 – Na^+ - K^+ 30
 – protonová 24, 457
 – pylorická 332
 Purkyně, J. E. 706, 735
 Purkyňova vlákna viz vlákno
 působení autokrinní 166
 pyridoxin 136
 pyrogen endogenní 430

R

rachitis 486
 radiace 426
 radikál kyslíkový 318
 raménko Tawarovo 228
 – vzestupné 443
 Ranvierův zářez viz zářez
 reabsorpce 258
 reakce akrosomu 524
 – alergická 162
 – antigenní 151
 – imunitní 151
 – moči 449
 – poplachová 504
 – tonická 579
 – vznícení 573
 – zornicová nepřímá 586
 – – přímá 586
 reaktivita fyziologická 56
 receptor 74
 – acetylcholinový 96
 – adrenergní 231
 – α_1 208
 – AMPA 50, 580
 – aniontový 46
 – β_1 208
 – β_2 208
 – buněčný 475
 – buňky 555
 – – B 172
 – – T 174
 – cytoplazmatický 44
 – čichový 689
 – dihydropyridinové napětově řízený 98
 – GABA_A 47, 50
 – GABA_B 50
 – glycinový 47
 – chladový 569
 – inzulinový 48
 – kainátový 47
 – kationtový 46
 – kožní 311
 – lymfocytu T 174
 – membránový 44, 46
 – metabotropní 50
 – muskarinový 50
 – N-metyl D-aspartátové (NMDA) 47
 – nikotinový 50, 380
 – – acetylcholinový 46
 – NMDA 50, 580
 – pro acetylcholin 655
 – – atriový natriuretický faktor 48, 50
 – – excitační aminokyseliny 47
 – – hormony štítné žlázy 46
 – – retinoidy 46
 – předsíňový 206
 – ryanidový 98
 – s guanylátcyklázovou aktivitou 48
 – s tyrozinkinázovou aktivitou 48
 – s vlastní enzymatickou aktivitou 46, 48

- smyslový 691
- součást iontového kanálu 46
- spřažený sG proteiny 46
- steroidních hormonů 45
- stimulační 40
- tepelný 569
- vzruchová aktivita 559
- recirkulace lymfocytů 163, 164
- močoviny 444
- reflex 73
- akustický 600
- autonomní 74
- Bainbridgeův 232, 233
- baroreceptorový 206, 231
- centrální, míšní 74
- centrální a mozkové 74
- dýchací obranný 315
- enterogastrický 345, 376
- extenzorový 616
- exteroceptivní 74, 616
- extracentrální axonový 74
- extracentrální gangliový 74
- flexorový 616
- Galantův 628
- gastro-ileální 345
- gastrokolický 376
- Heringův-Breuerův inflační 311
- ileogastrický 345
- interoreceptivní 74
- intestino-intestinální 345
- kolonoileální 376
- Kratschmerův apnoický 315
- labyrintový 608
- – vzpřimovací 628
- mikční 463
- míšní 614
- – vyšetřování 619
- místní 375
- myenterický 345, 373, 375
- napínací 614
- nepodmíněný 74, 693, 694, 699
- obranný 616
- peristaltický 345, 375
- podmíněné 74
- – instrumentální 698
- – Pavlovův (klasický) 698
- polykací 327
- postojový 623
- posturální 645
- proprioreceptivní 74, 614
- somatický 74
- statokinetický 608
- vegetativní 654
- vestibulo-okulární 607, 608
- vzpřimovací 624, 645
- zkřížený extenzorový 617
- refrakterita 221
- regenerace neuronů CNS 536
- Wallerova (2. Wallerův zákon) 84
- regulace 711, 712, 728
- acidobazické rovnováhy 470
- – – ledvinami 471
- aktivní 723
- endokrinní 384
- enzymatická 201
- extrakardiální 248
- fyziologická 711, 717
- chybou 717
- krevního tlaku 461
- na konstantní hodnotu 715
- objemu ECT 456
- $p_a\text{CO}_2$ 724
- parakrinní 384
- pasivní 723
- pH ECT 457
- počtu erytrocytů 724
- s chybou 721
- teploty těla 716, 718
- uzdou 725
- vlečná 715, 727
- regulace dýchání 310
- regulátor 721, 728

- derivační 560, 721
 - diferenciální 560
 - integrační 722
 - proporcionálně diferenciální 560
 - proporcionální 560, 721
 - sdružený 722
 - rejekce 175
 - relace V/V 713, 715
 - relaxace 91, 331
 - izovolumická 239
 - relaxin 528
 - renin 454
 - renin-angiotenzin 454
 - renin-angiotenzin-aldosteron (RAA) 491
 - reologie 190
 - repolarizace 77–80, 216–219
 - RES 162
 - resorpce 439, 440
 - respiratory burst 168
 - distress syndrom 304
 - retikula sarkoplazmatická 95, 98, 107
 - retikulocyt 128, 131, 155
 - retikulocytóza 155
 - retikulum 521
 - endoplazmatické agranulární 23
 - – granulární 23
 - sarkoplazmatické 106
 - Reynoldsovo číslo 194
 - rezerva organismu funkční 711
 - rhodopsin 587, 589
 - riboflavin 136
 - ribonukleáza 350
 - ribosom 23
 - rigidita decerebrační 623
 - rigor mortis 95
 - RNA 21
 - mRNA 21
 - rRNA 21
 - rohovka 318
 - rolling 165
 - rovnice Hendersonova-Hasselbalchova 466
 - rovnováha acidobazická 117, 469
 - fluido-koagulační 148
 - Gibbsova-Donnanova 32
 - rozhraní 665
 - rozmnožování 509
 - roztlačnost hladkého svalstva 108
 - růst fetální 530
 - rytmicita 227
 - rytmogeneze dýchání centrální 311
 - rytmus 223
 - aktivit 671
 - alfa 673, 674
 - bazální elektrický (BER) 331, 370
 - beta 673, 674
 - cirkadiánní 661
 - dechový 311
 - delta 673, 674
 - gama 673, 674
 - infradiánní 661
 - theta 673, 674
 - ultradiánní 661
- Ř**
- řeč 707
 - dětská 707
 - lidská 706
 - vývoj 708
 - zvířat 706
 - řečiště plicní 306
 - řetězec esenciální 92
 - regulační lehký 92
 - říje 695
 - řízení činnosti svalu 104
 - GIT endokrinní 376
 - hybnosti 612
 - kontrakce hladkého svalu 108
 - regulačních systémů 727
 - renální cirkulace 450
 - tubulárních procesů 453

- S**
sacharáza 347, 353
sacharóza 347, 358
salva vzruch (bursting activity) 78
sarkolema 92
sarkomera 92, 95, 100, 107
sarkoplazma 92
sarkosom 92
SCANT (Senescent Cell Antigen) 130
sedimentace erytrocytů 137
– rychlost 137
segment iniciální 61
– spojovací 441
sekrece 439, 440
– autokrinní 475
– do lumen 348
– endokrinní 475
– HCl 379
– pankreatická 379
– parakrinní 475
sekretin 350, 356, 376, 377, 379
sekvestrace 155
selhání respirační 315
senzibilita 555
senzibilizace 572
senzitivizace 696
senzomotorika 614
septum 695
serotonin 69, 141, 348, 493, 544, 680
sérum krevní 148
sfinkter prekapilární 187
SHBG 475, 514, 519
schopnost regulační 717
síla elastická 99
– maximální 100
– – kontrakce 100
– pasivní elastická 100
– stahu 100
– Starlingova 259
– svalu maximální 100, 104
síla plic retrakční 300, 303
– stahu svalů 104
sítnice 591
síť kapilární 256
sítnice 587, 588
skimming efekt 436
sklovina zubní 327
skupina krevní 151
sladko 610
slano 610
slepota chuťová 611
slezina 131, 155, 156, 166
sliny 323, 324
sliznice GIT 333
sloupec kódující orientaci podnětu 592
– okulární dominance 592
sloupečky (cortical columns) 683
složka pozdní 670
– primární 670
sluch 598
slyšení binaurální 604
smolka 531
smyčka proudová 81
smysl 732
sodík viz též Na^+ 480, 549
somatomedin 408, 414, 491
somatostatin (SS) 338, 379, 414, 487, 489, 495
somatotropin inhibující hormon 494
– stimuluující hormon 494
soubuní funkční 104
soust (bolus) 322
soustava nárazníková 465
– nervová centrální (CNS) 535
– regulovaná 715
spánek 312, 676, 709
spektrin 122
spermatogeneze 511
spermie 509
spermiogeneze 511
spike 778
spirometr 298

- spojení pohlavní 514, 523
spotřeba kyslíku 297
srážení krve 143
srážlivost 520
srdce 491
– index 215
stabilita 718
– systému 718
stabilita krve suspenzní 137
stadium hybnosti dromokinetické 645
stah izometrický 95, 101
– izotonický 101
– peristaltický 344
– tetanický 101, 108
Starlingova síla *viz* síla
Starlingův zákon *viz* zákon
stárnutí 659, 731
start pohybu 648
stav aktivovaný 36
– CNS funkční 665
– inaktivovaný 36
– klidový 35, 37
– systému 713
– ustálený 713, 718
sterkobilin 130
sterkobilinogen 130
STH 512
stimulátor 337
stimulus 74
stolice (faeces) 321, 367, 368
stopa paměťová 535
stratifikace osmotická 440
stres 504
stresor 504
stroma hematopoetické 120
struktura systému 715
střevo tenké 342, 343, 345, 347, 353, 358,
359, 360
– tlusté 365, 367
substance P 324, 348, 365, 380
substantia gelatinosa 382
sui generis 335
sumace 86
– časová 86
– prostorová 86
superpozice 101
surfaktant 304
suspenzní stabilita krve 115
sval hladký 107
– – jednotkový 104
– inspirační 300
– kosterní 102
– pomalý 100
– příčně pruhovaný 91
– rychlý 100
– vícejednotkový hladký 105
svalovina hladká 91, 104
– funkční rozdělení 372
– kosterní 91, 92
svalstvo 91
– kosterní 732
svazek Hisův 228
svěrač esofageální dolní 327
– esofageální horní 327
– Henleův 462
– ileocekální 347
– jícnový 328
svod končetinový 280
sympatikus 205, 229, 230, 231, 249, 250,
345, 346, 349, 373
symport 30
synapse 59, 64
– chemická 65
– elektrická 70
– excitační 67
– inhibiční 67
– smíšená 70
syncytium 104
syndrom Brownův-Séquardův 578, 620,
621
– neocerebelární 638
– paleocerebelární 638

- Parkinsonův 632
 - systém AB0(H) 152
 - abstraktní 713
 - analgezie, endogenní 573, 578
 - antigenní 151
 - asociační motorický 686
 - – sensorický 686
 - autonomní nervový 105
 - cirkadiánní 662, 664
 - denzní tubulární 139
 - druhý zrakový 583, 592
 - dřevňový multiplikační 443
 - dynamický 711, 713
 - – stabilní 716
 - endokrinní 734
 - extrakortikospinální 644
 - gama 644, 727
 - gastrointestinální 531, 733
 - GIT imunitní 387
 - hydrogenkarbonátový 466
 - imunitní 157, 342, 657
 - kallikrein-kinin 451
 - kardiovaskulární 732
 - kortikospinální 644
 - limbický 385, 683, 687, 688, 690
 - lineární 714
 - lymfatický 261
 - mimopyramidový 644
 - mononukleární fagocytámí 155, 162
 - motorický 613
 - – asociační 643
 - multiplikační 442
 - – dřevňový 443
 - nárazníkový 116
 - nelineární 714
 - nervový 731
 - – střevní 656
 - nestabilní 719
 - oběhový 315
 - otevřený 729
 - převodní 216
 - projekční magno- a parvocelulární 592
 - – parvocelulární 592
 - pyramidový 644
 - reálný 713
 - regulační 711, 715, 716, 717, 718, 723
 - – antagonistický 725
 - – s pamětí 729
 - renin-angiotenzin 209
 - renin-angiotenzin II 451
 - reprodukční ženy 515
 - respirační 732
 - Rh 153, 154
 - sympatoadrenální (SAS) 502
 - teorie 711
 - transportní celulózní 29
 - vestibulární 604
 - systola 184, 239, 240
 - ejekční fáze 240
 - izovolumické kontrakce 240
 - kalichů 462
 - předsíní 241
 - síní 241
- Š**
- šeroslepost 591
 - šíře akomodační 586
 - šíření bez dekrementu 77
 - škrob 396
 - škytavka 315
 - šok míšňí 620
 - šťáva pankreatická 349, 350, 351, 352
 - střevní 347, 348
 - šťěrbina hlasivková 315
 - interpleurální 300
- T**
- T-buňky pomocné viz též buňka 176
 - T-lymfocyt viz též lymfocyt 163, 170, 173
 - cytotoxický 174
 - pomocný 175
 - T-systém 96, 97, 98

- tachykinin 380
tachypnoe 305
taktika pohybu 647
talamus 579, 609, 634, 683, 691
– motorický 581
tanycyt 544
Tawarovo raménko 228
TBG 475
TBPA 475
tekutina cerebrospinální 546
– extracelulární 57
– intracelulární 57
– tělní 56, 57
těhotenství 523, 527
tělísko aortální 312
– apoptotické 54
– bazální 26
– denzní 107
– Golgiho šlachové 574, 575
– karotické 312
– příštítné 484
– šlachové 616
– Vaterovo-Paciniho 567
telodendrie 61
tenze aktivní 91
teorie glukostatická 386
– informace 715
– molekulárních generátorů síly 95
– posuvu filament 95
– reflexní Pavlovova 699
– řízení bolesti vrátková 574
– termostatická 386
tepénka 187
teplota počáteční 103
– spalné 405
– – výrazně 405
– výměna 418
– zkracovací 103
– zotavovací 103
teplota těla 423, 718
terapie hyperbarická 319
termorecepce 568, 569
termoreceptor 427, 428
– kůže 568
termoregulace 418, 423, 428, 725, 733
testes 509, 513
testosteron 499, 511–514, 529
tetanie hypokalcemická 484
tetanus hladký 101
– vlnitý 101
tetradotoxin 106
thymus 166
tight junctions 29, 70, 541
titin 93, 94, 99
tkáň lymfatická 166
tlak akustický 598
– alveolární 303
– barometrický 296
– centrální žilní 262
– diastolický 241, 242, 254
– hydrostatický 260
– interpleurální 300, 302
– intratorakální 302
– krevní 266, 482
– – arteriální 203
– likvorový 550
– negativní 302
– nitrokomorový 240
– onkotický 115, 260
– parciální 295, 296
– – kyslíku 305
– – oxidu uhličitého 305
– pleurální 301
– plicní 301
– plnicí 189
– pozitivní 302
– pulzový 254
– střední 254
– – hydrostatický 383
– systolický 254, 255
tlumič 102
TN II 611

- TNF- α 166
- tok protiproudový 442
- tolerance imunologická 177
- tonus hladkého svalstva 105
 - klidový 103
 - reflexní 103, 104, 622
 - svalový 104
 - vegetativního nervstva 654
- toxicita kyslíku 318
 - oxidu uhličitého 318
- tractus corticobulbaris 639
 - corticonuclearis 640
 - corticospinalis 639
 - spinomesencephalicus 578
 - spinothalamicus 577
- trakt gastrointestinální 321
- transferin 129, 133, 134, 135, 136
- transformace informací 729
 - signálů 728
 - V/V 714
- transkobalamin 135
- transmitter 65, 67
- transplantát 175
- transpolarizace 77
- transport 446
 - aktivní 543, 554
 - – primární 30
 - – sekundární 30
 - celulární 29
 - dýchacích plynů 306
 - krví CO₂ 295, 309
 - – O₂ 295, 306
 - maximum (T_m) 440
 - paracelulární 29
 - primární (aktivní) 406
 - přes membránu 30
 - spřažený 30
 - transcelulární 29
 - transmembránový 29
- trávení 321, 341, 358, 361
 - cukrů 358
 - proteinů 359
 - tuků 359
 - základních živin 358
- trávenina viz též chymus 321, 343
- trhnutí nárazové 103
 - svalové 100
- triáda 97
- trijodtyronin 481, 482, 500, 501
- tRNA 21
- trojúhelník Einthovenův 280
- trombin 141, 145, 147, 148, 150
- trombocyt 139, 155
- tromboplastin 144, 147
- trombopoetin 140
- trombospondin 139, 141
- tromboxan A₂ (TxA₂) 141
- trombus destičkový (bílý) 141
- tropomyozin 93, 107
- troponin 93, 97
 - C 107
- trubice močová 463
- trypsin 350, 352
- trypsinogen 352
- třes 632
- TSH 527
- tubulus ledvinový 438–441
 - longitudinální 97, 98
 - proximální 440
 - transverzální 97
- tuk hnědý 409, 425
 - neutrální 409
 - strukturální 411
- tunica externa 184
 - interna 186
 - media 185
- tvar oka 584
- tyreoglobulin 499
- tyreotropin stimulační hormon 494
- tyroxin 408, 414, 481, 482, 500, 501, 512

U

učení 538, 689, 696, 703
 – asociativní 697
 – neasociativní 696
 – vhladem 699
 účinek antioxidační 399
 – kumulativní 716
 – PRL, stimulace laktace 496
 – STH, stimulace růstu 495
 ucho střední 600
 – vnitřní 600
 úloha trofická 536
 ultrafiltrace krevní plazmy 437
 únava 103
 únavnost 88
 úpal 429
 urobilin 130
 urobilinogen 130
 urochrom 449
 útlum sestupný, descendentní 566
 útvar postsynaptický 66
 – presynaptický 65
 oxid uhelnatý 309
 uzel atrioventrikulární 228
 – AV 230
 – SA 230
 – sinoatriální 227
 uzlina mízní 166

V

v. portae 383, 384
 váček exocytóza 105
 – synaptický 105
 vajíčko 509
 vápník 481, 549
 varikozita 105
 vas afferens 436, 437, 454
 – recta 433, 445
 – vasorum 184
 vazba dopředná 726
 – parametrická zpětná 726, 727
 – patologická zpětná 721
 – zpětná 478, 712, 715
 – – kladná 715, 716, 717, 719, 721
 – – nepřímá 723
 – – přímá 723
 – – záporná 715, 718
 vazodilatace 185, 426
 vazokonstrikce 140, 185, 381, 426
 vazopresin 348, 453, 483
 vedení vzruchu 81
 – saltatorní 82
 vědomí 708
 vektorkardiografie 293
 vektorkardiogram 293
 veličina akční 715
 – poruchová 716
 – regulovaná 712, 715, 728
 ventilace plic 295
 – – minutová (VE) 299
 – – – maximální (MMV) 299
 venula 187, 256
 vergence 598
 větev 44
 vezikula transportní 23, 31
 vidění barev 595
 – – dichromatické 595
 – – trichromatické 595
 – dvojité 597
 – fotopické 590
 – jednoduché 596
 – jednotné binokulární 596
 – prostorové stereoskopické 597
 – skotopické 590
 vigilance 676, 709
 vigilita 676, 692, 709
 villikinin 344
 VIP (vazoaktivní intestinální polypeptid)
 331, 377
 viskozita krve 195

- vitamin 399
 - B₁₂ 135, 136
 - B₂ 136
 - B₆ 136
 - C 136
 - D 422
 - D₃ 422
 - K 145, 146, 149
 - vizus normální 584
 - vjem 557
 - vláknina 396
 - aferentní 568
 - asociační 686
 - myelinizované 82
 - nemyelinizované 82
 - nervové 576, 602
 - postgangliové 349
 - Purkyňovo 228
 - svalové 92
 - tenké aktinové 93
 - tonické 103
 - transkalosální 686
 - vlastnosti mechanické, kontrakce 100
 - elastické, plic 303
 - vliv poruchový 717
 - vlna peristaltická 328
 - – reflexní 375
 - postupující 601
 - pulzní 255
 - voda 340, 349, 350, 427
 - buněčná 57
 - celková tělní 57
 - tělesná 734
 - vřetenko močové 462
 - svalové 104, 574, 575, 614, 722, 727
 - – dýchací 311
 - vstřebávání 342
 - bílkovin 360
 - Ca²⁺ 364
 - cukrů 360
 - elektrolytů 363
 - Fe²⁺ 364
 - iontů 363
 - tuků 362
 - v kolon 368
 - vitaminů 364
 - vody 362
 - vstup 713
 - parametrický řídící 727
 - vtištění (imprinting) 700
 - výboj následný 670
 - výdej CO₂ 297
 - minutový 213, 214
 - – srdeční 305, 317
 - vypuzení (rejekce) transplantátu 175
 - výstup 713
 - výška tónu 598
 - vytváření paměťových stop 687
 - vývod žlučový 354
 - vývoj CNS 536
 - – postnatální 537
 - – prenatální 537
 - psychomotorický 538, 539
 - T-lymfocytů 174
 - výživa 733
 - vzduch alveolární 304
 - atmosférický 295
 - vzplanutí respirační (respiratory burst) 168
 - vzruch 59, 61, 64, 72–77, 80–84, 86–90
- W**
- windup 573
- Z**
- Z-disk 92
 - základka aktivační 35
 - inaktivační 35
 - zákon Starlingův 245–248
 - Weberův-Fechnerův 557, 558
 - zámek terčíkový 668
 - zamilovanost 533
 - zápoj 64

zářez Ranvierův (nodium) 61, 82, 551
 zástava krvácení 140
 zátěž tělesná 315
 zátka hemostatická 141
 – – definitivní 148
 záznam bipolární 671
 – unipolární 671
 zisk ve zpětné vazbě 718, 720
 zívání 315
 zkouška Moroova 628
 zkrat arteriovenózní 188, 256
 – Rapoportův-Lüberingův 124
 zlomek Weberův 558
 změna tonu 344
 zóna aktivní 65
 – Headova 577
 – Rexedova 578
 – tusigenní 315
 zonula adhaerens 29
 – occludens 28
 zornice 586
 zpětná vazba 479, 483, 484
 zpoždění 717
 zrak 584, 598
 zrychlování pohybu 104
 zvracení 335
 zvuk 599
 – kódování 602
 zygota 524

Ž

žaludek 330, 334, 341
 – proximální 331
 železo 364
 – funkční 132
 – hemové 132
 – metabolismus 132
 – příjem 135
 – transportní 132, 133
 – vstřebávání 134
 – zásobní 132, 134
 žírné buňky 162
 žízeň 456, 457
 žláza mléčná 530
 – – prsní 411
 – mucinózní 323
 – potní apokrinní 419
 – – ekrinní 419
 – seromucinózní 323
 – serózní 323
 – slinná 325
 – štítná 485
 – těla a fundu 330
 – tuboalveolární 349
 žláзка Brunnerova 347
 – mazová 419
 žluč 347, 354, 356, 415
 žlučník 354, 356, 357, 379
 žvýkání (masticatio) 322



VYBRANÉ PRŮMĚRNÉ HODNOTY LIDSKÉHO TĚLA

Přiměřená tělesná hmotnost	výška těla (cm) – 100
Hmotnost celkového tělesného tuku	13,5 kg
Počet buněk v lidském těle	okolo 75×10^{18}
Podíl vody ve stavbě lidské buňky	60 %
Počet genů v lidské buňce	10^3
Počet nervových buněk	okolo 44 miliard
Množství tkáňového moku	10 l
Plocha kožního povrchu	1,6 – 1,8 m ²
Počet vlasů	120 000 – 140 000
Rychlost růstu vlasů	0,3 – 0,45 mm/24 h
Počet kostí v těle	233
Hmotnost všech kostí	10 kg
Hmotnost veškerého vápníku v těle	1,5 kg
Počet svalů v těle	600
Hmotnost všech kosterních svalů	24 – 30 kg
Síla všech svalů v těle	250 000 N
Síla stisku ruky	500 N (ženy o 1/3 méně)
Hmotnost srdce	260 – 320 g
Množství krve přečerpané srdcem v klidu	7200 l/24 h
Počet kapilár v těle	40 miliard – povrch 1000 m ²
Počet plicních sklípků	300 – 400 milionů
Celková plocha plicních sklípků	55 – 80 m ²
Množství trávicích šťáv	okolo 7 l/24 h
Velikost vstřebávací plochy střeva	40 m ²
Hmotnost stolice	150 – 500 g
Velikost varlete	4 – 5 cm
Velikost spermie	50 – 60 μm
Množství ejakulátu	2 – 6 ml
Počet spermií v ejakulátu	40 – 250 milionů
Velikost vaječníku	3 – 5 cm
Velikost lidského vajíčka	80 – 150 μm
Počet zralých vajíček uvolněných k oplodnění	okolo 450
Trvání těhotenství	40 týdnů
Optická mohutnost oka	58 D
Pásmo vidění	380 – 760 nm
Pásmo slyšení	16 – 20 000 Hz
Rozsah lidského hlasu	6 oktáv



Grada Publishing, a.s.
 U Průhonu 22, 170 00 Praha 7
 tel.: +420 220 386 401, fax: +420 220 386 400
 e-mail: obchod@gradapublishing.cz
 www.grada.cz

ISBN 80-247-0512-5

MZK-UK Brno



2610334015

GRADA



Stanislav Trojan a kolektiv

LÉKAŘSKÁ FYZIOLOGIE

